



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Estudio bibliográfico sobre el efecto de la terapia de reemplazo de testosterona en el metabolismo

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

Autor: Pablo Mira Valero

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Juan Antonio Reig Maciá

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO.....	10
METODOLOGÍA.....	10
DESARROLLO	10
DIAGNÓSTICO	10
TRATAMIENTO.....	12
MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS.....	12
TERAPIA DE REEMPLAZO DE TESTOSTERONA.....	15
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA	30



ABREVIATURAS

- HHT: Hipotálamo-hipófisis-testicular.
- GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas.
- LH: Hormona luteinizante.
- FSH: Hormona folículo estimulante.
- HDL: Lipoproteína de alta densidad.
- LDL: Lipoproteína de baja densidad.
- TRT: Terapia de reemplazo de testosterona.
- SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales.
- ICAM: Molécula de adhesión intercelular.
- TNF: Factor de necrosis tumoral.
- IL: Interleucina.
- VCAM: molécula de citoadhesión vascular.
- AMS: Síntomas del hombre envejecido.
- DMT2: Diabetes mellitus tipo 2.
- Hba1c: Hemoglobina glicosilada.

RESUMEN

El hipogonadismo es una patología que se define por una incapacidad del eje hipotálamo-hipófisis-testicular, en la transducción de señales y como consecuencia, se produce una liberación anómala de las hormonas sexuales, como la testosterona, lo que se traduce en una disminución de la espermatogénesis.

Dicha patología puede ser congénita, si el paciente nace con ella o adquirida si surge en cualquier momento durante el transcurso de la vida por múltiples motivos. Además, dependiendo de la etiología de la enfermedad se puede distinguir entre hipogonadismo primario, si el origen de la enfermedad está en los testículos o, hipogonadismo secundario, si el origen es hipofisiario o hipotalámico.

Independientemente de la etiología, el resultado es un déficit en los niveles de testosterona sanguíneos, lo cual puede dar lugar, además de los problemas de índole sexual y de desarrollo, a una serie de desórdenes metabólicos que desembocarían en múltiples procesos como: hipertensión arterial, resistencia a la insulina, dislipemia, hipertrigliceridemia y obesidad. Todos estos procesos patológicos convergen en el denominado: síndrome metabólico.

El análisis de varios ensayos clínicos, realizado en el presente trabajo, permite sugerir que, al administrar testosterona de manera exógena a pacientes adultos con hipogonadismo adquirido, se produce un descenso en la resistencia a la insulina, aumentando por consiguiente la sensibilidad a esta hormona. Por otro lado, hay un descenso en los marcadores de la inflamación sistémica de bajo grado, una de las principales causas de la hipertensión arterial y causante también en menor medida, de la resistencia insulínica. Hay que añadir que se observa una reducción en los niveles de colesterol LDL y triglicéridos, que también son un factor de riesgo que retroalimenta el desarrollo de los otros procesos metabólicos. En cualquier caso, los resultados son interesantes pero, no son suficientemente claros, ya que no son unánimes y se sugiere que serán necesarios más ensayos para poder llegar a una conclusión definitiva.

INTRODUCCIÓN

La testosterona es una hormona, producida principalmente en los testículos y en menor medida en las glándulas suprarrenales, su producción está regulada (FIGURA 1: Esquema sobre el eje HHT, producción de hormonas y su regulación.) por el eje hipotálamo-hipófisis-testicular (HHT).

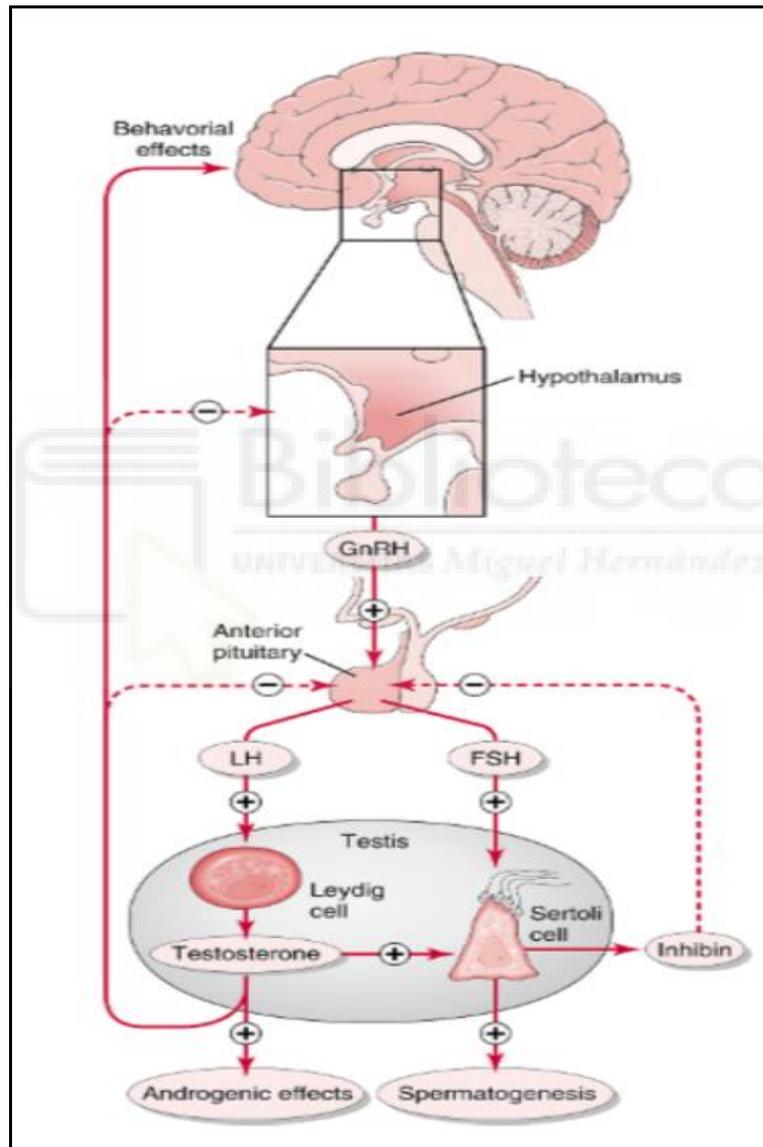


Figura 1. Esquema sobre el eje HHT, producción de hormonas y su regulación.

El primer paso para la liberación de testosterona se da a nivel hipotalámico, donde las neuronas situadas en el núcleo infundibular arqueado liberan la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Esta hormona a través del

sistema portal hipotálamo-hipofisiario alcanza la adenohipófisis estimulando la liberación de dos hormonas: la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

Ambas hormonas viajan a través del torrente sanguíneo para ejercer sus efectos en los testículos; sin embargo, a nivel celular actúan sobre distintas células. La LH actúa sobre las células de Leydig, las encargadas de la liberación de la testosterona, la cual es proporcional a la cantidad de LH que se une al receptor celular. La FSH en cambio actúa sobre las células de Sertoli, lo que provoca el crecimiento de estas y la liberación de ciertas sustancias espermatógenas. La testosterona también se une a estas células de Sertoli induciendo la espermatogénesis, por tanto; la espermatogénesis está regulada tanto por la testosterona como por la FSH.

La regulación de este eje se da mediante retroalimentación negativa. Es la misma testosterona la que una vez liberada, manda una señal de inhibición de la liberación de LH a nivel hipofisiario y de GnRH a nivel hipotalámico. Paralelamente, cuando la espermatogénesis es demasiado rápida, las células de Sertoli liberan una hormona, la inhibina, que inhibe la secreción de FSH a nivel hipofisiario.

Las funciones de la testosterona son múltiples y variadas, entre ellas destaca su función andrógena que es la que permite el desarrollo de los caracteres secundarios masculinos. Sin embargo, las funciones más relevantes para este trabajo son las relacionadas con el metabolismo, ya que, la testosterona incrementa la tasa de metabolismo basal, esto es debido probablemente a sus efectos anabólicos que provocan una mayor síntesis de proteínas y en especial, de enzimas, que fomentan la actividad celular.

Además, la testosterona aumenta la síntesis de eritropoyetina a nivel renal, estimulando la hematopoyesis. A nivel hepático estimula la síntesis proteica y produce una inducción enzimática que, como hemos comentado antes, producirá cambios en el metabolismo. Especialmente en el lipídico, aumentando las cantidades de colesterol HDL y reduciendo las de LDL, también se observa un beneficio a nivel del metabolismo glucídico,

especialmente en la mejoría de la resistencia a la insulina, entre otras funciones.

El hipogonadismo, es una patología que cursa con déficit de testosterona y una espermatogénesis reducida, como causas principales. Su etiología es variada y para definirla debemos diferenciar entre hipogonadismo adquirido y congénito. El hipogonadismo congénito afecta al paciente desde que nace, se suele manifestar durante el primer trimestre de vida y cursa con una incorrecta diferenciación sexual, genitales ambiguos o testículos no descendidos, además de no desarrollar los caracteres sexuales secundarios masculinos, que se adquieren durante la pubertad como la presencia de vello facial o corporal. El hipogonadismo adquirido, relacionado generalmente con la edad, es una patología que padecen pacientes cuyo eje HHT siempre ha funcionado correctamente, y en algún momento deja de hacerlo.

A su vez el hipogonadismo se puede diferenciar, independientemente de si es congénito o adquirido, en primario o secundario (TABLA 1).

Tipo de hipogonadismo	Causa del hipogonadismo	Patología
Primario	Testicular	Síndrome Klinefelter Orquitis Anorquia Tumor testicular
Secundario	Hipotalámica	Hipogonadismo hipogonadotrópico Síndrome de Kallmann
Secundario	Hipofisaria	Hipopituitarismo Tumor pituitario

TABLA 1.- Resumen de los distintos tipos de hipogonadismo.

El hipogonadismo primario se produce cuando el problema se presenta a nivel testicular; es decir, los testículos no responden correctamente a las hormonas

hipofisiarias, no hay producción de testosterona ni espermatogénesis. Las causas que pueden llegar a producirlo son variadas y entre ellas encontramos: síndrome de Klinefelter, hemocromatosis, tratamiento oncológico etc.

El hipogonadismo secundario; en cambio, es causado cuando el problema es a nivel hipotalámico-hipofisiario, no hay secreción de gonadotropinas, por tanto, los testículos no reciben la información para liberar testosterona, ni realizar la espermatogénesis. Las causas al igual que en el primario son diversas, desde cirugías a nivel cerebral, tumores hipofisiarios, obesidad o envejecimiento entre otras.

Vemos como, a pesar de la distinta etiología de la enfermedad, el resultado, como he comentado antes, siempre va a ser el mismo: déficit de testosterona y reducción de la espermatogénesis. Este déficit de testosterona va a traer multitud de problemas, entre los que se destaca en el presente trabajo, los metabólicos, ya que como se ha comentado es una hormona con multitud de funciones a nivel metabólico.

Por tanto, se podría afirmar teóricamente que el hipogonadismo o la deficiencia de testosterona, entre otras, es un potencial factor de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico, que es un conjunto de procesos de carácter metabólico y signos vitales que son factor de riesgo para sufrir algún tipo de accidente cardiovascular u otro tipo de enfermedad metabólica como la diabetes. Dentro de este síndrome se incluye: obesidad central, alto nivel de triglicéridos y colesterol del tipo LDL, bajo nivel de colesterol del tipo HDL, hipertensión arterial y resistencia insulínica. Padecer tres de estos procesos sería motivo de diagnóstico de síndrome metabólico. ⁽¹⁾

La terapia de reemplazo de testosterona consiste en la administración de testosterona de forma exógena, bien de manera intramuscular o transdérmica, con el objetivo de situar los niveles plasmáticos del paciente dentro del rango considerado normal para un adulto sano. Hay que considerar que la testosterona al igual que otras hormonas sexuales en sangre, irá unida en su mayoría a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG); por tanto, habrá que tener esto en cuenta a la hora de considerar el rango del valor normal en

sangre. Al medir testosterona total, se medirá tanto la unida a la SHBG como la libre.

El rango oscila, para la testosterona total de 300 a 1000 nmol/dl o 10 a 35 nmol/l y para la testosterona libre de 10 a 43 pg/mL.

Esta terapia, es la elegida por la comunidad científica para el tratamiento con hipogonadismo congénito, sin embargo; en pacientes con hipogonadismo adquirido, su uso está en entredicho como veremos más adelante.

En estos pacientes si el hipogonadismo se da en etapas tempranas, el uso de testosterona se va a utilizar en distintas fases, mimetizando las etapas en las cuales el cuerpo produciría testosterona, (FIGURA 2) ya que ésta actúa en los primeros meses de vida y posteriormente, se produce una inhibición del eje mediante mecanismos desconocidos, hasta la etapa de la pubertad que se vuelve a liberar, continuando esta liberación hasta que se produce lo conocido como andropausia ⁽¹⁾.

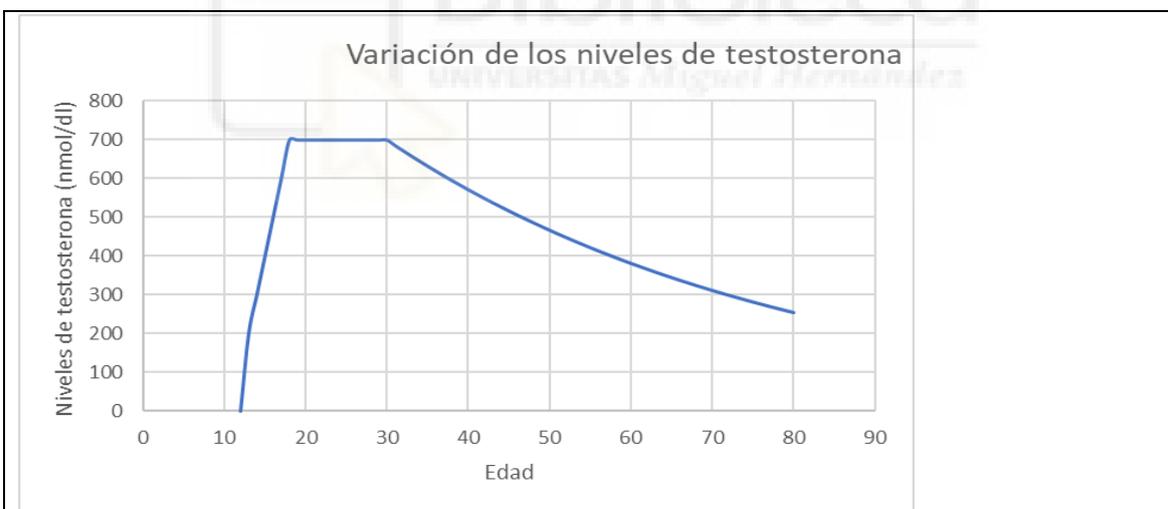


FIGURA 2: evolución aproximada de la producción de testosterona con la edad.

Las etapas de administración de testosterona en este caso de hipogonadismo congénito serían:

La primera fase, es cuando el neonato llega a los 9 meses y posee micropene y no se ha producido el descenso testicular todavía. Para provocar el desarrollo del pene y, sobre todo, el descenso testicular, existen dos opciones: la administración de pequeñas dosis de testosterona (5mg) que mimetizan el proceso fisiológico normal en un individuo sano e inducen el descenso testicular y el desarrollo del pene o la cirugía. Aquí cesaría el uso de testosterona tras conseguir ambos objetivos, hasta la pubertad que sería la segunda fase de uso.

La segunda fase, un adolescente de unos 14 años con un volumen testicular menor a 4 ml, precisa de administración de testosterona para inducir los caracteres sexuales secundarios masculinos; sin embargo, estas dosis no pueden ser muy altas y se suele usar un protocolo de dosis crecientes (iniciando sobre unos 50 mg) para ver la tolerabilidad y desarrollo, con una frecuencia de inyección de 3 veces cada 6 semanas.

La tercera fase, un adulto joven a final de su adolescencia o principio de adultez donde la pubertad o desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos no se ha dado. La administración de testosterona en este caso se realiza con la misma frecuencia anteriormente descrita, pero con una mayor dosis y esta administración perdura de por vida. ^(2,3)

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es analizar a través de distintos ensayos clínicos publicados, las posibilidades que ofrece la terapia de reemplazo de testosterona (TRT) como modulador de los distintos parámetros metabólicos relacionados con distintos síntomas, como hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia que desembocan en el denominado síndrome metabólico en pacientes adultos con hipogonadismo.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda por descriptores en distintas bases de datos, los descriptores utilizados han sido: metabolismo, terapia de reemplazo hormonal e hipogonadismo. Las bases donde se ha buscado la información han sido: Medline, scopus, web of science y Cochrane library. En las que lo permiten, se amplió la búsqueda y se aplicaron los siguientes filtros: humanos, machos y adultos.

DESARROLLO

DIAGNÓSTICO

Primero, hay que valorar el rango de testosterona, donde se considerará que los niveles de esta hormona son normales. Para la testosterona total irá de 300 a 1000 nmol/dl o 10 a 35 nmol/l en tomas realizadas entre las 7:00 y 10:00 am. Mientras que para testosterona libre van desde 10 a 43 pg/mL⁽¹⁾.

Por otro lado, el análisis de la concentración de testosterona total en sangre se realizará en dos o tres tomas distintas en ayunas. Una vez se confirma que la cantidad de testosterona es baja, unos 280–300 ng/dl (9.8–10.4 nmol/litro), se descartará estar sufriendo algún proceso patológico agudo o la toma de fármacos, como opioides o glucocorticoides y en caso de sospechar alguna anomalía de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), se realiza la toma pero buscando la cantidad de testosterona libre, ya que si la SHBG se encuentra elevada la cantidad de testosterona libre saldrá muy baja, debido a que la testosterona circula unida a esta proteína.

En general, para el diagnóstico del hipogonadismo independientemente del tipo, se van a considerar dos variables: Por un lado, se valorará la presencia de síntomas que indiquen una posible deficiencia de andrógenos, los más específicos son: la actividad y deseo sexual reducidos, disfunción eréctil, reducción de las erecciones espontáneas, retraso o desarrollo incompleto de las características sexuales secundarias masculinas, bajo volumen testicular, ginecomastia, poco pelo en el cuerpo, infertilidad, sofocos, pérdida de densidad ósea, aumento de la grasa corporal o disminución de la masa muscular

Por último, se recomienda realizar una medición tanto de la hormona luteinizante (LH), como de la hormona folículo estimulante (FSH) para determinar la etiología del problema ⁽⁴⁾.

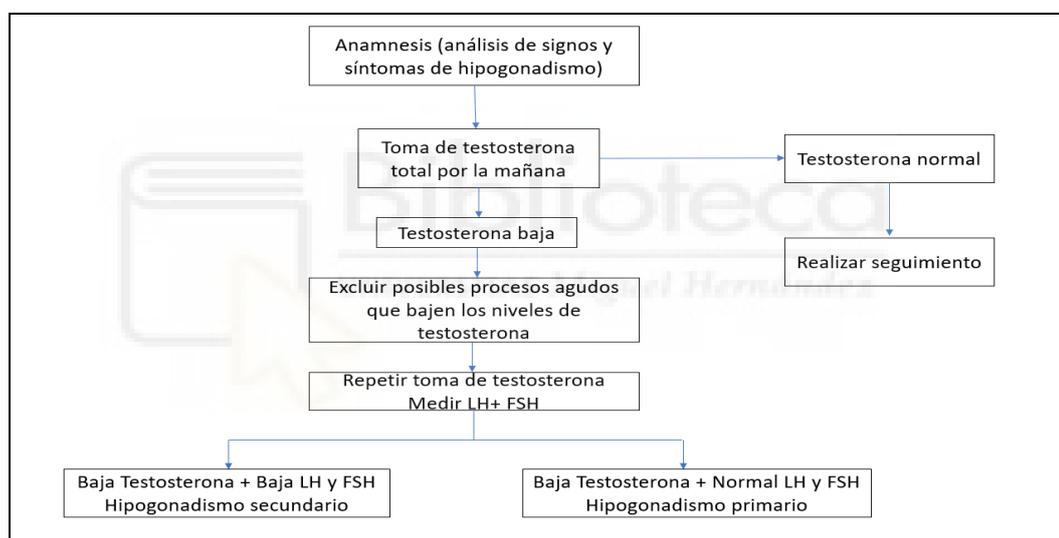


FIGURA 3. Esquema sobre el procedimiento para realizar el diagnóstico del hipogonadismo.

TRATAMIENTO

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Antes de tomar cualquier decisión que implique farmacología, se debería contemplar el uso de medidas no farmacológicas. Con la aplicación de estas medidas enfocaremos el problema en el tejido adiposo y muscular, ya que ambos son considerados órganos endocrinos y potenciales moduladores tanto del hipogonadismo como de las afecciones derivadas de esta patología, como el caso del síndrome metabólico.

Por tanto, las medidas no farmacológicas irán destinadas principalmente a una reducción del tejido adiposo, así como a un aumento del tejido músculo esquelético. Para ello, se pautará ejercicio físico combinado con una serie de cambios a nivel nutricional, donde se establecerá un régimen nutricional con una dieta hipocalórica, que ofrezca una correcta aportación de proteínas, hidratos de carbono, vitaminas y, sobre todo, grasas insaturadas y, saturadas, ya que son importantes para la síntesis de hormonas sexuales.

Estas medidas son necesarias ya que el hipogonadismo mantiene una relación bidireccional con la obesidad: la ausencia o la baja concentración de testosterona en sangre promueve la adipogénesis y la acumulación de tejido adiposo, de igual manera que la obesidad cuando no está controlada provoca una bajada en los niveles de testosterona ⁽⁵⁻⁷⁾. La bajada producida en los niveles de testosterona por el tejido adiposo en buena medida viene determinada por dos hormonas principalmente la leptina y los estrógenos, además de la producción de citoquinas proinflamatorias y la resistencia a la insulina.

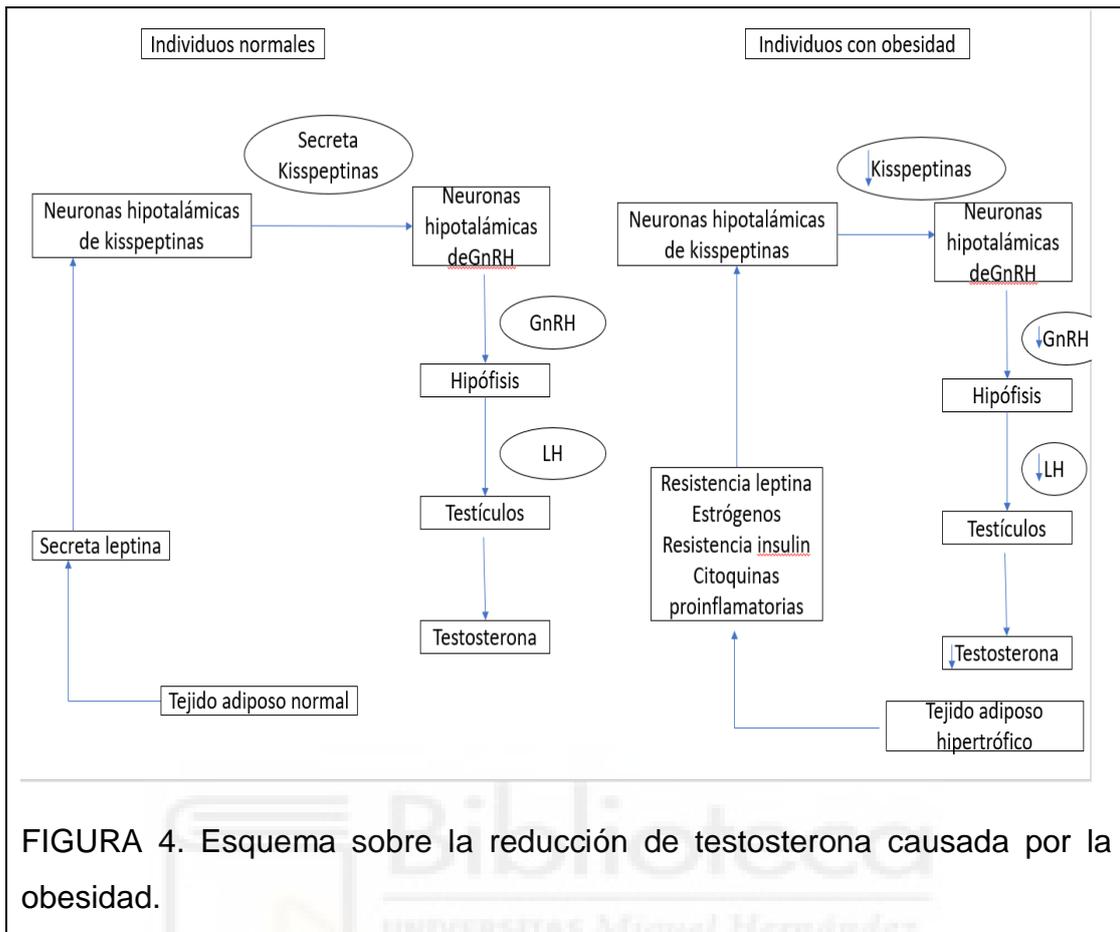


FIGURA 4. Esquema sobre la reducción de testosterona causada por la obesidad.

La leptina es una hormona que junto a su antagonista la ghrelina, se encarga de regular el apetito, su función es informar al cerebro de la disponibilidad energética. Si hay poca actuará la ghrelina estimulando el apetito y, en caso de poseer suficiente disponibilidad energética actuará la leptina inhibiendo el apetito. Como la leptina depende de la disponibilidad energética, y ésta en el organismo depende de dos factores: las kilocalorías (kcal) que ingerimos y las que almacenamos (principalmente como tejido adiposo), la leptina dependerá de ambos factores. En casos de obesidad severa (IMC > 35kg/m²), como la cantidad de tejido adiposo y kcal que se ingieren son muy elevadas (si no esa cantidad de tejido adiposo se reduciría), la cantidad de leptina también lo será, y esto se traduce en una saturación del transportador de la misma al sistema nervioso central y una resistencia del receptor de leptina ⁽⁸⁾.

Las kisspeptinas, son un tipo de neuropéptidos que actúan a nivel hipotalámico estimulando la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y por tanto, de LH y FSH. La resistencia a la leptina generada por la obesidad,

producirá una menor respuesta de las neuronas de kisspeptinas a esta hormona, produciendo una menor cantidad de GnRH y por consiguiente de testosterona.

Los estrógenos son un tipo de hormonas predominantes en las mujeres y que en hombres se encuentran en concentraciones pequeñas, pero con funciones muy importantes como el mantenimiento de salud cardiovascular o sexual entre otras. En hombres su síntesis mayoritariamente se da por la conversión periférica de la testosterona en estradiol y de la androstenediona en estrona, ambos pasos mediados por la enzima aromatasa. Cuando hay un exceso de tejido adiposo, la transcripción de este enzima aumentará ⁽²⁾ dando lugar a un aumento de la conversión periférica de testosterona y por consiguiente, un aumento de la concentración de estrógenos, los cuáles por su simple presencia producen una inhibición del eje HHT mayor que la que produce la presencia de testosterona.

Por otro lado, la alta cantidad de estrógenos producidos inhibirá también la secreción de GnRH a nivel hipotalámico por feedback negativo.

Tras descartar un problema a nivel testicular, es decir; un hipogonadismo de carácter primario, y que la hipófisis no está dañada, ya que la administración de testosterona, en este caso, sería un error por dos motivos: puede ser innecesario, ya que los testículos probablemente sean funcionales y el problema esté a nivel hipotalámico por los mecanismos mencionados, por otro lado, una administración de testosterona a un paciente con obesidad puede llevar a un exceso de conversión periférica en estrógenos como ya he comentado, acentuando el problema de base.

Además, con el ejercicio físico y el consiguiente aumento de tejido músculo esquelético, se produce un aumento de la sensibilidad a la insulina, un aumento de la lipasa pancreática y de la lipólisis entre otros beneficios ⁽⁹⁾. Todo esto será de gran utilidad a la hora de tratar todas afecciones metabólicas derivadas del hipogonadismo y que componen el síndrome metabólico.

TERAPIA DE REEMPLAZO DE TESTOSTERONA

En los siguientes artículos sobre diferentes ensayos clínicos, se aplica testosterona transdérmica o intramuscular a una población de hombres, con distinto tipo de hipogonadismo, con el fin de obtener concentraciones que estén dentro del rango normal para un adulto sano. Nos centraremos en los cambios obtenidos en los distintos parámetros metabólicos, como se ha comentado en los objetivos anteriormente.

A continuación, en la TABLA 2, se recoge a modo resumen las características y resultados más interesantes de los estudios analizados en el siguiente trabajo.



ENSAYO CLÍNICO	CARACTERÍSTICA DE LOS GRUPOS	EDAD años	TRATAMIENTOS	RESULTADOS
ENSAYO 1 Mohler ER et al.	Pacientes con hipogonadismo adquirido	>65 años	5 gramos de testosterona gel diarios	Reducción de niveles de col total
ENSAYO 2 Khripun I et al.	Pacientes con hipogonadismo y DMT2	50 años	5 gramos de testosterona gel diarios	Reducción de: -colesterol total -LDL -Citoquinas inflamatorias -triglicéridos
ENSAYO 3 Malkin CJ et al.	Pacientes de hipogonadismo	68 años	Inyección intramuscular quincenal de 100 mg de testosterona isocaproato	Reducción citoquinas inflamatorias y LDL Aumento citoquinas antiinflamatoria
ENSAYO 4 Groti K et al.	Pacientes con diabetes, hipogonadismo y obesidad	40-70	Inyección intramuscular de testosterona undecanoato	Resultados no significativos
ENSAYO 5 Dhindsa S et al.	Hipogonadismo y DMT2	30-65	Inyección intramuscular de 250mg de cipionato de testosterona	Reducción de glucosa en ayunas, en la resistencia a la insulina y mediadores de la inflamación. Aumento en la función sexual.
ENSAYO 6 Ghanim H et al.	Hipogonadismo y DMT2	Rango de 30 a 65 años	Inyección intramuscular de 200mg de testosterona	Aumento de la expresión de la enzima AMPK
ENSAYO 7 Behre HM et al.	Hipogonadismo	Rango de 50 a 80 años	5 gramos de testosterona gel diarios	Aumento en la masa libre de grasa. Mejora síntomas sexuales, somáticos y psíquicos.

TABLA 2.- Se muestra un resumen de los ensayos analizados.

En **el primer estudio** analizado (Mohler ER et al.), pacientes con una edad superior a 65 años y niveles subóptimos de testosterona, es decir con hipogonadismo adquirido.... se les trata con un gel de testosterona, 5 gramos diarios. Todos los pacientes, a los 3 meses, ya presentan unas concentraciones plasmáticas correspondientes a las normales para un adulto sano. Tras realizar las mediciones a los 3 y 12 meses, estas no indican ningún cambio estadísticamente significativo en los parámetros evaluados: LDL, HDL, ratio Colesterol total/HDL, peso corporal, ratio cintura cadera, triglicéridos, glucosa, insulina, sensibilidad a la insulina o coagulación entre otros. Únicamente se observa una reducción significativa en los niveles de colesterol total y un aumento de la placa aterótica. ⁽¹⁰⁾

En **el segundo estudio** analizado, (Khripun I et al.), pacientes con una edad media de 50 años que padecían de hipogonadismo y diabetes mellitus tipo 2 son tratados con testosterona gel, a razón de 5 gramos diarios, consiguiendo unas concentraciones plasmáticas normales para un adulto sano durante 9 meses. El único tratamiento que se emplea para tratar la diabetes consiste en un cambio en el patrón alimenticio. En las mediciones se observó un cambio del peso corporal y por consecuente del IMC. Los niveles de glucosa en ayunas y la resistencia a la insulina bajaron, también se observó una reducción en los niveles de citoquinas proinflamatorias como la resistina, ICAM, la proteína C-reactiva, y los niveles de leptina también disminuyeron, respecto a placebo, donde solo no disminuyeron sino que aumentaron. Además, se observa una reducción en los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos. Adicionalmente, en los niveles de colesterol HDL se observa un aumento. Por último, no se observaron cambios que indiquen daños en próstata ni hematocrito, pese a que los valores de hematocrito aumentaron ligeramente ⁽¹¹⁾.

En **el tercer estudio** analizado (Malkin CJ et al.) se inyecta quincenalmente 100 mg de testosterona isocaproato a un grupo de pacientes con hipogonadismo y una media de edad de 68 años, situando los niveles de testosterona en lo que sería normal para un adulto sano. Se observa una reducción en las citoquinas proinflamatorias TNF α e IL1 β en el grupo tratado

con testosterona a las cuatro semanas, mientras que en el grupo de placebo aumentan. Además, se observa un aumento de las citocinas antiinflamatorias, como la IL-10, donde se ve una correlación entre la reducción de proinflamatorias y el aumento de las antiinflamatorias. Dos pacientes cuyos niveles de TNF α eran especialmente altos en estado basal, fueron medidos a parte y su reducción fue estadísticamente significativa. Otro subgrupo con enfermedad coronaria se analizó para ver la respuesta del TNF α , y su reducción fue bastante significativa. Se ve también una reducción en los niveles de colesterol total estadísticamente significativa, con una reducción en los niveles de LDL que, aunque no fue significativa, esta correlacionada. ⁽¹²⁾

En **el cuarto estudio** analizado (Groti K et al.), se incluye a pacientes con una edad comprendida entre 40 y 70 años que presentaban hipogonadismo, diabetes y obesidad. A estos pacientes se les administra testosterona undecanoato, la dosis necesaria para situar la testosterona del paciente en unos niveles óptimos para un adulto sano. En cuanto a los resultados se observan unas reducciones bastante tibias en colesterol total, hemoglobina glicosilada (Hba1c), resistencia a la insulina e índice de masa corporal. No se observan cambios en parámetros de seguridad como antígeno prostático o hematocrito. ⁽¹³⁾

En el **quinto estudio** analizado (Dhindsa S et al.), se trata a pacientes de entre 30 y 65 años con diabetes tipo 2 e hipogonadismo durante 3 meses. El tratamiento se realiza con 250mg de cipionato de testosterona cada dos semanas, una dosis que les permita estar dentro del rango para un joven sano. También se les realiza un cambio en el patrón alimenticio.

Tras el tratamiento se ve una reducción en la glucosa en ayunas y en la resistencia a la insulina, la cual parece no depender ni de los cambios que hay en el tejido adiposo (se reduce), ni en el tejido libre de grasa (aumenta), tampoco de los niveles de hormonas sexuales. Más bien, parece depender del aumento de expresión en genes que señalizan para la insulina como el glut-4. También se observa una reducción de los mediadores de la inflamación como pueden ser los ácidos grasos libres. Un aumento de la función sexual y una

reducción del volumen testicular. No se observó un cambio en los niveles de PSA, pero sí un ligero aumento en los niveles de hematocrito y hemoglobina. (14).

En **el sexto estudio** analizado (Ghanim H et al.), se administró 200mg/2semanas a individuos entre 30 y 65 años con hipogonadismo y diabetes tipo 2 para ver los cambios que podría haber en la expresión de la AMPK. Hay que considera que la AMPK es un enzima que se encarga de controlar la homeostasis en el metabolismo de la glucosa o la síntesis de colesterol, por eso es relevante el análisis de este enzima.

Antes de la administración de testosterona, los pacientes con hipogonadismo y diabetes presentaron una fosforilación menor del enzima en un 22 y 28% en tejido adiposo y músculo esquelético respectivamente comparado con pacientes que solo presentaban la diabetes, similares valores presenta la expresión del gen de la AMPK que es un 37% y 29% menor en paciente con hipogonadismo y diabetes. Al realizar la prueba de la pinza de insulina la cual consiste en subir los niveles de insulina hasta 100 μ U/ml, mientras mantiene la glucosa constante, hasta alcanzar el estado estacionario donde la cantidad de glucosa inyectada es igual a la captada por las células. No alteró ninguno de los valores anteriormente comentados en pacientes con hipogonadismo y diabetes, en pacientes con solamente diabetes la expresión de AMPK aumentó un 38% en tejido musculo-esquelético.

Tras la administración de testosterona, la expresión de la AMPK aumentó alrededor de un 40% en tejido adiposo y músculo durante la administración de glucosa en la prueba de la pinza de insulina, sin mostrar cambios en situación de ayuno. La fosforilación del enzima aumentó en el músculo en el estado de ayuno, pero no cambió en el momento de la administración de glucosa (15).

En **el séptimo estudio** analizado (Behre HM et al.), se le administra testosterona en gel (5g diarios) a una cohorte de hombres entre 50 y 80 años con testosterona baja y los síntomas correspondientes. La dosis de testosterona pudo ser incrementada hasta a 10g de gel diarios, según la tolerancia, y siempre que la testosterona no pasase de concentraciones

plasmáticas superiores a 28nmol/L, la media de concentraciones plasmáticas conseguidas en los pacientes durante la mayor parte del estudio estuvo en torno a los 20nmol/l. A los 6 meses de estudio, este se amplifica y se procede a administrar testosterona de igual forma al grupo placebo. En cuanto a los resultados se buscaba como objetivo principal ver la variación que podría haber en la masa libre de grasa (LBM) principalmente.

Se observa una disminución estadísticamente significativa en la cantidad de tejido adiposo, tanto en los pacientes tratados con testosterona desde el inicio (aunque tras los 6 meses de tratamiento parece haber un estancamiento), como en los pacientes que son tratados con testosterona después de haber sido tratados 6 meses con placebo. Otro resultado interesante, es que los pacientes tratados con testosterona pierden mayor cantidad de grasa, se observa una reducción de este tejido estadísticamente significativo. Se realiza la escala del AMS (aging male's symptom) la cual mide los síntomas psicológicos, somáticos y sexuales del hombre durante el envejecimiento, en el tratamiento con testosterona inicial se consigue una mejora en estos parámetros de 3 puntos respecto a los tratados con placebo. Hay que añadir que cuando se abre el estudio y todos son tratados con testosterona, la media es una mejora de 4 puntos respecto a los tratados con placebo del principio, todo esto medido a los 6 meses. ⁽¹⁶⁾

DISCUSIÓN

Para comenzar hay que recordar que el objetivo de este estudio es ver el posible papel que desempeña la TRT en la mejora de los procesos que desencadenan ~~en~~ el síndrome metabólico, los cuales son: obesidad central, alto nivel de triglicéridos y colesterol del tipo LDL, bajo nivel de colesterol del tipo HDL, hipertensión arterial y resistencia insulínica. Por tanto, procederé a discutir la utilidad de los resultados observados para el fin escogido.

El primer resultado que llama la atención es el ensayo 3, la reducción observada en las citocinas proinflamatorias como la IL-1 β y el TNF- α , debido a que estas, junto con otras citocinas como la IL-6 o la proteína C-reactiva son responsables de la inflamación de bajo grado, que es la causa mayoritaria de hipertensión arterial, dislipemias, aterosclerosis y diabetes mellitus tipo 2, es decir; de los procesos que componen el síndrome metabólico. Se apoya en algunos estudios que afirman que la testosterona podría tener un papel regulador en la homeostasis lipídica, la cual es alterada en procesos inflamatorios, donde una baja concentración de testosterona está relacionada con una menor capacidad de romper esa constante síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias ⁽¹⁷⁾.

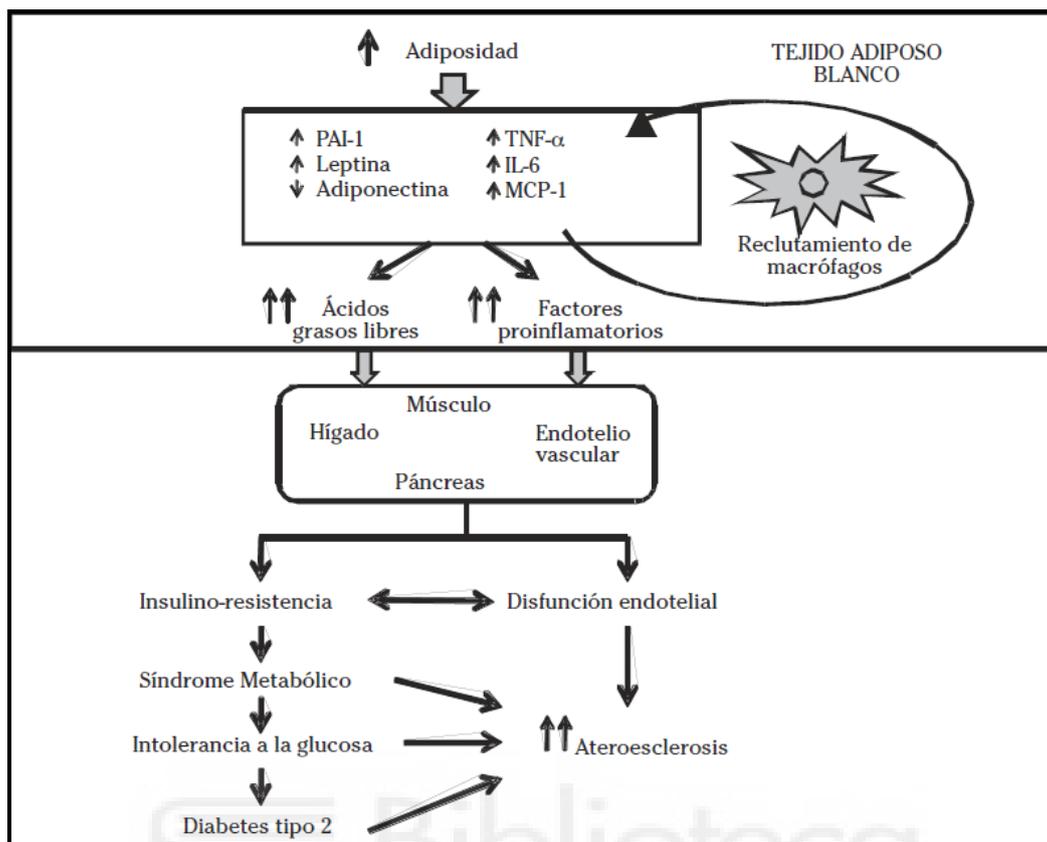


FIGURA 5: Esquema de la posible implicación de las citocinas en la producción de hipertensión arterial.

Esta inflamación de bajo grado se empieza produciendo en el tejido adiposo blanco, donde los adipocitos son rodeados por macrófagos, los cuales a su vez secretan estas citocinas proinflamatorias para atraer a más macrófagos, formándose una retroalimentación entre ambos. Al ser rodeados, los adipocitos se alejan del estroma vascular, lo cual conlleva una necrosis de estas células, produciéndose lipólisis, es decir; liberación de los ácidos grasos que contiene en su interior. Estos ácidos grasos, serán oxidados por lipoperoxidación, produciendo en este proceso especies reactivas de oxígeno que acentuarán esta inflamación. Además, los ácidos grasos oxidados que viajarán al torrente sanguíneo junto con las citocinas proinflamatorias, son capaces de inducir la expresión de citocinas proinflamatorias per se, y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), serán captadas por los macrófagos sanguíneos, transformándose en células espumosas, que se almacenarán en la pared vascular junto con células musculares que habrán migrado y que tienen

capacidad de expresión de citocinas proinflamatorias, todo esto derivará en un aumento de la tensión arterial y la aterosclerosis⁽¹⁸⁾.

A todo esto, hay que añadir que la presencia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), reduce la autofosforilación del receptor de insulina, bloqueando así la cascada intracelular que desemboca en la expresión de los receptores para glucosa (GLUT-2 y GLUT-4), lo cual indica que este factor está relacionado con la resistencia a la insulina ⁽¹⁹⁾.

También, en el segundo estudio analizado se observa con el tratamiento, una reducción en marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, la cual está directamente relacionada con la hipertensión arterial. Por otro lado, se ve una reducción en los niveles de un factor quimiotáctico, el ICAM, que es el que produce la adhesión intercelular en el endotelio y que también está relacionado con la hipertensión arterial ^(20,21).

Es por todo esto, que la reducción estadísticamente significativa observada en los niveles de estas citocinas es un hallazgo importante ya que indican que hay una reducción de la inflamación y con ello una reducción de todos estos procesos mencionados, relacionados con el síndrome metabólico.

Otro de los procesos que forman parte en el desarrollo del síndrome metabólico, es la resistencia a la insulina que desemboca en diabetes mellitus tipo 2. Hay varios resultados que suponen una mejoría en esta patología.

En el segundo y quinto estudio analizado se ve una mejoría en los niveles de glucosa en ayunas y en la resistencia insulínica, estos resultados están directamente relacionados con el incremento en las concentraciones plasmáticas de testosterona. Esto es debido a que la testosterona en el músculo esquelético junto con la acción de los estrógenos y la dihidrotestosterona, estimula la expresión de los receptores GLUT-4, que son los encargados de captar la glucosa circulante ^(22,23).

Los resultados expuestos en el sexto estudio sobre la mejoría en la activación de la AMP-kinasa son interesantes ya que este enzima se activa cuando existe un desbalance en la relación AMP/ATP es decir; cuando existe

un déficit energético en el organismo. A nivel hepático, controla la homeostasis en el metabolismo de la glucosa o la síntesis de colesterol, ya que inhibe la síntesis de colesterol mediante la inhibición de la HMG-CoA (mecanismo de acción similar al de las estatinas). A nivel muscular, controla el metabolismo glucídico y la oxidación de ácidos grasos, así como la biogénesis mitocondrial. Además, promueve la expresión de receptores GLUT4 con el fin de permitir la entrada de glucosa a la célula muscular. En el tejido adiposo su activación juega un papel importante en la regulación de la lipogénesis, lipólisis y oxidación de ácidos grasos en el tejido adiposo ⁽²⁴⁾.

La resistencia a la insulina es la incapacidad de la célula para responder correctamente a la presencia de esta hormona, generando las señales intracelulares propias de la activación del receptor de insulina, que acaban provocando la expresión y salida a la membrana de los transportadores de glucosa. Los resultados de este proceso, es un exceso de glucosa e insulina en plasma, es decir; hiperinsulinemia e hiperglucemia ⁽²⁵⁾. Estos resultados exponen una mejoría en el metabolismo de los hidratos de carbono, mejorando así la resistencia insulínica y por tanto; la diabetes mellitus tipo 2.

En cuanto a los resultados hallados en el séptimo estudio, sobre la ganancia de masa libre de grasa, es decir; el aumento del tejido músculo esquelético, es algo interesante producido al aumentar las concentraciones plasmáticas de testosterona. Esto es debido a que la testosterona es una hormona, que por su acción a nivel genómico aumenta la expresión y síntesis proteica, lo cual permite una mayor ganancia de masa libre de grasa ⁽¹⁾.

Es un resultado importante, ya que la edad y, sobre todo, la diabetes mellitus tipo 2 están relacionadas con una reducción en la cantidad de masa libre de grasa ⁽²⁶⁾, es decir, reducción de masa muscular. A este resultado posiblemente se deba la mejora en los parámetros evaluados mediante la encuesta AMS, esta es una encuesta que valora el grado de envejecimiento y vitalidad preguntando sobre aspectos como: las ganas que sienten por hacer cosas, la ilusión ante la vida, el número de actividades que desempeñan a lo largo del día etc. El aumento del tejido muscular provoca que sus capacidades

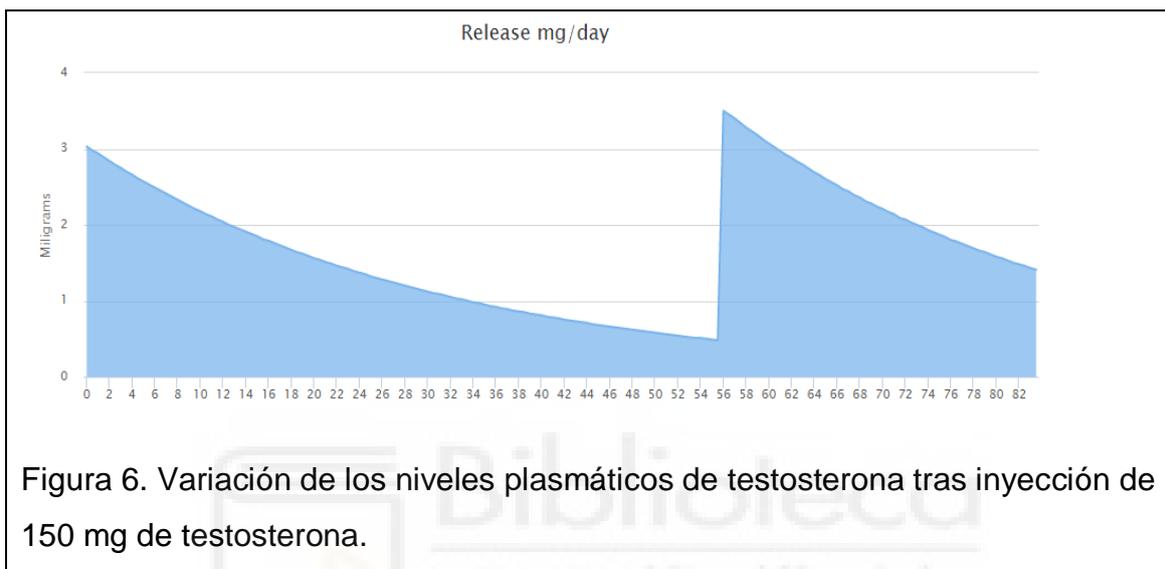
físicas mejoren considerablemente y, sumado a que la testosterona y sus derivados están implicados en muchos comportamientos, no solo sexuales si no de regulación emocional también ^(27,28), se tiene la clave por la cual las respuestas en el cuestionario fueron satisfactorias.

Como último resultado positivo interesante de destacar, vemos como en el segundo estudio se observa una reducción de los niveles de colesterol LDL y triglicéridos, mientras que a su vez se produce una elevación del colesterol del tipo HDL. Es interesante, ya que como he comentado anteriormente, el colesterol LDL y los triglicéridos son un factor de riesgo en el desarrollo de la aterosclerosis y de la hipertensión arterial.

El mecanismo por el cual, probablemente, ocurra esto es el siguiente: al mejorar la sensibilidad a insulina o más ben, reducir la resistencia a esta hormona, esta es capaz de inhibir la lipasa sensible a hormonas del tejido adiposo, que es la hormona que se encarga de liberar ácidos grasos al torrente sanguíneo, los cuales son convertidos posteriormente a triglicéridos y fosfolípidos ⁽²⁴⁾. Esto se debe a que en estadios avanzados de la DMT2, donde la resistencia insulínica es elevada, las células al no responder bien a la presencia de esta hormona, no pueden introducir glucosa para usarla como sustrato energético, es por esto que se liberan ácidos grasos a la circulación con el fin de usarlos como proveedores de energía. Además, el aumento en los niveles de colesterol del tipo HDL, contribuirá a reducir los niveles de LDL, ya que es el HDL el encargado de transportarlo al hígado para su metabolización y eliminación.

Seguidamente, discutiré algunos resultados ambiguos observados. En el cuarto estudio. los resultados son poco concluyentes y esto, probablemente, se deba a la forma de administración y la posología correspondiente, que no es la adecuada. La administración de testosterona por vía intramuscular es compleja, debido a que la frecuencia de administración y, por tanto, su posología dependerá de su vida media que viene dada por el éster al que va unido la testosterona.

En este estudio, además, se administra undecanoato de testosterona, el problema como he comentado está en su concentración plasmática. Este problema se debe a que, como se muestra en la siguiente figura, la variación de concentración plasmática de testosterona, desde la primera administración hasta la siguiente a las 6 semanas, es muy inestable y los pacientes permanecerán durante poco tiempo en el rango normal para un adulto sano.



Tras la segunda administración, la tercera y siguientes se administran cada 10 semanas y ocurre el mismo problema, la concentración de testosterona solamente será óptima durante las dos primeras semanas, a partir de ahí, el paciente se volverá a encontrar con unos niveles subóptimos de testosterona durante 8 semanas, hasta la siguiente administración.

Al haber una oscilación tan grande en los niveles plasmáticos, es muy difícil observar cambios significativos en los pacientes, ya que el objetivo del tratamiento no se consigue, que es mantener los niveles de los pacientes en el rango normal para un adulto sano.

Vistos los resultados, se confirma el por qué se suele preferir administrar la testosterona mediante otras formas, como el gel o los parches. Debido a los picos que genera la administración intramuscular, hay más incidencia de eventos cardiovasculares agudos, así como internamiento en hospitales ⁽²⁹⁾. Por tanto, la administración mediante el uso de geles o parches, sobre todo de

geles, será una mejor elección, ya que al aplicarse diariamente permite controlar mejor los niveles plasmáticos ⁽²⁹⁾, al utilizar un gel o parche que vaya liberando poco a poco la testosterona en el torrente sanguíneo mimetizará con mayor exactitud los ritmos de los testículos y no generará picos en plasma.

Por último, hay que destacar la importancia, ya conocida, del ejercicio físico y una alimentación adecuada para optimizar al máximo el tratamiento. Una alimentación mediterránea, basada en cereales integrales, aceite de oliva y proteínas de origen animal, excluyendo azúcares refinados y demás tipos de comida ultra procesada, concomitante al tratamiento, podría ser de ayuda a la hora de reducir los marcadores de inflamación que hemos visto anteriormente como causantes de la hipertensión arterial ⁽³⁰⁾. Además, con el seguimiento de este tipo de alimentación y la reducción de peso que lleva asociada, se producirá un descenso también en las moléculas de adhesión ⁽³¹⁾, como VCAM, productoras de la hipertensión arterial.

Por otro lado, el ejercicio físico es importante ya que la inactividad física es una de las principales causas de sufrir una enfermedad metabólica ⁽³²⁾. Adicionalmente, el ejercicio físico parece actuar como antiinflamatorio, reduciendo la inflamación de bajo grado que origina la hipertensión arterial ^(33,34) y reduciendo el peso corporal, con los beneficios que esto tiene, que han sido explicados anteriormente. Por añadidura, el ejercicio físico, al igual que la testosterona parece realizar modificaciones a nivel epigenético en el tejido músculo-esquelético ⁽³⁵⁾, estas modificaciones se traducen en un aumento de la síntesis proteica, que conlleva un aumento en el músculo esquelético.

El aumento del músculo esquelético comporta un aumento de liberación de citocinas antiinflamatorias y un aumento de la tasa metabólica en reposo, con beneficios en la pérdida de peso y en la reducción de la tensión arterial ⁽³⁶⁾. Sumado a esto, parece haber una apertura de los receptores para glucosa tipo GLUT-4 en el músculo esquelético, que sería beneficiosa en un escenario de resistencia insulínica con hiperglucemia ⁽³⁷⁾.

CONCLUSIONES

Primeramente, es importante determinar los requisitos para iniciar esta terapia de reemplazo de testosterona y a qué tipo de población va dirigida esta terapia.

Como he comentado anteriormente, lo primero es analizar los niveles sanguíneos de testosterona en dos tomas entre las 7:00-11:00 am, en dos días aislados. Para iniciar esta terapia los niveles de testosterona total deberían estar fuera de rango, lo que significa menos de 300 ng/l o 10nmol/dl, que son los límites inferiores del rango normal para un adulto sano. Por otro lado, habría que realizar distintas pruebas para conocer el origen del problema, si hay daño a nivel hipotalámico-hipofisiario o a nivel testicular, también descartar un posible daño reversible por una malnutrición o la toma de algunos fármacos que pueden suprimir el eje HHT, como antivirales u opioides.

Seguidamente, para valorar si estos niveles subóptimos de testosterona tienen alguna influencia en el paciente, hay que observar si se presentan síntomas que acompañen los resultados de las analíticas. Estos síntomas son de tres tipos: somáticos, como la pérdida de fuerza o masa muscular, psicológicos, como la presencia de un bajo estado anímico y sexuales, como la disfunción eréctil ⁽⁴⁾.

Hay que puntualizar que en este trabajo estamos enfocados en pacientes con hipogonadismo adquirido, ya que como he comentado anteriormente, en pacientes con hipogonadismo congénito el uso de testosterona está demostrado y aceptado por la comunidad científica. Por tanto, nuestro rango de edad analizado va desde los 40 hasta los 70 años, que son las edades en las que hay una decaída en los niveles de testosterona endógenos.

Otro aspecto a tratar sobre el perfil de paciente susceptible de ser tratado con esta terapia tiene que ver con el índice de masa corporal. Tras descartar, como he comentado, que exista cualquier daño en cualquier componente del eje HHT o que se esté padeciendo un proceso agudo de malnutrición, enfermedad o toma de fármacos que sea reversible. Nos tenemos que fijar en el peso corporal y, sobre todo, en la grasa corporal, ya que pacientes con un alto porcentaje de esta, que presentan una obesidad grado II (IMC>35), podrían

estar sufriendo un hipogonadismo hipogonadotrópico, por los mecanismos inhibitorios de la leptina (FIGURA 4) sobre las neuronas hipotalámicas comentados anteriormente. Por tanto, lo primero en este tipo de pacientes es conseguir una reducción del peso corporal, para ver si su hipogonadismo se debe a la alta cantidad de grasa corporal, ya que sería contraproducente tratar con testosterona exógena a alguien que realmente puede producirla endógenamente, por los posibles daños que puede causar.

Concluyendo, los pacientes susceptibles de ser tratados con testosterona, serán varones con hipogonadismo adquirido por algún daño irreversible en cualquiera de los componentes del eje HHT y varones con una edad superior a 40 años cuyos niveles de testosterona son menores debidos a la andropausia (38).

A continuación, muestro una tabla destacando los posibles efectos positivos y negativos del tratamiento con testosterona.

EFFECTOS POSITIVOS	EFFECTOS NEGATIVOS
Aumento masa musculo-esquelética, densidad ósea y pérdida de tejido adiposo (mejora síntomas somáticos y psicológicos)	Aumento del hematocrito.
Disminución de la resistencia a la insulina y de los valores de tensión arterial.	Peligro por posible cáncer de próstata (parece que puede aumentar el antígeno prostático)
	Disminución del colesterol tipo HDL (las evidencias no son muy sólidas)

TABLA 3.- Efectos positivos y negativos de la terapia de reemplazo de testosterona.

Los ensayos clínicos analizados en el presente trabajo no dan resultados uniformes o unánimes sobre los indicadores metabólicos por su diferente aproximación y por las diferencias de poblaciones analizadas, así como de las pautas de administración de testosterona. En dos/tres de ellos se demuestra

una reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias que pudieran aconsejar en el futuro este tratamiento en determinados pacientes de riesgo metabólico.

A pesar de haber bastante evidencia científica sobre el uso de esta terapia en este tipo de pacientes, con déficit adquirido de testosterona, los efectos realmente no son del todo claros, por tanto; hace falta seguir estudiando para ver si es una posibilidad real de tratamiento.



BIBLIOGRAFÍA

1. E. Hall J. Tratado de fisiología médica. Guyton y Hall. 13th ed. 2016. 1021–1034 p.
2. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment. Vol. 11, Nature Reviews Endocrinology. 2015.
3. Cañete R, Gil M. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. 2019;(1).
4. 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. Vol. 95, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2010.
5. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male obesity-related secondary hypogonadism – pathophysiology, clinical implications and Management. Vol. 15, European Endocrinology. 2019.
6. Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. Vol. 8, Andrology. 2020.
7. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. Obes Rev. 2015 Jul;16(7):581–606.
8. Lyle McDonald. Bromocriptine: An old drug with new uses. 2002. 30–40 p.
9. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: The role of myokines in exercise adaptations. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2017;7(11).
10. Mohler ER, Ellenberg SS, Lewis CE, Wenger NK, Budoff MJ, Lewis MR, et al. The effect of testosterone on cardiovascular biomarkers in the testosterone trials. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2018;103(2).
11. Khripun I, Vorobyev S, Belousov I, Kogan M, Zitzmann M. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men

with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Aging Male*. 2019;22(4).

12. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(7).
13. Groti K, Žuran I, Antoniĉ B, Foršnariĉ L, Pfeifer M. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male*. 2018;21(3).
14. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, Kuhadiya ND, Abuaysheh S, Sandhu S, et al. Insulin Resistance and Inflammation in Hypogonadotropic Hypogonadism and Their Reduction after Testosterone Replacement in Men with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(1).
15. Ghanim H, Dhindsa S, Batra M, Green K, Abuaysheh S, Kuhadiy ND, et al. Testosterone Increases the expression and phosphorylation of AMP kinase a in men with hypogonadism and type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(4).
16. Behre HM, Tammela TLJ, Arver S, Tolrá JR, Bonifacio V, Lamche M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up. *Aging Male*. 2012;15(4).
17. Vodo S, Bechi N, Aloisi A et al. Testosterone-induced effects on lipids and inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2013.
18. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cirugía y Cirujanos*. 2015;83(6).

19. Marcos-Gómez B, Bustos M, Prieto J, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Obesidad, inflamación e insulino-resistencia: Papel de los ligandos del receptor gp 130. Vol. 31, Anales del Sistema Sanitario de Navarra. 2008.
20. Alonso-Rodríguez D, Moreno-Téllez E, Alarcón-Martínez Y, Pedroso-Filiberto E. Proteína C reactiva como marcador de inflamación en hipertensión arterial aguda. Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2011;49(3).
21. Pastelín Hernández G, Rosas Peralta M. Inflamación en hipertensión arterial. Archivos de cardiología de México. 2007;77 Suppl 4.
22. Muthusamy T, Murugesan P, Balasubramanian K. Sex steroids deficiency impairs glucose transporter 4 expression and its translocation through defective Akt phosphorylation in target tissues of adult male rat. Metabolism: Clinical and Experimental. 2009;58(11).
23. Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, Ajisaka R. Testosterone and DHEA activate the glucose metabolism-related signaling pathway in skeletal muscle. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2008;294(5):E961–8. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00678.2007>
24. Miranda N, Tovar AR, Palacios B, Torres N. La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo. Vol. 59, Revista de Investigación Clínica. 2007.
25. Tratado de fisiología médica. Guyton y Hall. 2016;983–97.
26. Al-Sofiani ME, Ganji SS, Kalyani RR. Body composition changes in diabetes and aging. Vol. 33, Journal of Diabetes and its Complications. 2019.
27. Katz LS. An introduction to behavioral endocrinology. Applied Animal Behaviour Science. 1997;52(1–2).
28. Boksem MAS, Mehta PH, van den Bergh B, van Son V, Trautmann ST, Roelofs K, et al. Testosterone Inhibits Trust but Promotes Reciprocity. Psychological Science. 2013;24(11).

29. Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, Stürmer T, Jick SS, Brookhart MA. Comparative safety of testosterone dosage forms. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(7).
30. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: A randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2004;292(12).
31. Ito H, Ohshima A, Inoue M, Ohto N, Nakasuga K, Kaji Y, et al. Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2002;29(5–6).
32. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012;2(2).
33. Stefani L, Galanti G. Physical Exercise Prescription in Metabolic Chronic Disease. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017.
34. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. Vol. 11, *Nutrients*. 2019.
35. Widmann M, Nieß AM, Munz B. Physical Exercise and Epigenetic Modifications in Skeletal Muscle. Vol. 49, *Sports Medicine*. 2019.
36. Moreno-Eutimio MA, Acosta-Altamirano G. El inmunometabolismo del ejercicio físico y la vida sedentaria. *Cirugia y Cirujanos*. 2014;82(3).
37. Gómez-Zorita S, Urdampilleta A. El GLUT4: efectos de la actividad física y aspectos nutricionales en los mecanismos de captación de glucosa y sus aplicaciones en la diabetes tipo 2. *Avances en Diabetología*. 2012;28(1).
38. Andropausia: 15 síntomas que todo hombre debe conocer [Internet]. [cited 2022 Apr 14]. Available from: <https://institutoneurociencias.med.ec/blog/item/15022-andropausia-15-sintomas-hombre-conocer>.