

● REPORTE DE CASOS

Niveles de testosterona libre en pacientes del sexo masculino con diabetes mellitus tipo 2

Testosterone levels in male patients with Type 2 Diabetes

Autores: Oscar Marcelo González Jiménez¹, Ursino Adrian Barrios Machain¹, Marcia Solange De Oliveira Rotela¹, Marco Antonio Caballero Ydoyaga¹, María Alejandra Caffarena Ramírez¹

Artículo recibido: 21 octubre 2015

Artículo aceptado: 21 enero 2016

Resumen

Los niveles disminuidos de testosterona están asociados con esterilidad e impotencia sexual. El objetivo del presente estudio fue investigar la relación entre diabetes mellitus (DM) tipo 2 con los niveles de testosterona libre y si ésta se correlaciona con la HbA1c y IMC. Se analizó las concentraciones séricas de testosterona libre en 10 varones con un índice de masa corporal (IMC) medio de 27,4 kg/m², edad media 46,4 años, provenientes de zonas urbanas, que asisten a la Tercera Cátedra de Clínica Médica y el Programa Nacional de Diabetes. Las concentraciones promedio de testosterona libre fueron menores a los rangos considerados normales: 10,29 mg/dL vs 13-35 mg/dL. El valor promedio de HbA1c fue 6,43%. No se encontró correlación entre el IMC y la testosterona libre. Se deduce en esta serie de casos que los pacientes diabéticos tienen niveles reducidos testosterona libre y que la misma no se correlaciona con la HbA1c ni el IMC.

Palabras claves: diabetes mellitus 2, testosterona libre, HbA1c, índice de masa corporal

Abstract

Decreased testosterone levels are associated with sterility and sexual impotence. The objective of this study was to study the relation between type 2 diabetes mellitus (DM) and levels of free testosterone and also whether this relation is correlated to HbA1c and body mass index (BMI). The free testosterone serum concentrations of 10 men with a medium BMI of 27.4 kg/m², mean age of 46.4 years from urban zones that attended the Third Chair of Medical Clinic and the National Program of Diabetes were analyzed. The mean concentrations of free testosterone were lower than the range considered normal: 10.29 mg/dL vs 13-35 mg/dL. The mean value of HbA1c was 6.43%. A correlation between BMI and free testosterone was not found. It is concluded that these diabetic patients have reduced free testosterone levels and these are not correlated to either HbA1c or BMI.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, free testosterone, HbA1c, body mass index

¹Médico Interno. Tercera Cátedra de Clínica Médica. Hospital de Clínicas. FCM-UNA

Autor correspondiente:

Dr. Oscar Marcelo González Jiménez

Dirección: De las Llanas y Comandante Caballero, Asunción

Teléfono: +595.981889568

Correo electrónico: ougy1988@gmail.com

Introducción

La prevalencia mundial de diabetes mellitus (DM) ha aumentado impresionantemente en las últimas 2 décadas. Se calculó que en el año 2000 había 177 millones de personas afectadas en todo el mundo, a esta cifra debe sumarse una gran cantidad de casos no registrados; para el año 2030 se estima que esta cifra ascendería a 360 millones. La prevalencia es semejante en varones y mujeres en todos los límites de edad pero con una frecuencia mayor en hombres que sobrepasan los 60 años de edad. En nuestro país existen 400.000 personas con DM tipo 2 confirmada y existen aproximadamente otras 700.000 personas con prediabetes sin conocimiento de ello^{1,2}.

Se conoce desde hace poco que los niveles de testosterona, LH y FSH se encuentran disminuidos en la DM, principalmente la de tipo 2. La testosterona es una prohormona androgénica producida por los testículos. Para ejercer su acción fisiológica debe transformarse a 5-alfa-dihidrotestosterona, que es la hormona activa³. Varios estudios epidemiológicos durante las últimas dos décadas han demostrado que las personas con DM tipo 2 tienen un bajo nivel de testosterona^{4,5}. Sin embargo, estos estudios se basaron en los niveles totales de testosterona, que podrían no reflejar con exactitud los niveles de "testosterona libre" biológicamente activa. La testosterona en un varón normal va predominantemente unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales (44%) y a la albúmina (55%); tan sólo alrededor del 2% circula como testosterona libre. Solamente esta testosterona libre puede entrar en los tejidos del organismo y ejercer sus efectos. La testosterona que va unida a la albúmina puede liberarse en los vasos pequeños, y ejercer un efecto biológico. Sin embargo, la testosterona que permanece unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales no puede ejercer su efecto^{6,7}.

Se ha sugerido que un aumento excesivo de la masa adiposa podría generar un aumento de la actividad de la enzima aromatasa, que causa una mayor conversión de la testosterona en estrógeno, la principal hormona sexual femenina. Un aumento de los niveles de estrógeno llevaría a la supresión de la hormona liberadora de gonadotropina y a una alteración de la secreción de gonadotropina por parte de la glándula pituitaria. Esto provoca la reducción tanto de la secreción de testosterona como de la producción de espermatozoides maduros⁷.

Los varones no obesos con DM tipo 2 podrían también sufrir hipogonadismo hipogonadotrófico. Por lo tanto, el estado del hipogonadismo hipogonadotrófico no depende enteramente de la obesidad. La acción de la insulina y la capacidad de respuesta ante la insulina en el cerebro son necesarias para el funcionamiento adecuado del eje hipotálamo-glándula pituitaria-testículos. Por lo tanto, la insensibilidad a la insulina a nivel hipotalámico podría contribuir al desarrollo de hipogonadismo hipogonadotrófico^{6,7}.

Los niveles de testosterona libre en el hombre oscilan entre 13-35 pg/dL^{8,9}. Por lo general, a la testosterona libre se le relaciona más con el estado androgénico del paciente. Asimismo, existe un concepto de testosterona biodisponible, definido como la concentración de testosterona que está libre más la que está ligeramente ligada¹⁰. Mediante diversos estudios se pudo reconocer la importancia y la mayor especificidad que presenta la medición de la testosterona libre para el diagnóstico de hipogonadismo¹⁰.

El problema del hipogonadismo hipogonadotrófico no se limita tan sólo a la función sexual y reproductiva, sino también es posible que esté relacionado con las enfermedades cardiovasculares y la aterosclerosis, depósitos grasos que recubren las paredes interiores de las arterias, precursores de las enfermedades cardiovasculares. Se cree que la inflamación, el proceso por el cual el organismo responde ante las lesiones y/o las infecciones, tiene un papel fundamental en el desarrollo de aterosclerosis. Los altos

niveles de proteína C-reactiva, un marcador de la inflamación, se han asociado a un aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria¹¹. Los niveles de proteína C-reactiva en varones con DM tipo 2 e hipogonadismo hipogonadotrófico se encuentran entre los más altos de cualquier afección. Estos varones también han demostrado tener una leve anemia, baja densidad ósea (costillas y brazos), aumento de la masa adiposa total y subcutánea y disminución de la masa musculoesquelética¹².

La obesidad se define como el exceso de grasa corporal. El notable aumento de la prevalencia en la obesidad ha desempeñado un papel importante en el aumento de la prevalencia de DM en un 25% en Estados Unidos en los últimos 20 años¹³. El riesgo de DM aumenta de forma lineal con el IMC. La prevalencia de DM se incrementó desde 2% en aquellos individuos con un IMC de 27-29,9 Kg/m² a 8% en aquellos individuos con un IMC de 30-34,9 Kg/m² y finalmente a 13% en individuos con IMC superior a 35 Kg/m²¹³. Dos tercios de los individuos con DM tipo 2 presentan un IMC igual o superior a 27 Kg/m²¹³.

Objetivos

- Determinar los niveles de testosterona libre en pacientes del sexo masculino con DM tipo 2.
- Establecer una relación entre los niveles de testosterona libre con el IMC y con la HbA1c.

Materiales y métodos

La muestra estuvo constituida por 10 varones en edades comprendidas entre 34 y 55 años, con diagnóstico confirmado de DM tipo 2, provenientes de la Tercera Cátedra de Clínica Médica – Hospital de Clínicas (FCM-UNA), ya sea en forma ambulatoria o internados, y registrados en el Programa Nacional de Diabetes.

Se incluyeron a adultos con diagnóstico confirmado de DM tipo 2 que accedieron a participar del estudio, respondiendo a un cuestionario, examen físico y posterior extracción de sangre venosa en ayunas. Se excluyeron a niños, ancianos, pacientes con imposibilidad de extracción de sangre, pacientes que se hayan rehusado a participar y pacientes que tengan un diagnóstico conocido de hipogonadismo.

Las muestras para medir testosterona libre fueron recogidas con ayuno de 8 horas y consistieron en 5 ml de sangre extraídos por punción venosa, separados por centrifugación para la obtención de suero. El suero separado de estas muestras se dejó reposar por 4 horas y se le realizó radioinmunoanálisis en el Instituto de Investigación de Ciencias de la Salud (FCM-UNA).

Las muestras para las determinaciones de la HbA1c se obtuvieron mediante pinchazo del dedo índice y adsorción de la sangre en tubos especializados, llevados luego a recipientes taponados de hemolisina y medidas las concentraciones mediante máquinas de marca Bayer[®] donadas por parte del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Por último, el IMC se tomó de la relación entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la altura en metros, para clasificar a los individuos de acuerdo a los puntos de corte de la OMS, en los cuales se define como normopeso el que tiene el IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m², preobeso ó sobrepeso entre 25 y 29,9 kg/m² y obeso mayor ó igual a 30 kg/m². Se utilizó una balanza Brown[®] de procedencia alemana que era calibrada en cada medición. Se tomó a los pacientes con IMC mayor o igual a 25 como obesos sin hacer distinciones de preobeso y obeso mayor.

Los datos fueron sometidos a estadística descriptiva. Para el análisis de datos con las pruebas t de Student, correlación de Pearson y correlación bilateral se utilizó el programa IBM SPSS Statistics.

Aspectos éticos: el estudio no causó ningún daño por encima del riesgo mínimo, pues sólo se realizaron observaciones. Sin embargo, los pacientes recibieron un beneficio al conocer su estado clínico y nutricional, debido al examen físico y laboratorial, al cual fueron sometidos en forma gratuita. Posteriormente, fueron notificados personalmente de los resultados laboratoriales. Los datos acerca de los pacientes quedarán en el anonimato respetando su privacidad y su derecho de autonomía. No existen conflictos de interés comercial.

Resultados

Se analizó las concentraciones séricas de testosterona libre en 10 varones con edad media 46,4 años (rango 34 a 55 años), provenientes de zonas urbanas: Asunción, Arroyos y Esteros, Tobatí, Belén, Saltos del Guairá y Fernando de la Mora. El IMC medio fue 27,4 kg/m² (rango 17,8 y 37,7 kg/m²). La HbA1c media fue 6,43% (rango 3-7,9%).

El valor medio de testosterona libre fue 10,29 mg/dL (rango 7-14,9 mg/dL). Considerando como valores normales al rango 13-35 mg/dL, sólo dos sujetos (20%) presentaron valores normales.

La correlación entre IMC y testosterona libre no resultó significativa (r -0,1). Tampoco lo fue la correlación entre HbA1c y testosterona libre (r -0,3).

Discusión

La DM tipo 2 se acompaña de cambios progresivos en los niveles de testosterona como los hallados en este estudio. En un estudio realizado en Reino Unido por Dheeraj Kapoor y col. encuentran testosterona libre por debajo de los rangos normales: 4,34 mg/dL en individuos de 40 a 50 años y 4,05 mg/dL en individuos de 50 a 60 años, valores aún más bajos de los presentados por nuestro trabajo¹⁴. En ese estudio se observó también una correlación negativa entre testosterona libre y HbA1c, similar a la asociación hallada por nuestra investigación.

Sandeep Dhindsa y col. se observaron 50% de sujetos diabéticos con niveles bajos de testosterona, valor bastante menor al 80% de nuestros pacientes¹⁵.

Aunque la correlación entre niveles de testosterona libre en pacientes con DM tipo 2 es relativamente débil (r -0,1) la mayoría de nuestros pacientes tenía obesidad en el momento de nuestro estudio. Debe tomarse en cuenta que la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio se trataban y mantenían normales o, en niveles casi normales, la HbA1c y, es de destacar que la mayoría tenía obesidad.

Lastimosamente en esta investigación no se tomaron en cuenta los tratamientos de los sujetos incluidos y a partir de esta limitada serie no pueden aún extrapolarse los resultados a la población.

Finalmente, se deduce de esta serie de pacientes diabéticos que los mismos tienen niveles reducidos de testosterona libre y que ésta no se correlaciona con la HbA1c ni el IMC.

Agradecimientos

Agradecemos a la Prof. Dra. Gilda Benítez, Directora del Programa Nacional de Diabetes; al Prof. Dr. Tadeo Jiménez, Jefe de la Tercera Cátedra de Clínica Médica; a la Prof. Dra. Graciela Velázquez, Directora del Instituto de Investigación de Ciencias de la Salud y a la Dra. Ninfa Acosta, encargada del Departamento de radioinmunoanálisis del Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud.

Referencias bibliográficas

1. Chaves G, Brítez N, Maciel V, Klinkhof A, Mereles D. Prevalence of cardiovascular risk factors in an urban ambulatory adult population: AsuRiesgo study, Paraguay. *Rev Panam Salud Pública*. 2015 Aug;38(2):136-43.
2. Jimenez JT, Palacios M, Cañete F, Barriocanal LA, Medina U, Figueredo R, Martinez S, de Melgarejo MV, Weik S, Kiefer R, Alberti KG, Moreno-Azorero R. Prevalence of diabetes mellitus and associated cardiovascular risk factors in an adult urban population in Paraguay. *Diabet Med*. 1998 Apr;15(4):334-8.
3. Sanabria Pérez C, Díaz Pérez JA. Evaluation of testosterone levels through distinct analytic methods in healthy men. *Endocrinol Nutr*. 2010 Aug-Sep;57(7):301-5.
4. Tirabassi G, Muscogiuri G, Colao A, Balercia G. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis increases central body fat accumulation in males affected by diabetes mellitus and late-onset hypogonadism. *Endocr Pract*. 2015 Dec 18
5. Tirabassi G, Chelli FM, Ciommi M, Lenzi A, Balercia G. Influence of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation on the metabolic profile of patients affected by diabetes mellitus-associated late onset hypogonadism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Oct 24. pii: S0939-4753(15)00220-3.
6. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*. 1990 Nov;132(5):895-901.
7. Dandona P, Dhindsa S, Chandel A, Topiwala S. Bajo nivel de testosterona en varones con diabetes tipo 2: una preocupación para la salud pública. *Diabetes Voice* 2009; 54(2): 27-29. Disponible en: https://www.idf.org/sites/default/files/attachments/2009_2_Dandona%20et%20al_ES.pdf
8. A. de la Sierra Iserte. Tablas de referencia y valores normales de las pruebas de laboratorio más habituales. En: Farreras, Rozman. *Medicina interna* 16 edición, volumen 2. Editorial Elsevier; 2009. p. A-3 - A-14
9. Sanabria Pérez C, Díaz Pérez JA. Evaluation of testosterone levels through distinct analytic methods in healthy men. *Endocrinol Nutr*. 2010 Aug-Sep;57(7):301-5.
10. Rodríguez-Tolrà J, Domínguez García A, Torremadé Barreda J, Rodríguez Pérez D, Franco Miranda E. Importancia de la testosterona libre calculada en el diagnóstico del síndrome de déficit de testosterona. *Revista internacional de Andrología: salud sexual y reproductiva*. 2010;8(2):85-88.
11. Bhatia V, Chaudhuri A, Tomar R, Dhindsa S, Ghanim H, Dandona P. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Oct;29(10):2289-94.
12. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998 Apr;21(4):518-24.
13. Flegal KM, Troiano RP. Changes in the distribution of body mass index of adults and children in the US population. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Jul;24(7):807-18.
14. Kapoor D, Jones TH. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? *Drugs Aging*. 2008;25(5):357-69.
15. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, Dandona P. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1186-92.