



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Efectos del tratamiento con testosterona en la densidad mineral ósea y la composición corporal en hombres con Síndrome de Déficit de Testosterona

Jose Torremadé Barreda

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Efectos del tratamiento con testosterona en la densidad mineral ósea y la composición corporal en hombres con Síndrome de Déficit de Testosterona

Jose Torremadé Barreda

Director: Sebastiano Biondo  
Hospitalet de Llobregat, 2016



**Efectos del tratamiento con testosterona en la densidad mineral ósea y la composición corporal en hombres con Síndrome de Déficit de Testosterona**

**Doctorando:** Jose Torremadé Barreda

**Universidad:** Universitat de Barcelona. Facultad de Medicina

**Filiación:** Servicio de Urología. Hospital Universitari de Bellvitge

**Director:** Dr. Sebastiano Biondo Aglio

**Línea de investigación:** Enfermedades inflamatorias, crónicas y degenerativas



*A la Cèlia, la Mireia i l'Emma*



## Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecerle al Dr. **Josep Rodríguez Tolrà**, mi maestro y un gran amigo. Sin duda, un referente en nuestra profesión, que con sus conocimientos y dedicación ha impulsado la urología y la andrología al más alto nivel en nuestra institución. Este trabajo no sería hoy una realidad sin su apoyo y dedicación.

También agradecerle enormemente al **Dr. Sebastiano Biondo** por dirigirme en esta tesis doctoral. Recuerdo con gran cariño mis inicios como médico en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Bellvitge que él dirige. Fue una experiencia que más allá de enriquecerme como profesional y persona, fue la semilla de ese afán científico en responder a las cuestiones clínicas del día a día.

Merecen también un especial agradecimiento todos los compañeros de mi hospital, y concretamente al **Servicio de Urología del Hospital de Bellvitge**. Un equipo, y una familia, pues convivimos diariamente con gran afinidad, colaboración y respeto.

También agradecer a toda la **familia andrológica**: amigos de la Fundació Puigvert, Juan Ignacio, Rodrigo, Mariano, Enrique, etc. Sin duda, muchas de las cuestiones que se tratan a continuación las hemos debatido en múltiples ocasiones, y seguro que seguiremos impulsando esta especialidad que nos apasiona.

Y por último, **a mi mujer y mis hijas** pues han sido, son y serán un pilar fundamental en mi vida.



## Resumen del Proyecto

**Antecedentes del tema:** El síndrome de déficit de testosterona (SDT) es un síndrome clínico y bioquímico asociado a la edad que se caracteriza por unos síntomas sugestivos de déficit de testosterona y una disminución de los niveles de testosterona sérica. La disminución de la densidad mineral ósea, la disminución de la masa magra y el aumento de la masa grasa, asociado a la edad avanzada, puede acentuarse por el efecto concomitante del déficit de testosterona, ya sea por hipogonadismo primario, secundario o por un SDT. Se conocen los efectos beneficiosos en la esfera sexual del tratamiento sustitutivo con testosterona en el SDT pero existe poca evidencia de sus efectos sobre la densidad mineral ósea y la composición corporal.

**Hipótesis:** Cuando los pacientes con SDT son tratados con testosterona deberían producirse aumentos en la densidad mineral ósea y la masa magra, y una disminución de la masa grasa.

**Objetivo:** Evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con testosterona y los cambios inducidos en la composición corporal y la densidad mineral ósea de los pacientes con SDT.

**Metodología:** Estudio prospectivo, observacional, abierto y no randomizado, realizado en 50 varones de 50-65 años con SDT (Aging Males Symptoms Scale [AMS]>26 y testosterona libre calculada [cFT] < 250 pmol/l) se les administró diariamente 50mg diarios de testosterona en gel durante un año. En el segundo año, los pacientes recibieron 1000mg de undecanoato de testosterona cada 2-3 meses. Se determinaron parámetros clínicos, bioquímicos, testosterona total, proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), cFT, cambios en AMS, Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS), cambios en la densidad mineral ósea y la composición corporal medidas por dual-x-ray-absorptiometry.

**Resultados:** No se objetivaron cambios clínicamente significativos en parámetros de seguridad clínica y analítica. Se objetivaron incrementos en las concentraciones de testosterona total, cFT y puntuación del AMS a partir de los 3 meses

( $p < 0.001$ ). La densidad mineral ósea mejoró significativamente en la columna vertebral lumbar L2-L4 (2.9 i 4.5%), en el fémur total (0.74 y 3%) y en el trocánter (1.09 y 3.2%) a los 12 y 24 meses respectivamente. La masa magra aumentó en un 2.35% a los 12 meses y en un 4.5% a los 24 meses, pero proporcionalmente el aumento fue superior en los brazos y piernas que en el tronco. La masa grasa disminuyó en un 4.2% a los 12 meses y en un 9.1% a los 24 meses.

**Conclusiones:** El tratamiento sustitutivo con testosterona en hombres con SDT induce mejorías en la densidad mineral ósea de la columna lumbar y la cadera. El tratamiento sustitutivo con testosterona en hombres con SDT induce cambios en la composición corporal, aumentando la masa magra y disminuyendo la masa grasa. El tratamiento sustitutivo con testosterona en hombres con SDT induce asimismo una mejoría sintomática según AMS score y tiene un excelente perfil de seguridad.

## Abstract

**Objective:** We evaluated the safety of testosterone treatment and its efficacy on bone mineral density and body composition in males with testosterone deficiency syndrome (TDS) over 24 months.

**Material and Methods:** This prospective, non-randomized, open-label, long-term follow up study evaluated the safety and efficacy of testosterone treatment in men with TDS. 50 males aged 50–65 years with TDS (Aging Males Symptoms Scale [AMS] >26 and calculated free testosterone [cFT] <250 pmol/l) were administered 50mg testosterone gel daily for one year. During the second year, patients received 1000mg of testosterone undecanoate every 2–3 months. Outcome measures were clinical chemistry values and total testosterone; SHBG and cFT, changes in AMS and IPSS; and changes in bone mineral density and body composition measured by dual-energy-x-ray absorptiometry.

**Results:** There were no clinically significant changes in clinical chemistry safety parameters. There were significant improvements in both total and cFT and in AMS scores after 3 months ( $p < 0.001$ ). Bone mineral density improved significantly in L2-L4 (2.90% and 4.5%), total femur (0.74% and 3%) and trochanter (1.09% and 3.2%) at 12 and 24 months. Lean mass increased 2.35% at 12 months and 4.5% at 24 months, but proportionally more muscle mass was gained in arms and legs than in the trunk. Fat mass decreased 4.2% at 12 months and 9.1% at 24 months.

**Conclusions:** Testosterone treatment in males with TDS leads to significant improvement in lumbar spine and hip BMD. It leads to body changes affecting lean and fat mass with significant improvement in AMS scores.



# Índice

Índice de Figuras, 17

Índice de Tablas, 19

Índice de Abreviaturas, 21

## **A) Síndrome de déficit de testosterona: Revisión bibliográfica y evidencia actual, 23**

A1 Introducción, 25

A2 Anatomía y fisiología del testículo, 26

A2.1 Regulación del eje hipotálamo-hipofisario, 27

A2.2 Espermatogénesis, 30

A2.3 Testosterona y andrógenos, 32

A2.3.1 Biosíntesis de testosterona, 32

A2.3.2 Transporte y metabolismo de la testosterona, 33

A2.2.3 Estructura y función del receptor androgénico, 35

A2.3.4 Efectos biológicos de la testosterona, 36

A3 Hipogonadismo: Definición y fisiopatología, 37

A3.1 Etiología, 37

A3.1.1 Hipogonadismo primario, 37

A3.1.2 Hipogonadismo secundario, 38

A3.1.3 Hipogonadismo de inicio tardío, 40

A4 Clínica del hipogonadismo, 41

A5 Análisis bioquímico del hipogonadismo, 43

A6 Screening del hipogonadismo, 45

A7 Tratamiento del hipogonadismo, 46

A7.1 Indicaciones y contraindicaciones, 46

A7.1.1 Riesgo de cáncer de próstata, 47

A7.1.2 Antecedente de cáncer de próstata tratado, 48

A7.2 Agentes/sistemas de administración, 50

A7.2.1 Testosterona transdérmica, 50

A7.2.2 Formulaciones bucales de testosterona, 52

A7.2.3 Inyecciones intramusculares de testosterona, 52

A7.2.4 Gránulos subcutáneos de testosterona, 52

A7.2.5 Tratamiento oral de testosterona, 52

A7.3 Seguimiento y control, 53

A7.4 Efectos adversos de la terapia con testosterona, 53

A7.5 Efectos sobre la función sexual del tratamiento sustitutivo con testosterona, 54

A7.6 Efectos sobre el síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares del tratamiento sustitutivo con testosterona, 54

A7.7 Efectos en la densidad mineral ósea del tratamiento sustitutivo con testosterona, 56

A7.8 Efectos en la composición corporal del tratamiento sustitutivo con testosterona, 58

**B) Estudio de la densidad mineral ósea: Revisión bibliográfica y evidencia actual, 61**

- B1 Introducción, 63
- B2 Densitometría ósea, 63
- B3 Densitometría radiológica de doble energía, 64
- B4 Interpretación de la densitometría, 66

**C) Estudio de la composición corporal: Revisión bibliográfica y evidencia actual, 69**

- C1 Introducción, 71
- C2 Métodos de referencia, 71
- C3 Técnicas de medición, 72
  - C3.1 Mediciones antropométricas simples, 72
    - C3.1.1 Índice de masa corporal, 72
    - C3.1.2 Circunferencia de cintura (obesidad central), 73
    - C3.1.3 Pliegues cutáneos, 74
  - C3.2 Mediciones antropométricas complejas, 74
    - C3.2.1 Analizadores de impedancia bioeléctrica, 74
    - C3.2.2 Absorciometría dual de energía de rayos X, 75
    - C3.2.3 Tomografía axial computerizada, 77
    - C3.2.4 Resonancia magnética nuclear, 78

**D) Hipótesis y objetivos de los distintos estudios de la tesis doctoral, 79**

- D1 Testosterona y riesgo de fractura de cadera, 81
  - D1.1 Hipótesis de trabajo, 81
  - D1.2 Objetivos, 81
- D2 Testosterona y cambios en la densidad mineral ósea, 81
  - D2.1 Hipótesis de trabajo, 81
  - D2.2 Objetivos del trabajo, 82
- D3 Testosterona y cambios en la composición corporal, 82
  - D3.1 Hipótesis de trabajo, 82
  - D3.2 Objetivos del trabajo, 82

**E) Beneficios de la investigación, aplicabilidad y validez, 83**

**F) Material y métodos de los distintos estudios de la tesis doctoral, 87**

- F1 Testosterona y riesgo de fractura de cadera, 89
  - F1.1 Características y pacientes, 89
  - F1.2 Mediciones, 91
  - F1.3 Análisis estadístico, 91

F2 Testosterona y cambios en la densidad mineral ósea, 92
F2.1 Características, 92
F2.2 Pacientes, 92
F2.3 Tratamiento, 93
F2.4 Mediciones, 94
F2.5 Análisis estadístico, 97
F3 Testosterona y cambios en la composición corporal, 97
F3.1 Características, 97
F3.2 Pacientes, 97
F3.3 Tratamiento, 97
F3.4 Mediciones, 97
F3.5 Análisis estadístico, 100
F4 Medios disponibles y plan de trabajo, 100

## **G) Resultados de los distintos estudios de la tesis doctoral, 101**

G1 Déficit de testosterona como factor de riesgo de fractura de cadera en hombres de edad avanzada, 103
G2 Efectos del tratamiento con testosterona en la densidad mineral ósea de hombres con síndrome de déficit de testosterona, 105
G3 Efectos del tratamiento con testosterona en la composición corporal de hombres con síndrome de déficit de testosterona, 115

## **H) Discusión, 121**

H1 Déficit de testosterona y fractura de cadera, 123
H2 Cambios en la densidad mineral ósea de los pacientes con síndrome de déficit de testosterona sometidos a tratamiento sustitutivo con testosterona, 125
H2.1 Resultados generales y perfil de seguridad, 125
H2.2 Cambios en la densidad mineral ósea, 127
H2.2.1 Relación entre el hipogonadismo y los niveles de densidad mineral ósea, 127
H2.2.2 Efecto del tratamiento con testosterona sobre la densidad mineral ósea, 129
H2.2.2.1 Marcadores de recambio óseo, 129
H2.2.2.2 Evolución de la densitometría mineral ósea, 130
H3 Cambios en la composición corporal de los pacientes con síndrome de déficit de testosterona sometidos a tratamiento sustitutivo con testosterona, 132
H3.1 Resultados generales y perfil de seguridad, 132
H3.2 Cambios en la composición corporal, 132

## **I) Conclusiones, 137**

## **J) Anexos, 141**

Anexo 1: Comité de ética, 143

Anexo 2: Cuestionarios, 145

Anexo 3: Formulario de recogida de datos, 147

Anexo 4: Formato de la base de datos, 147

Anexo 5: Artículos publicados, 149

## **K) Bibliografía, 167**

## Índice de Figuras

- Fig. 1.** Sección macroscópica de la anatomía del testículo y el epidídimo.
- Fig. 2.** a) Sección microscópica de un túbulo seminífero; b) Sección histológica con hematoxilina-eosina x 40 del parénquima testicular. Entre los túbulos seminíferos podemos observar el intersticio que contiene células de Leydig y vasos sanguíneos.
- Fig. 3.** Regulación de la función testicular y el patrón de secreción de las hormonas implicadas.
- Fig. 4.** Sección de un túbulo seminífero con representación de las distintas fases de la espermatogénesis.
- Fig. 5.** Esquema de la biosíntesis de testosterona en las células de Leydig.
- Fig. 6.** Niveles de testosterona asociados a sintomatología de hipogonadismo según triplete de CAG del receptor androgénico.
- Fig. 7.** Ejemplo de informe de densitometría ósea de la cadera.
- Fig. 8.** Ejemplo de densitometría ósea de la columna lumbar.
- Fig. 9.** Representación gráfica y cálculo de los TScore y ZScore.
- Fig. 10.** Método de medición de la circunferencia abdominal propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Fig. 11.** Plicómetro o adipómetro.
- Fig. 12.** Ejemplo de resultado e informe de la composición corporal con DXA.
- Fig. 13.** Selección de la muestra a estudio.
- Fig. 14.** Equipo de Dual-Energy-X-ray absorptiometry (DEXA) realizada por una Lunar Advanced 1.
- Fig. 15.** Ejemplo de densitometría ósea de columna lumbar.
- Fig. 16.** Ejemplo de densitometría ósea de cadera.
- Fig. 17.** Esquema de seguimiento de los pacientes en los estudios F2 y F3.
- Fig. 18.** Cambios en testosterona total y libre, SHBG y AMS (estudios F2 y F3).
- Fig. 19.** Cambios en el perfil lipídico (estudios F2 y F3).
- Fig. 20.** Cambios en el perfil hepático (estudios F2 y F3).
- Fig. 21.** Cambios en valores hematopoiéticos, PSA e IPSS (estudios F2 y F3).
- Fig. 22.** Cambios en la densidad mineral ósea vértebras L1-L4 (estudio F2).
- Fig. 23.** Cambios en la densidad mineral ósea fémur total (estudio F2).
- Fig. 24.** Cambios en la densidad mineral ósea en cuello femoral (estudio F2).

- Fig. 25.** Cambios en la densidad mineral ósea en triángulo de Ward (estudio F2).
- Fig. 26.** Cambios en la densidad mineral ósea en trocánter femoral (estudio F2).
- Fig. 27.** Boxplot de T-score de columna vertebral L1-L4 (estudio F2).
- Fig. 28.** Boxplot de T-score de cuello femoral (estudio F2).
- Fig. 29.** Evolución de la masa corporal total (estudio F3).
- Fig. 30.** Cambios en la masa magra total (estudio F3).
- Fig. 31.** Cambios en la masa magra de los brazos (estudio F3).
- Fig. 32.** Cambios en la masa magra de las piernas (estudio F3).
- Fig. 33.** Cambios en la masa magra del tronco (estudio F3).
- Fig. 34.** Cambios en la masa grasa total (estudio F3).
- Fig. 35.** Cambios en la masa grasa de la región androide (estudio F3).
- Fig. 36.** Cambios en la masa grasa de la región ginecoide (estudio F3).
- Fig. 37.** Cambios en la composición corporal del tratamiento con testosterona vs placebo.

## Índice de Tablas

**Tabla 1.** Efectos de los andrógenos según el tejido diana.

**Tabla 2.** Preparaciones disponibles para el tratamiento sustitutivo con testosterona.

**Tabla 3.** Principales características demográficas de los casos y los controles (estudio F1).

**Tabla 4.** Comparación de los niveles de esteroides sexuales entre los 2 grupos (estudio F1).

**Tabla 5.** Características basales de los pacientes (estudios F2 y F3).

**Tabla 6.** Cambios en los parámetros clínicos, analíticos y hormonales (estudios F2 y F3).

**Tabla 7.** Cambios en los marcadores de recambio óseo (estudio F2).

**Tabla 8.** Cambios en la densidad mineral ósea (estudio F2).

**Tabla 9.** Cambios en la composición corporal (estudio F3).

**Tabla 10.** Estudios de tratamiento sustitutivo androgénico en pacientes hipogonádicos y cambios en la densidad mineral ósea.

**Tabla 11.** Estudios de tratamiento sustitutivo androgénico en pacientes con hipogonadismo de inicio tardío y cambios en la densidad mineral ósea.



## Índice de Abreviaturas

**AMPC** - Adenosin Monofosfato Cíclico

**AMS** - Aging Male Symptoms

**BIA** - Impedancia Bioeléctrica

**cFT** - Testosterona Libre Calculada

**DHT** - Dihidrotestosterona

**DMO** - Densidad Mineral Ósea

**DXA** – Densitometría radiológica de doble energía

**FDA** - Food and Drug Administration

**FSH** - Hormona Foliculo-eStimulante

**GAG** - Tripletes de Citosina – Adenosina - Guanina

**GnRH** - Hormona Liberadora de Gonadotropinas

**Hb** - Hemoglobina

**Hto** - Hematocrito

**IMC** - Índice de Masa Corporal

**IPSS** - Índice Internacional de Síntomas Prostáticos

**LH** - Hormona Luteinizante

**PSA** - Antígeno Prostático Específico

**QCT** - Tomografía Computrizada Cuantitativa

**RANK** - Receptor Activator of Nuclear kappa B

**RMN** - Resonancia Magnética Nuclear

**SD** - Desviación Estándar

**SDT** - Síndrome de Déficit de Testosterona

**SHBG** - Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales

**TAC** - Tomografía Axial Computarizada

**TBio** - Testosterona Biodisponible



**A) SÍNDROME DE DÉFICIT DE TESTOSTERONA: REVISIÓN  
BIBLIOGRÁFICA Y EVIDENCIA ACTUAL**



# **A) SÍNDROME DE DÉFICIT DE TESTOSTERONA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y EVIDENCIA ACTUAL**

## **A1 Introducción**

El síndrome de déficit de testosterona (SDT) es un síndrome clínico y bioquímico asociado a la edad que se caracteriza por unos síntomas sugestivos de déficit de testosterona y una disminución de los niveles de testosterona sérica(1).

En la mayoría de ocasiones el motivo de consulta al urólogo/andrólogo es la disfunción eréctil o la disminución de la libido. Pero más allá de esos síntomas, el déficit de testosterona asocia una serie de condiciones que afectan negativamente a la salud del hombre.

Tanto los niveles plasmáticos de testosterona como los de sus proteínas transportadoras presentan importantes cambios asociados al envejecimiento. Así, mientras los niveles de testosterona total y albúmina tienen tendencia a decrecer, los niveles de SHBG (proteína transportadora de hormonas sexuales) aumentan; por tanto habrá más testosterona plasmática que se unirá a la SHBG, con el consiguiente descenso de las fracciones de testosterona libre y biodisponible. Por todo ello los niveles de testosterona libre y biodisponible descenderán con la edad en mayor medida que los de testosterona total(2). Se ha observado en estudios poblacionales que a los 80 años de edad, los varones presentan únicamente el 50% de los niveles de testosterona observados en varones sanos de 20 años de edad(3)(4).

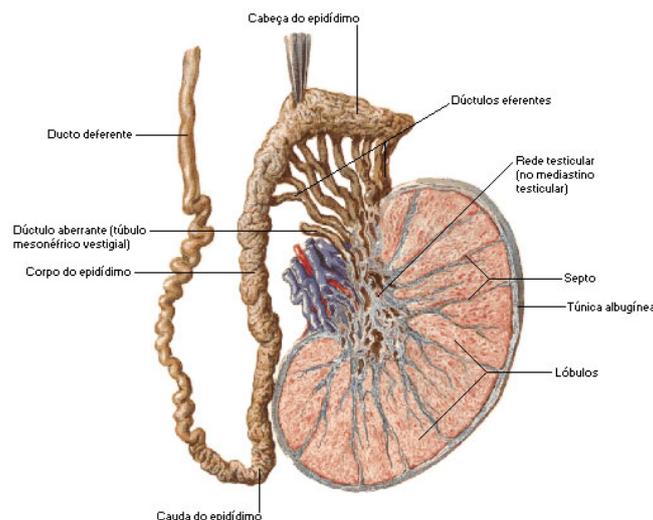
La disminución de los niveles séricos de testosterona producirá entre otros efectos una disminución de la función sexual y del estado de ánimo, así como disminución de la densidad mineral ósea y cambios en la composición corporal(5)(6)(7).

Los siguientes capítulos pretenden ilustrar las bases fisiopatológicas del sistema androgénico masculino. Es de vital importancia conocer todos estos

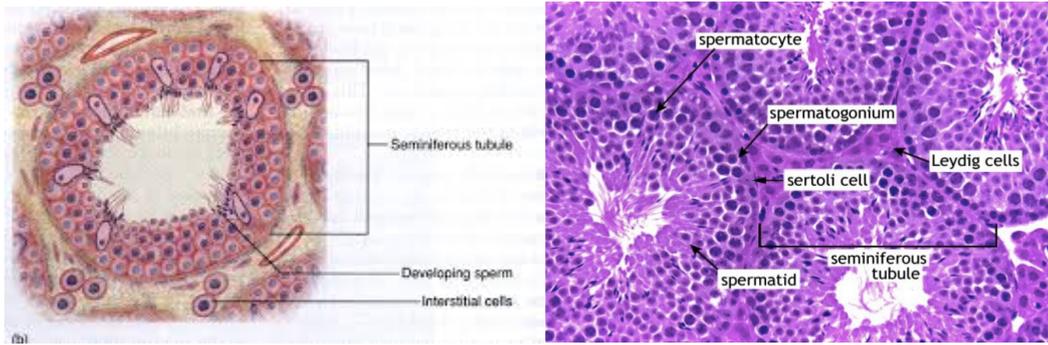
mecanismos para entender las manifestaciones clínicas asociadas y comprender los potenciales beneficios de un tratamiento sustitutivo.

## A2 Anatomía y fisiología del testículo

El testículo humano tiene una doble función: a) endocrina o productora de hormonas y b) exocrina o productora de espermatozoides. Esto se refleja en su anatomía y fisiología. El parénquima testicular, que está envuelto por una capa sólida (túnica albugínea), está formado por túbulos seminíferos donde se producen los espermatozoides. Múltiples septos de tejido conectivo dividen el testículo en 200-300 lóbulos que confluyen en la rete testis. Cada lóbulo contiene de 2 a 3 túbulos seminíferos con una media de 50 cm de longitud (Fig. 1). Por lo tanto, cada testículo contiene alrededor de 600-900 túbulos seminíferos, con una longitud total aproximada de 350 m. Esto explica la enorme capacidad reproductiva del hombre, siendo capaz de producir aproximadamente 10-20 millones de espermatozoides por día. En el intersticio entre los túbulos seminíferos encontramos las células de Leydig, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Aproximadamente el 85-90% del volumen testicular lo aportan los túbulos seminíferos y únicamente el 10-15% corresponde al intersticio(8). (Fig. 2)



**Fig. 1.** Sección macroscópica de la anatomía del testículo y el epidídimo.



**Fig. 2. a)** Sección microscópica de un túbulo seminífero; **b)** Sección histológica con hematoxilina-eosina *x 40* del parénquima testicular. Entre los túbulos seminíferos podemos observar el intersticio que contiene células de Leydig y vasos sanguíneos.

## A2.1 Regulación del eje hipotálamo-hipofisario(9)

El hipotálamo controla la función de los testículos mediante las hormonas hipofisarias, hormona luteinizante (LH) y hormona folículo-estimulante (FSH). En el hipotálamo se produce la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) bajo el efecto estimulador e inhibidor de varios neurotransmisores. La GnRH promueve la producción y liberación de gonadotropinas LH y FSH en la hipófisis.

La GnRH se produce en el núcleo arcuato y la región preóptica del hipotálamo. Sus axones secretan la GnRH en el sistema portal de la hipófisis. La GnRH se produce inicialmente en forma de pre-pro-GnRH. La pre-pro-GnRH es codificada por un gen en el cromosoma 8 (8p21-p11.2). Se trata de una decapeptido que consta de una “pre”parte de 23 aminoácidos y una “pro”parte (GnRH-péptido asociado, GAP) de 56 aminoácidos. La prohormona convertasa 1 es la responsable de la escisión de ambas partes de la pre-pro-GnRH.

La GnRH es secretada en pulsos regulares, con picos cada 90-120 minutos, dada la capacidad intrínseca de secreción episódica de las hormonas GnRH. Esta secreción pulsátil es modulada por múltiples neurotransmisores. La amplitud y frecuencia de los pulsos determinarán la cantidad de LH y FSH secretada por la

hipófisis. Los impulsos  $\alpha$ -adrenérgicos tienen un efecto estimulador, mientras que los estímulos  $\beta$ -adrenérgicos y dopaminérgicos tienen un efecto inhibitorio en la secreción de GnRH. Las endorfinas en el hombre tienen asimismo un efecto inhibitorio. La testosterona y la progesterona disminuyen la pulsatilidad de secreción, presumiblemente a través de  $\beta$ -endorfinas. El efecto del estrés es bien conocido en la función reproductiva. Éste es debido a múltiples factores: a) La hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa (CRH) inhibe la secreción de la GnRH mediante una acción neuronal directa por contacto entre el núcleo paraventricular y la región preóptica. b) Los niveles de prolactina, que también aumentan con el estrés, también reducen la pulsatilidad de secreción de GnRH. c) Otras citoquinas centrales tales como la interleuquina 1 también parecen tener un rol regulador.

En el lóbulo anterior de la hipófisis, la GnRH se une a un receptor específico (receptor transmembrana tipo proteína G) de las células gonadotrópicas e inicia la expresión de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de la FSH y la LH y su secreción inducida mediante el inositol-1,4,5,-trifosfato. La secreción pulsátil de GnRH es esencial para esta estimulación. De hecho, la administración continua de GnRH causa un cese en la secreción de gonadotropinas, siendo este efecto utilizado como tratamiento en determinadas situaciones clínicas (cáncer de próstata, endometriosis, pubertad precoz, etc.). En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrofo, como por ejemplo el síndrome de Kallman, la administración pulsátil de GnRH puede restablecer concentraciones normales de LH-FSH y recuperar la función gonadal.

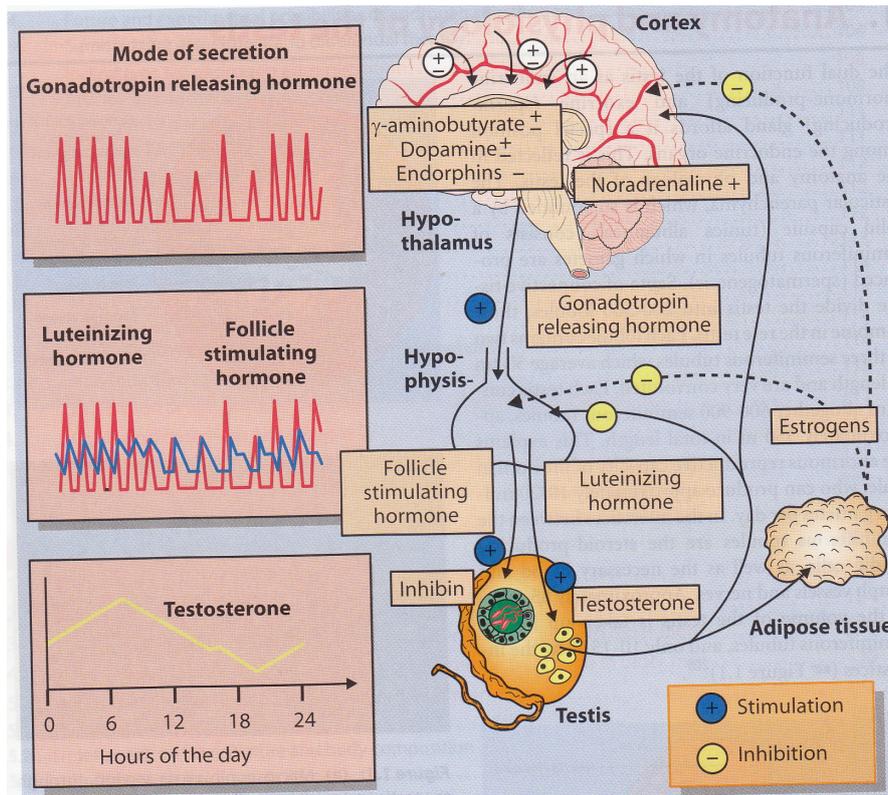
Los polipéptidos LH y FSH son largas glicoproteínas como la hormona estimulante del tiroides o tirotrópica (TSH), o la gonadotropina coriónica humana (hCG). La característica común es el enlace no covalente de dos cadenas de péptidos ( $\alpha$  y  $\beta$ ) a un heterodímero. La cadena  $\alpha$  es idéntica en las cuatro hormonas, por lo que el efecto biológico reside en la cadena  $\beta$ . Ambas cadenas son codificadas por genes diferentes, la  $\alpha$  en el cromosoma 6, la  $\beta$ -FSH en el 11, la  $\beta$ -LH y la  $\beta$ -hCG, en el 19.

Una característica común a todas las cadenas de hormonas glicoproteicas es su posibilidad de glicosilación. Esto significa que un cierto punto de la cadena, carbohidratos se pueden unir al aminoácido asparagina. Estos carbohidratos pueden posteriormente ser modificados por la pérdida de glucosa y manosa y/o la incorporación

de otros oligosacáridos, como fructosa, sacarosa y ácido siálico. De esta manera se generan cadenas de carbohidratos complejas unidas a la cadena de aminoácidos. Al no ser el proceso siempre idéntico, las glicoproteínas secretadas son distintas. De hecho, se han encontrado hasta siete LH diferentes, a expensas de cambios en sus cadenas de carbohidratos. Estas cadenas influyen en la conformación de la estructura terciaria, la unión de las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ , la vida media en circulación plasmática, la unión a los receptores específicos y la transmisión de la señal intracelular una vez unidas a los receptores de las células diana. Una alta concentración de ácido siálico previene el metabolismo de glicoproteínas por el hígado y el riñón, prolongando su vida media y sus efectos biológicos. Esto explica la larga vida media de la FSH (3 horas), al terminar sus cadenas de carbohidratos con ácido siálico, en comparación con la LH (20 minutos).

La LH se une a receptores específicos de la célula de Leydig y por mediación de la Adenosin Monofosfato Cíclico (AMPC), origina un incremento del colesterol intracelular y la expresión de enzimas para la producción de esteroides, en particular la enzima clave, la 20,22-desmolasa. Ésta inicia la biosíntesis de testosterona, separando la cadena lateral del colesterol. El control por retroalimentación de la producción de LH se produce por la testosterona y por su metabolito el estradiol. La testosterona ejerce su efecto inhibitorio sobre las neuronas que producen la GnRH y ejerce sólo un ligero efecto supresor de la producción de LH en la hipófisis. Por el contrario, el estradiol ejerce su efecto inhibitorio sobre la hipófisis y el hipotálamo.

La FSH se une a receptores de la célula de Sertoli y promueve la espermatogénesis de una forma aún no del todo bien entendida. Entre otras cosas, la actividad de la enzima aromatasas, que convierte los andrógenos en estrógenos, es estimulada en las células de Sertoli. Además de un cierto número de otras proteínas, las hormonas inhibina y activina se forman en la célula de Sertoli por la influencia de la FSH. La inhibina es un componente importante del sistema de retroalimentación que controla la producción de la FSH. Los trastornos aislados de la célula de Sertoli se pueden detectar por el incremento de la FSH, no inhibida por la inhibina, mientras que los niveles de LH permanecen en el rango de la normalidad. El papel fisiológico, estimulador de la FSH, de la activina, no se ha aclarado aún, aunque parece tener menos importancia. La testosterona y los estrógenos también ejercen una retroalimentación negativa a través de su efecto inhibitorio sobre la producción de la GnRH (Fig. 3).



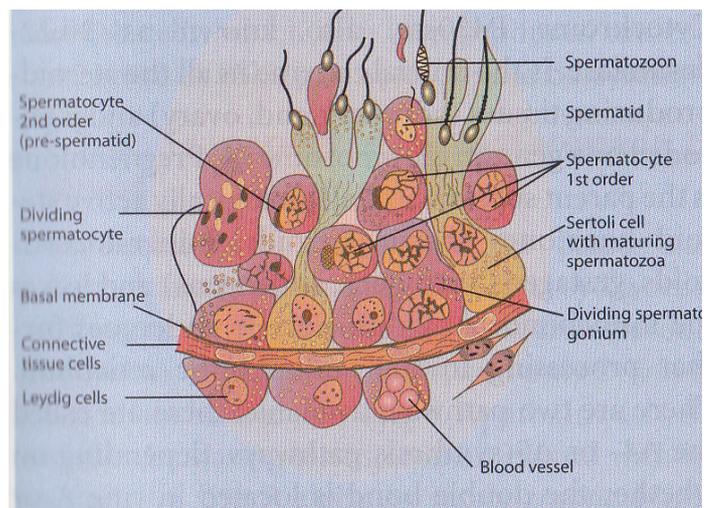
**Fig. 3.** Regulación de la función testicular y el patrón de secreción de las hormonas implicadas (*Male hypogonadism, 3rd edition. UNI-MED 2009*).

Las gonadotropinas ejercen su acción directamente sobre la función testicular. La LH se une a los receptores específicos de la célula de Leydig y a través de un proceso que incluye el AMPc, estimula la biosíntesis de testosterona separando la cadena lateral del colesterol. La FSH se une a los receptores específicos de la superficie de las células de Sertoli y las espermatogonias y, junto con la testosterona, promueven la espermatogénesis. Los genes que codifican los receptores de la LH y la FSH están en el cromosoma 2.

## A2.2 Espermatogénesis

La espermatogénesis es un proceso complejo de divisiones mitóticas y meióticas en las que células diploides (espermatogonias), dan lugar a células haploides

(espermátides) después de varios estadios intermedios. Posteriormente, las espermátides se convierten en espermatozoides, ya con flagelo, mediante un proceso denominado espermiogénesis. Una vez completado este proceso, los espermatozoides son liberados a la luz tubular mediante otro proceso denominado espermiación (Fig. 4). Una vez en la luz tubular se desplazan, junto con los demás fluidos, hacia el epidídimo donde aguardan la eyaculación. El proceso completo tarda 72 días en los humanos. Hasta la espermiación los gametos dependen de la célula de Sertoli, anclada en la membrana basal y que se extiende hacia la luz tubular y que secreta electrolitos y fluidos bajo la influencia de la FSH y la testosterona. Después de la pubertad, el proceso de la espermatogénesis se puede mantener sólo con adecuadas concentraciones intratesticulares de testosterona. El papel de la células de Sertoli en la espermatogénesis, aunque no del todo bien aclarado, es crucial. Estas células se unen firmemente en su base formando una barrera hematotesticular, impenetrable a las macromoléculas y que conforman dos compartimentos en el túbulo, el ad-luminal y el basal. En el compartimento basal se sitúan las espermatogonias, y en el ad-luminal el resto de células en distintos estadios de la espermatogénesis. La composición, por tanto, del fluido en el compartimento ad-luminal (luz tubular) depende exclusivamente de las células de Sertoli y es completamente diferente del intersticio y del plasma(10–12).



**Fig. 4.** Sección de un túbulo seminífero con representación de las distintas fases de la espermatogénesis (*Male hypogonadism, 3rd edition. UNI-MED 2009*).

## **A2.3 Testosterona y andrógenos**

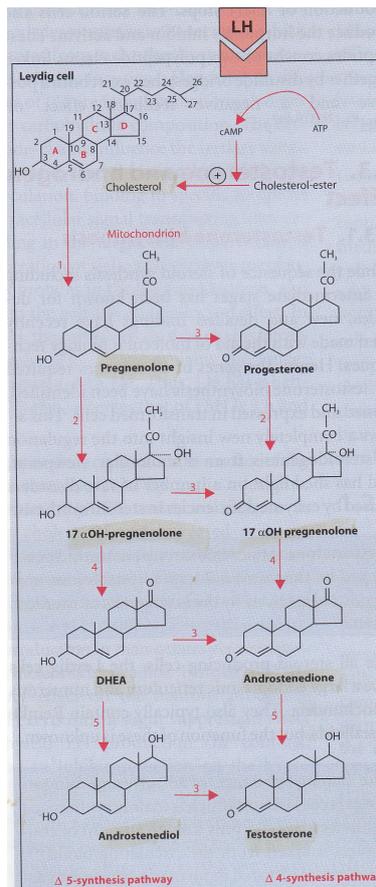
### **A2.3.1 Biosíntesis de testosterona(9)**

La testosterona es el esteroide más importante producido en el testículo. Las células de Leydig de un hombre adulto producen unos 5-7 mg de testosterona al día. Al igual que otras células productoras de esteroides, las células de Leydig tienen un gran retículo endoplasmático con numerosas mitocondrias. También contienen cristaloides de Reinke, aunque su función no es conocida.

La sustancia desde la cual se sintetiza la testosterona es el colesterol, sintetizado fundamentalmente por las células de Leydig. Sólo una pequeña cantidad del colesterol circulante en el plasma se utiliza para la biosíntesis de testosterona. El colesterol se almacena en forma de éster, en las vacuolas grasas de la célula de Leydig, hasta su procesamiento. El proceso transforma el colesterol de 27 átomos de carbono en pregnenolona, merced a la 20,22-desmolasa, que es su enzima crucial en todos los tejidos productores de esteroides y que es codificada por un gen en el cromosoma 15.

La pregnenolona, la precursora de todos los esteroides biológicamente activos (corticoesteroides, mineralcorticoides, gestágenos, estrógenos y andrógenos), sale de las mitocondrias por difusión y continúa su proceso en el retículo endoplásmico. Existen dos vías posibles: la  $\Delta 4$  o la  $\Delta 5$ . La vía habitual en el hombre es la  $\Delta 5$ , que convierte la pregnenolona en  $17\alpha\text{OH}$ -pregnenolona por efecto del enzima  $17\alpha$ -hidroxilasa. La DHEA (dehidroepiandrosterona) y el androstendiol son andrógenos débiles derivados de la  $17\alpha\text{OH}$ -pregnenolona, y pueden transformarse en androstendiona y testosterona respectivamente por efecto de la  $3\beta$ -hidroxiesteroid deshidrogenasa (Fig 5).

La mayor parte de la testosterona producida por esta vía es inmediatamente entregada al torrente sanguíneo y no se almacena en los testículos. La mayor parte de la testosterona es transportada por la vena espermática y una pequeña parte de ella es transportada por vasos linfáticos.



**Fig. 5.** Esquema de la biosíntesis de testosterona en las células de Leydig (Male hipogonadism, 3rd edition. UNI-MED 2009).

### A2.3.2 Transporte y metabolismo de la testosterona

La testosterona es lipofílica y pasa fácilmente las membranas, abandonando las células de Leydig por difusión. En la sangre, el 98% de la testosterona viaja unida a proteínas transportadoras, y únicamente el 2% de la misma se encuentra libre siendo ésta la biológicamente activa. Aproximadamente el 60% de la testosterona circulante está unida a la SHBG y solo el 38% viaja unida a la albúmina. La SHBG es una larga glicoproteína (92.5 kDa) y es codificada en un gen del cromosoma 17. La SHBG plasmática es producida en el hígado, pero también se producen pequeñas cantidades a

nivel local en otros tejidos como la próstata y el tejido mamario. La SHBG presenta una mayor afinidad para la testosterona que para el estradiol(13).

Existen una serie de factores que pueden modificar la producción de la SHBG. Entre los siguientes podemos encontrar:

A) Factores que estimulan la producción de SHBG:

- a. Ingesta de estrógenos
- b. Déficit androgénico
- c. Déficit de la hormona de crecimiento
- d. Hipertiroidismo
- e. Hepatitis
- f. Cirrosis hepática
- g. Fenitoína

B) Factores que inhiben la producción de SHBG:

- a. Terapia androgénica
- b. Sobrepeso
- c. Acromegalia
- d. Hipotiroidismo
- e. Síndrome nefrótico
- f. Corticoesteroides
- g. Hiperinsulinismo
- h. Gestágenos

La testosterona libre difunde pasivamente en las células donde será metabolizada, dependiendo del enzima presente, en  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT) o  $17\beta$ -estradiol. En los humanos existen 2 isoenzimas de  $5\alpha$ -reductasa que son las responsables de la formación de la DHT. Aproximadamente el 80% de la DHT circulante es producida por la conversión periférica de la testosterona y únicamente un 20% es secretada directamente por el testículo. Aproximadamente unos 30  $\mu$ g de estradiol son producidos diariamente por la aromatización extratesticular de la testosterona y la androstendiona. El tejido adiposo, el hueso y la próstata son los

principales tejidos con actividad aromatasa. Al igual que con la DHT, aproximadamente unos 10 µg de estradiol son directamente producidos por las células de Leydig.

La testosterona y la DHT son catabolizadas en el hígado por una cadena enzimática y posteriormente eliminadas en la orina como 17-keto-esteroides y sulfatos. A pesar de circular unida a proteína en plasma, la eliminación de la testosterona en el hígado es muy eficiente. La vida media de la testosterona libre en sangre es de 10 minutos.

### **A2.3.3 Estructura y función del receptor androgénico**

El receptor androgénico es codificado en el brazo largo del cromosoma X (Xq11-12). Se trata de un polipéptido de 910 aminoácidos con un peso molecular de 98.5 kDa.

Los andrógenos ejercerán su función tras unirse al receptor androgénico intracelular. El receptor contiene un dominio de unión al ADN, otro dominio de unión a los andrógenos y los dominios de activación:

- 1) El segmento amino terminal (exón A) de los receptores androgénicos es muy variable. Afecta a la transcripción y el mantenimiento de las estructuras terciarias y cuaternarias del receptor androgénico.
- 2) El dominio central (exones B y C) tiene 2 puntos de Zinc que permiten su fijación al ADN.
- 3) El segmento carboxiterminal (exones D-H) tiene el dominio hidrofóbico de unión a los andrógenos donde se van a unir la testosterona y la DHT.

El exón A contiene una poliglutamina polimórfica con una secuencia de repetitiva de tripletes (CAG) que oscila entre las 8 y las 35 repeticiones. El número de repeticiones del triplete CAG afecta a la intensidad de la transcripción del receptor androgénico. Un número elevado de repeticiones del triplete CAG (>38) se asocia a una resistencia moderada a los andrógenos(14).

#### A2.3.4 Efectos biológicos de la testosterona

La testosterona no es esencial para la supervivencia, pero sí para un correcto desarrollo fenotípico del varón y para el correcto funcionamiento de múltiples funciones biológicas.

Los efectos de la testosterona dependerán del estadio de desarrollo de los individuos:

- A) En el embrión: diferenciación sexual
- B) En la pubertad: virilización
- C) En la edad adulta: mantenimiento del fenotipo masculino, función sexual y efectos anabólicos.

Posteriormente se tratarán los efectos de la testosterona, tanto en el hueso como en la composición corporal, por lo que a continuación realizaremos un breve resumen de los efectos de la testosterona en función del tejido diana (Tabla 1).

<b>Tejido diana</b>	<b>Efecto</b>
Conductos Wolf	Estimula el crecimiento y diferenciación
Genitales externos	Masculinización y crecimiento
Seno urogenital	Masculinización y crecimiento
Huesos	Cierre epífisis, efecto anabólico
Laringe	Crecimiento-alargamiento cuerdas vocales
Piel	Estimula la producción seboreica, crecimiento vello facial, corporal y alopecia.
Riñones	Estimula producción eritropoyetina
Hígado	Producción enzimas y síntesis proteica
Médula ósea	Estimula eritropoyesis
Musculatura	Efecto anabólico
Testículos	Estimula y mantiene la espermatogénesis
Próstata	Estimula crecimiento y función
Mamas	Inhibe el crecimiento
Hipófisis e hipotálamo	Retroalimentación negativa
Cerebro	Efectos psicotrópicos, incluido el deseo sexual

*Tabla. 1. Efectos de los andrógenos según el tejido diana.*

## **A3 Hipogonadismo: Definición y fisiopatología**

El hipogonadismo es un síndrome clínico que se asocia a unos síntomas y signos con unos valores bioquímicos de testosterona deficitarios. El diagnóstico clínico del hipogonadismo puede resultar dificultoso porque la mayor parte de los síntomas del déficit de testosterona no son específicos y porque los valores umbrales de su déficit bioquímico no están claramente establecidos. Los valores normales de testosterona en los laboratorios clínicos se basan en valores normales en población joven y sana. Estos rangos, especialmente en sus límites inferiores, pueden variar entre distintos laboratorios y países.

La última decisión en el diagnóstico del hipogonadismo debería realizarse por un médico experimentado en este campo, pues una vez iniciado el tratamiento, el paciente seguirá con el mismo durante muchos años. Asimismo, también es de vital importancia que médicos de otras especialidades, incluyendo los médicos de atención primaria, conozcan e identifiquen los síntomas, estudio diagnóstico y las implicaciones del hipogonadismo.

### **A3.1 Etiología**

#### **A3.1.1 Hipogonadismo primario**

El testículo tiene 2 funciones: la síntesis y secreción de hormonas androgénicas, particularmente la testosterona en las células de Leydig, y la producción de espermatozoides en los túbulos seminíferos. La disfunción de las células intersticiales de Leydig y los túbulos seminíferos genera lo que conocemos como hipogonadismo primario. Este puede ser producido durante el desarrollo gonadal o en la época postnatal por patologías que generan un daño en el testículo. La incapacidad para generar valores normales de testosterona y de inhibina B generará, por feedback negativo, un aumento en la secreción de las gonadotropinas (LH y FSH) por parte de la hipófisis en un intento de restaurar la función testicular.

Entre las causas más frecuentes de hipogonadismo primario encontramos las siguientes:

A) Causas congénitas:

- a. Síndrome de Klinefelter
- b. Varones XX
- c. Síndrome de XYY
- d. Síndrome de Noonan
- e. Aplasia o hipoplasia de células de Leydig
- f. Criptorquidia
- g. Defectos enzimáticos en la síntesis de testosterona
- h. Distrofia miotónica

B) Causas adquiridas:

- a. Agentes antineoplásicos y alquilantes
- b. Alcohol y otras medicaciones
- c. Radiación
- d. Toxinas ambientales
- e. Orquitis
- f. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- g. Traumatismo y torsión testicular
- h. Enfermedades sistémicas
- i. Idiopático

### **A3.1.2 Hipogonadismo secundario**

El hipogonadismo secundario se define como la disfunción testicular secundaria a una alteración en la hipófisis o hipotálamo que conduce a una alteración en la secreción de gonadotropinas (FSH y LH). Los niveles de testosterona son bajos, y estos se acompañan de niveles bajos o “inapropiadamente normales” de gonadotropinas, y oligospermia o azoospermia. Los testes permanecen en un estado quiescente ante la ausencia de estímulo, pero mantienen la capacidad potencial de recuperar su función secretora y de espermatogénesis.

Entre las causas más frecuentes de hipogonadismo secundario encontramos las siguientes:

A) Causas congénitas:

- a. Hipogonadismo hipogonadotrópico aislado:
  - i. Síndrome de Kallmann
  - ii. Hipogonadismo hipogonadotropeo normosómico
- b. Otros síndromes congénitos asociados con hipogonadismo secundario:
  - i. Adrenohipoplasia congénita
  - ii. Hipogonadismo secundario y obesidad mórbida infantil
  - iii. Sde de Prader Willi
  - iv. Sde de Bardet-Biedl
  - v. Síndrome de CHARGE
- c. Déficits hormonales combinados de la hipófisis

B) Causas adquiridas:

- a. Hipogonadismo funcional: Secreción de gonadotropinas suprimida por otras enfermedades:
  - i. Hiperprolactinemia
  - ii. Hipoleptinemia
  - iii. Enfermedad crítica
  - iv. Enfermedad crónica sistémica
  - v. Uso/abuso de andrógenos, progestágenos y esteroides anabolizantes
  - vi. Terapia con análogos de la GnRH
  - vii. Tratamiento crónico con glucocorticoides
  - viii. Administración crónica de opiáceos

C) Enfermedades orgánicas de la región paraselar causantes de daño o falta de respuesta gonadotrópica

- i. Tumores benignos: Adenomas pituitarios, craneofaringiomas, quistes de Rathke's, meningiomas paraselares
- ii. Traumatismo

- iii. Hemocromatosis
- iv. Enfermedades infiltrantes: neurosarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, granulomatosis de Wegener, hipofisitis linfocítica.
- v. Infecciones del sistema nervioso central: meningitis tuberculosa
- vi. Idiopática

### **A3.1.3 Hipogonadismo de inicio tardío**

El hipogonadismo de inicio tardío, también llamado síndrome de déficit de testosterona (SDT) asociado a la edad puede ser definido como un síndrome clínico y bioquímico asociado al envejecimiento, caracterizado por síntomas de hipogonadismo y una disminución de los niveles séricos de testosterona (inferiores a los niveles séricos normales del adulto joven sano). Esta condición puede resultar en un significativo deterioro de la calidad de vida y afectar negativamente la función de múltiples órganos y sistemas(15).

El SDT es consecuencia de la disminución del nivel de testosterona (1- 2% anual) mayor al atribuible al envejecimiento normal del varón. Como era de esperar, su prevalencia aumenta progresivamente con la edad: 7% entre los 40-60 años, 21% entre los 60-80 años y 35% en mayores de 80 años(16).

Los niveles bajos de testosterona relacionados con la edad tienen elementos de hipogonadismo primario y secundario, y presentan las siguientes características: una disminución de los niveles plasmáticos de testosterona total, libre y un aumento de la SHBG(16), disminución de la secreción de testosterona en respuesta a estimulación con gonadotrofinas(17) y cambios en el patrón de liberación de LH(18).

## A4 Clínica del hipogonadismo

El diagnóstico de hipogonadismo requiere de la presencia de síntomas y signos característicos y en combinación con unos niveles bajos de concentraciones séricas de testosterona.

Los síntomas de hipogonadismo se pueden categorizar entre sexuales y no sexuales. Los síntomas sexuales incluyen la disfunción eréctil, la disminución de las erecciones matutinas(19) y la disminución de la apetencia sexual o libido(20–22). Entre los síntomas no sexuales se incluyen la fatiga, dificultad para la concentración, frustración, depresión y sensación de falta de fuerza y energía. Pueden ser también signos de hipogonadismo la anemia, la osteopenia y la osteoporosis, la obesidad y el síndrome metabólico(23).

El uso de cuestionarios para el screening de los pacientes con SDT, a pesar de ser altamente sensibles, tienen una baja especificidad. Entre los cuestionarios mas comúnmente utilizados tenemos:

- A) ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male Questionnaire) con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 30%(24).
- B) AMS (Aging Male's Symptoms scale) con una sensibilidad del 83% y una especificidad de 39%(25).
- C) NMAS (Massachusetts Male's Symptoms scale) con una sensibilidad del 60% y una especificidad de 59%(26).

A pesar de su baja especificidad, el AMS y otros cuestionarios del SDT pueden ser útiles para monitorizar la respuesta clínica al tratamiento sustitutivo con testosterona(27–31).

La exploración física de los pacientes con sospecha de hipogonadismo debe incluir una valoración de la cantidad y localización del vello corporal (incluyendo el crecimiento de la barba y el vello púbico), la presencia de acantosis nigricans (que se asocia a resistencia insulínica), la presencia y el grado de desarrollo mamario, el tamaño

y consistencia de los testículos, junto con la valoración de las anomalías en el tamaño y apariencia del pene. La próstata debe ser examinada en pacientes adultos, valorando su tamaño, consistencia y simetría, en busca de posibles nódulos. También debe valorarse el peso, la talla, el perímetro abdominal y el índice de masa corporal. Todos ellos se han descrito como indicadores de déficit de testosterona en hombres(32,33).

Cuanto más síntomas de hipogonadismo presente el paciente, mayor es la probabilidad de diagnosticarlo de déficit de testosterona(34). De todos modos, la presencia de alguno de los síntomas descritos anteriormente debe ponernos en alerta e iniciar un estudio diagnóstico. También hay que sospechar de un déficit de testosterona en pacientes de edad avanzada, diabéticos tipo 2, pacientes con obesidad, pacientes con hiperplasia benigna de próstata y síntomas del tracto urinario inferior. Pero en cualquier caso, la presencia de síntomas únicamente no es suficiente para diagnosticar al paciente de síndrome de déficit de testosterona. Los síntomas deben acompañarse de concentraciones plasmáticas disminuidas de testosterona total o testosterona libre para constituir un diagnóstico de hipogonadismo sintomático.

Varios estudios prospectivos han estudiado la prevalencia de los síntomas de hipogonadismo y los efectos secundarios del tratamiento hormonal supresor. Éstos incluyen los sofocos, la disminución de la libido y la disfunción eréctil(35,36). Otras alteraciones relacionadas con la supresión androgénica incluyen la osteoporosis, con el consecuente aumento de riesgo de fractura, y el empeoramiento de otras comorbilidades tales como la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico y otras alteraciones en la función cognitiva de los pacientes(37–39).

Basado en lo mencionado anteriormente, deberíamos iniciar un estudio diagnóstico de hipogonadismo en los hombres que presenten la siguientes situaciones:

- a) disminución de la libido
- b) disminución o ausencia de erecciones matutinas o involuntarias
- c) disfunción eréctil
- d) síntomas de depresión
- e) fatiga
- f) disminución de la vitalidad

- g) alteración cognitiva
- h) resistencia insulínica
- i) obesidad y obesidad abdominal
- j) síndrome metabólico
- k) hipertensión arterial
- l) diabetes mellitus tipo 2
- m) disminución de la capacidad muscular y fuerza
- n) disminución de la densidad mineral ósea y osteoporosis
- o) uso de glucocorticoides, opiáceos y antipsicóticos

## **A5 Análisis bioquímico del hipogonadismo**

En pacientes con riesgo o sospecha de hipogonadismo se debe realizar un estudio bioquímico que confirme el déficit plasmático de los niveles de testosterona. Es importante tener en cuenta que los niveles plasmáticos de testosterona pueden variar por otras condiciones transitorias como enfermedades agudas. Por este motivo, el médico debe excluirlas en su valoración clínica y reevaluar posteriormente los valores hormonales(40). Se aconseja que la muestra para determinar los valores de testosterona se obtenga entre las 07.00 y las 11.00 horas(41).

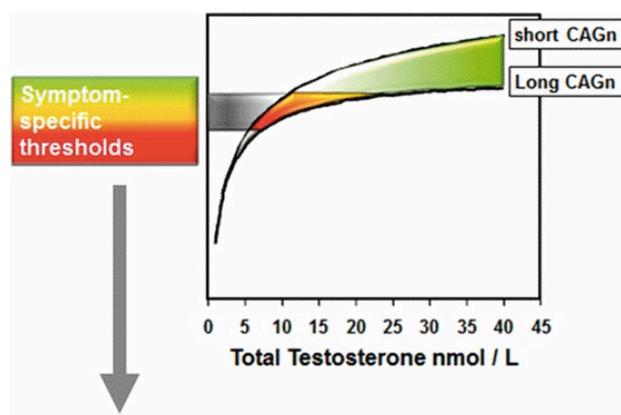
A pesar de que no hay un consenso estricto, se consideran valores de 12.1 nmol/L como límite inferior de la normalidad. De todos modos, debido a las variaciones individuales en los valores de testosterona algunos hombres pueden presentar también síntomas de testosterona por encima de este nivel, pudiéndose beneficiar de un tratamiento sustitutivo. En este escenario, el tratamiento sustitutivo con testosterona se puede ofrecer siempre que las concentraciones de testosterona libre sean inferiores a la normalidad(22).

Unos niveles de testosterona libre por debajo de 225 pmol/L (65 pg/mL)(42) o 243 pmol/L (70pg/mL)(15) han sido recomendados como punto de corte para valores del límite inferior de la normalidad y junto a la presencia de síntomas de hipogonadismo

justifican el inicio de un tratamiento sustitutivo con testosterona. Otros grupos, basados en su experiencia clínica, proponen valores de normalidad mas amplios, como por ejemplo 347 pmol/L (100 pg/mL o 10 ng/dL)(43,44).

El valor más comúnmente aceptado para establecer la presencia de hipogonadismo es la medición de la testosterona total. Desafortunadamente, no existe consenso en definir el límite inferior de la misma pues no existe un punto de corte que nos diferencie los pacientes que responderán al tratamiento y los que no(45).

El número de repeticiones del CAG (tripletes de citosina-adenina-guanina) en el receptor de andrógenos difiere entre los hombres e influye en la actividad del receptor androgénico(14,46,47). Por este motivo, algunos autores creen que es mejor predictor de hipogonadismo que la magnitud de la disminución de los valores de testosterona(5). Por ejemplo, en pacientes con valores normales de testosterona pero en presencia de receptores de andrógenos con longitudes de su triplete CAG >24 junto con síntomas de hipogonadismo se podría considerar hipogonadismo preclínico(48). (Fig. 6)



**Fig. 6.** Niveles de testosterona asociados a sintomatología de hipogonadismo según tripletes de CAG del receptor androgénico. Adaptado de Luenfeld et al, *Aging Male* 2015.

La testosterona libre y la testosterona biodisponible deberían considerarse si los valores de testosterona total no se corresponden con la situación clínica, pues existen variaciones de la SHBG que pueden influenciar en su actividad. La testosterona libre y

la biodisponible también deben considerarse en hombres obesos. La diálisis por equilibrio es el gold estándar para la medición de la testosterona libre, pero debido a su alto coste no suele realizarse rutinariamente. El estudio de la testosterona libre por estudios de inmunoanálisis es una alternativa, pero discutida su validez por muchos autores. Otra opción, ampliamente extendida es el cálculo de la testosterona libre con un modelo matemático si conocemos los valores de testosterona total, SHBG y albúmina(49).

Debemos determinar los valores plasmáticos de LH para diferenciar entre hipogonadismo primario y secundario. Todos los casos de elevación de LH con valores plasmáticos de testosterona por debajo o en el cuartil inferior de la normalidad pueden significar fallo testicular y el tratamiento sustitutivo con testosterona se debería considerar(50). Niveles elevados de LH en presencia de testosterona normal pero con síntomas de hipogonadismo también podría considerarse hipogonadismo subclínico. Se aconseja también determinar los niveles plasmáticos de prolactina cuando la testosterona es inferior a 5.2 nmol/L (51,52) o cuando existe un hipogonadismo secundario a un tumor hipofisario(53,54).

## **A6 Screening del hipogonadismo**

Deberemos realizar un análisis sérico de testosterona ante pacientes con síntomas sugestivos y persistentes de hipogonadismo.

Asimismo, la última actualización de las guías de “Male hypogonadism” de Marzo 2015 de la European Association of Urology (<http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf>) aconsejan también determinar valores de testosterona en hombres con enfermedades o tratamientos que se asocian la síndrome de déficit de testosterona.

Entre las entidades que justifican un screening del hipogonadismo encontramos:

- Obesidad
- Síndrome metabólico (obesidad, hipertensión e hipercolesterolemia)
- Tumor hipofisario, irradiación que englobe la región selar y otras enfermedades de la región selar y el hipotálamo.
- Enfermedad renal terminal y hemodiálisis
- Tratamiento con fármacos que causan supresión de los valores de testosterona (p. ej. Corticoesteroides y opiáceos)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada a grave
- Infertilidad
- Osteoporosis o fracturas de baja intensidad
- Infección por el VIH con sarcopenia
- Diabetes mellitus tipo 2

## **A7 Tratamiento del hipogonadismo**

### **A7.1 Indicaciones y contraindicaciones**

La indicación de tratamiento sustitutivo con testosterona más habitual es la de hombres con hipogonadismo, lo que se traduce en un síndrome clínico que comprende síntomas de déficit de testosterona junto con niveles bajos de testosterona.

Otras indicaciones aceptadas de tratamiento según las guías de la European Association of Urology (<http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf>) son:

- Pubertad retardada (idiopática, síndrome de Kallmann)

- Síndrome de Klinefelter con hipogonadismo
- Disfunción sexual y testosterona baja
- Hipogonadismo con disminución de la masa ósea
- Hipopituitarismo
- Disgenesia gonadal e hipogonadismo
- Diabetes tipo 2 con hipogonadismo

También se describen algunas contraindicaciones, a pesar que algunas de ellas están en entredicho. Son las siguientes:

- Cáncer de próstata metastásico
- Cáncer de mama
- Nódulo o induración prostática no evaluados
- PSA > 4 ng/ml
- Hematocrito >54%
- Síntomas graves del tracto urinario inferior asociados a la hiperplasia benigna de próstata (IPSS>19)
- Insuficiencia cardíaca congestiva no controlada o mal controlada
- Deseo genésico
- Apnea obstructiva del sueño

Uno de los aspectos que han generado más controversia en los últimos años es el tratamiento sustitutivo con testosterona y el cáncer de próstata. Hablaremos de ellos, tanto del riesgo de cáncer de próstata como del tratamiento sustitutivo en pacientes con cáncer de próstata.

#### **A7.1.1 Riesgo de cáncer de próstata**

Pese a las inquietudes persistentes, todavía no hay datos convincentes que indiquen que el tratamiento sustitutivo con testosterona aumenta el riesgo de cáncer de próstata. No obstante, hasta la fecha no hay estudios prospectivos y controlados con una duración y un tamaño muestral adecuados que ofrezcan una evaluación definitiva de la relación entre el tratamiento sustitutivo con testosterona y el cáncer de próstata.

Calof et al. realizaron un metanálisis de 19 ensayos con tratamiento sustitutivo con testosterona controlados con placebo en hombres con hipogonadismo y no hallaron un riesgo mayor de cáncer de próstata en los tratados con testosterona en comparación con quienes recibían placebo(55). Roddam et al. estudiaron los niveles de hormonas sexuales y el riesgo de cáncer de próstata en 3.886 hombres con cáncer de próstata y utilizaron más de 6.438 hombres sin cáncer de próstata como controles de edad similar. No hallaron asociación entre el riesgo de cáncer de próstata y las concentraciones séricas de testosterona, testosterona libre y los niveles de DHT(56). Shabsigh et al. realizaron una revisión sistemática de 11 estudios aleatorizados controlados con placebo y ninguno demostró que el tratamiento sustitutivo con testosterona en hombres con hipogonadismo aumentara el riesgo de cáncer de próstata o el grado de Gleason del cáncer detectado(57).

#### **A7.1.2 Antecedentes de cáncer de próstata tratado**

Los datos sobre el uso de tratamiento con testosterona después de radioterapia o braquiterapia para el cáncer de próstata son limitados. Sardosy evaluó a 31 pacientes con cáncer de próstata tratados con braquiterapia seguidos durante una mediana de 5 años después de comenzar el tratamiento sustitutivo con testosterona. Si bien los niveles de testosterona aumentaron de manera significativa, solo un paciente experimentó un aumento transitorio del PSA, y ningún paciente interrumpió el tratamiento con testosterona debido a recurrencia o progresión del cáncer(58). Morales et al. describieron 5 pacientes con hipogonadismo tratados con testosterona después de radiación externa para el cáncer de próstata. Ninguno de ellos experimentó recurrencia hasta 27 meses después del tratamiento(59).

Si bien se han presentado numerosos informes del tratamiento con testosterona después de la prostatectomía radical en reuniones científicas durante los últimos años, sólo se han publicado algunos estudios que describan el tratamiento sustitutivo con testosterona en estos pacientes. Agarwal et al. publicaron un estudio de 10 pacientes con antecedentes de prostatectomía radical para el cáncer de próstata y que fueron tratados con testosterona por hipogonadismo sintomático. A los 19 meses, los pacientes habían mejorado los niveles de testosterona, tenían menos síntomas de hipogonadismo y no tenían recurrencia de la enfermedad(60). Kaufman y Graydon evaluaron los resultados

de 7 hombres con hipogonadismo sintomático tratados con reemplazo con andrógenos después de prostatectomía radical. Los resultados incluyeron niveles normales de testosterona con mejora sintomática sin un aumento significativo del PSA o recurrencia bioquímica del cáncer de próstata(61). Khera et al. informaron, además, de la ausencia de recurrencia del cáncer de próstata o de aumentos significativos del PSA en 57 hombres después de la prostatectomía radical con un promedio de 13 meses de tratamiento hormonal sustitutivo(62). En la serie más grande hasta la fecha, Pastuszak et al. evaluaron a 103 hombres con hipogonadismo que recibieron tratamiento con testosterona después de la prostatectomía radical (enfermedad de riesgo bajo/intermedio en 77 y enfermedad de alto riesgo en 27 de ellos) y los compararon con 49 controles eugonadales (riesgo bajo/intermedio en 35 y riesgo alto en 15) que no recibieron tratamiento con testosterona después de la prostatectomía radical. Se definió el riesgo alto como una puntuación de Gleason  $\geq 8$ , márgenes positivos y ganglios linfáticos positivos. Después de una mediana de 27,5 meses de seguimiento, hubo 4 recidivas bioquímicas en el grupo de tratamiento con testosterona y 8 recurrencias bioquímicas en el grupo sin tratamiento(63).

No podemos afirmar que el tratamiento sustitutivo con testosterona sea seguro después de la prostatectomía radical en función de estos pequeños estudios. Se necesitan más ensayos aleatorizados y controlados con placebo para evaluar realmente la seguridad del tratamiento sustitutivo con testosterona en pacientes después de una prostatectomía radical. Sin embargo, no podemos ignorar los beneficios del tratamiento con testosterona en pacientes tras la prostatectomía radical. Existen datos que sugieren que un hombre con hipogonadismo puede tener menos probabilidades de recuperar la función eréctil en comparación con un hombre eugonadal tras la prostatectomía radical(64).

También se ha estudiado el efecto del tratamiento con testosterona en pacientes con cáncer de próstata no tratado. Morgentaler et al. trataron a 13 hombres en vigilancia activa con tratamiento con testosterona durante una mediana de 2,5 años. Todos ellos fueron sometidos a biopsias de próstata durante el seguimiento. En la biopsia inicial, 12 hombres tenían una puntuación de Gleason 6 y 1 tenía una de Gleason 7 (3+4). La testosterona sérica media aumentó de 238 a 664 ng/dl. El PSA y el volumen prostático medios no cambiaron con el tratamiento sustitutivo con testosterona. No se encontró

cáncer en el 54% de las biopsias de seguimiento. En 2 pacientes se objetivó un aumento en el estadio anatomopatológico en las biopsias de seguimiento. No se objetivó progresión local o a distancia del cáncer de próstata(65).

## **A7.2 Agentes/sistemas de administración**

El objetivo principal del tratamiento sustitutivo con testosterona es restablecer las concentraciones fisiológicas normales de testosterona. El método de tratamiento sustitutivo con testosterona depende de la disponibilidad, seguridad, tolerabilidad, eficacia y preferencia del paciente y del médico. En 2011, en EE.UU el 67% de los pacientes utilizaban gel de testosterona transdérmica, el 27% inyecciones de testosterona, el 5% parches de testosterona y el 1% alguna otra forma de suplementación de testosterona como formulaciones orales o en gránulos. En la Tabla 2 se presentan las distintas preparaciones actualmente disponibles.

### **A7.2.1 Testosterona transdérmica**

Las opciones para el reemplazo transdérmico de andrógenos incluyen parches adhesivos para la piel o aplicaciones de gel.

Los parches de testosterona fueron introducidos por primera vez en 1994 como parches escrotales, pero su uso se suspendió debido a irritación escrotal.

Más tarde se introdujeron los parches no escrotales de testosterona. Las reacciones adversas incluyen induración de la piel, formación de vesículas, dermatitis alérgica por contacto, cefaleas y depresión. Hasta el 37% de los hombres informaron de algún tipo de reacción en la piel después de aplicar los parches de testosterona. Mientras que los geles logran un equilibrio fisiológico con la aplicación diaria, los parches recrean la liberación fisiológica circadiana de andrógenos. Los geles de testosterona se introdujeron en el 2000 y existen distintas formulaciones con características distintas y se aplican en diferentes lugares del cuerpo.

Formulation	Administration	Advantages	Disadvantages
Testosterone undecanoate	Oral; 2-6 cps every 6 h	Absorbed through the lymphatic system, with consequent reduction of liver involvement.	Variable levels of testosterone above and below the mid-range [69]. Need for several doses per day with intake of fatty food.
Testosterone cypionate	Intramuscular; one injection every 2-3 weeks	Short-acting preparation that allows drug withdrawal in case of onset of side-effects.	Possible fluctuation of testosterone levels [72, 73].
Testosterone enanthate	Intramuscular; one injection every 2-3 weeks	Short-acting preparation that allows drug withdrawal in case of onset of side-effects.	Fluctuation of testosterone levels [72, 73].
Testosterone undecanoate	Intramuscular; one injection every 10-14 weeks	Steady-state testosterone levels without fluctuation.	Long-acting preparation that cannot allow drug withdrawal in case of onset of side-effects [74].
Transdermal testosterone	Gel or skin patches; daily application	Steady-state testosterone level without fluctuation.	Skin irritation at the site of application and risk of interpersonal transfer [75, 76].
Sublingual testosterone	Sublingual; daily doses	Rapid absorption and achievement of physiological serum level of testosterone.	Local irritation [80, 81].
Buccal testosterone	Buccal tablet; two doses per day	Rapid absorption and achievement of physiological serum level of testosterone.	Irritation and pain at the site of application [80, 81].
Subdermal depots	Subdermal implant every 5-7 months	Long duration and constant serum testosterone level.	Risk of infection and extrusion of the implants [69, 82, 83].

*Tabla 2. Preparaciones disponibles para el tratamiento sustitutivo con testosterona. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2015.*

Los beneficios de los geles consisten en que pueden suspenderse en cualquier momento y la dosis puede ajustarse para satisfacer las necesidades del paciente. Aquellos que no responden a una forma de terapia en gel pueden intentar cambiarlo por otro gel, ya que esto puede mejorar los niveles séricos de testosterona. Los pacientes que reciben una terapia en gel pueden experimentar niveles más altos de dihidrotestosterona (DHT) porque la dermis contiene 5-alfa-reductasa, que es responsable de convertir la testosterona en DHT. Los niveles más altos de DHT se han asociado con pérdida de cabello. Hay que informar al paciente que los geles presentan el riesgo de transferencia, por tanto, el gel debe lavarse antes de que haya cualquier contacto piel con piel entre el lugar de aplicación de la testosterona y otra persona.

### **A7.2.2 Formulaciones bucales de testosterona**

Se trata de comprimidos de 30mg de testosterona que se aplican cada 12 horas en la mucosa oral, encima de los incisivos superiores. Este sistema de administración permite una absorción rápida de la testosterona, que alcanza un nivel máximo en 30 minutos. El principal efecto secundario es la irritación de las encías.

### **A7.2.3 Inyecciones intramusculares de testosterona**

La testosterona inyectable estuvo disponible por primera vez en la década de los 50. Las concentraciones séricas máximas de testosterona se logran en un plazo de 72 horas. El cipionato de testosterona y el enantato de testosterona, en general, se inyectan cada 1 ó 2 semanas y el propionato de testosterona se administra de 2 a 3 veces por semana. El undecanoato de testosterona se administra cada 2 a 3 meses. Las inyecciones intramusculares carecen de la liberación circadiana de testosterona. La disminución de testosterona hacia el final del ciclo de inyecciones también se conoce como “caída de testosterona” y puede asociarse con síntomas súbitos y graves de hipogonadismo. Los pacientes que reciben testosterona inyectable son más susceptibles a la eritrocitosis. Es más probable que los pacientes de mayor edad desarrollen eritrocitosis con las inyecciones de testosterona por lo que se debe ser especialmente precavido en esta población.

### **A7.2.4 Gránulos subcutáneos de testosterona**

Los gránulos subcutáneos han estado disponibles durante décadas pero no fueron aprobados por la Food and Drugs Administration (FDA) hasta el 2008. Se insertan de 8 a 12 gránulos en el tejido adiposo subdérmico en el costado de la cadera. Éstos suelen disolverse durante 4-6 meses. Los riesgos potenciales son el sangrado, infección, expulsión de los gránulos, dolor y hematoma.

### **A7.2.5 Tratamiento oral de testosterona**

El undecanoato de testosterona también se puede administrar de forma oral, una suspensión de ácido oleico de undecanoato de testosterona que supuestamente evita

el primer paso hepático, dada la absorción linfática a través de los quilomicrones. Su administración requiere dosis múltiples diarias en conjunción con la ingesta de grasas. Existen también 17-alfa-alquilados de testosterona, que actualmente están en desuso por su efecto hepatotóxico.

### **A7.3 Seguimiento y control**

Se debe evaluar a los pacientes a los 3 meses del inicio del tratamiento sustitutivo con testosterona y, en lo sucesivo, entre cada 6 y 12 meses para controlar los niveles séricos de testosterona, mejora sintomática, PSA, tacto rectal y cambios en el hematocrito. Si un nivel de hematocrito aumenta >54%, la terapia sustitutiva con testosterona debe interrumpirse hasta que disminuya o el paciente debe considerar una flebectomía terapéutica. Un enfermo que recibe testosterona inyectable podría considerar cambiarla por otra formulación de testosterona que tenga un riesgo más bajo de eritrocitosis. Está indicado repetir la densitometría ósea tras 1 ó 2 años de tratamiento sustitutivo con testosterona en hombres con hipogonadismo y osteoporosis o fracturas por traumatismo de baja energía.

### **A7.4 Efectos adversos de la terapia con testosterona**

Los efectos secundarios adversos graves a causa de administración de testosterona exógena son poco habituales en un programa médicamente supervisado. Los efectos adversos parecen ser significativos en los pacientes mayores, y a menudo, dependen del método de suplementación de testosterona. Algunos de los efectos adversos informados con tratamiento sustitutivo con testosterona se comunican sobre todo con niveles suprafisiológicos de testosterona. Los efectos adversos comunicados incluyen policitemia, agrandamiento de la próstata o exacerbación de la hiperplasia benigna de próstata, ginecomastia, hepatotoxicidad (en formulaciones orales metiladas), alteraciones del perfil lipídico, alteración de la fertilidad, edema, apnea del sueño, acné, piel grasa o alopecia. A menudo, estos efectos adversos pueden minimizarse o anularse por completo ajustando la dosis, cambiando a una forma alternativa de terapia o interrumpiendo la suplementación de andrógenos.

## **A7.5 Efectos sobre la función sexual del tratamiento sustitutivo con testosterona**

La disminución de la libido y la disfunción eréctil son los primeros síntomas del hipogonadismo en volver a la normalidad tras el inicio del tratamiento sustitutivo(66). Para la valoración objetiva de los efectos en la esfera psicosexual se aconseja utilizar cuestionarios que interroguen la función sexual, el interés y el deseo sexual, la satisfacción sexual, la frecuencia y características de las erecciones matutinas. Cuestionarios como el ADAM y AMS son inapropiados para el diagnóstico de hipogonadismo pero se utilizan para monitorizar el tratamiento sustitutivo.

Los pacientes hipogonádicos añosos presentan en mayor medida arterioesclerosis sistémica por lo que en ocasiones el tratamiento sustitutivo con testosterona no induce una mejoría suficiente para tratar la disfunción eréctil. En estos casos la combinación de testosterona con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 ha demostrado un efecto sinérgico beneficioso(67,68). En un estudio realizado en nuestro centro, se objetivó que los pacientes con síndrome de déficit de testosterona presentan comorbilidades que pueden alterar la función eréctil precisando fármacos específicos para tratarla. Pero tras iniciar el tratamiento sustitutivo, con el tiempo, algunos pacientes podrán suprimir este tratamiento y seguir sólo con testosterona(69).

## **A7.6 Efectos sobre el síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares del tratamiento sustitutivo con testosterona**

Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tienen 5 veces más incidencia de síndrome metabólico que controles eugonádicos(70). Esta incidencia es todavía mayor en hombres con síndrome de Klinefelter(71). Varios estudios han demostrado que los niveles bajos de testosterona son un predictor de síndrome metabólico(72) por lo que se ha propuesto el tratamiento sustitutivo con testosterona como terapia complementaria del tratamiento del síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. Un estudio con control con placebo demostró que en hombres con síndrome

metabólico y diabetes tipo 2 tratados con ejercicio y dieta experimentaban un efecto positivo adicional sobre las concentraciones de la Hb1ac cuando se administraba testosterona simultáneamente(73).

Otros estudios apuntan a que la tasa de supervivencia de los pacientes diabéticos tipo 2, con niveles de testosterona por debajo de 10.4 nmol/L, mejora cuando reciben tratamiento sustitutivo complementario al tratamiento convencional que si los comparamos con los pacientes que no reciben testosterona(74). Asimismo, el añadir testosterona tiene un impacto positivo sobre la función eréctil preexistente en los pacientes con diabetes tipo 2(75).

La disfunción eréctil es considerada actualmente un marcador de riesgo de enfermedad coronaria(76). El tratamiento sustitutivo con testosterona puede tener un efecto preventivo en la progresión de la arterioesclerosis y puede mejorar el flujo coronario y la función cardíaca. La suplementación con testosterona a altas dosis (al igual que con otros anabolizantes) puede ocasionar arterioesclerosis coronaria, pero el normalizar la testosterona a valores fisiológicos puede tener un efecto cardioprotector. Este efecto beneficioso podría ser secundario al aumento del número de progenitores endoteliales generado por la terapia con testosterona(77). Otro efecto cardiovascular positivo informado por Aversa et al. es la disminución del grosor de la íntima-media de la arteria carótida en pacientes con hipogonadismo y síndrome metabólico que recibieron tratamiento con testosterona durante 24 meses(78).

En un metanálisis de 4 estudios realizado por Toma et al. se concluye que la testosterona puede ser una terapia prometedora para mejorar la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca(79). Toda esta literatura contrasta con unos estudios recientemente publicados que informaban de un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con testosterona. Dado que han estado criticados metodológicamente vamos a nombrarlos a continuación. Un estudio en ancianos frágiles con movilidad reducida se terminó prematuramente porque se observó una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en el grupo tratamiento. La mayor parte de los eventos cardiovasculares fueron leves y las dosis administradas eran claramente suprafisiológicas, por lo que no se puede extrapolar al tratamiento convencional en pacientes con hipogonadismo(80). Peor todavía fue el estudio de Vigen

et al. que informó un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica en pacientes que recibían tratamiento con testosterona por hipogonadismo en comparación a los que no lo recibieron(81). El análisis estadístico utilizado ha sido ampliamente criticado, se incluyeron 100 mujeres en un estudio donde deberían incluirse únicamente hombres y las dosis de tratamiento utilizadas y el motivo por el cual se trató al paciente son inciertos. Revisando los datos, este aumento del riesgo cardiovascular puede ser atribuible al simple hecho de presentar niveles más bajos de testosterona que el grupo control.

A pesar de que el consenso actual es que los pacientes con niveles bajos de testosterona tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y que el tratamiento sustitutivo podría reducirlo, se precisan estudios prospectivos a largo plazo para confirmar esta hipótesis.

### **A7.7 Efectos en la densidad mineral ósea del tratamiento sustitutivo con testosterona**

La osteopenia, la osteoporosis y el riesgo de fractura aumentan tanto en hombres hipogonádicos jóvenes como de edad avanzada(82). En un reciente metanálisis utilizando el algoritmo FRAX, el hipogonadismo se relacionó como un factor fuertemente asociado a la osteoporosis secundaria(83,84). Por este motivo, se aconseja evaluar en todos los hombres con osteoporosis la testosterona previo inicio de tratamientos activos para el hueso(85). También se han objetivado mejorías con el tratamiento sustitutivo con testosterona en hombres hipogonádicos de todas las edades. Dado que éste es uno de los aspectos mas relevantes en el proyecto de la presente tesis doctoral, se revisan los distintos estudios publicados hasta la fecha de realización de los estudios de la misma.

La densidad mineral ósea (DMO) disminuye tanto en los hombres como en las mujeres de edad avanzada. Los niveles de pérdida ósea aumentan con la edad de forma que entre los 45-75 años habría una pérdida del 0,30% por año, mientras que entre los 70-74 años esta pérdida se elevaría hasta el 0,75% al año(86). Tendencias similares se

han visto en otros estudios con varones añosos de entre 67-90 años(87). En estos mismos estudios se puede ver como esta pérdida ósea es mayor en las mujeres, probablemente porque todas ellas van a sufrir un déficit estrogénico, y esto nos hace suponer que aquellos varones con déficit androgénico también tendrán mayores niveles de pérdida ósea.

La testosterona actúa a nivel del hueso de forma directa mediante los receptores androgénicos(88) y de forma indirecta mediante los receptores estrogénicos alfa y beta(89) después de su aromatización periférica. Por tanto el déficit androgénico conlleva también un déficit estrogénico, y la suma de ambos producirá un descenso de la DMO.

Algunos estudios relacionan la disminución de la testosterona libre con la pérdida de DMO(90), otros le dan más importancia al descenso del estradiol(91), pero la mayoría de ellos relacionan el descenso de testosterona libre y de estradiol con dicha pérdida(92,93). Hay incluso quien va más allá, y demuestran que con la pérdida de DMO habrá también mayor riesgo de fracturas(94,95), siendo para algunos el punto más vulnerable la columna lumbar(5), mientras que para otros es la cadera(96).

No obstante lo que más centra nuestro interés es cómo van a responder estos pacientes al tratamiento con testosterona. Un estudio con hipogonadismos primarios y secundarios midió la respuesta al tratamiento con testosterona sobre la DMO encontrando mejorías en la columna lumbar durante el primer año, pero sobre todo a los 3 años(97). Otros grupos incluyen pacientes con hipogonadismo primario, secundario y de inicio tardío con un rango de edad que oscila entre los 18 y 80 años(6,24,98,99), variando el plazo de seguimiento y el lugar donde se midió la DMO, pero todos ellos reportaron una mejora evidente de dicha DMO que en el caso de Dean(98) se concretaría en la columna lumbar (1,33% a los 6 meses y 2,58% a los doce meses), mientras que en el estudio de Wang(6) la mejoría de la columna lumbar sería aún mayor (3,1% a los 18 meses y del 3,8% a los 30 meses). Se realizaron también mediciones en la cadera, si bien en este lugar los cambios no fueron significativos.

Otros autores realizan el estudio en hombres de más de 65 años y déficit de testosterona(94,100,101). Todos ellos coincidieron en el aumento significativo de la

DMO en la columna lumbar que iría des del 4,2% a los 36 meses de Snyder(100) al 10,2% de Amory(102) también a los 36 meses, mientras que los resultados a nivel de cadera medidos en cuello de fémur, triángulo de Ward y trocánter son menos vistosos.

### **A7.8 Efectos en la composición corporal del tratamiento sustitutivo con testosterona**

En los hombres hipogonádicos, el tratamiento con testosterona mejora la composición corporal (disminuye la masa grasa y aumenta la masa muscular). Varios metanálisis de estudios randomizados en hombres hipogonádicos han demostrado el papel beneficioso del tratamiento sustitutivo(66,103). Dado que éste es uno de los aspectos mas relevantes en el proyecto de la presente tesis doctoral, se revisan los distintos estudios publicados hasta la fecha de realización de los estudios de la misma.

A medida que los varones van envejeciendo se produce un descenso paulatino de los niveles de testosterona libre, de forma que a los 80 años estos niveles serían del 50% de los que se darían a los 20 años(3,4). Una posible consecuencia de este déficit de testosterona sería la aparición de cambios en la composición corporal, con una pérdida de masa magra y un aumento de masa grasa. Esto se ha comprobado adecuadamente en los hipogonadismos primarios y secundarios. También se ha visto que estos cambios remiten cuando los pacientes son tratados con testosterona, recuperando además masa magra y perdiendo masa grasa(104).

Hay un estudio realizado por Bhasin et al. que concluye que los hombres mayores son tan sensibles como los jóvenes a los efectos del tratamiento con testosterona sobre el músculo esquelético, para lo cual trataron por un lado a 60 varones de entre 60-75 años y a 61 de entre 19-35 años que previamente habían sido tratados con GnRH para suprimir la producción de andrógenos, viendo que los dos grupos respondían igualmente al tratamiento con testosterona(105).

Dean et al. presenta otro estudio a 12 meses sobre varones de entre 21-81 años que encontró aumentos de la masa magra de 1,7 Kg a los 6 meses y de 2,2 Kg a los 12

meses, mientras que la masa grasa disminuyó en- 1,2 Kg a los 6 meses y -1,8 Kg a los 12 meses(98).

Wang et al. tratan con un grupo de pacientes de parecida edad (19-68 años) pero prolongando el estudio por 36 meses y observando resultados parecidos. Aumento de la masa muscular de 1,97 Kg a los 6 meses, 2,93 Kg a los 18 meses y 2,88 Kg a los 30 meses, mientras que la masa grasa desciende de -0,8 Kg a los 6 meses, -1,57 Kg a los 18 meses y -1,30 Kg a los 30 meses. En este estudio más allá de los 24 meses ya no encontraron cambios relevantes(6).

Otros estudios tratan sólo pacientes hipogonádicos pero con edades por encima de los 65 años. Uno de ellos realiza el tratamiento solo durante 6 meses pero a pesar de ello también encuentra aumentos de la masa magra y descensos de la masa grasa(106). Otro autor trata a sus pacientes durante seis meses y luego los controla otros seis meses pero sin tratamiento, y comprueba que todos los beneficios adquiridos durante los primeros seis meses se pierden al dejar el tratamiento(107).

Al analizar los cambios de distribución de masa grasa y magra por regiones nos encontramos ciertas discrepancias. En el estudio de Snyder con varones de más de 65 años y a 36 meses, aparte de constatar aumentos de masa magra y descensos de masa grasa, destaca que los aumentos de la masa magra se producen principalmente en el tronco y menos en brazos y piernas(100). Estos resultados no coinciden con los publicados por el grupo de Allan que trata durante un año pacientes no obesos de una edad media de 62,1 años, y en el cual destaca que el mayor incremento porcentual y significativo de masa magra se produce en brazos y piernas, mientras que en el tronco hay aumento pero en menor cuantía(108). Por otro lado este estudio introduce un nuevo elemento que es el descenso de grasa visceral, pero no habla de masa adiposa abdominal subcutánea que correspondería a la grasa androide. Probablemente esto es así porque previamente elige pacientes que ya vienen definidos como no obesos y por tanto con poca posibilidad de perder una grasa abdominal que de entrada ya no tienen.



**B) ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: REVISIÓN  
BIBLIOGRÁFICA Y EVIDENCIA ACTUAL**



## **B) ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y EVIDENCIA ACTUAL**

### **B1 Introducción**

El desarrollo de los métodos de cuantificación de la masa ósea ha marcado la evolución conceptual de la osteoporosis. Históricamente, el primer método para evaluar la masa ósea y definir osteoporosis fue el estudio histológico, pero actualmente están en desuso en la práctica clínica. Los métodos de cuantificación de masa ósea que se han impuesto son indirectos. La radiología simple sería el más simple de estos métodos pero tiene grandes limitaciones. La osteopenia radiológica precisa de una disminución de masa ósea de hasta un 35% para ser perceptible por el ojo humano. Actualmente las técnicas utilizadas en su diagnóstico son las indirectas cuantitativas, principalmente la densitometría radiológica de doble energía (DXA).

### **B2 Densitometría ósea**

La evaluación indirecta cuantitativa se puede llevar a cabo mediante diferentes técnicas densitométricas que se fundamentan en la alteración que produce el tejido óseo mineralizado sobre agentes físicos. Por su aplicación clínica, se pueden clasificar entre las que permiten evaluar hueso axial y las que exploran huesos periféricos ya que, por la metodología que emplean, no pueden acceder a huesos con abundante tejido blando adyacente.

Todas las técnicas han mostrado cierta capacidad de predecir el riesgo de fractura(109). La capacidad de predicción del riesgo de fractura de la masa ósea evaluada por densitometría en diferentes sectores anatómicos se asocia a un mayor riesgo relativo de fractura en el mismo lugar anatómico donde se ha evaluado la misma.

Pero, como puede observarse en el meta-análisis de Marshall et al. el riesgo

relativo asociado a la predicción de cualquier tipo de fractura es muy similar (1,5 veces por cada desviación estándar que disminuye la masa ósea) con todas las técnicas, tanto axiales como periféricas(110).

Las técnicas axiales (DXA: Dual X-ray Absorptiometry; QCT: Quantitative Computed Tomography) permiten explorar vértebras y cadera. Mientras la QCT permite sustraer y analizar el hueso trabecular puro, mediante la DXA se debe evaluar conjuntamente el hueso trabecular y cortical.

La mejor precisión de la DXA, su menor exposición radiológica y la ausencia de dispersión han hecho que la DXA sea el gold standard actualmente en la valoración de la densidad mineral ósea.

### **B3 Densitometría radiológica de doble energía**

Los diferentes densitómetros DXA se basan en el mismo principio: generación de una imagen digitalizada en función de la atenuación de dos haces colimados de rayos X, de alta y baja energía, de un determinado sector anatómico. Aunque existen diferencias en los tipos de filtros, número de detectores y emisores de rayos X, sistema de calibración y algoritmos para la selección de áreas de interés, son estos dos últimos los responsables de que no sean idénticos los valores obtenidos por densitómetros de diferentes casas comerciales.

El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos –diferencial de la captación del haz de baja y alta energía–, determinación del área explorada (cm<sup>2</sup>), determinación del contenido mineral (CMO, g) y con el cociente de ambos se obtiene la densidad por unidad de superficie (DMO, g/cm<sup>2</sup>) en cada subsector de la región ósea explorada. Podemos ver estos datos en el informe que nos remitirán para su valoración. (Fig. 7 y 8)

**DENSITOMETRÍA ÓSEA**  
**CETIR, CENTRE MÈDIC**  
**c/ Londres, 6., 08029, BARCELONA**

<b>Paciente:</b>	██████████	<b>ID instalación:</b>	20100124410101
<b>Fecha de nacimiento:</b>	15/09/1954 55,5 años	<b>Médico tratante:</b>	EBV
<b>Estatura / Peso:</b>	174,0 cm 88,5 kg	<b>Medido:</b>	19/04/2010 11:30:10 (12,20)
<b>Sexo / Origen étnico:</b>	Hombre Blanco	<b>Analizado:</b>	19/04/2010 11:32:31 (12,20)

**RESULTADOS AUXILIARES (Fémur derecho)**

Región	DMO <sup>1</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	Adulto-Joven <sup>2</sup>		Ajust. a edad <sup>3</sup>		CMO (g)	Área (cm <sup>2</sup> )
		(%)	Puntuación	(%)	Puntuación		
Cuello	0,994	93	-0,6	100	0,0	5,76	5,79
Cuello sup.	0,830	-	-	-	-	2,41	2,90
Cuello inf.	1,158	-	-	-	-	3,35	2,90
Wards	0,700	73	-2,0	83	-1,1	2,61	3,73
Troc.	0,890	96	-0,4	96	-0,3	17,28	19,40
Diafisis	1,159	-	-	-	-	17,19	14,84
Total	1,005	92	-0,7	96	-0,3	40,23	40,04

*Fig. 7. Ejemplo de informe de densitometría ósea de la cadera.*

**DENSITOMETRÍA ÓSEA**  
**CETIR, CENTRE MÈDIC**  
**c/ Londres, 6., 08029, BARCELONA**

<b>Paciente:</b>	██████████	<b>ID instalación:</b>	20100124410101
<b>Fecha de nacimiento:</b>	15/09/1954 55,5 años	<b>Médico tratante:</b>	EBV
<b>Estatura / Peso:</b>	174,0 cm 88,5 kg	<b>Medido:</b>	19/04/2010 11:35:02 (12,20)
<b>Sexo / Origen étnico:</b>	Hombre Blanco	<b>Analizado:</b>	19/04/2010 11:38:17 (12,20)

**RESULTADOS AUXILIARES (Columna AP)**

Región	DMO <sup>1</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	Adulto-Joven <sup>2</sup>		Ajust. a edad <sup>3</sup>		CMO (g)	Área (cm <sup>2</sup> )	Anchura (cm)	Estatura (cm)
		(%)	Puntuación	(%)	Puntuación				
L1	0,882	76	-2,3	74	-2,6	14,42	16,35	4,5	3,67
L2	0,950	77	-2,4	75	-2,7	15,74	16,57	4,5	3,67
L3	0,958	77	-2,3	75	-2,6	16,32	17,04	4,6	3,74
L4	1,137	92	-0,9	90	-1,1	21,48	18,89	5,0	3,78
L1-L2	0,916	76	-2,4	75	-2,6	30,17	32,92	4,5	7,34
L1-L3	0,931	77	-2,3	75	-2,6	46,49	49,96	4,5	11,08
L1-L4	0,987	81	-1,9	79	-2,2	67,97	68,84	4,6	14,86
L2-L3	0,954	77	-2,4	75	-2,6	32,07	33,60	4,5	7,41
L2-L4	1,020	82	-1,8	80	-2,1	53,54	52,49	4,7	11,19
L3-L4	1,052	85	-1,6	83	-1,8	37,80	35,92	4,8	7,52

**Puntuación T para la altura vertebral (L2-L4)**

Comparación con adulto joven (Puntuación T):	0,18
Ajuste por estatura (Puntuación T):	0,85

*Fig. 8. Ejemplo de densitometría ósea de la columna lumbar.*

Los tiempos de exploración se sitúan entre 8 y 15 minutos, si bien existen modos de exploración rápida que los reducen más del 50%, con una menor resolución de imagen, pero manteniendo una buena precisión. La dosis radiológica recibida por el

paciente es muy baja, de 0,5 a 2,4 mSv (esta última para cuerpo entero)(111). Las últimas generaciones de densitómetros DXA, provistos de multiemisores y multirreceptores, incorporan brazos móviles que permiten la exploración lateral de la columna vertebral con el paciente en decúbito supino, reducen extraordinariamente el tiempo de exploración y permiten obtener de forma estandarizada y automática índices morfométricos de deformidad vertebral, tanto de la columna lumbar como de la dorsal.

La precisión de la DXA, evaluada como coeficiente de variación, se sitúa en el 0,5% para exploraciones in vivo y entre el 1-2%, según los sectores anatómicos para la exploraciones in vivo. La realización de un programa de control de calidad diario, mediante la exploración sobre un fantoma, es imprescindible para detectar cualquier tipo de fallo que altere la precisión del aparato(111).

## **B4 Interpretación de la densitometría**

Una vez realizada la densitometría, hay que tener en cuenta los posibles factores que pueden influir en la correcta interpretación clínica de la misma: correcta colocación del paciente y selección de las áreas de interés (dependientes del técnico que realiza la exploración, evaluables mediante la inspección de la imagen) y, muy importantes, los dependientes del paciente.

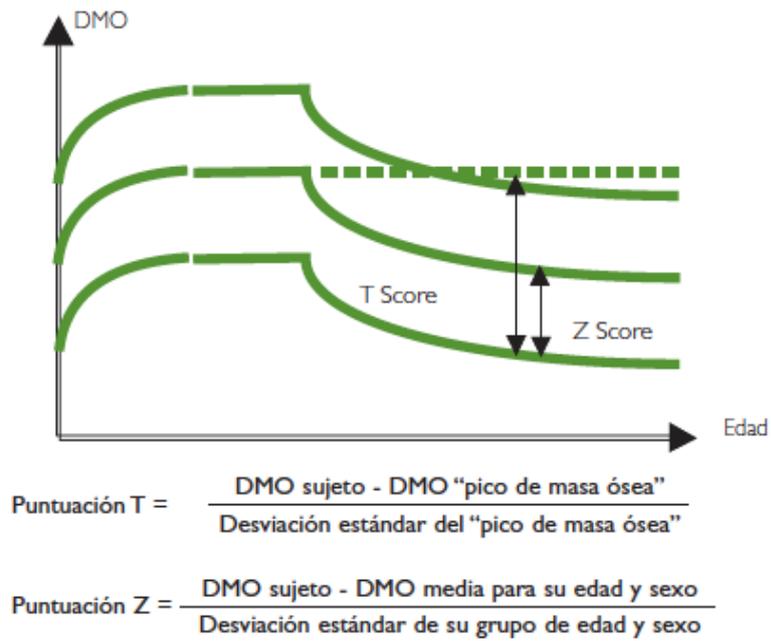
Los factores dependientes del paciente –interferencias producidas por alteraciones anatómicas (artrosis, calcificaciones vasculares, clips metálicos, composición de tejidos blandos e incluso cambios en el contenido graso medular)– tienen influencia en todas las técnicas, aunque casi siempre se mencionen para la densitometría DXA, al ser la más ampliamente difundida. En algunos casos hay que valorar la posibilidad de efectuar la densitometría en otro sector anatómico o utilizar otra técnica alternativa.

También merece una consideración especial la posible interferencia de la composición de tejidos blandos. Así, los equipos de densitometría DXA ofrecen el

mejor rendimiento para un 10-60% de grasa corporal en el sector a explorar. Variaciones fuera de ese rango incrementan (si hay aumento de grasa) o disminuyen de forma notable los valores obtenidos, al modificar el valor basal de referencia de los tejidos blandos adyacentes. De la misma manera, calcificaciones de tejidos blandos adyacentes (hematomas en evolución, nefrocalcinosis, calcificaciones musculares) elevan la densidad relativa de los tejidos blandos y, por contraste, minusvaloran la densidad relativa del hueso.

A nivel de la columna vertebral, es importante resaltar que, en circunstancias normales, se produce un aumento de masa ósea en sentido descendente. Una variación exagerada de la DMO de una vértebra respecto a las adyacentes obliga a descartarla para el análisis de la masa ósea, además de realizar el diagnóstico diferencial oportuno (valores muy elevados: metástasis blástica, enfermedad de Paget, fractura vertebral, espondilosis severa local...; valores muy bajos: metástasis lítica, hemangioma vertebral, fractura vertebral...).

Una vez obtenida la DMO en un determinado paciente, ésta debe ser considerada en función de los valores de su población de control, bien respecto al pico de masa ósea de la población joven sana (puntuación T) o bien respecto a su grupo de edad y sexo (puntuación Z). En ambos casos se transforma el valor de la DMO en desviaciones estándar respecto al valor medio poblacional (Fig. 9). La estandarización debe realizarse utilizando valores poblacionales válidos, a ser posible, de la misma población estudiada.



**Fig. 9.** Representación gráfica y cálculo de los TScore y ZScore (Imagen de Protocolos de Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna).

**C) ESTUDIO DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL: REVISIÓN  
BIBLIOGRÁFICA Y EVIDENCIA**



## **C) ESTUDIO DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y EVIDENCIA ACTUAL**

### **C1 Introducción**

Clínicamente el método más común para valorar las reservas energéticas del organismo es el peso corporal. Sin embargo, ahora existen diversas técnicas y métodos para medir la composición corporal, y específicamente la grasa corporal. La utilidad en la medición de la composición corporal en lo referente a la obesidad ha generado múltiples investigaciones clínicas que pretenden dilucidar la asociación entre la masa grasa y las tasas de morbimortalidad.

Del mismo modo, ha aumentado el interés en conocer la distribución de la grasa, con un enfoque hacia la grasa visceral por la importancia metabólica que este compartimento conlleva. En la actualidad, el estudio de la composición corporal es un tema de gran interés tanto en los estudios clínicos como epidemiológicos, partiendo del hecho que el exceso de la grasa corporal se relaciona de forma significativa con el desarrollo de sobrepeso, obesidad y co-morbilidades asociadas.

A continuación vamos a revisar los distintos métodos de referencia y las técnicas de medición de la composición corporal, con especial hincapié en la técnica de absorciometría dual de energía de rayos X (DXA) utilizada en nuestro proyecto.

### **C2 Métodos de referencia**

La composición corporal se puede estudiar a diferentes niveles: atómico, molecular, celular, tejidos y sistemas y de todo el cuerpo. En cada nivel se pueden utilizar distintas técnicas de medición.

El modelo clásico de dos compartimentos, se encuentra formado por la masa grasa (“Fat Mass”) y por la masa libre de grasa (“Fat Free Mass) o masa corporal magra (Lean Body Mass) y es el que tiene mayor utilidad y aplicación en el área clínica. La masa grasa incluye todos los lípidos que son extraíbles con un solvente, tanto del tejido graso como de otros tejidos (ácidos grasos, triglicéridos y fosfolípidos). Dentro de la masa corporal magra se incluye la masa muscular esquelética, la densidad y el contenido mineral óseo y el agua corporal total, así como una pequeña cantidad de lípidos estructurales (que son los que forman parte de las membranas celulares).

### **C3 Técnicas de medición**

Entre las técnicas de medición de la composición corporal se incluyen desde mediciones antropométricas simples, que indirectamente evalúan adiposidad hasta tecnología mas moderna como analizadores de impedancia bioeléctrica o equipos de mayor complejidad como la absorciometría dual de energía de rayos X (DXA), imagen de resonancia magnética nuclear y tomografía computarizada(112). Estos métodos de composición corporal son considerados de utilidad tanto para el diagnóstico, como para el seguimiento más preciso del paciente obeso, en cuanto a la cantidad y distribución de masa grasa que presenta.

#### **C3.1 Mediciones antropométricas simples**

La Antropometría es el método que evalúa las proporciones del cuerpo humano e incluye las mediciones de peso, estatura, pliegues cutáneos, circunferencias y diámetros.

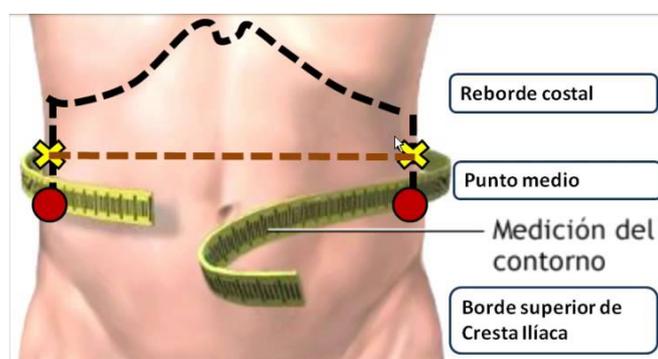
##### **C3.1.1 Índice de masa corporal**

El Índice de Masa Corporal (IMC), definido como el peso en Kg dividido entre la talla en metros elevada al cuadrado ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), ha sido usado como el principal método para el diagnóstico de la obesidad y sobrepeso. Es importante tener en cuenta que el

IMC es un indicador de déficit o exceso de peso y no de presencia excesiva de grasa o de distribución de la misma, por lo tanto, el índice es incapaz de distinguir efectivamente la grasa corporal de la masa libre de grasa.

### C3.1.2 Circunferencia de cintura (obesidad central)

La obesidad abdominal comúnmente se evalúa en el área clínica, a través de la medición de la circunferencia de la cintura, la cual ha mostrado una fuerte asociación con tasas de morbilidad y mortalidad, independientemente del IMC(113,114). Para su medición, se debe considerar la región más estrecha y visible de la cintura, es decir, el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca. (Fig. 10)



*Fig. 10. Método de medición de la circunferencia abdominal propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS).*

Existen múltiples puntos de corte descritos en la literatura, algunos más estrictos y otros más laxos. Dado que estos puntos de corte presentan variaciones de acuerdo a sexo y raza, se recomienda generar puntos de corte ajustados a la población a estudio o a tratar. Este método está comúnmente adoptado en la práctica clínica de las unidades de andrología para valorar y monitorizar los pacientes con síndrome metabólico, hipogonadismo y obesidad. De hecho, el hallazgo clínico más obvio del síndrome metabólico es justamente la presencia de la obesidad central, la cual forma parte de los componentes de las principales definiciones propuestas: Organización Mundial de la Salud (OMS), ATP III y la Federación Internacional de Diabetes (IDF).

### **C3.1.3 Pliegues cutáneos**

La medición de los pliegues cutáneos es de utilidad para estimar el grado de adiposidad en diferentes regiones anatómicas. Los pliegues tricipital y subescapular son los más comúnmente utilizados(115). Su medición requiere de experiencia y los médicos que registren estas mediciones deben estar estandarizados para confiar en su precisión, exactitud y reproducibilidad(116). Para su medición se utilizan plicómetros, que deben estar perfectamente calibrados y existen diferentes modelos en función de la apertura del compás y la presión que ejercen por  $\text{cm}^2$  (Fig. 11).



*Fig. 11. Plicómetro o adipómetro.*

## **C3.2 Mediciones antropométricas complejas**

### **C3.2.1 Analizadores de impedancia bioeléctrica**

El uso del análisis de la Impedancia Bioeléctrica (BIA) ha llegado a ser más generalizado que otras técnicas y su uso específico para cuantificar varios parámetros de la composición corporal es creciente.

BIA es un método relativamente simple, económico, fácil de realizar y no invasivo. La técnica de BIA consiste en hacer pasar una pequeña corriente eléctrica alterna a través del cuerpo y medir las propiedades biofísicas del organismo, a través de

la resistencia o impedancia y la reactancia que presenta el tejido corporal al paso de una corriente eléctrica alterna entre dos puntos del cuerpo previamente definidos. Para ello se utilizan electrodos de corriente o sensores. La resistencia es inversamente proporcional al volumen del agua corporal total y la concentración de electrolitos libres. Con los valores registrados se utilizan modelos matemáticos que calculan el agua corporal total, el tejido graso y la masa libre de grasa. Al igual que los sistemas anteriores, hay que ajustar estos modelos matemáticos a la población a estudio o a tratar.

### **C3.2.2 Absorciometría dual de energía de rayos X**

Como hemos visto en el apartado B3, esta técnica se diseñó originalmente para valorar la densidad mineral ósea. Pero con la irrupción de nuevos equipos se permite valorar en el mismo acto la masa grasa, la masa libre de grasa y la densidad mineral ósea (Fig. 12).

## DENSITOMETRÍA ÓSEA

### CETIR, CENTRE MÈDIC

c/ Londres, 6., 08029, BARCELONA

<b>Paciente:</b> ██████████	<b>ID instalación:</b> 20100124410101
<b>Fecha de nacimiento:</b> 15/09/1954 55,5 años	<b>Médico tratante:</b> EBV
<b>Estatura / Peso:</b> 174,0 cm 88,5 kg	<b>Medido:</b> 19/04/2010 11:45:24 (12,20)
<b>Sexo / Origen étnico:</b> Hombre Blanco	<b>Analizado:</b> 19/04/2010 11:46:51 (12,20)

Cuantificación del tejido Cuerpo tota

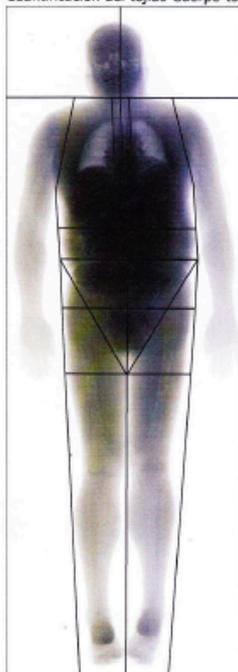
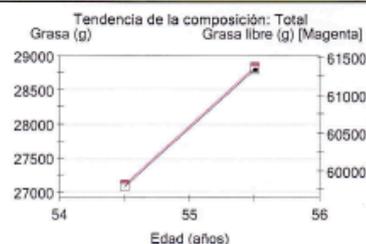


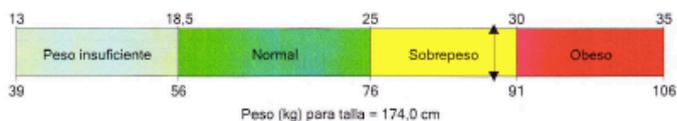
Gráfico ref.: no hay datos de ref. para la región Cuerpo total (Total) España Población de Referencia no soporta Cuerpo total Composición.



Tendencia: Total										
Fecha medida	Edad (años)	Tejido <sup>1</sup> (%Grasa)	Puntuación Z	Masa total (kg)	Región (%Grasa)	Tejido <sup>1</sup> (g)	Grasa <sup>1</sup> (g)	Magro <sup>1</sup> (g)	CMO (g)	Grasa libre (g)
19/04/2010	55,5	33,0	-	90,2	32,0	87.283	28.817	58.466	2.910	61.375
06/04/2009	54,5	32,2	-	86,9	31,2	84.010	27.078	56.931	2.891	59.822

Tendencia: Distribución de la grasa					
Fecha medida	Edad (años)	Androide (%Grasa)	Ginoide (%Grasa)	A/G Cociente	Corporal total (%Grasa) <sup>1</sup>
19/04/2010	55,5	45,6	26,5	1,72	33,0
06/04/2009	54,5	42,7	29,3	1,46	32,2

Organización Mundial de la Salud Clasificación IMC  
IMC = 29,2 (kg/m<sup>2</sup>)



<b>Paciente:</b> ██████████	<b>ID instalación:</b> 20100124410101
<b>Fecha de nacimiento:</b> 15/09/1954 55,5 años	<b>Médico tratante:</b> EBV
<b>Estatura / Peso:</b> 174,0 cm 88,5 kg	<b>Medido:</b> 19/04/2010 11:45:24 (12,20)
<b>Sexo / Origen étnico:</b> Hombre Blanco	<b>Analizado:</b> 19/04/2010 11:46:51 (12,20)

### COMPOSICIÓN CORPORAL

Región	Tejido <sup>1</sup> (%Grasa)	Región (%Grasa)	Tejido <sup>1</sup> (g)	Grasa <sup>1</sup> (g)	Magro <sup>1</sup> (g)	CMO (g)	Masa Total (kg)
Brazo Izq.	20,5	19,5	4.395	900	3.495	223	4,6
Pierna Izq.	21,8	20,8	12.354	2.689	9.665	591	12,9
Tronco Izq.	42,5	41,9	24.088	10.245	13.843	379	24,5
Izquierdo Total	33,4	32,4	42.815	14.299	28.517	1.371	44,2
Brazo Derecho	22,6	21,7	5.284	1.196	4.088	234	5,5
Pierna Dcha.	21,7	20,8	12.702	2.762	9.940	602	13,3
Tronco Dcho.	42,1	41,3	23.566	9.915	13.651	419	24,0
Derecho Total	32,7	31,6	44.468	14.519	29.949	1.539	46,0
Brazos	21,7	20,7	9.680	2.096	7.583	457	10,1
Piernas	21,8	20,8	25.056	5.451	19.604	1.193	26,2
Tronco	42,3	41,6	47.654	20.160	27.494	798	48,5
Androide	45,6	45,4	7.776	3.546	4.230	34	7,8
Ginoide	26,5	25,9	10.842	2.877	7.965	278	11,1
Total	33,0	32,0	87.283	28.817	58.466	2.910	90,2

### COCIENTES MASA GRASA

Tronco/ Total	Piernas/ Total	(Brazos+Piernas)/ Tronco
0,70	0,19	0,37

Fig. 12. Ejemplo de resultado e informe de la composición corporal con DXA.

La DXA tiene la particularidad de que pese a que la adquisición del equipo es costosa, la medición de los individuos no lo es tanto. Esta técnica se puede usar en personas de cualquier edad, ya que la exposición a la radiación es muy pequeña. Los resultados en las mediciones de masa grasa y masa libre de grasa, pueden diferir y verse afectadas de acuerdo al modelo del equipo con el que se esté trabajando así como de la versión del software que se este aplicando.

Cada equipo debe seguir su propio procedimiento de calibración y estar sustentado en estudios previos de validación, para poder evaluar cambios confiables en la composición corporal del paciente después de cualquier intervención terapéutica, y como una medición de control de calidad. Cuando se utilice DXA, se debe tener cuidado con el estado de hidratación del paciente ya que puede ser una variable confusora en la estimación de su composición corporal.

Cuando se utilice DXA, se recomienda llevar a cabo los siguientes procedimientos: siempre comparar la suma de las regiones anatómicas repostadas por el equipo y el peso en una báscula de precisión para evaluar el control de calidad de las mediciones. Conocer la versión del hardware y el software es fundamental si los datos obtenidos van a ser publicados. Es importante tenerlo especialmente en cuenta ya que no podemos realizar mediciones intercambiables entre pacientes o ensayos con distintos equipos (Hologic, Lunar, Norland)(117).

### **C3.2.3 Tomografía axial computarizada**

La tomografía axial computarizada (TAC) es una técnica agresiva ya que requiere que el cuerpo sea irradiado en su totalidad. Junto con la resonancia magnética son las técnicas más precisas para la cuantificación de la masa corporal y permite realizar mediciones de tejidos y órganos específicos. El equipo necesario es caro y los costes para la realización de las pruebas son elevados. Por este motivo, sus indicaciones son muy restringidas actualmente.

#### **C3.2.4 Resonancia magnética nuclear**

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) permite obtener mediciones igualmente precisas pero sin emplear radiación ionizante. Se basa en la interacción entre la fuerza de un campo magnético y el núcleo del hidrógeno que contiene protones; elementos abundantes en todos los tejidos que forman la base para la generación de las imágenes de grasa y músculo en un tiempo no superior a 45 minutos. Sus elevados costes limitan su uso en la práctica clínica.

**D) HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LOS DISTINTOS ESTUDIOS  
DE LA TESIS DOCTORAL**



## **D) HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LOS DISTINTOS ESTUDIOS DE LA TESIS DOCTORAL**

### **D1 Testosterona y riesgo de fractura de cadera**

#### **D1.1 Hipótesis de trabajo**

La pérdida progresiva de la densidad mineral ósea debilita los huesos y aumenta la probabilidad de fracturas osteoporóticas. Es conocida la acción de los andrógenos en el mantenimiento de la densidad mineral ósea. Este hecho nos hace pensar que podría existir una relación entre los niveles de esteroides sexuales y las fracturas osteoporóticas de cadera. Para probar esta hipótesis seleccionamos varones con fractura de cadera y comparamos los niveles de testosterona con un grupo control sin fractura de cadera.

#### **D1.2 Objetivos**

El **objetivo principal** es valorar si los pacientes varones con fractura de cadera presentan valores de testosterona inferiores a un grupo control ajustado por edad. Entre los **objetivos secundarios** se evaluarán a) niveles de testosterona libre, albúmina, SHBG y estradiol entre los dos grupos y b) factores analíticos predictores para fractura de cadera.

### **D2 Testosterona y cambios en la densidad mineral ósea**

#### **D2.1 Hipótesis de trabajo**

La disminución de la densidad mineral ósea, asociada a la edad avanzada, puede acentuarse por el efecto concomitante del déficit de testosterona, ya sea por hipogonadismo primario, secundario o por un Síndrome de Déficit de Testosterona

(SDT). Cuando los hombres hipogonádicos son tratados con testosterona, se debería producir un aumento de la DMO. Para probar esta hipótesis seleccionamos varones con SDT e iniciamos un tratamiento con testosterona controlando la DMO antes del inicio del tratamiento y a los 12 y 24 meses

## **D2.2 Objetivos del trabajo**

El **objetivo principal** es valorar los cambios inducidos por el tratamiento con testosterona en pacientes con SDT sobre la densidad mineral ósea. Entre los **objetivos secundarios** se evaluarán a) la seguridad clínica y analítica del tratamiento sustitutivo con testosterona en pacientes con SDT y b) la eficacia clínica y analítica del tratamiento sustitutivo con testosterona en pacientes con SDT.

## **D3 Testosterona y cambios en la composición corporal**

### **D3.1 Hipótesis de trabajo**

Queremos demostrar que si los pacientes con SDT son tratados con testosterona experimentan un aumento de la masa magra, de la fuerza muscular y una disminución de la masa grasa. Para probar esta hipótesis seleccionamos varones con SDT e iniciamos un tratamiento con testosterona, controlándolos mediante una DEXA antes del inicio del tratamiento y a los 12 y 24 meses.

### **D3.2 Objetivos del trabajo**

El **objetivo principal** es valorar los cambios inducidos por el tratamiento con testosterona en pacientes con SDT sobre la composición corporal. Entre los **objetivos secundarios** se evaluarán a) la seguridad clínica y analítica del tratamiento sustitutivo con testosterona en pacientes con SDT y b) la eficacia clínica y analítica del tratamiento sustitutivo con testosterona en pacientes con SDT.

**E) BENEFICIOS DE LA INVESTIGACIÓN, APLICABILIDAD Y  
VALIDEZ**



## **E) BENEFICIOS DE LA INVESTIGACIÓN, APLICABILIDAD Y VALIDEZ**

Conocida la mejoría de los síntomas relacionados con el SDT, principalmente los síntomas de la esfera sexual (motivo por el cual acuden a nuestra consulta dichos pacientes), se nos plantea si pueden existir otros posibles beneficios relacionados con el tratamiento.

Si se demostrasen nuestras hipótesis de trabajo, estaríamos aportando nuevas evidencias de que el tratamiento con testosterona en pacientes con SDT mejora la densidad mineral ósea, disminuye la masa grasa y aumenta la masa muscular.

Este escenario plantea futuros estudios que puedan determinar si estos cambios pueden prevenir el desarrollo futuro de fracturas osteoporóticas, con la disminución de la morbimortalidad asociada.



**F) MATERIAL Y MÉTODOS DE LOS DISTINTOS ESTUDIOS  
DE LA TESIS DOCTORAL**



## **F) MATERIAL Y MÉTODOS DE LOS DISTINTOS ESTUDIOS DE LA TESIS DOCTORAL**

### **F1 Testosterona y riesgo de fractura de cadera**

#### **F1.1 Características y pacientes**

Se trata de un estudio caso-control en el período comprendido entre febrero de 2010 y enero de 2011, donde la población de estudio eran los individuos pertenecientes al área sanitaria Costa Ponent-Metropolitana Sud, cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario de Bellvitge.

Se definió caso como todo varón diagnosticado de fractura de cadera confirmada tras estudio radiológico en el Servicio de Urgencias en ese intervalo de tiempo. Los controles eran sujetos varones de la misma población de referencia que fueron sometidos a un análisis sanguíneo rutinario en ese período de tiempo, sin diagnóstico de fractura de cadera. Este estudio se ha llevado a cabo acorde con los principios bioéticos establecidos en la Declaración de Helsinki. No se ha llevado a cabo ningún procedimiento adicional no previsto en la práctica clínica habitual en este tipo de pacientes. Se solicitó consentimiento informado verbal a los sujetos fuente para la utilización de sus datos clínicos para fines de investigación biomédica. Los datos clínicos de los pacientes se han codificado para los fines propuestos, garantizándose el cumplimiento de la LOPD 15/1999. La base de datos que contiene los datos clínicos de los pacientes se encuentra depositada en un directorio común del centro únicamente accesible por parte del investigador y otros miembros del equipo. Los derechos al acceso, rectificación, cancelación y oposición de los pacientes a sus datos recogidos se garantizará mediante los canales habituales previstos por la Ley y aplicables en nuestro centro.

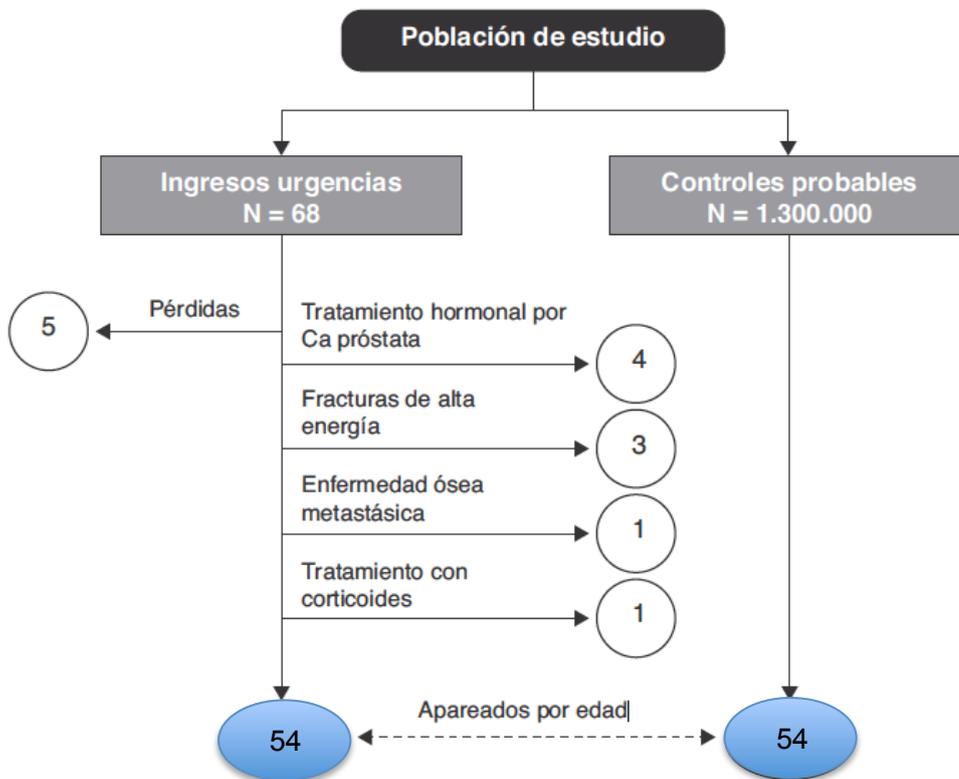
Los criterios de exclusión que se aplicaron a ambos grupos fueron:

- a) diagnóstico previo de osteoporosis

- b) fracturas de alta energía
- c) deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata
- d) diagnóstico de hipogonadismo
- e) tratamiento con corticoides
- f) enfermedad ósea metastásica

En total se incluyeron 54 casos y 54 controles, cuyos datos fueron apareados según su edad (rango de apareamiento de 2 años).

A continuación se muestra el esquema de selección de la muestra a estudio (Fig. 13):



**Fig. 13.** Selección de la muestra a estudio.

## **F1.2 Mediciones**

A todos los sujetos del estudio se les realizó una historia clínica exhaustiva para identificar las probables causas de osteoporosis secundaria, una exploración física y un análisis sanguíneo general y otro específico hormonal, realizado durante las primeras 48 horas tras el ingreso, entre las 7 y las 9 de la mañana.

Las variables que se seleccionaron fueron la edad, la patología concomitante (diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, cardiopatía isquémica y otras enfermedades), el tipo de fractura según su clasificación anatómica (subcapital, transcervical, basicervical, pertrocantérea, persubtrocantérea y subtrocantérea) y las variables resultado de la analítica (hemoglobina, hematocrito, velocidad corpuscular media, creatinina, colesterol, triglicéridos, albúmina, testosterona total, globulina transportadora de las hormonas sexuales y estradiol total).

Además, posteriormente se calcularon la testosterona libre (cFT) y la testosterona biodisponible (TBio) según las fórmulas propuestas por Vermeulen(49).

## **F1.3 Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó en diferentes fases. En primer lugar se procedió a efectuar el análisis descriptivo de las variables, según su categoría. Las variables cuantitativas se definieron, según su normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov), mediante medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico). Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias y proporciones. Posteriormente se procedió a realizar el análisis bivariado. Para las variables cuantitativas con distribución normal se utilizó la prueba de la «t» de Student, y para las que no tenían una distribución normal la prueba de U de Mann-Whitney. En el caso de las variables cualitativas se utilizó la prueba Chi cuadrado, o el test exacto de Fischer cuando no se cumplieron las condiciones para la primera (la frecuencia de alguno de los datos esperados fue inferior a 5). Las variables con un valor de p inferior a 0,05 fueron introducidas en el análisis multivariado, donde

se utilizó un modelo de regresión logística binaria, obteniéndose las OR ajustadas con los IC 95%. El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 17.

## **F2 Testosterona y cambios en la densidad mineral ósea**

### **F2.1 Características**

Se trata de un estudio observacional prospectivo, no randomizado, abierto y con seguimiento a largo plazo para evaluar la seguridad y la eficacia de un tratamiento con testosterona en pacientes que presentan SDT. Los pacientes con SDT presentaban un score >26 en el Aging Males Symptoms Scale [AMS] y una testosterona libre calculada [cFT] < 250pmol. Este estudio observacional se ha llevado acorde con los principios bioéticos establecidos en la Declaración de Helsinki. No se ha llevado a cabo ningún procedimiento adicional no previsto en la práctica clínica habitual en este tipo de pacientes. Se solicitó consentimiento informado verbal a los sujetos fuente para la utilización de sus datos clínicos para fines de investigación biomédica. Los datos clínicos de los pacientes se han codificado para los fines propuestos, garantizándose el cumplimiento de la LOPD 15/1999. La base de datos que contiene los datos clínicos de los pacientes se encuentra depositada en un directorio común del centro únicamente accesible por parte del investigador y otros miembros del equipo. Los derechos al acceso, rectificación, cancelación y oposición de los pacientes a sus datos recogidos se garantizará mediante los canales habituales previstos por la Ley y aplicables en nuestro centro. En el anexo 1 se adjunta el documento de aprobación del comité de ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitari de Bellvitge

### **F2.2 Pacientes**

Los pacientes candidatos consultaron a la consulta de andrología del Hospital Universitari de Bellvitge, siendo hospital de referencia para el tratamiento de disfunciones sexuales masculinas en la población del área territorial Metropolitana Sud

del Institut Català de Salut. El tamaño de la muestra se decidió base a criterios bibliográficos, tomando como referencia estudios que valoran los cambios en la densidad mineral ósea y composición corporal en pacientes con hipogonadismo (la mayor parte de ellos incluyen pacientes con hipogonadismo primario, secundario y SDT). El período de reclutamiento y seguimiento fue el comprendido entre Julio de 2007 y Abril de 2011. Fueron examinados 202 varones que acudieron a la consulta por disfunciones sexuales, de los cuales 62 presentaban dicho síndrome, y 50 consintieron participar en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron ser varón de 50 a 65 años de edad con SDT (ver criterios previos).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- a) Diagnóstico previo de hipogonadismo primario o secundario o que hubieran sido tratados previamente con andrógenos.
- b) Insuficiencia renal crónica.
- c) Metástasis óseas.
- d) Tratamientos que afectan a los huesos como los bifosfonatos, calcio, vitamina D, agonista GnRH y antiandrógenos.
- e) Niveles de PSA superiores a 4 ng/ml
- f) IPSS superior a 16 puntos
- g) Antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva o angina de pecho reciente
- h) Antecedentes de accidente vascular cerebral
- i) Apnea del sueño no tratada.

## **F2.3 Tratamiento**

Según protocolo de práctica clínica habitual en nuestro hospital, todos los pacientes recibieron inicialmente 50mg de gel de testosterona aplicado por la mañana, durante el primer año. Durante los controles realizados el primer año, y en función de parámetros de eficacia y seguridad, había la posibilidad de ajustar la dosis de gel de

testosterona, al alza hasta los 75-100mg mg, o a la baja hasta 25 mg. Se inició tratamiento en gel dado su perfil farmacocinético que permite una pronta retirada en caso de aparición de posibles efectos secundarios. Durante el segundo año se administraron 1000mg de undecanato de testosterona intramuscular, seguido de una segunda dosis al final del mes 14 y las dosis sucesivas cada 2-3 meses hasta la finalización del estudio.

## **F2.4 Mediciones**

Según protocolo de práctica clínica habitual, a todos los pacientes se les realizó en la visita basal y a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses los siguientes controles: presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, peso, altura e índice de masa corporal (IMC), parámetros hematopoyéticos, glucosa y hemoglobina glicosilada HbA1C, transaminasas y gamma-glutamyl-transferasa, colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos, PSA, testosterona total, albumina, SHBG y testosterona libre calculada. Se cumplimentaron también los cuestionarios AMS e IPSS en cada visita. En el anexo 2 se adjuntan los cuestionarios utilizados

En la visita basal y a los 6 y 12 meses se midieron niveles de osteocalcina, c-telopéptido, dihidrotestosterona (DHT) y gluconato de androstendiol. La densidad mineral ósea (DMO) se midió en columna lumbar (L1-L4, L2- L4), fémur total, cuello de fémur, triangulo de Ward y trocánter, en las visitas basales, a los 12 y 24 meses utilizando Dual-Energy-X-ray absorptiometry (DXA) realizada por una Lunar Advanced 1 (GE Healthcare, Little Chalfont, UK) en el centro médico CETIR (Fig. 14). Los coeficientes de variación fueron de 1.079% para columna lumbar, 1.074% para cuello femoral y 0,622% para fémur total. Las mediciones de DMO se expresaron en g/cm<sup>2</sup> y también en T-Score y Z-Score. En la siguiente figura se exponen los resultados del análisis de la densidad mineral ósea de la columna lumbar (Fig.15) y del fémur (Fig. 16) de un paciente del estudio.



Fig. 14. Equipo de Dual-Energy-X-ray absorptiometry (DEXA) realizada por una Lunar Advanced 1.

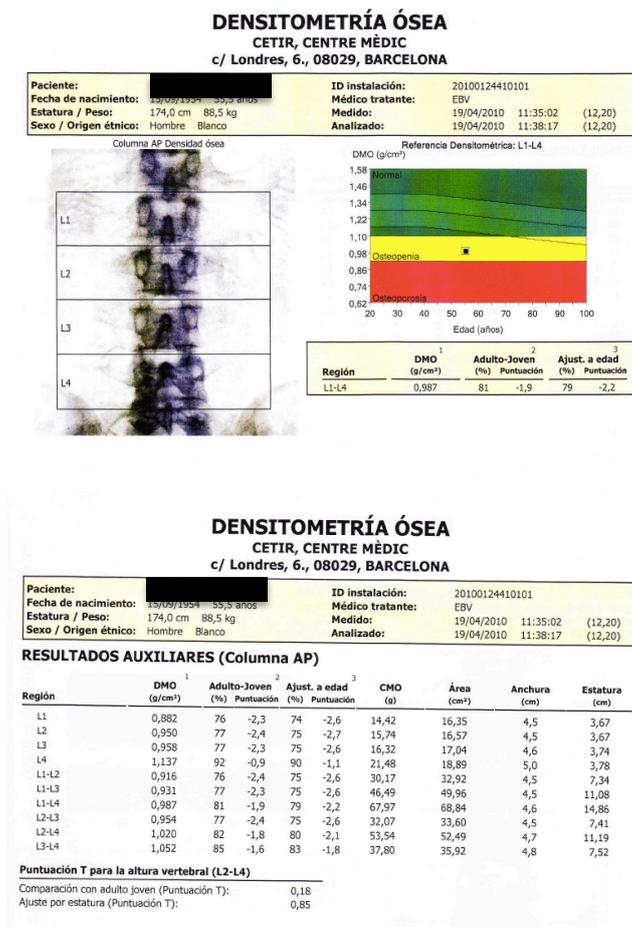
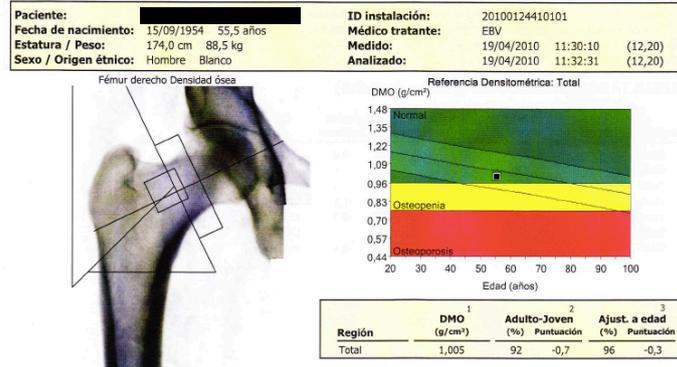


Fig. 15. Ejemplo de densitometría ósea de columna lumbar.

**DENSITOMETRÍA ÓSEA**  
**CETIR, CENTRE MÈDIC**  
**c/ Londres, 6., 08029, BARCELONA**



**DENSITOMETRÍA ÓSEA**  
**CETIR, CENTRE MÈDIC**  
**c/ Londres, 6., 08029, BARCELONA**

<b>Paciente:</b> [REDACTED]	<b>ID instalación:</b> 20100124410101
<b>Fecha de nacimiento:</b> 15/09/1954 55,5 años	<b>Médico tratante:</b> EBV
<b>Estatura / Peso:</b> 174,0 cm 88,5 kg	<b>Medido:</b> 19/04/2010 11:30:10 (12,20)
<b>Sexo / Origen étnico:</b> Hombre Blanco	<b>Analizado:</b> 19/04/2010 11:32:31 (12,20)

**RESULTADOS AUXILIARES (Fémur derecho)**

Región	1 DMO (g/cm <sup>2</sup> )	2 Adulto-Joven (%) Puntuación	3 Ajust. a edad (%) Puntuación	CMO (g)	Área (cm <sup>2</sup> )
Cuello	0,994	93 -0,6	100 0,0	5,76	5,79
Cuello sup.	0,830	- -	- -	2,41	2,90
Cuello inf.	1,158	- -	- -	3,35	2,90
Wards	0,700	73 -2,0	83 -1,1	2,61	3,73
Troc.	0,890	96 -0,4	96 -0,3	17,28	19,40
Diáfisis	1,159	- -	- -	17,19	14,84
Total	1,005	92 -0,7	96 -0,3	40,23	40,04

*Fig. 16. Ejemplo de densitometría ósea de cadera.*

Todas las muestras sanguíneas se obtuvieron entre las 7.00 y las 11.00h de la mañana. La testosterona sérica total, SHBG, DHT y gluconato de androstendiol se midieron con radioinmunoensayo (RIA). La testosterona libre fue calculada utilizando el método descrito por Vermeulen(49). La osteocalcina se midió con inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con unas imprecisiones en las concentraciones medias que oscilan entre 8.13 y 65.25 mcg/L (5.3-9.6%). El c-telopéptido se midió con inmunoensayo electroquímico-luminiscente con una imprecisión en concentraciones medias entre 0.21 y 2.16 mcg/L (6.1-11.1%).

## **F2.5 Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas fueron expresadas en medias y desviación estándar (SD). Las medias de las variables cuantitativas fueron comparadas utilizando el test de la T-student. El estudio estadístico se realizó utilizando el paquete de software SPSS v.17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). La significancia estadística se definió como  $p < 0.05$ .

## **F3 Testosterona y cambios en la composición corporal**

### **F3.1 Características**

Ídem a F2.1

### **F3.2 Pacientes**

Ídem a F2.2

### **F3.3 Tratamiento**

Ídem a F2.3

### **F3.4 Mediciones**

Según protocolo de práctica clínica habitual, a todos los pacientes se les realizó en la visita basal y a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses los siguientes controles: presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, peso, altura e índice de masa corporal (IMC), parámetros hematopoyéticos, glucosa y hemoglobina glicosilada HbA1C, transaminasas y gamma-glutamyl-transferasa, colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos, PSA, testosterona total, albumina, SHBG y testosterona libre calculada. Se

cumplimentaron también los cuestionarios AMS e IPSS en cada visita. En el anexo 2 se adjuntan los cuestionarios utilizados

La composición corporal, incluyendo la masa total, la masa grasa total, la masa magra total y la distribución corporal de la masa grasa se midieron con DXA utilizando el mismo equipo y centro descrito en el apartado F2.4 (Lunar Advanced 1 - GE Healthcare). Para la distribución de la masa grasa corporal se utilizó un software específico del fabricante para el análisis de regiones de interés (ROI). Este software utiliza unos algoritmos que divide las mediciones totales entre áreas correspondientes a cabeza, tronco, brazos y piernas, y asimismo nos informa de la distribución de la grasa en región androide y ginecoide.

Todas las muestras sanguíneas se obtuvieron entre las 7.00 y las 11.00h de la mañana. La testosterona sérica total, SHBG, DHT y gluconato de androstendiol se midieron con radioinmunoensayo (RIA). La testosterona libre fue calculada utilizando el método descrito por Vermeulen.

A continuación se presenta el esquema de seguimiento de los pacientes en los estudios F2 y F3: (Fig. 17)

	Basal	3m	6m	9m	12m	18m	24m
<b>Exploración física</b>							
Tensión arterial y frecuencia cardíaca	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Peso y talla. IMC	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
<b>Determinaciones analíticas</b>							
Hemograma (Hb y Hto)	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Glicemia basal y Hb1ac	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Transaminasas y GGT	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Perfil lipídico: Colesterol total, HDL, LDL, TG	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
PSA	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Testosterona total, SHBG, albúmina y TLC	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Dihidrotestosterona y gluconato de androstenediol	◆		◆		◆		
<b>Cuestionarios</b>							
IPSS	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
AMS	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

	Basal	3m	6m	9m	12m	18m	24m
<b>Marcadores de <u>bone turnover</u></b>							
<u>Osteocalcina</u>	◆		◆		◆		
<u>C-telopéptido</u>	◆		◆		◆		
<b><u>DEXA (Dual-energy-Xray-absorptiometry)</u></b>							
DMO total columna lumbar	◆				◆		◆
DMO fémur total	◆				◆		◆
DMO cuello fémur, trocánter y triángulo de Ward	◆				◆		◆
Masa magra total	◆				◆		◆
Masa grasa total	◆				◆		◆
Masa magra en brazos, piernas y tronco	◆				◆		◆
Masa grasa acumulada en región androide	◆				◆		◆
Masa grasa acumulada en región <u>ginecoide</u>	◆				◆		◆

*Fig. 17. Esquema de seguimiento de los pacientes en los estudios F2 y F3.*

### **F3.5 Análisis estadístico**

Ídem a F2.5

### **F4 Medios disponibles y plan de trabajo**

El estudio se realiza en el Hospital Universitario de Bellvitge, desarrollando la actividad en el consultorio de andrología de las consultas externas de urología. Los investigadores valoran los posibles candidatos para inclusión al estudio, informan del mismo a dichos pacientes y posterior a su consentimiento realizan el seguimiento descrito anteriormente.

La recogida de datos de las características basales de los pacientes y la evolución de las distintas variables durante el estudio se realiza en un formulario específico para su posterior codificación en una hoja de datos diseñada específicamente para el estudio. Se utilizará el producto ofimático Microsoft Excel ® para la confección de la base de datos y su posterior estudio estadístico con el paquete informático SPSS for Windows versión 17.0. Se adjunta en los anexo 3 y 4 los modelos utilizados.

Las variables estudiadas, la formulación/posología del tratamiento y el seguimiento correspondiente de los pacientes corresponden a las propias de nuestra práctica clínica habitual, en concordancia con los documentos de consenso de las distintas sociedades científicas para el tratamiento de los pacientes afectos de SDT.

**G) RESULTADOS DE LOS DISTINTOS ESTUDIOS DE LA  
TESIS DOCTORAL**



## **G) RESULTADOS DE LOS DISTINTOS ESTUDIOS DE LA TESIS DOCTORAL**

### **G1 Déficit de testosterona como factor de riesgo de fractura de cadera en hombres de edad avanzada**

Ingresaron en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital 68 pacientes varones con el diagnóstico de fractura de cadera, de los cuales uno falleció en las primeras 24 h del ingreso y 4 fueron trasladados a otros centros hospitalarios (5 pérdidas en total). De los 63 pacientes restantes se excluyeron 9 pacientes según los criterios descritos anteriormente.

Los principales motivos de exclusión fueron el tratamiento con deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata (4 pacientes) y las fracturas de alta energía (3 pacientes). Se excluyó un paciente con enfermedad ósea metastásica y otro paciente en tratamiento con corticoides.

Se reclutaron 54 varones con fractura de cadera, con una mediana de edad de 81 años (rango: 41-93). Los hallazgos radiológicos confirmaron la presencia de fractura subcapital (38,9%) y fractura pertrocanterea (38,9%). Otras fracturas menos frecuentes fueron la persubtrocanterea (11,1%), la basicervical (5,6%), la subtrocanterea (3,7%) y la transcervical (1,9%). La mediana de edad de los controles fue de 80,5 años (rango: 43-95). Las características clínicas de los pacientes se resumen en la siguiente tabla: (Tabla 3)

	Casos n (%)	Controles n (%)	Valor de p
Diabetes	16 (26,6)	18 (33,3)	NS
Hipertensión arterial	29 (53,7)	43 (79,6)	0,001
Dislipidemia	11 (20,4)	23 (42,6)	0,013
Cardiopatía isquémica	11 (20,4)	7 (13)	NS
Cardiopatía no isquémica	8 (14,8)	15 (27,8)	NS
Accidente vascular cerebral	7 (13)	5 (9,3)	NS
Hiperplasia benigna de próstata	4 (7,4)	8 (14,8)	NS
Insuficiencia renal crónica	11 (20,4)	15 (27,8)	NS
Vasculopatía arterial periférica	3 (5,6)	4 (7,4)	NS

Los valores corresponden a la prevalencia del factor de riesgo estudiado expresada en número de casos y el porcentaje sobre el total. La significación en el estudio multivariado se expresa en la última columna, siendo no significativo (NS) un valor de  $p > 0,05$ .

**Tabla 3.** Principales características demográficas de los casos y los controles.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular era elevada en los 2 grupos, siendo la hipertensión el antecedente más frecuente en ambos grupos. La hipertensión y la dislipidemia presentaron mayor prevalencia en el grupo control ( $p < 0,05$ ), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en los otros factores de riesgo cardiovascular estudiados.

Los pacientes con fractura de cadera presentaron unos niveles de testosterona inferiores a los controles (8,74 nmol/l frente a 11,16 nmol/l;  $p = 0,116$ ). En contraposición, los niveles de estradiol fueron superiores en los pacientes con fractura de cadera (184 pmol/l frente a 164,92 pmol/l;  $p = 0,095$ ). A pesar de existir diferencias significativas en el estudio bivariado, al introducir las variables testosterona y estradiol en el análisis multivariado solo se obtuvo una tendencia a la correlación, sin ser estadísticamente significativas.

Se confirma que los niveles de testosterona libre están independientemente relacionados con el hecho de ser caso en el estudio multivariado. Podemos ver que la

testosterona libre de los casos fue de 155,1 pmol/l y en los controles de 204,4 pmol/l ( $p = 0,020$ ). Asimismo, la testosterona biodisponible fue significativamente menor en los casos que en los controles (2,69 nmol/l frente a 3,89 nmol/l;  $p = 0,002$ ) tras el estudio multivariado, siendo el mejor modelo predictor de fractura con una OR ajustada de 1,58. La comparación de los niveles de esteroides sexuales entre los 2 grupos se presentan en la siguiente tabla (Tabla 4).

	Casos	Controles	Valor de p
Testosterona total (nmol/l)	8,74 ± 4,71	11,16 ± 5,85	0,116
SHBG (nmol/l)	49,53 ± 19,83	44,52 ± 19,88	0,265
Albúmina (g/l)	30,67 ± 3,83	34,75 ± 6,06	0,000
Estradiol (pmol/l)	184,06 ± 51,95	164,92 ± 69,81	0,095
Testosterona libre (pmol/l)	155,1 ± 98,6	204,4 ± 105	0,020
Testosterona biodisponible (nmol/l)	2,69 ± 1,67	3,89 ± 2,01	0,002

Los valores corresponden a la media ± desviación estándar y a la significación estadística en el análisis multivariado.

**Tabla 4.** Comparación de los niveles de esteroides sexuales entre los 2 grupos.

## **G2 Efectos del tratamiento con testosterona en la densidad mineral ósea de hombres con síndrome de déficit de testosterona**

La edad media de los pacientes (SD) fue de 59.14 (1.3) años (rango 50-65) y la media de testosterona fue de 10.19 (3.59) nmol/L. Hubo 2 abandonos durante el primer año, uno por elevación del PSA y diagnóstico de cáncer de próstata y otro por diagnóstico de neoplasia de pulmón. Tres pacientes abandonaron durante el segundo año, dos por una neoplasia de colon y uno por razones personales.

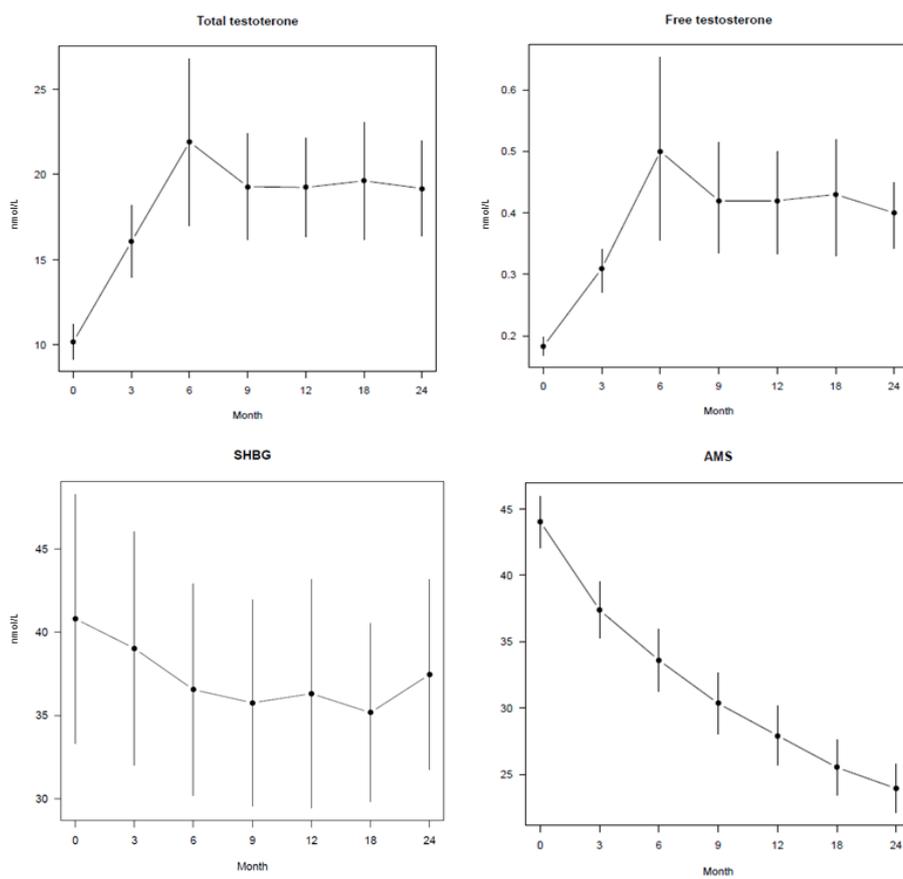
Las características basales de los sujetos: edad, antropometría, niveles hormonales, parámetros metabólicos, hematopoyéticos, PSA, IPSS y AMS vienen recogidos en la siguiente tabla (Tabla 5):

Characteristic (mean)	Mean value (SD)
Age, years	59.1 (5.6)
Range, years	50–65
Height, cm	169.4 (6.0)
Weight, kg	83.4 (12.2)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.0 (3.8)
Systolic blood pressure, mmHg	139.0 (14.3)
Diastolic blood pressure, mmHg	78.5 (8.5)
Heart rate, bpm	76.0 (7.9)
Total testosterone, nmol/l	10.2 (3.6)
Sex hormone-binding globulin (SHBG), nmol/l	40.8 (26.3)
Albumin, g/l	22.3 (3.8)
Calculated free testosterone, nmol/l	0.2 (0.1)
Dihydrotestosterone (DHT), nmol/l	2.0 (1.8)
Androstenediol gluconate, pg/l	7.4 (4.7)
Cholesterol, mmol/l	5.0 (0.9)
HDL cholesterol, mmol/l	1.4 (0.3)
LDL cholesterol, mmol/l	3.8 (0.6)
Triglycerides, mmol/l	1.6 (0.8)
Glucose, mmol/l	6.7 (2.7)
Glycated hemoglobin (HbA1C), %	5.5 (1.4)
Glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT), ukat/l	0.6 (0.5)
Glutamic-pyruvic transaminase (GPT), ukat/l	0.6 (0.5)
γ-glutamyltransferase (GGT), ukat/l	1.3 (2.6)
Erythrocytes	4.8 (0.4)
Hemoglobin, g/dl	14.6 (1.2)
Hematocrit, %	44.2 (3.6)
Prostate-specific antigen (PSA), ug/l	1.1 (0.8)
International Prostate Symptom Score (IPSS)	3.3 (3.8)
Ageing Males Symptoms scale (AMS) score	44.0 (6.9)

BMI = body mass index; SD = standard deviation.

*Tabla 5. Características basales de los pacientes.*

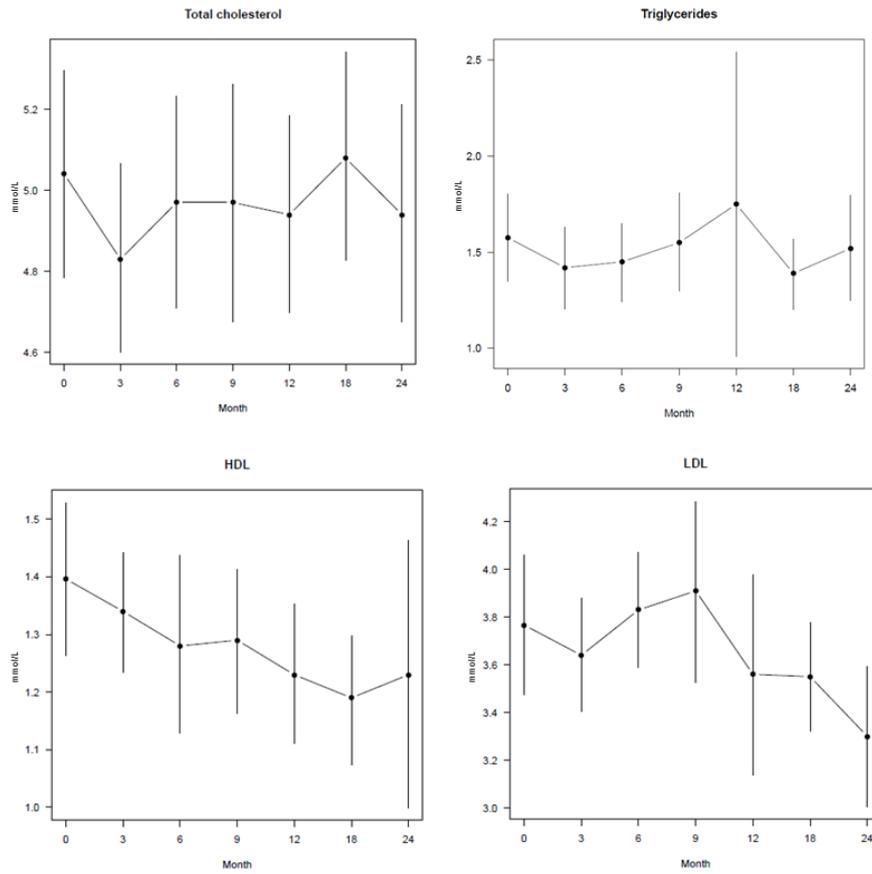
En comparación con las cifras basales las concentraciones de testosterona total y libre calculada se normalizaron y fueron significativamente diferentes con respecto al valor basal, al igual que en cada una de las mediciones realizadas ( $p < 0,001$ ). Las elevaciones más importantes se dieron a los 3 y 6 meses, luego descendieron un poco, manteniendo niveles estables hasta el final del estudio. Los niveles de SHBG tuvieron pequeñas oscilaciones que no fueron significativas (Fig. 18). La puntuación del cuestionario AMS mejoró significativamente, ya que partiendo de una puntuación de 44,04 acabó en 23,74 (Fig. 18). Estos cambios resultaron ya estadísticamente significativos desde el tercer mes y hasta el final del tratamiento en comparación con las cifras basales ( $p < 0,001$ ).



**Fig. 18.** Cambios en testosterona total y libre, SHBG y AMS.

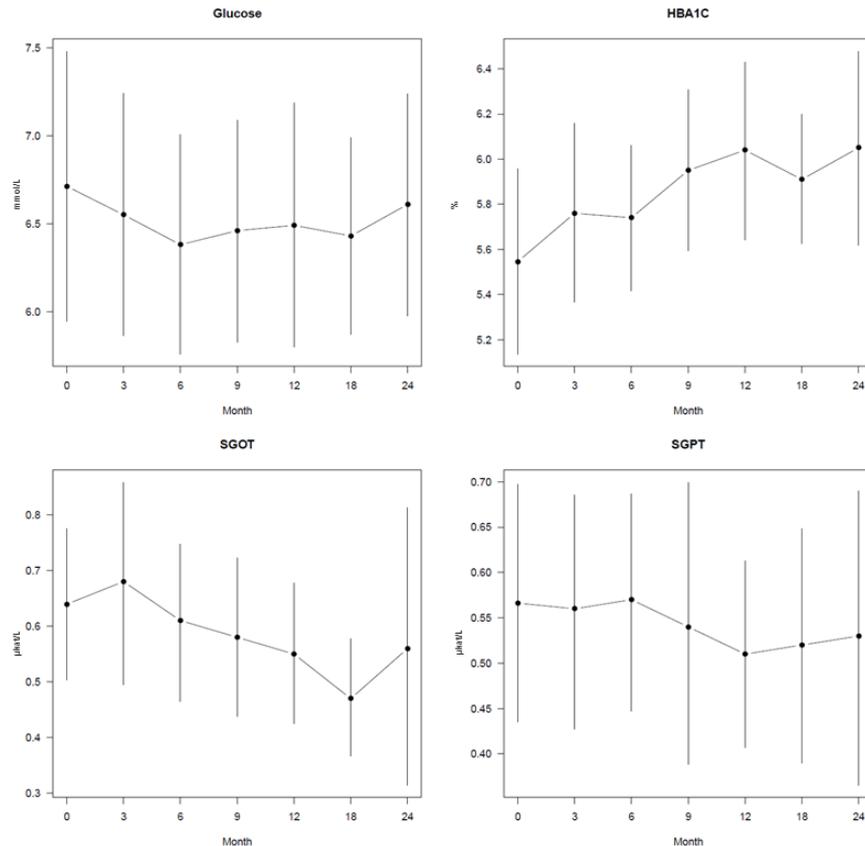
Las concentraciones de DHT y gluconato de androstendiol siguieron la estela de la testosterona total y la libre calculada, por lo que dejamos de realizarlas a los 12 meses al no aportar nada diferente.

La evolución de los parámetros metabólicos: colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos no sufrieron cambios significativos durante el seguimiento (Fig. 19).



**Fig. 19.** *Cambios en el perfil lipídico.*

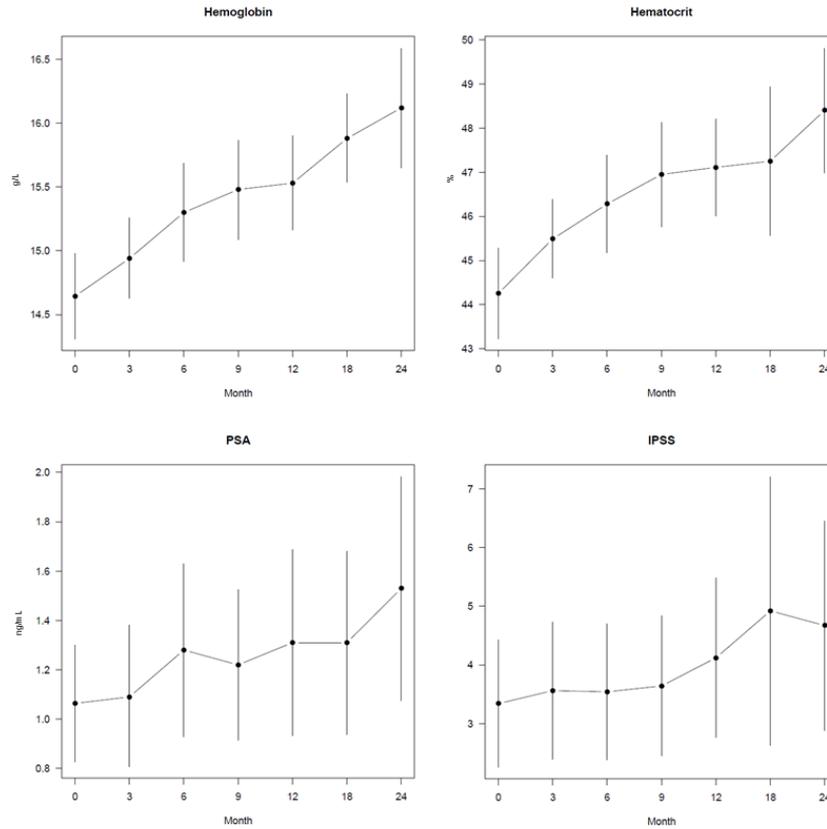
Tampoco hubo cambios significativos en el seguimiento de glucosa, HBA1C y en los enzimas hepáticos (Fig. 20).



**Fig. 20.** Cambios en el perfil hepático.

Los parámetros hematopoyéticos aumentaron con el reemplazo de testosterona y su evolución puede verse en la Fig. 21. Estos incrementos fueron estadísticamente significativos a partir de los 12 meses ( $p < 0,001$ ). Hubo un pequeño número de pacientes durante el seguimiento que por presentar una Hb  $> 16,6$  o un hematocrito  $> 52$  se les tuvo que reducir la dosis de testosterona. Los cambios en los niveles de PSA empezaron a ser significativos a partir de los 12 meses ( $p = 0,046$ ) y a los 24 meses ( $p = 0,006$ ), no obstante estos cambios que pueden verse en la fig. n° 4 no los consideramos clínicamente relevantes, ya que el PSA inicial de 1,01 llegó a los 24 meses a 1,48. La puntuación IPSS no sufrió cambios significativos durante todo el tratamiento (Fig. 21).

No se objetivaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento y ningún paciente abandonó el tratamiento por reacciones cutáneas en el sitio de aplicación del gel. Tres casos de ginecomastia leve resolvieron espontáneamente sin tratamiento.



**Fig. 21.** Cambios en valores hematopoiéticos, PSA e IPSS.

En la siguiente tabla se resumen los datos más importantes del perfil de seguridad y eficacia (Tabla 6).

	Baseline Mean (SD)	Month 12		Month 24	
		Mean (SD)	<i>p</i> Value*	Mean (SD)	<i>p</i> Value*
<b>Clinical</b>					
AMS	44.0 (6.9)	27.9 (7.9)	<0.001	23.9 (6.0)	<0.001
IPSS	3.3 (3.8)	4.1 (4.8)	0.037	4.7 (5.9)	0.033
<b>Biochemical</b>					
Hemoglobin (g/l)	14.6 (1.2)	15.5 (1.3)	<0.001	16.1 (1.5)	<0.001
Hematocrit (%)	44.2 (3.6)	47.1 (3.9)	<0.001	48.4 (4.6)	<0.001
Cholesterol (mmol/l)	5.0 (0.9)	4.9 (0.9)	0.259	4.9 (0.9)	0.424
PSA (ng/ml)	1.1 (0.8)	1.3 (1.3)	0.046	1.5 (1.5)	0.007
<b>Hormonal</b>					
Total testosterone (nmol/l)	10.2 (3.6)	19.2 (10.1)	<0.001	19.2 (8.7)	<0.001
Free testosterone (nmol/l)	0.2 (0.1)	0.4 (0.3)	<0.001	0.4 (0.2)	<0.001
SHBG (nmol/l)	40.8 (26.3)	36.3 (23.9)	0.005	37.5 (17.9)	0.085
DHT (nmol/l)	2034.3 (1794.5)	3506.5 (2593.6)	0.037	—	—
Androstenediol gluconate (pg/l)	7.43 (4.7)	12.7 (7.4)	<0.001	—	—

SD = standard deviation, IPSS = International Prostate Symptom Score; AMS = Aging Males Symptoms scale; DHT = dihydrotestosterone.

**Tabla 6.** Cambios en los parámetros clínicos, analíticos y hormonales.

De los marcadores de recambio óseo, en la osteocalcina no se producían cambios significativos: basal 15,56 +/- 7,46, a los 6 meses 15,24 +/- 6,81 (p=0,262) y a los 12 meses 14,24 +/- 9,05 (p=0,093). En el c-Telopéptido si que se producían estos cambios: basal 0,29 +/- 0,13, a los 6 meses 0,24 +/- 0,13 (p=0,001) y a los 12 meses 0,21 +/- 0,12 (<0,001). (Tabla 7)

	Baseline	Month 6	p-value <sup>a</sup>	Month 12	p-value <sup>a</sup>
	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	
Osteocalcin (µg/L)	15.56 (7.46)	15.24 (6.81)	NS	14.24 (9.05)	NS
C-telopeptide (µg/L)	0.29 (0.13)	0.24 (0.13)	0.001	0.21 (0.12)	<0.001

SD, standard deviation, NS: p > 0.05. <sup>a</sup>Compared with the baseline.

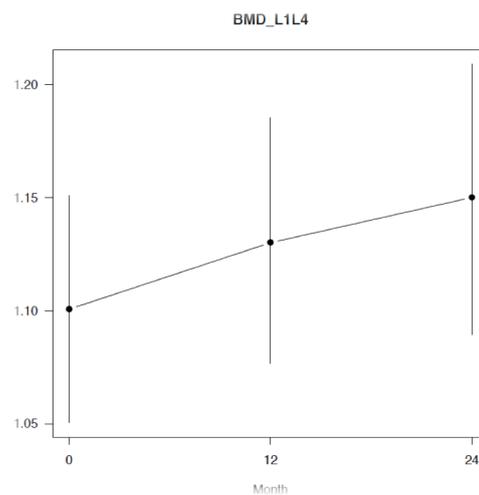
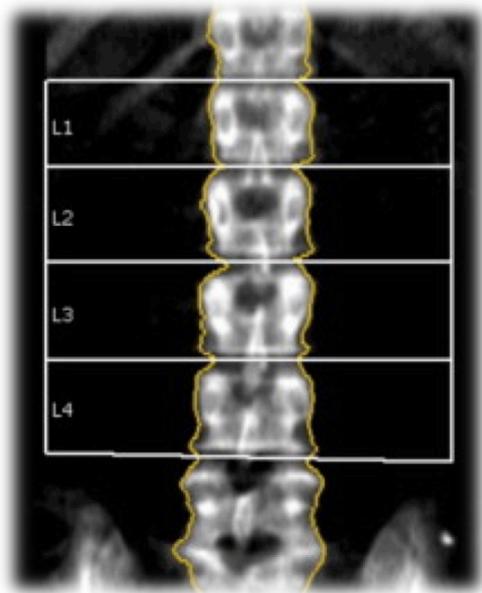
**Tabla 7.** Cambios en los marcadores de recambio óseo.

Los cambios que se produjeron en la densidad mineral ósea, vienen recogidos en la Tabla 8. De ellos cabe destacar que los mayores aumentos se produjeron a nivel de la columna lumbar, en L2-L4 (2,90% a los 12 meses i 4,5% a los 24 meses), fémur total (0,74% a los 12 meses i 3% a los 24 meses) y trocánter (1,09% a los 12 meses i 3,2% a los 24 meses). Paralelamente los cambios en cuello femoral (0,77% a los 12 meses y 2,5% a los 24 meses) y en triángulo de Ward (1,08% a los 12 meses y 3% a los 24 meses) no llegaron a ser significativos. Estos cambios se pueden observar en las siguientes figuras (Fig. 22-25).

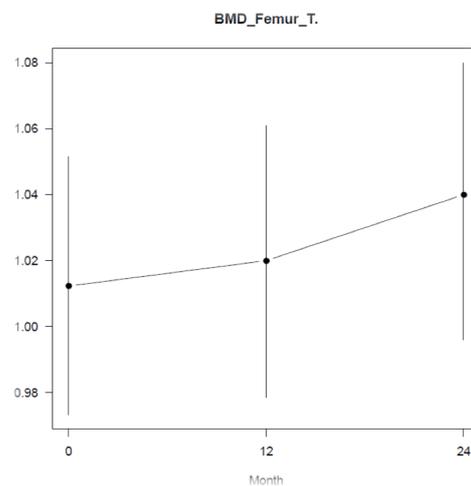
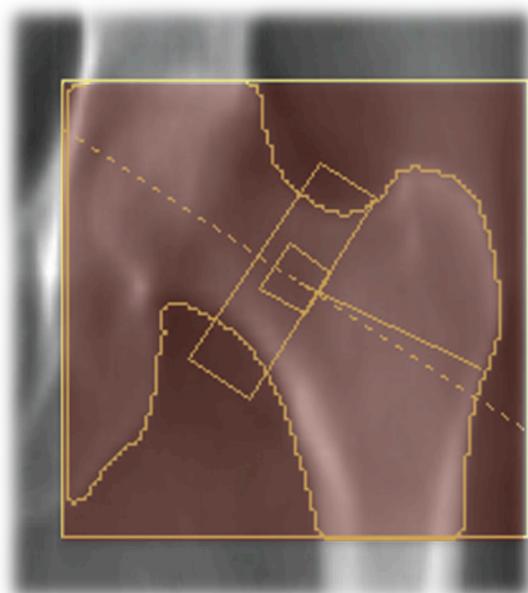
	Baseline	Month 12		p-value <sup>a</sup>	Month 24		
	Mean (SD)	Mean (SD)	% Change <sup>a</sup>		Mean (SD)	% Change <sup>a</sup>	p-value <sup>a</sup>
L1-L4 BMD	1.10 (0.18)	1.13 (0.19)	2.75	<0.001	1.15 (0.20)	4.5	<0.001
L2-L4 BMD	1.12 (0.18)	1.15 (0.19)	2.90	<0.001	1.17 (0.20)	4.5	<0.001
Total femur BMD	1.01 (0.14)	1.02 (0.14)	0.74	0.030	1.04 (0.14)	3.0	<0.001
Femoral neck BMD	0.93 (0.16)	0.94 (0.17)	0.77	0.383	0.95 (0.17)	2.5	0.061
Ward's triangle BMD	0.71 (0.15)	0.72 (0.16)	1.08	0.746	0.73 (0.16)	3.0	0.227
Trochanter BMD	0.86 (0.13)	0.87 (0.13)	1.09	0.037	0.89 (0.13)	3.2	<0.001

BMD, bone mineral density; SD, standard deviation. <sup>a</sup>% Change compared with the baseline.

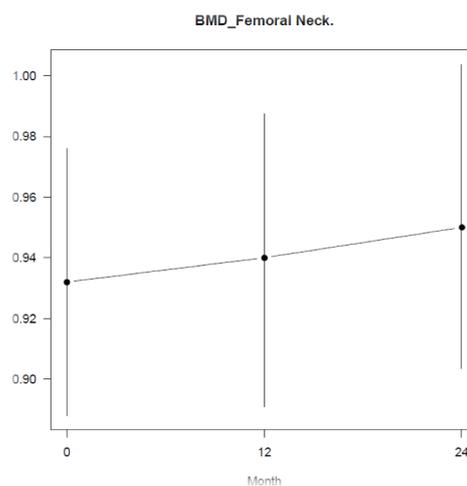
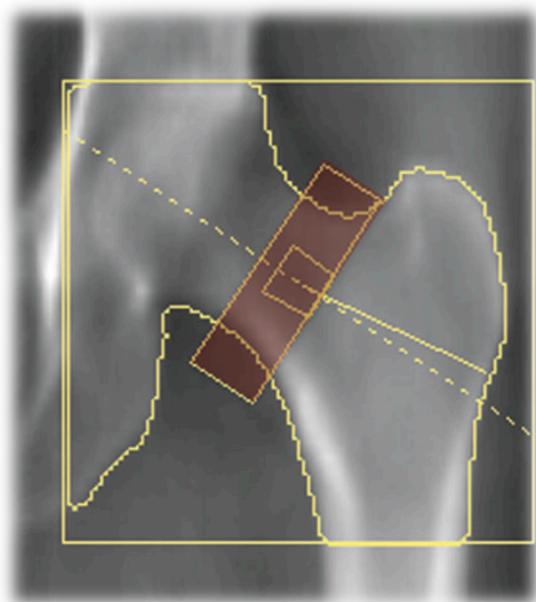
**Tabla 8.** Cambios en la densidad mineral ósea.



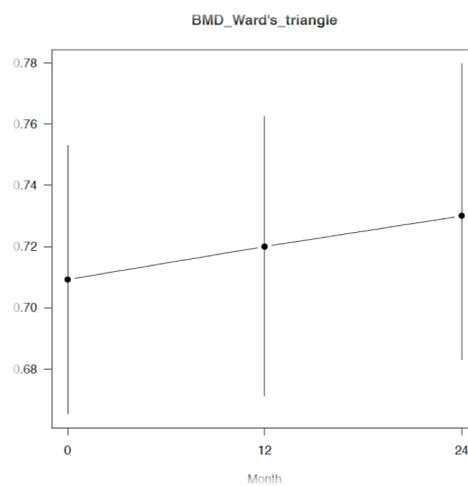
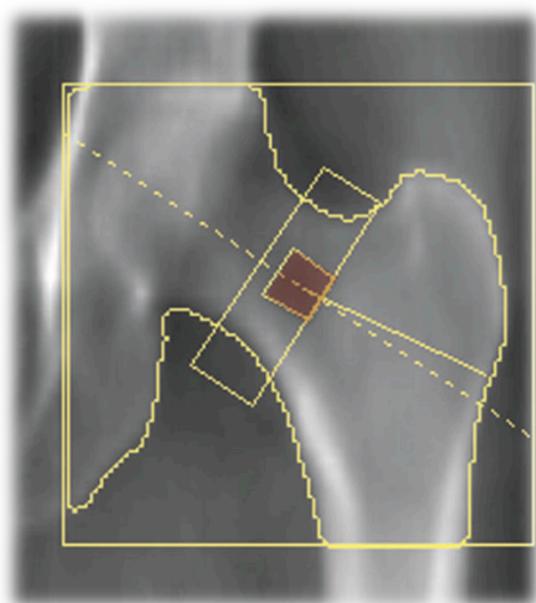
*Fig. 22. Cambios en la densidad mineral ósea vértebras L1-L4.*



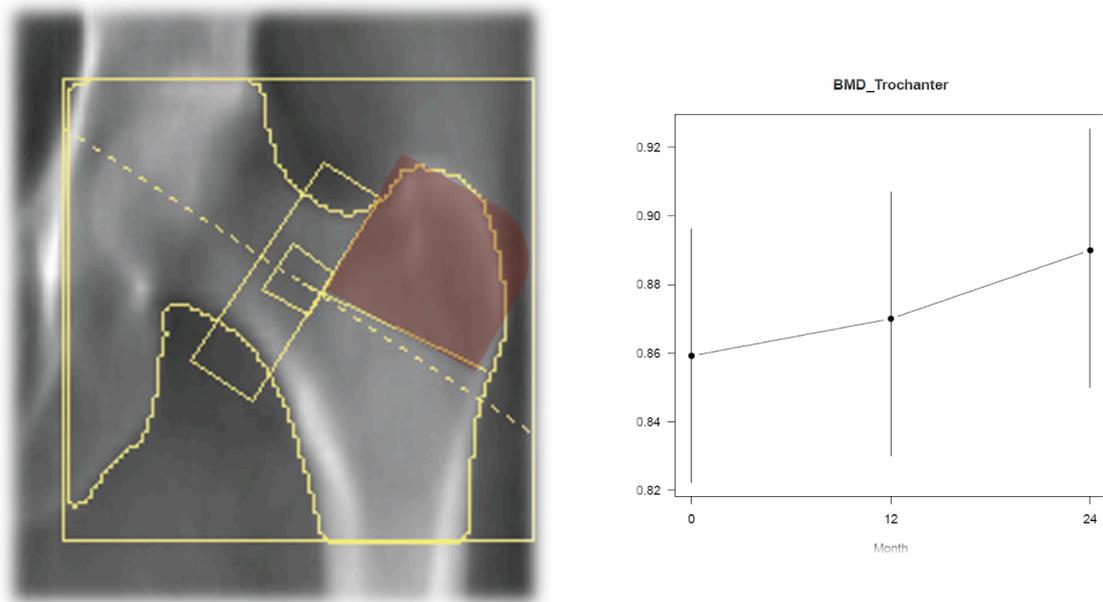
*Fig. 23. Cambios en la densidad mineral ósea fémur total.*



**Fig. 24.** *Cambios en la densidad mineral ósea en cuello femoral.*

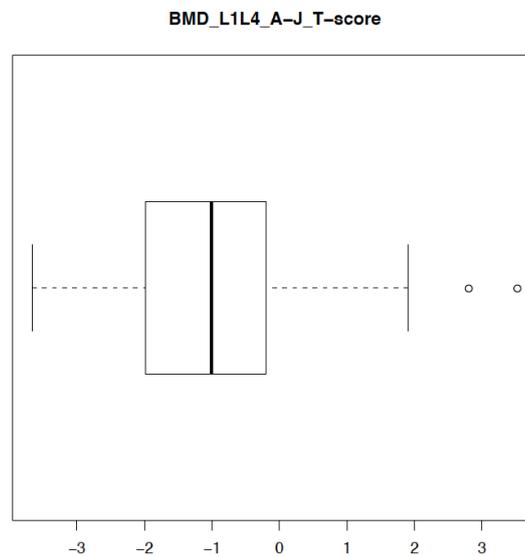


**Fig. 25.** *Cambios en la densidad mineral ósea en triángulo de Ward.*

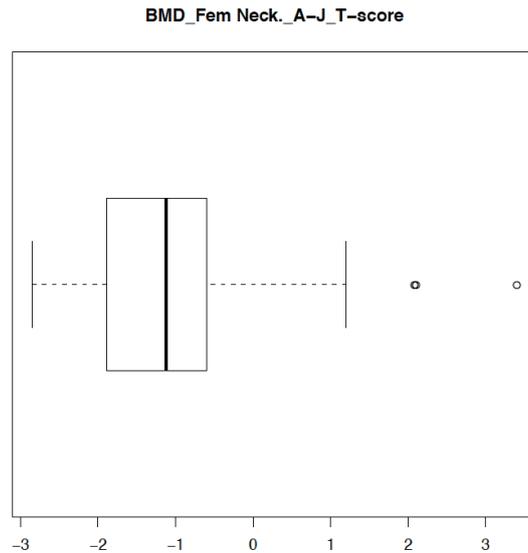


**Fig. 26.** Cambios en la densidad mineral ósea en trocánter femoral.

Un dato importante a destacar es que más de la mitad de los pacientes presentaban valores de T-score vertebral o de cuello lumbar entre rangos de osteopenia u osteoporosis (T-Score < -1). (Fig. 27 y 28)



**Fig. 27.** Boxplot de T-score de columna vertebral L1-L4.

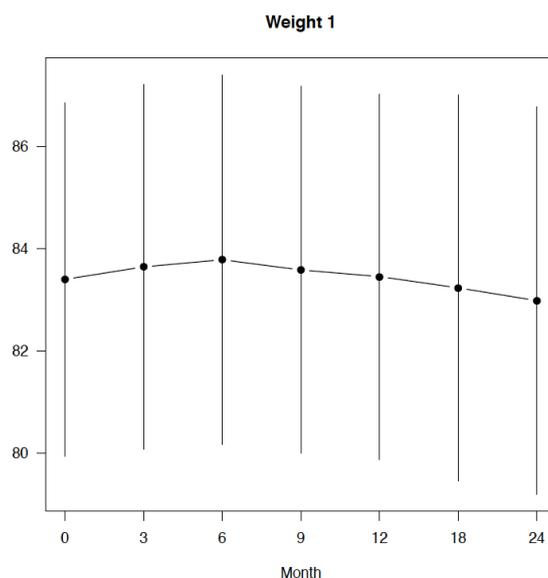


*Fig. 28. Boxplot de T-score de cuello femoral.*

### **G3 Efectos del tratamiento con testosterona en la composición corporal de hombres con síndrome de déficit de testosterona**

Los datos demográficos y de perfil de seguridad y eficacia son los mismos que se han presentado anteriormente correspondientes al estudio de la densidad mineral ósea (ver apartado G2).

La masa corporal total no sufrió cambios significativos a lo largo del tratamiento ya que de un peso basal de 83,5 Kg pasó a los 12 meses a 83,52 Kg y a los 24 meses a 83,26 Kg (Fig. 29).



**Fig. 29.** Evolución de la masa corporal total.

Todos los cambios sufridos tanto en la masa corporal magra como en la grasa vienen recogidos en la Tabla 9. Cabe destacar que el porcentaje de masa magra total ganado fue de 2,35% a los 12 meses y 4,5% a los 24 meses, pero proporcionalmente se ganó mas masa magra en brazos (4,63% a los 12 meses y 7,7% a los 24 meses) y piernas (2,84% a los 12 meses y 5,3% a los 24 meses) que en el tronco (1,65% a los 12 meses y 3,5% a los 24 meses). (Fig. 30-33)

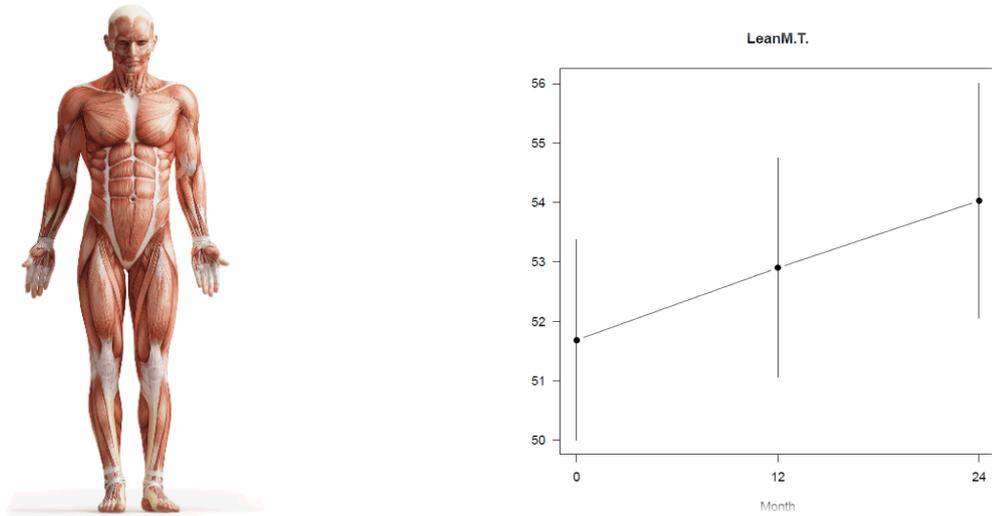
	Baseline	Month 12			Month 24		
	Mean (SD)	Mean (SD)	% change	p Value	Mean (SD)	% change	p Value
Total lean mass	51.7 (5.9)	52.9 (6.3)	2.3	<0.001	54.0 (6.6)	4.5	<0.001
% lean mass relative to body mass	65.5 (5.6)	66.1 (5.7)	2.5	<0.001	67.9 (5.8)	5.2	<0.001
Lean mass arms	6.0 (0.8)	6.2 (0.9)	4.6	<0.001	6.4 (1.1)	7.7	<0.001
% lean mass arms relative to body mass	7.5 (0.8)	7.8 (0.8)	4.5	<0.001	8.1 (0.9)	8.1	<0.001
Lean mass legs	16.8 (2.5)	17.2 (2.7)	2.8	0.005	17.6 (3.7)	5.3	<0.001
% lean mass legs relative to body mass	20.8 (2.0)	21.4 (1.9)	2.8	0.001	22.0 (2.1)	5.3	<0.001
Lean mass trunk	25.2 (2.9)	25.6 (3.1)	1.6	0.028	26.1 (2.8)	3.6	<0.001
Total fat	29.1 (7.7)	27.8 (7.8)	-4.2	0.003	26.4 (7.4)	-9.1	<0.001
% total fat relative to body mass	35.5 (5.6)	33.9 (5.7)	-4.4	<0.001	32.2 (5.8)	-9.2	<0.001
Android fat	3.3 (1.0)	3.1 (1.0)	-4.3	0.054	3.0 (1.1)	-9.4	<0.001
Gynecoid fat	4.4 (1.5)	4.2 (1.5)	-4.8	<0.001	3.9 (1.5)	-10.5	<0.001

SD= standard deviation.

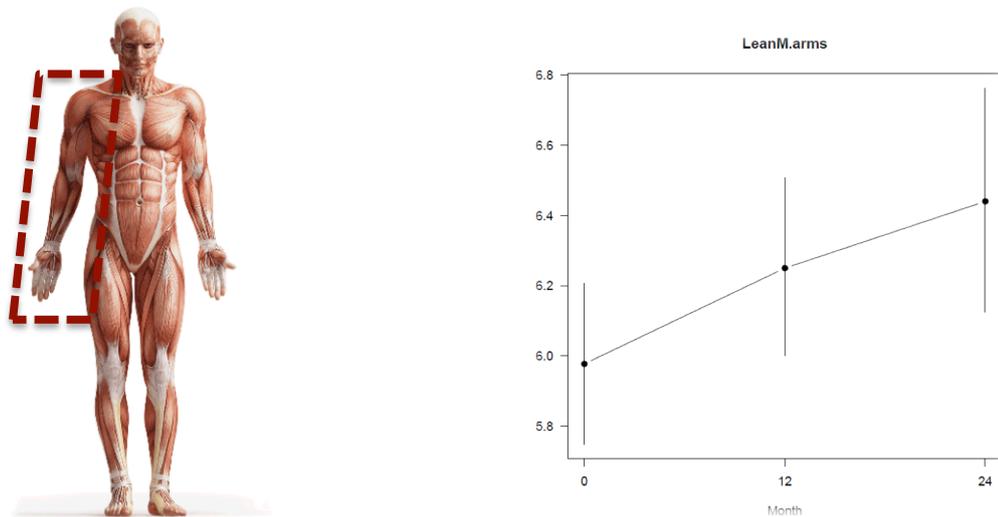
**Tabla 9.** Cambios en la composición corporal.

En cuanto a la disminución de la masa grasa también hubo descensos significativos tanto en la total (-4,2% a los 12 meses y -9,1% a los 24 meses) como en la androide (-4,32% a los 12 meses y -9,4% a los 24 meses) y en la ginecoide (- 4,81% a los 12 meses, -10,5% a los 24 meses). Aquí podemos destacar que mientras la masa

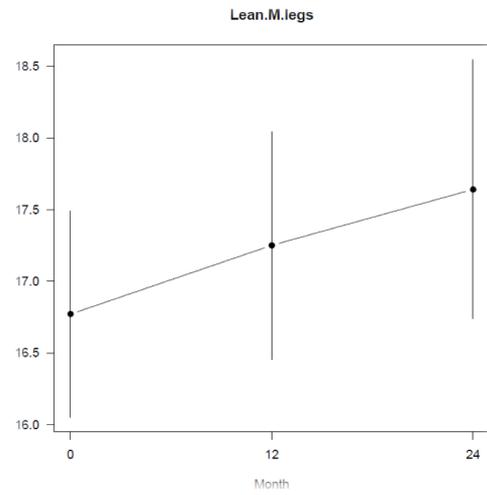
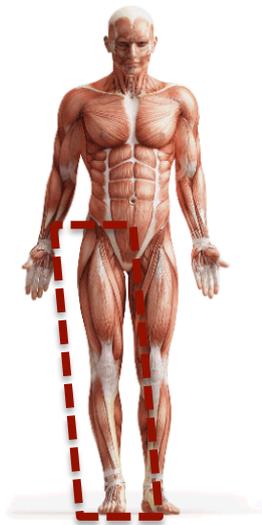
grasa total y la androide descenden de forma parecida, la grasa situada en la región ginecoide descende en mayor medida. (Fig. 34-36)



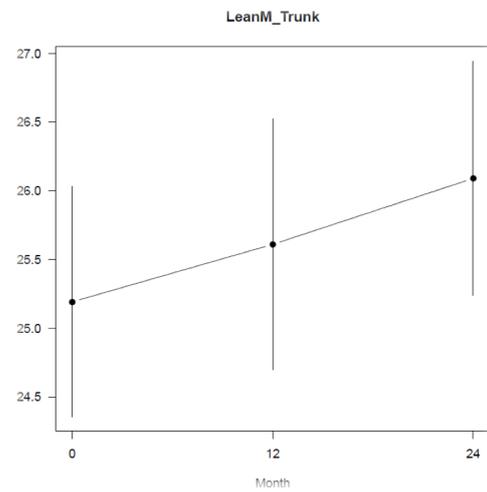
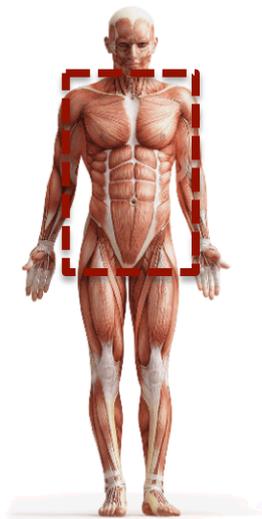
*Fig. 30. Cambios en la masa magra total.*



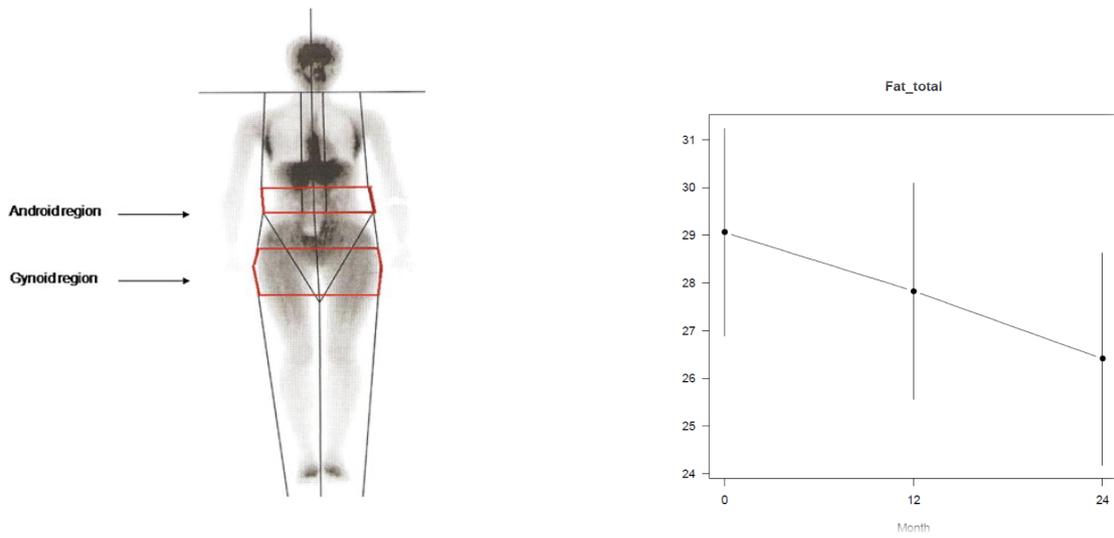
*Fig. 31. Cambios en la masa magra de los brazos.*



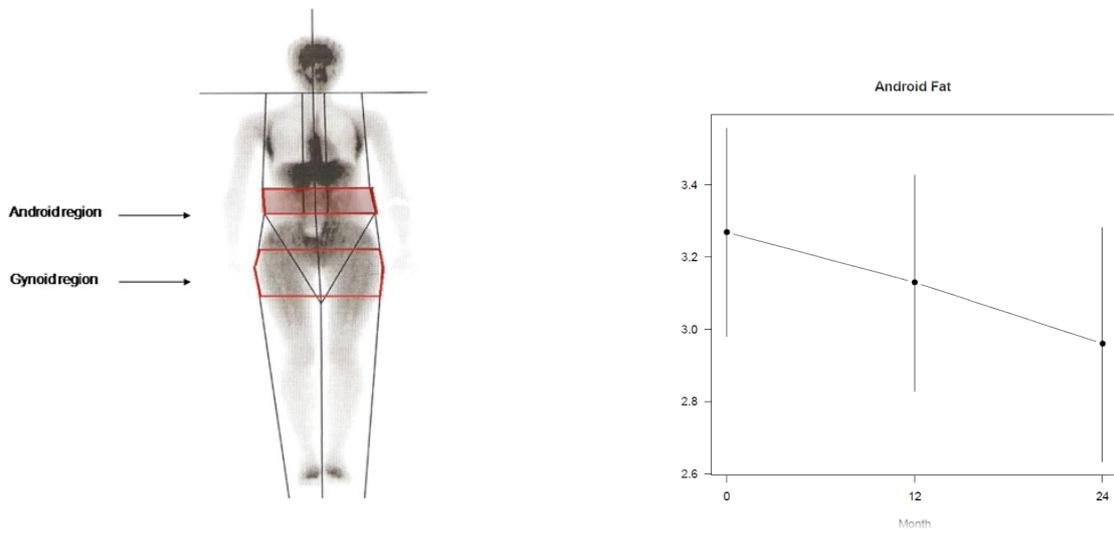
*Fig. 32. Cambios en la masa magra de las piernas.*



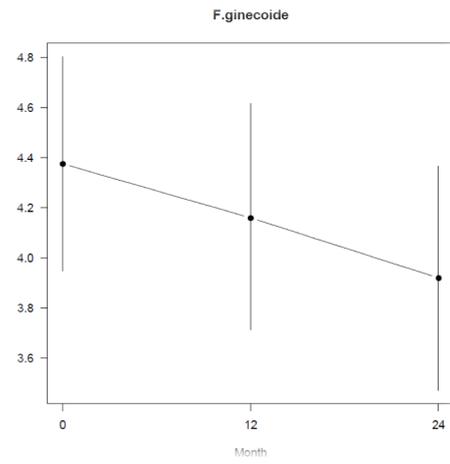
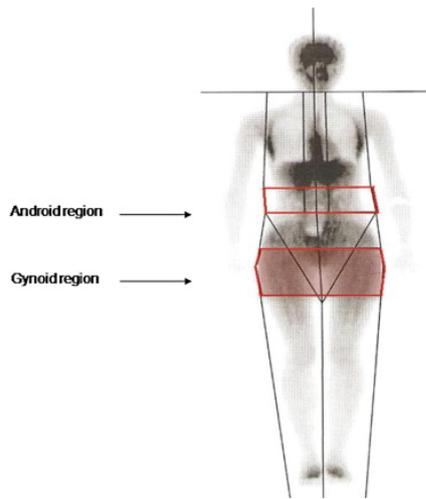
*Fig. 33. Cambios en la masa magra del tronco.*



*Fig. 34. Cambios en la masa grasa total.*



*Fig. 35. Cambios en la masa grasa de la región androide.*



*Fig. 36. Cambios en la masa grasa de la región ginecoide.*

## **H) DISCUSIÓN**



## **H) DISCUSIÓN**

### **H1 Déficit de testosterona y fractura de cadera**

La fractura de cadera es la complicación más grave de la osteoporosis y constituye un problema de salud frecuente en el anciano. En España cada año se producen entre 50.000 y 60.000 fracturas de cadera con una incidencia anual de 100 casos/100.000 habitantes(118–120). La mayoría de los pacientes afectados suelen ser de edad avanzada, con una media de edad de 80 años, y siendo su frecuencia muy superior en las mujeres, con una relación de 3 a 4 casos por cada varón(121).

La repercusión funcional de la fractura de cadera para el anciano es obvia en lo referente a la deambulaci3n, pero adem1s provoca una incapacidad en el resto de las actividades de la vida diaria junto con la disminuci3n de la capacidad de autonom1a secundaria al ingreso y rehabilitaci3n. Adem1s, los cambios en las necesidades de atenci3n social de las personas tras una fractura de cadera son notables y pueden abarcar desde un incremento de ayudas en el propio domicilio, hasta la necesidad de ingreso en el medio residencial. Por 1ltimo, la fractura de cadera se asocia a una alta morbimortalidad, incrementando el gasto sanitario tanto durante la hospitalizaci3n inicial como despu3s del alta(122).

La mineralizaci3n 3sea es el producto del equilibrio entre la formaci3n 3sea por los osteoblastos y la resorci3n mediada por los osteoclastos. S3lo si estas fases est1n correctamente acopladas la masa 3sea se mantiene estable. Cuando la resorci3n predomina sobre la formaci3n se pierde hueso, aumenta la fragilidad y el riesgo de fractura. Se han identificado m1ltiples factores que conducen a este desequilibrio, siendo los esteroides sexuales uno de ellos.

Los receptores androg3nicos humanos son de la familia de los receptores nucleares y fueron clonados por primera vez en 1988(123). Posteriormente, Kasperk describi3 el efecto de los andr3genos sobre las c3lulas osteobl1sticas aumentando su actividad(124). Se han postulado varias hip3tesis sobre la acci3n de los andr3genos

sobre los osteoclastos a través de otros intermediarios como la IL-6, la PGE2 y la PTH(125–127).

Los receptores estrogénicos también están presentes en los osteoblastos y los osteoclastos(89). Los estrógenos estimulan la creación de periostio en los varones, precisando de unos valores umbrales necesarios para una correcta integridad del hueso(128).

Por lo tanto, la acción de los andrógenos sobre el hueso se producirá de forma directa sobre los receptores androgénicos e indirectamente sobre los receptores estrogénicos después de su aromatización a estradiol(128).

Los niveles bajos de testosterona se han asociado a fracturas de cadera en múltiples estudios. Jackson en 1992 fue de los primeros autores en correlacionar fracturas de cadera en pacientes añosos con deficiencia gonadal, concluyendo que sería necesario identificar precozmente a este grupo de pacientes y tratar el déficit androgénico(129). A pesar de estos hallazgos, no fue hasta una década más tarde que se publicaron nuevos estudios en la misma línea. Amin et al. analizaron el riesgo de fractura de cadera con los niveles de estradiol y testosterona dentro del estudio Framingham (1981-1999) y objetivaron que los niveles bajos de estradiol incrementaban el riesgo de fractura de cadera, y más aún cuando los niveles bajos de estradiol se asociaban a niveles bajos de testosterona(97). Pero al igual que vemos en nuestro estudio, la correlación entre estradiol y fractura osteoporótica no es tan consistente. Leifke et al. observan que los niveles bajos de testosterona total y libre son un predictor de fractura de cadera pero no así para el estradiol(130). Los niveles bajos de testosterona libre no se asocian únicamente a fracturas de cadera, sino que también se han relacionado con fracturas vertebrales sintomáticas(96). Mellström et al. también confirmaron esta hipótesis, identificando la testosterona libre como un predictor independiente de fractura osteoporótica de cadera, fémur, brazo y columna vertebral(5).

Nuestro estudio confirma los resultados postulados anteriormente, a pesar que existen algunas limitaciones metodológicas en su elaboración. La edad elevada de ambos grupos conduce a que la muestra para control presente una prevalencia superior de dislipemia e hipertensión que los casos, pues corresponden a pacientes que realizan

algún tipo de control rutinario de salud por su médico general o especialista. Asimismo la realización de la determinación analítica de los casos se realizó en las primeras 48 horas según la disponibilidad del laboratorio. A pesar de que la vida media de la albúmina es de 21 días(131) los niveles de albúmina fueron inferiores en los casos por el simple hecho de permanecer en dieta absoluta sin aporte proteico en espera de la intervención quirúrgica definitiva. También sería razonable pensar que la desnutrición asociada pudiera ser un factor de riesgo para la fractura de cadera. Esto condujo a que los niveles de testosterona libre no fueran tan dispares por el efecto compensador de la albúmina baja en los casos.

De los resultados de nuestro estudio se puede concluir que los pacientes con fractura de cadera presentaban unos niveles significativamente inferiores de testosterona libre calculada y biodisponible en nuestra población a estudio. Estos hallazgos sugieren que los niveles de testosterona libre y biodisponible son predictores independientes de fractura de cadera osteoporótica en pacientes de edad avanzada. Pero, dadas las limitaciones nombradas anteriormente, será necesario diseñar más estudios para determinar si el tratamiento sustitutivo androgénico en estos pacientes podría aportar algún beneficio en la prevención de las fracturas osteoporóticas.

## **H2 Cambios en la densidad mineral ósea de los pacientes con síndrome de déficit de testosterona sometidos a tratamiento sustitutivo con testosterona**

### **H2.1 Resultados generales y perfil de seguridad**

En los siguientes estudios reportamos la eficacia a largo plazo sobre la DMO y la composición corporal, pero inicialmente valoraremos los datos de eficacia y seguridad de la administración de un tratamiento con testosterona durante 2 años en varones con SDT.

Los resultados demostraron mejoras sostenidas y consistentes en los principales parámetros evaluados, y aunque se trata de un estudio de seguimiento a

largo plazo, abierto y con posibilidad de ajuste de dosis, creemos que los datos presentados son relevantes para la práctica clínica de sustitución de andrógenos en varones con SDT.

Al igual que reportan otros estudios, no encontramos cambios significativos en los niveles de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos ni enzimas hepáticas(6,108).

La hemoglobina (Hb) y el hematocrito (Hto) aumentaron progresivamente en comparación con el basal. A los 12 meses la Hb aumentó en 0,89 g/dL ( $p=0,001$ ) y el Hto en 2,85% ( $p=0,001$ ), y a los 24 meses la Hb aumentó en 1,11 g/dL ( $p=0,001$ ) y el Hto en 3,11% ( $p=0,001$ ). Estos incrementos fueron estadísticamente significativos pero dentro de márgenes de seguridad y similares a los reportados en otros estudios(6,100). Aquellos pacientes en que la Hb aumentó por encima de 16.6 g/l o que el Hto aumentó por encima de 52% se optó por disminuir la dosis de testosterona aplicada.

Mientras algunos autores no encuentran cambios significativos en la concentración de PSA(105,108) otros sí que los encuentran(94), pero al trabajar con un grupo control al que administraban placebo pudieron comprobar que en este grupo también se producían elevaciones aunque menos importantes. Nosotros también tuvimos elevaciones significativas del PSA + 0,27 a los 12 meses ( $p=0,046$ ), y + 0,42 a los 24 meses ( $p=0,007$ ), pero estas subidas no se consideran clínicamente relevantes. Solo tuvimos un paciente con elevación del PSA al que se le diagnóstico de cáncer de próstata, lo que es esperable en los estudios de seguimiento.

El IPSS no sufrió cambios significativos respecto del valor basal y a lo largo de todo el estudio. Algunos autores han realizado estudios urodinámicos, flujometrías y volúmenes residuales y tampoco han encontrado cambios significativos(98).

Los niveles de testosterona total y testosterona libre calculada, aumentaron de forma significativa después del tratamiento, hecho reportado en numerosos estudios(7,132,133) con resultados muy parecidos a los nuestros, ya que la testosterona aumenta rápidamente en los primeros meses, sobre todo hasta el sexto mes y luego se estabiliza. Al igual que han reportado otros autores los niveles de SHBG no mostraron cambios significativos en nuestro estudio(6). También hemos determinado durante el

primer año la DHT y el gluconato de androstendiol, comprobando que había incrementos significativos. Estas determinación se discontinuaron a los 12 meses dado que no ofrecían información adicional a la proporcionada por la testosterona total y la cFT.

Para reconocer los síntomas y signos del hipogonadismo se han desarrollado tres cuestionarios, el St. Louis University Androgen Deficiency in Aging Males(24), el Massachusetts Male Aging Study(26) y el Aging Male Scales (AMS)(25). Nosotros hemos aplicado este último para valorar la mejoría clínica de nuestros pacientes, comprobando que ésta se produce de forma progresiva durante todo el estudio. Dentro de dicho cuestionario mejoraron sobre todo los aspectos que tienen relación con la función sexual, hecho relevante que se ha comprobado en numerosos estudios(7,133,134). También mejoró el estado de ánimo al igual que sucede en otros estudios (135). Aunque estos cambios no los hemos podido comprobar con un grupo de placebo y algunos de los efectos pudieran ser atribuidos al placebo, el hecho de que estos cambios de comportamiento se mantuvieran durante todo el estudio, va en contra de este hecho. Por otro lado las mejorías de la función sexual y del estado de ánimo es evidente que producen un aumento de la calidad de vida en los pacientes hipogonádicos.

## **H2.2 Cambios en la densidad mineral ósea**

### **H2.2.1 Relación entre el hipogonadismo y los niveles de densidad mineral ósea**

A pesar que el hipogonadismo es una causa bien establecida de osteoporosis secundaria, la relación entre los andrógenos y la salud ósea es actualmente una área en constante investigación. La prevalencia y la incidencia de la osteoporosis en hombres difiere de las mujeres debido a múltiples factores tales como la edad de la pubertad, la mayor mineralización en hombres, la esperanza de vida y los diferentes niveles de hormonas entre hombres y mujeres. Por este motivo, existe menos evidencia del efecto de los andrógenos y los estrógenos en los varones, menos todavía en pacientes con hipogonadismo, y la mayor parte de la bibliografía corresponde a hipogonadismos primarios y secundarios. Pero recientemente ha aumentado el interés en el estudio de la salud ósea en la subpoblación de varones con hipogonadismo de inicio tardío. Tanto es

así, que en el estudio EMAS (European Male Aging Study) se analizaron los datos de su cohorte de 2966 varones objetivando que los pacientes con hipogonadismo clínico de moderado a grave (3 síntomas sexuales y testosterona total inferior a 11 y 8 nmol/L respectivamente) se asociaban a niveles inferiores de DMO tras ajustarse por edad, IMC, tabaquismo y otras comorbilidades(136). La mayor parte de los datos epidemiológicos provienen de los estudios EMAS y del Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). Dada la importancia de los mismos los comentaremos a continuación.

En el estudio EMAS se realizó un subestudio en el que participaron los centros de Bélgica y Gran Bretaña donde se determinaba la DMO y la geometría ósea utilizando tomografía computarizada. En el grupo belga se objetivó que en hombres mayores de 60 años, los niveles bajos de estradiol se asociaron a niveles inferiores de DMO en el radio, tanto cortical como trabecular. Estos hallazgos no se objetivaron en el grupo de Gran Bretaña(137).

En el estudio MrOS se investigó también la relación entre las hormonas sexuales y la DMO. La DMO en la cadera total se analizó en una cohorte de 1238 obteniendo datos que se ajustaron por edad, raza, clínica y peso. Los resultados reportaron una relación positiva entre los niveles de DMO y los valores de estradiol total, estradiol biodisponible y estrona, y negativa con la SHBG. No se objetivó relación entre la DMO de cadera y la testosterona total y biodisponible(138).

Otros estudios también han encontrado una relación entre los andrógenos y polimorfismos del receptor de andrógenos con la DMO. Entre ellos cabe destacar el Gothenburg Osteoporosis and Obesity Determinants study (GOOD) que objetiva que los niveles de testosterona libre y SHBG son predictores positivos de la DMO cortical. (90).

En cualquier caso, como se ha descrito en la introducción, la testosterona puede actuar directamente sobre los receptores androgénicos o indirectamente a través de su aromatización sobre los receptores estrogénicos alpha y beta. Por lo tanto, un déficit androgénico conllevaría en la mayor parte de casos a un déficit estrogénico, y que en combinación podría causar efectos nocivos sobre la DMO.

En nuestros datos demográficos basales encontramos que tanto la DMO de la columna vertebral lumbar y como la de la cadera está en valores de osteopenia (T-score <-1) a osteoporosis (T-score <-2.5) en más de la mitad de los sujetos, datos sensiblemente superiores a los esperados por una población sana de su misma edad. Este hecho pone también en evidencia que los sujetos con SDT son una población a riesgo para baja DMO y que podrían beneficiarse de un tratamiento sustitutivo con el fin de proteger su salud ósea.

## **H2.2.2 Efecto del tratamiento con testosterona sobre la densidad mineral ósea**

### **H2.2.2.1 Marcadores de recambio óseo**

En hombres adultos, el aumento de los marcadores séricos de recambio óseo se ha asociado a niveles más bajos de DMO y peor microestructura ósea. Uno de los objetivos del estudio EMAS fue investigar estos marcadores séricos. Estudiaron el polipéptido N-terminal tipo 1 del colágeno como marcador de formación ósea y el telopéptido  $\beta$ -C-terminal para marcador de resorción ósea. Utilizando una regresión lineal multivariable encontraron que la testosterona total y la biodisponible no estaban independientemente relacionadas con ninguno de los marcadores óseos(139). Sin embargo, el estradiol, la SHBG, el IGF-1 y la hormona paratiroidea (PTH) fueron predictores independientes de remodelación ósea.

En hombres con hipogonadismo de inicio tardío, los niveles de osteoprotegerina y del Receptor Activator of Nuclear kappa B (RANK) ligando fueron mayores que en hombres controles no hipogonádicos(140). También encontraron una relación inversa entre los niveles de osteoprotegerina y testosterona biodisponible. En cambio, no se encontró ningún tipo de relación entre los niveles de andrógenos y el RANK ligando.

Los cambios reportados en la literatura de los marcadores de remodelación ósea, al iniciar un tratamiento con testosterona, son inconsistentes. Mientras que algunos autores encuentran cambios significativos en la osteocalcina y el N-telopéptido urinario(132), otros únicamente encuentran cambios en el N-telopéptido urinario(141) y otros no encuentran cambios en ninguno de los marcadores óseos estudiados(94,100).

En nuestro estudio no se encontraron cambios significativos en la osteocalcina durante los primeros 12 meses, pero sí se objetivó una disminución significativa del C-telopéptido del 17.34% a los 6 meses y del 25.60% a los 12 meses. Este hecho podría indicarnos que existe una cierta disminución en los niveles de resorción ósea, que posteriormente se podría traducir en una mejoría de la DMO por DXA.

### H2.2.2.2 Evolución de la densitometría mineral ósea

Se conoce que el tratamiento con testosterona mejora la DMO en pacientes hipogonádicos, pero hasta el 2013 (año de publicación de nuestro artículo) no existía evidencia de este efecto beneficioso en pacientes con hipogonadismo de inicio tardío. A modo de resumen se presentan en la siguiente tabla los hallazgos más importantes de los estudios más recientes que han testado el tratamiento con testosterona en pacientes hipogonádicos (Tabla 10) y específicamente en pacientes con hipogonadismo de inicio tardío (Tabla 11).

Estudio	Haider(142)	Kacker(82)	Al-Mukkaddam(143)	Lee(144)	Tirabassi(145)
Año publicación	2014	2014	2014	2014	2014
Población	Klinefelter, alcoholismo, Crohn	Infertilidad y disfunción sexual	Panhipopituitarismo	Hipopituitarismo iatrogénico	Hipopituitarismo iatrogénico
Tipo	Prospectivo	Retrospectivo	Prospectivo	Retrospectivo	Retrospectivo
Muestra	45	43	15	21	12
Edad	53 ± 7 años	Rango: 20 – 50 años	47 ± 5 años	45 ± 14 años	56 ± 10 años
Duración	1 – 6 años	30 ± 16 meses	2 años	56 meses	19 – 21 meses
Testosterona	Total < 12.1 nmol/L	Total < 350 ng/dL o libre < 1.5 ng/dL	Total < 250 ng/dL	Total < 350 ng/dL	Total < 300 ng/dL
Tratamiento	Undecanoato Testosterona im	Cipionato Testosterona sc	Gel Testosterona	Undecanoato, gel, Enantato Testosterona	Undecanoato Testosterona im
ΔDMO lumbar	Tscore -3.1 basal → -1.4 a los 6 años	3%	6.3 ± 1.9 %	4.6 ± 9.8%	4.5%
ΔDMO cadera total		1.3%	5.4 ± 1.2%	2.3 ± 7.4%	
ΔDMO cuello femoral	Tscore -3.1 basal → -1.4 a los 6 años		4.5 ± 1.2%		2.1%

**Tabla 10.** Estudios de tratamiento sustitutivo androgénico en pacientes hipogonádicos y cambios en la densidad mineral ósea.

Estudio	Bouloux(146)	Wang(147)	Borst(148)	Rodriguez-Tolrá(149)
Año publicación	2013	2013	2014	2013
Población	SDT sintomático	SDT y osteoporosis (TScore < -2.5)	SDT	SDT y AMS>26
Tipo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo	Prospectivo
Muestra	322	124	14	50
Edad	59 ± 6 años	68 ± 5 años	69 ± 8 años	59 ± 6 años
Duración	1 año	2 años	1 año	2 años
Testosterona	cFT < 0.26 nmol/L	Testosterona Total < 300 ng/dL	Testosterona Total < 300 ng/dL o biodisponible < 70 ng/dL	cFT < 0.25 nmol/L
Tratamiento	Undecanoato Testosterona oral	Undecanoato Testosterona oral	Entanato Testosterona	Gel de testosterona (1 <sup>er</sup> año) y Undecanoato Testosterona (2 <sup>o</sup> año)
ΔDMO lumbar	2.7 ± 3.4 %	6%	4.2 %	2.75 % (1 <sup>er</sup> año) 4.5 % (2 <sup>o</sup> año)
ΔDMO cadera total	0.8 ± 2.0 %	5%	2.0 %	0.74 % (1 <sup>er</sup> año) 3.0 % (2 <sup>o</sup> año)
ΔDMO femoral	0.9 ± 3.5 %			0.77 % (1 <sup>er</sup> año) 2.5 % (2 <sup>o</sup> año)

**Tabla 11.** Estudios de tratamiento sustitutivo androgénico en pacientes con hipogonadismo de inicio tardío y cambios en la densidad mineral ósea.

Existen otros estudios previos a la realización del artículo de la tesis que valoran también la respuesta en la DMO del tratamiento sustitutivo con testosterona. Por ejemplo, el estudio de Amin et al. valora la respuesta, en pacientes con hipogonadismo primario y secundario, objetivando una mejoría de la DMO en la columna lumbar progresiva desde el primer año de tratamiento con un pico a los 3 años(97).

Otros grupos incluyen pacientes con hipogonadismo primario, secundario y de inicio tardío con un rango de edad de 18 a 80 años(6,24,98,99), variando el plazo de seguimiento y el lugar donde se midió la DMO, pero todos ellos reportaron una mejora evidente de dicha DMO que en el caso de Dean(98) se concretaría en la columna lumbar (1,33% a los 6 meses y 2,58% a los doce meses), mientras que en el estudio de Wang(6) la mejoría de la columna lumbar sería aún mayor (3,1% a los 18 meses y del 3,8% a los 30 meses). Se realizaron también mediciones en la cadera, si bien en este lugar los cambios no fueron significativos.

Otros autores realizan el estudio en hombres de más de 65 años y déficit de testosterona(94,100,101). Todos ellos coincidieron en el aumento significativo de la

DMO en la columna lumbar que iría desde el 4,2% a los 36 meses de Snyder(100) al 10,2% de Amory(102) también a los 36 meses, mientras que los resultados a nivel de cadera medidos en cuello de fémur, triángulo de Ward y trocánter son menos vistosos.

Nosotros estaríamos, de acuerdo a la vista de nuestros resultados, que los cambios son más evidentes en la columna lumbar que en las distintas partes de la cadera, pero tampoco podemos olvidar que a la discreta mejoría de la DMO en estos puntos deberíamos sumarle la pérdida anual que se produciría si estos pacientes no fueran tratados con testosterona.

La principal limitación de nuestro estudio es no disponer de un grupo control. Éste nos hubiese mostrado de forma más clara las mejorías en la DMO atribuibles al tratamiento sustitutivo. Si bien es verdad que se han realizado múltiples estudios con testosterona incluyendo un grupo control para valorar sus efectos beneficiosos y adversos, en la actualidad, el tratamiento sustitutivo con testosterona en pacientes con hipogonadismo es la práctica médica aconsejada por la mayor parte de sociedades y el hecho de randomizar a placebo a pacientes sintomáticos no sería éticamente correcto.

### **H3 Cambios en la composición corporal de los pacientes con síndrome de déficit de testosterona sometidos a tratamiento sustitutivo con testosterona**

#### **H3.1 Resultados generales y perfil de seguridad**

Ídem a H2.1.

#### **H3.2 Cambios en la composición corporal**

La obesidad constituye uno de los problemas de salud más importantes de nuestra sociedad, y es un factor de riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares, diabetes tipo 2, algunos tipos de cánceres, apnea obstructiva del sueño, osteoartritis y

aumenta la morbimortalidad(150–152). Considerando la obesidad como el resultado de un desbalance entre el aporte y los requerimientos energéticos, cambios en el estilo de vida se han propuesto como una primera línea de terapia. A pesar de ello, este tipo de terapias fracasan en muchas ocasiones. Este hecho es todavía más dificultoso en los pacientes con SDT, pues dada su condición clínica, habitualmente asocian falta de interés, falta de energía y estados depresivos que dificultan la adherencia a los tratamientos clásicos.

Es conocido que el SDT se asocia con aumentos de la grasa visceral(151), y por lo tanto, el efecto anti-obesidad del tratamiento sustitutivo con testosterona en varones hipogonádicos podría ser efectivo por 2 motivos. En primer lugar, reduciendo la masa grasa visceral, y en segundo lugar, aumentando la masa muscular y la fuerza, facilitando la adherencia a los tratamientos específicos para adelgazar(153,154).

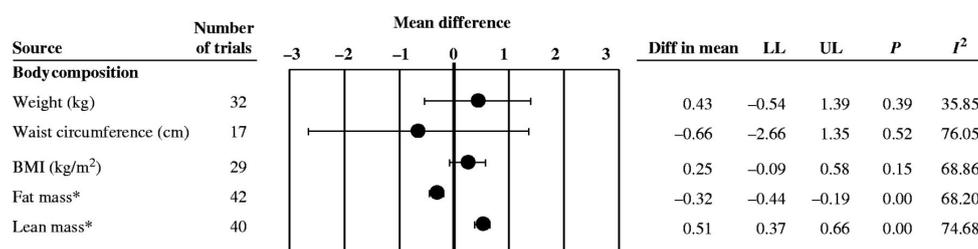
Se han realizado múltiples estudios clínicos randomizados para valorar la pérdida de peso inducida con el tratamiento con testosterona, siendo los resultados inconsistentes. Algunos de ellos han reportado pérdidas de peso(155,156), otros aumentos de peso(134,157) y la mayor parte de ellos no han reportado cambios en el peso corporal total(154). En nuestro estudio tampoco se objetivaron cambios en el peso corporal total ni en el IMC, hecho que pone de manifiesto la necesidad de valorar la composición corporal con métodos más complejos que la talla y el peso.

Al igual que hemos visto anteriormente con los efectos sobre la densidad mineral ósea, existe poca evidencia de los cambios en la composición corporal en pacientes con hipogonadismo de inicio tardío. La mayor parte de estudios incluyen hipogonadismos primarios y secundarios, o pacientes no hipogonádicos con otras comorbilidades (síndrome metabólico, diabetes tipo 2, ancianos frágiles y obesos)(154).

A medida que los varones van envejeciendo se produce un descenso paulatino de los niveles de testosterona libre, de forma que a los 80 años estos niveles serían del 50% de los que se darían a los 20 años(3,4). Una posible consecuencia de este déficit de testosterona sería la aparición de cambios en la composición corporal, con una pérdida de masa magra y un aumento de masa grasa. Ésto se ha comprobado adecuadamente en los hipogonadismos primarios y secundarios. También se ha visto que estos cambios

remiten cuando los pacientes son tratados con testosterona, recuperando además masa magra y perdiendo masa grasa(104).

Corona et al. han publicado recientemente un metanálisis sobre los efectos de la testosterona en la composición corporal y el metabolismo. Analizaron un total de 826 estudios, siendo únicamente 59 de ellos aptos para su análisis. Los principales hallazgos se resumen en la siguiente figura y coinciden en la tendencia reportada en nuestro estudio(154). (Fig. 37)



**Fig. 37.** Cambios en la composición corporal del tratamiento con testosterona vs placebo. Adaptado de Corona et al. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:R99-R116.

La magnitud de los cambios entre la masa magra y la masa grasa también difieren en los estudios publicados. Probablemente, las diferencias entre las edades y las etiologías de los pacientes incluidos sean la causa de estas diferencias. Dean et al. analizaron los efectos del tratamiento sustitutivo con testosterona en una población que oscila entre los 21 y los 81 años y un seguimiento a 12 meses, objetivando aumentos de la masa grasa de 1.7 y 2.2 Kg a los 6 y 12 meses respectivamente; mientras que la masa grasa disminuyó en 1.2 y 1.8 Kg a los 6 y 12 meses respectivamente(98). Otro autor trata a un grupo de pacientes de parecida edad (19-68 años) prolongando el estudio por 36 meses y observa resultados parecidos. El aumento de la masa muscular es de 1.97 Kg a los 6 meses, 2.93 Kg a los 18 meses y 2.88 Kg a los 36 meses, mientras que la masa grasa desciende en 0,8 Kg a los 6 meses, -1.57 Kg a los 18 meses y -1.30 Kg a los 36 meses. En este estudio no encontraron cambios relevantes más allá de los 24 meses (6). Estos resultados serían muy parecidos a los que nosotros encontramos, si bien nuestros enfermos son exclusivamente hipogonádicos de inicio tardío con edades comprendida entre 50 y 65 años.

Bhasin et al. concluyen que los hombres mayores son tan sensibles como los jóvenes a los efectos del tratamiento con testosterona sobre el músculo esquelético. Para demostrarlo realizaron un estudio en el que inhibieron la producción de andrógenos administrando GnRH a dos grupos de pacientes. El grupo 1 estaba formado por 60 varones con edades comprendidas entre los 60 y los 75 años, y por otro lado, el grupo 2 con 61 varones con edades comprendidas entre los 19 y 35 años. Objetivaron que ambos grupos respondían igualmente al tratamiento con testosterona(105).

Si analizamos únicamente datos reportados en pacientes hipogonádicos por encima de los 65 años podemos encontrar también algunos estudios. Srinivas-Shankar et al. encontraron incrementos en la masa magra y descensos de la masa grasa en esta franja de edad(106). Los mismos autores publican posteriormente que todos los beneficios observados después de los 6 meses de tratamiento se pierden en los siguientes 6 meses de parar el tratamiento con testosterona(107).

Finalmente, en otro estudio con varones de más de 65 años y 36 meses de seguimiento, aparte de constatar aumentos de masa magra y descensos de masa grasa, destaca que los aumentos de la masa magra se producen principalmente en el tronco, y en menor medida en brazos y piernas(158). Esto último es exactamente lo contrario de lo que nosotros encontramos, mayor aumento porcentual de masa magra en brazos y piernas que en tronco, lo cual coincide con otro grupo que trata durante un año pacientes no obesos de una edad media de 62,1 años (muy parecida a la nuestra de 59,4 años), y en el cual destaca que el mayor incremento porcentual y significativo de masa magra se produce en brazos y piernas, mientras que en el tronco hay aumento pero en menor cuantía(108). Por otro lado, este estudio introduce un nuevo elemento que es el descenso de grasa visceral, pero no habla de masa adiposa abdominal subcutánea que correspondería a la grasa androide valorada en nuestro estudio. Probablemente esto es así porque previamente elige pacientes que ya vienen definidos como no obesos y por tanto con poca posibilidad de perder una grasa abdominal que de entrada ya no tienen. La novedad de nuestro estudio es que valora los cambios de grasa tanto en la región androide como en la ginecoide, encontrando descensos significativos en ambas, pero de forma más importante en la región ginecoide.

Al igual que sucede en el estudio sobre la densidad mineral ósea, la principal limitación de nuestro estudio es no disponer de un grupo control. Éste nos hubiese mostrado de forma mas clara los cambios inducidos por el tratamiento con testosterona en la composición corporal y la redistribución de la masa grasa y la masa magra. Pero como ya hemos comentado previamente, dada la evidencia actual del beneficio del tratamiento sustitutivo con testosterona, el hecho de randomizar a placebo a pacientes sintomáticos no sería éticamente correcto.

## **I) CONCLUSIONES**



## I) CONCLUSIONES

1. Los pacientes con fractura de cadera presentan unos niveles significativamente inferiores de testosterona libre calculada y biodisponible en nuestra población a estudio.
2. Los niveles de testosterona libre calculada y biodisponible son predictores independientes de fractura de cadera en nuestra población a estudio.
3. El tratamiento con testosterona normaliza las cifras de testosterona plasmática, mejora la función sexual y el estado de ánimo de los pacientes con SDT.
4. La terapia sustitutiva con testosterona en los pacientes con SDT es un tratamiento seguro. El PSA, los parámetros hematopoyéticos y el IPSS aumentan de forma significativa, aunque este hecho no se traduce en cambios clínicamente relevantes.
5. El c-telopéptido podría servir como un predictor precoz de recuperación de masa ósea en los pacientes con SDT sometidos a tratamiento con testosterona.
6. El tratamiento con testosterona en pacientes con SDT, no tan solo previene la pérdida de masa ósea en los varones, sino que la mejora significativamente en cadera y columna lumbar.
7. El tratamiento con testosterona en pacientes con SDT produce un aumento de la masa magra y un descenso de la grasa total (tanto androide como ginecoide).
8. Ante todo lo expuesto anteriormente, en pacientes con niveles bajos de testosterona, dado su mayor riesgo de fracturas osteoporóticas, el tratamiento con testosterona podría prevenir estas fracturas, tanto por el aumento de la masa muscular, como por el aumento de la DMO. Para demostrar esta hipótesis es necesario desarrollar estudios prospectivos y a largo plazo.



## **J) ANEXOS**



# ANEXO 1: Comité de ética

Se adjunta asimismo el documento de aprobación del comité de ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitari de Bellvitge.



### APROBACION DE ESTUDIOS POSAUTORIZACIÓN DE SEGUIMIENTO PROSPECTIVO CON MEDICAMENTOS (EPA-SP) POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge, en su reunión de fecha 6 de Marzo de 2014 (Acta 05/14), ha evaluado la siguiente documentación presentada por el Promotor **Dr. Josep Torremadé Barreda del servicio de Urología del Hospital Universitari de Bellvitge**, para el estudio posautorización con nuestra ref. **EPA008/14** titulado:

"EFECTOS DEL TRATAMIENTO EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN LOS HOMBRES CON SÍNDROME DE DÉFICIT DE TESTOSTERONA, ESTUDIO POSTAUTORIZACIÓN OBSERVACIONAL CON MEDICAMENTOS", con el **Tratamiento en la densidad mineral ósea**, y considera:

- Que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.
- Que es adecuado el modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado previsto.
- Que el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta la realización de dicho estudio posautorización, y que será realizado en este Centro por el investigador principal el **Dr. Josep Torremadé Barreda del servicio de Urología del Hospital Universitari de Bellvitge**.

Que la composición actual del Comité Ético de Investigación Clínica es la siguiente:

Presidente	Dr. Francesc Esteve Urbano	Médico-Medicina Intensiva
Vicepresidente	Dra. Pilar Hereu Boher	Médico-Farmacología Clínica
Secretario	Dr. Enric Sospedra Martínez	Farmacia-Farmacia Hospitalaria
Vocales:	Dr. Josep M <sup>a</sup> Arnau de Bolós	Médico-Farmacología Clínica
	Dra. María Berdasco Menéndez	Bióloga-miembro no sanitario
	Dr. Enric Condom Mundo	Médico-Anatomía Patológica
	Sra. Consol Felip Farrás	Miembro laico-Docencia Investigación
	Dra. Ana María Ferrer Artola	Farmacia-miembro Sanitario
	Dra. Margarita García Martín	Médico-Oncología Médica
	Dra. Laura Lladó Garriga	Médico-Cirugía General y Digestiva
	Sra. Sonia López Ortega	Graduado Social-Atención al Usuario
	Sra. Gemma Martínez Estalella	Enfermera-Enfermería
	Dra. Cristina Masuet Aumatell	Médico-Medicina Preventiva
	Dra. Francesca Mitjavila Villeró	Medicina-Medicina Interna
	Dra. Miriam Oms Arias	Farmacia-Farmacéutica Atención Primaria
	Dr. Joan Josep Queralt Jiménez	Jurista
	Dr. Ricard Ramos Izquierdo	Medicina-Cirugía Torácica
	Dra. Glòria Remesar Navarro	Médico-Farmacología Clínica
	Dr. Petru Cristian Simon	Médico-Farmacología Clínica



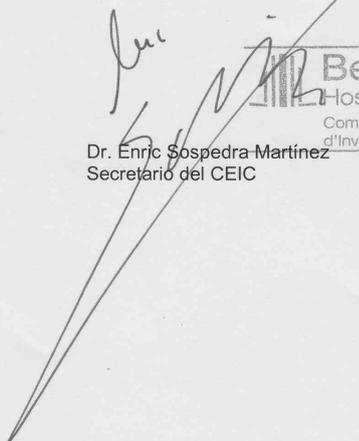
Hospital Universitari de Bellvitge  
Feixa Llarga s/n  
08907 L'Hospitalet de Llobregat  
Tel. 932 607 500  
www.bellvitgehospital.cat



Que este Comité cumple la legislación española vigente en este ámbito de aplicación, así como las normas ICH y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Lo que firmo en L'Hospitalet de Llobregat a 6 de Marzo de 2014

  
 **Bellvitge**  
Hospital Universitari  
Comitè Ètic  
d'Investigació Clínica  
Dr. Enric Sospedra Martínez  
Secretari del CEIC



 Hospital Universitari de Bellvitge  
Feixa Llarga s/n  
08907 L'Hospitalet de Llobregat  
Tel. 932 607 500  
[www.bellvitgehospital.cat](http://www.bellvitgehospital.cat)

## ANEXO 2: Cuestionarios

### Questionnaire AMS Versión española del cuestionario AMS

¿Cuales de los siguientes síntomas se aplican a su caso en este momento? Por favor, marque con una cruz la casilla apropiada para cada síntoma. Para los síntomas que no se apliquen a su caso, marque "ninguno".

Síntomas:	extremadamente				
	ninguno	leve	moderado	grave	grave
Puntuación =	1	2	3	4	5
1. Disminución de su sensación de bienestar general (estado de salud general, sentimiento subjetivo).....	<input type="checkbox"/>				
2. Dolor en las articulaciones y dolor muscular (dolor en la parte inferior de la espalda, dolor en las articulaciones, dolor en una extremidad, dolor de espalda en general) .....	<input type="checkbox"/>				
3. Sudor excesivo (episodios de sudor inesperados/repentinos, sofocos no relacionados con el esfuerzo).....	<input type="checkbox"/>				
4. Problemas de sueño (dificultad para quedarse dormido, dificultad para dormir de un tirón, se despierta temprano y se siente cansado, sueño ligero, insomnio) .....	<input type="checkbox"/>				
5. Mayor necesidad de dormir, a menudo se siente cansado.....	<input type="checkbox"/>				
6. Irritabilidad (se siente agresivo, se enfada fácilmente por pequeñas cosas, malhumorado) .....	<input type="checkbox"/>				
7. Nerviosismo (tensión interior, agitación, se siente inquieto) .....	<input type="checkbox"/>				
8. Ansiedad (sentimiento de pánico).....	<input type="checkbox"/>				
9. Agotamiento físico/falta de vitalidad (disminución general en el rendimiento, actividad reducida, falta de interés por las actividades de ocio, sensación de hacer o acabar menos cosas, de tener que forzarse a sí mismo para realizar actividades) .....	<input type="checkbox"/>				
10. Disminución de la fuerza muscular (Sensación de debilidad).....	<input type="checkbox"/>				
11. Estado de ánimo depresivo (se siente desanimado, triste, a punto de llorar, con falta de energía, cambios de humor, sensación de que nada sirve para nada).....	<input type="checkbox"/>				
12. Sensación de que ha pasado el mejor momento de su vida.....	<input type="checkbox"/>				
13. Se siente hundido, que ha tocado fondo .....	<input type="checkbox"/>				
14. Disminución del crecimiento de la barba.....	<input type="checkbox"/>				
15. Disminución de la capacidad/frecuencia de rendimiento sexual .....	<input type="checkbox"/>				
16. Disminución del número de erecciones matinales .....	<input type="checkbox"/>				
17. Disminución del deseo sexual/libido (falta de placer en el sexo, falta de deseo para el coito) .....	<input type="checkbox"/>				
¿Ha tenido algún otro síntoma?	Si .....	<input type="checkbox"/>	No.....	<input type="checkbox"/>	
Si la respuesta es Sí, descríballo: _____					

**MUCHAS GRACIAS PARA SU COLABORACIÓN**

## IPSS (Puntuación internacional de los síntomas prostáticos)

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de veces	Aproximadamente la mitad de veces	Más de la mitad de veces	Casi siempre
1.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
2.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
3.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
4.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
5.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>
6.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4.D	5.D
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces
7.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>

### PUNTUACIÓN IPSS TOTAL:

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
8.- ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	O. <input type="checkbox"/>	I. <input type="checkbox"/>	2. <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>	4. <input type="checkbox"/>	5. <input type="checkbox"/>	6. <input type="checkbox"/>

### ANEXO 3: Formulario de recogida de datos

PACIENT N<sup>o</sup>:  
EDAT:  
DATA INCLUSIÓ:

---

TA:            POLS:            PES:            TALLA:            IMC:

TACTE RECTAL:

IPSS:            AMS:

---

HTO:            HB:

GLU:            HB1AC:

GOT:            GPT:            GGT:

COLEST:            HDL:            LDL:            TG:

PSA:

TESTO:            SHBG:            ALB:            TLC:

GL ANDRO:            DHT:

C-TEL:            OSTEOCAL:

---

DATA DEXA:

COMENTARI DEXA:

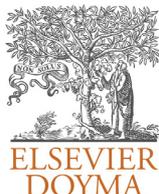
---

OBSERVACIONS LLIURES:



# ANEXO 5: Artículos publicados

Actas Urol Esp. 2013;37(3):142-146



## Actas Urológicas Españolas

[www.elsevier.es/actasuro](http://www.elsevier.es/actasuro)



### ORIGINAL ARTICLE

## Testosterone-deficiency as a risk factor for hip fracture in elderly men<sup>☆</sup>

J. Torremadé-Barreda<sup>a,\*</sup>, J. Rodríguez-Tolrà<sup>a</sup>, I. Román-Romera<sup>b</sup>, A. Padró-Miquel<sup>c</sup>, J. Rius-Moreno<sup>d</sup>, E. Franco-Miranda<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urología, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Servicio de Traumatología, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain

Received 1 May 2012; accepted 30 June 2012

Available online 9 July 2013

#### KEYWORDS

Hypogonadism;  
Testosterone;  
Osteoporosis;  
Hip fractures

#### Abstract

**Objetives:** Progressive loss of bone mineral density weakens the bones and increases the probability of osteoporotic fractures. It is well known that sex steroids play a role in the maintenance of bone density. This fact makes us think there might be a correlation between sex steroid levels and osteoporotic hip fractures.

**Materials and methods:** A case-control study was performed. The cases were 54 men who suffered from hip fracture. They were compared with 54 age-matched male control subjects. Levels of total testosterone, sex hormone binding globuline, albumin and estradiol were measured in all subjects in order to calculate free testosterone and bio-testosterone levels.

**Results:** Men who suffered from hip fracture had lower serum total testosterone (8.74 nmol/l vs. 11.16 nmol/l;  $p=0.116$ ) and lower free testosterone (155.1 pmol/l vs. 204.4 pmol/l;  $p=0.02$ ) than control subjects. Bio-testosterone levels were lower in patients with hip fracture (2.69 nmol/l vs. 3.89 nmol/l;  $p=0.002$ ), being the latter the best fracture predictor (OR: 1.58).

**Conclusions:** In our study population, men with hip fractures had significantly lower levels of calculated free testosterone and bio-testosterone. These findings suggest that free testosterone and bio-testosterone levels are independent predictors for osteoporotic hip fracture in elderly men.

© 2012 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

<sup>☆</sup> Please cite this article as: Torremadé-Barreda J, et al. Déficit de testosterona como factor de riesgo de fractura de cadera en hombres de edad avanzada. Actas Urol Esp. 2013;37:142-6.

\* Corresponding author.

E-mail address: [jtorremade@hotmail.com](mailto:jtorremade@hotmail.com) (J. Torremadé-Barreda).

**PALABRAS CLAVE**

Hipogonadismo;  
Testosterona;  
Osteoporosis;  
Fracturas de cadera

**Déficit de testosterona como factor de riesgo de fractura de cadera en hombres de edad avanzada****Resumen**

**Objetivos:** La pérdida progresiva de la densidad mineral ósea debilita los huesos y aumenta la probabilidad de fracturas osteoporóticas. Es conocida la acción de los andrógenos en el mantenimiento de la densidad mineral ósea. Este hecho nos hace pensar que podría existir una relación entre los niveles de esteroides sexuales y la fracturas osteoporóticas de cadera.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio caso-control, donde los casos correspondieron a 54 varones con fractura de cadera que se aparearon por edad con 54 controles varones. A todos los pacientes se les determinó niveles de testosterona total, globulina transportadora de hormonas sexuales, albúmina y estradiol para el cálculo de la testosterona libre y la testosterona biodisponible.

**Resultados:** Los pacientes con fractura de cadera presentaron unos niveles de testosterona inferiores a los controles (8,74 nmol/L frente a 11,16 nmol/L;  $p=0,116$ ) al igual que de testosterona libre (155,1 pmol/L frente a 204,4 pmol/L;  $p=0,02$ ). Los niveles de testosterona biodisponible fueron inferiores en pacientes con fractura de cadera (2,69 nmol/L frente a 3,89 nmol/L;  $p=0,002$ ) siendo esta última el mejor predictor para fractura (OR: 1,58).

**Conclusiones:** Los pacientes con fractura de cadera presentan unos niveles significativamente inferiores de testosterona libre calculada y biodisponible en nuestra población a estudio. Estos hallazgos sugieren que los niveles de testosterona libre y biodisponible son predictores independientes de fractura de cadera osteoporótica en pacientes de edad avanzada.

© 2012 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Introduction**

Progressive loss of bone mineral density weakens bones and increases the likelihood of fractures. These fractures increase with age and lead to significant morbidity and mortality in the population, being higher in men than in women.<sup>1</sup>

Multiple studies have demonstrated that androgens play a crucial role in maintaining bone mineral density. We know the loss of bone mass after castration or androgen deprivation therapy in prostate cancer.<sup>2</sup> Also, androgen replacement therapy is associated to an increased bone mineral density in the spine and hip.<sup>3</sup> However, to date, there is little published evidence linking the effect of testosterone therapy and the risk of osteoporotic fractures.<sup>4,5</sup>

The aim of this study was to relate the levels of androgens and the risk of osteoporotic hip fracture in men.

**Materials and methods**

We conducted a case-control study in the period between February 2010 and January 2011, where the study population were the individuals belonging to the *Costa Ponent-Metropolitana Sud* health area, whose referral hospital is the *Hospital Universitario de Bellvitge*. We defined case as any man diagnosed with hip fracture confirmed after radiological study in the Emergency Department at that time interval. The controls were male subjects of the same reference population who underwent a routine blood test in this period of time, without a diagnosis of hip fracture.

The exclusion criteria that were applied to both groups were: (a) previous diagnosis of osteoporosis; (b) high-energy fractures; (c) androgen deprivation in prostate cancer patients; (d) diagnosis of hypogonadism; (e) treatment with corticosteroids; and (f) metastatic bone disease (Fig. 1).

Altogether there were 54 cases and 54 controls, whose data were paired according to their age (pairing range of 2 years).

All the study subjects underwent a thorough medical history to identify the possible causes of secondary osteoporosis, a physical examination and a general blood analysis and a specific hormone one, made during the first 48 h after admission, between 7 and 9 am.

The variables selected were age, concomitant disease (diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, ischemic heart disease, and other diseases), type of fracture according to its anatomic classification (subcapital, transcervical, basicervical, pertrochanteric, persubtrochanteric, and subtrochanteric), and the variables result of the analysis (hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular speed, creatinine, cholesterol, triglycerides, albumin, total testosterone, sex hormone binding globulin, and total estradiol). Furthermore, we subsequently calculated free testosterone (FT) and bioavailable testosterone (BioT) according to the formulas proposed by Vermeulen et al.<sup>6</sup> and accepted by the main scientific societies.<sup>7</sup>

The statistical analysis was carried out in different phases. First we carried out the descriptive analysis of the variables, according to their category. The quantitative variables were defined, according to their normality (Kolmogorov-Smirnov test), using measures of central tendency (mean or median) and of dispersion (standard deviation or interquartile range). The qualitative variables were described by means of frequencies and proportions. Then, we proceeded to perform the bivariate analysis. For the quantitative variables with normal distribution, we used the Student's "t" test, and for those who did not have a normal distribution, the Mann-Whitney U test. In the case of qualitative variables, we used the Chi square test, or Fischer's exact test when the conditions were not met for

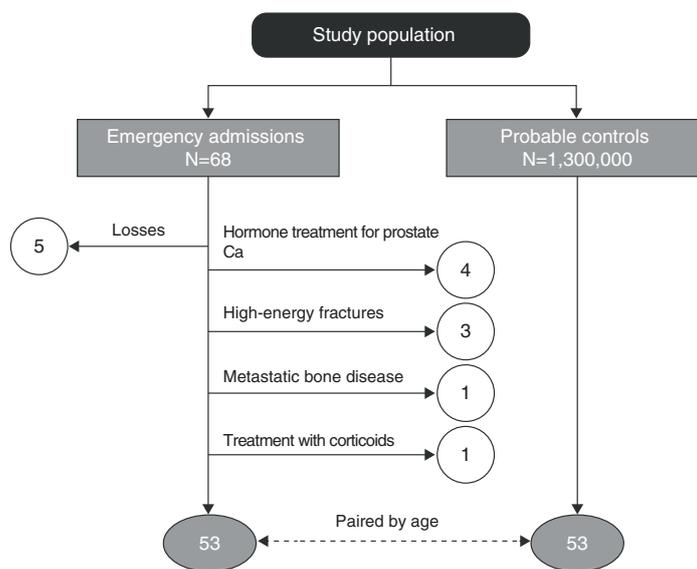


Figure 1 Selection of the study sample.

the first one (the frequency of some of the expected data was lower than 5). The variables with a  $p$  value lower than 0.05 were introduced in the multivariate analysis, where we used a binary logistic regression model, obtaining the adjusted ORs with the 95% CI. The statistical program used was SPSS version 17.

## Results

68 male patients with a diagnosis of hip fracture, of which one died in the first 24h of admission and 4 were transferred to other hospitals (5 losses in total), were admitted to the Emergency Department of our hospital. Of the 63 remaining patients, 9 patients were excluded according to the criteria described above. The main reasons for exclusion were treatment with androgen deprivation in prostate cancer patients (4 patients) and high-energy fractures (3 patients). We excluded one patient with metastatic

bone disease and another patient treated with corticosteroids.

We recruited 54 men with hip fracture, with a median age of 81 years (range: 41–93). The radiological findings confirmed the presence of subcapital fracture (38.9%) and pertrochanteric fracture (38.9%). Other less common fractures were persubtrochanteric (11.1%), basicervical (5.6%), subtrochanteric (3.7%), and transcervical (1.9%). The median age of the controls was 80.5 years (range: 43–95). The clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1.

The prevalence of cardiovascular risk factors was high in the 2 groups, with hypertension being the most frequent history in both groups. Hypertension and dyslipidemia had higher prevalence in the control group ( $p < 0.05$ ), finding no statistically significant differences in the other cardiovascular risk factors studied.

The hormone determinations in both groups were compared (Table 2). The hip fracture patients had testosterone

Table 1 Main characteristics of cases and controls.

	Cases <i>n</i> (%)	Controls <i>n</i> (%)	<i>p</i> value
Diabetes	16 (26.6)	18 (33.3)	NS
Hypertension	29 (53.7)	43 (79.6)	0.001
Dyslipidemia	11 (20.4)	23 (42.6)	0.013
Ischemic heart disease	11 (20.4)	7 (13)	NS
Non-ischemic heart disease	8 (14.8)	15 (27.8)	NS
Stroke	7 (13)	5 (9.3)	NS
Benign prostatic hyperplasia	4 (7.4)	8 (14.8)	NS
Chronic renal failure	11 (20.4)	15 (27.8)	NS
Peripheral arterial vasculopathy	3 (5.6)	4 (7.4)	NS

The values correspond to the prevalence of the risk factor studied expressed in number of cases and the percentage over the total. The significance in the multivariate study is expressed in the last column, a value of  $p > 0.05$  being not significant (NS).

**Table 2** Comparison of sex steroid levels between the 2 groups.

	Cases	Controls	<i>p</i> value
Total testosterone (nmol/l)	8.74 ± 4.71	11.16 ± 5.85	0.116
SHBG (nmol/l)	49.53 ± 19.83	44.52 ± 19.88	0.265
Albumin (g/l)	30.67 ± 3.83	34.75 ± 6.06	0.000
Estradiol (pmol/l)	184.06 ± 51.95	164.92 ± 69.81	0.095
Free testosterone (pmol/l)	155.1 ± 98.6	204.4 ± 105	0.020
Bioavailable testosterone (nmol/l)	2.69 ± 1.67	3.89 ± 2.01	0.002

The values correspond to the mean ± standard deviation and the statistical significance in the multivariate analysis.

levels lower than controls (8.74 nmol/l vs. 11.16 nmol/l;  $p=0.116$ ). In contrast, estradiol levels were higher in the patients with hip fracture (184 pmol/l vs. 164.92 pmol/l;  $p=0.095$ ). Despite significant differences in the bivariate study, by introducing the testosterone and estradiol variables in the multivariate analysis, we only obtained a correlation trend, without being statistically significant.

It is confirmed that the free testosterone levels are independently associated with being a case in the multivariate analysis. We can see that the free testosterone of the cases was 155.1 pmol/l and 204.4 pmol/l ( $p=0.020$ ) in controls. Also, the bioavailable testosterone was significantly lower in the cases than in the controls (2.69 nmol/l vs. 3.89 nmol/l;  $p=0.002$ ) after the multivariate analysis, being the best predictor fracture model with an adjusted OR of 1.58. The comparison of the levels of sex steroids between the 2 groups is presented in Table 2.

## Discussion

Bone mineralization is the product of the equilibrium between bone formation by osteoblasts and resorption mediated by osteoclasts. Only if these phases are properly attached, the bone mass remains stable. When resorption predominates over formation, bone is lost, the fragility and fracture risk increases. Multiple factors have been identified that lead to this imbalance, sex steroids being one of them.

Human adrenergic receptors belong to the family of nuclear receptors and they were cloned for the first time in 1988.<sup>8</sup> Subsequently, Kasperk et al. described the effect of androgens on osteoblastic cells, increasing their activity.<sup>9</sup> Several hypotheses have been postulated about the action of androgens on osteoclasts through other intermediaries such as IL-6, PGE2, and PTH.<sup>10-12</sup>

Estrogen receptors are also present in osteoblasts and osteoclasts.<sup>13</sup> Estrogens stimulate the creation of periosteum in males, requiring threshold values necessary for proper bone integrity.<sup>14</sup>

Therefore, the action of androgens on bone will occur directly on androgenic receptors, and indirectly on estrogen receptors after aromatization to estradiol.<sup>14</sup>

Low testosterone levels have been associated to hip fractures in multiple studies. Jackson in 1992 was among the first authors to correlate hip fractures in elderly patients with gonadal deficiency, concluding that early identification would be necessary in this group of patients as well as treating androgen deficiency.<sup>15</sup> Despite these findings, it was not until a decade later that new studies were published in the same line. Amin et al. analyzed the risk of

hip fracture with the estradiol and testosterone levels in the Framingham study (1981–1999), aiming that the low estradiol levels increased the risk of hip fracture, and even more when the low estradiol levels were associated to low testosterone levels.<sup>16</sup> But as we see in our study, the correlation between estradiol and osteoporotic fracture is not as consistent. Leifke et al. observe that low levels of total and free testosterone are a predictor of hip fracture, but they are not so for estradiol.<sup>17</sup> The low free testosterone levels are not only associated to hip fractures, but they have also been related to symptomatic vertebral fractures.<sup>1</sup> Mellstrom et al. also confirmed this hypothesis, identifying free testosterone as an independent predictor of fracture in osteoporotic hip, femur, arm, and spine fractures.<sup>18</sup>

Our study confirms the previously postulated results, although there are some methodological limitations in its preparation. The advanced age of both groups leads the control sample to present a higher prevalence of dyslipidemia and hypertension than the cases, as it corresponds to patients undergoing some kind of routine health control by their general practitioner or specialist. Also, performing the analytical determination of the cases occurred in the first 48 h, depending on the availability of the laboratory. Although the mean life of albumin is 21 days,<sup>19</sup> albumin levels were lower in the cases, due to the simple fact of staying on absolute diet without protein intake waiting for definitive surgery. This led to the free testosterone levels not to be so different due to the compensatory effect of low albumin in the cases.

In conclusion, the patients with hip fractures have significantly lower levels of calculated and bioavailable free testosterone in our study population. These findings suggest that the levels of free and bioavailable testosterone are independent predictors of osteoporotic hip fracture in elderly patients. Further studies will be designed to determine whether androgen replacement therapy in these patients could provide some benefit in the prevention of osteoporotic fractures.

## Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. Tuck SP, Scane AC, Fraser WD, Diver MJ, Eastell R, Francis RM. Sex steroids and bone turnover markers in men with symptomatic vertebral fractures. *Bone*. 2008;43:999–1005.

2. Alibhai SM, Gogov S, Alibhai Z. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: a systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;60:201–15.
3. Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med*. 2011;8:639–54.
4. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:280–93.
5. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2011–6.
6. 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.
7. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:507–14.
8. Lubahn DB, Joseph DR, Sar M, Tan J, Higgs HN, Larson RE, et al. The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. *Mol Endocrinol*. 1988;2:1265–75.
9. Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology*. 1989;124:1576–8.
10. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest*. 1995;95:2886–95.
11. Pilbeam CC, Raisz LG. Effects of androgens on parathyroid hormone and interleukin-1-stimulated prostaglandin production in cultured neonatal mouse calvariae. *J Bone Miner Res*. 1990;5:1183–8.
12. Fukayama S, Tashjian Jr AH. Direct modulation by androgens of the response of human bone cells (SaOS-2) to human parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology*. 1989;125:1789–94.
13. Bord S, Horner A, Beavan S, Compston J. Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2309–14.
14. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev*. 2004;25:389–425.
15. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci*. 1992;304:4–8.
16. Amin S, Zhang Y, Felson DT, Sawin CT, Hannan MT, Wilson PW, et al. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med*. 2006;119:426–33.
17. Leifke E, Wichers C, Gorenoi V, Lucke P, von zur Muhlen A, Brabant G. Low serum levels of testosterone in men with minimal traumatic hip fractures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113:208–13.
18. Mellstrom D, Johnell O, Ljunggren O, Eriksson AL, Lorentzon M, Mallmin H, et al. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res*. 2006;21:529–35.
19. Uhing MR. The albumin controversy. *Clin Perinatol*. 2004;31:475–88.

## ORIGINAL ARTICLE

**Correspondence:**

Jose Rodriguez Tolrà, C/ San Bruno 31 3° 2°,  
Badalona 08911, Spain.  
E-mail: joseprtol@gmail.com

**Keywords:**

hypogonadism, sex hormones, testosterone,  
treatment

Received: 20-Nov-2012

Revised: 11-Feb-2013

Accepted: 24-Mar-2013

doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00090.x

## Effects of testosterone treatment on bone mineral density in men with testosterone deficiency syndrome

<sup>1</sup>J. Rodriguez-Tolrà, <sup>1</sup>J. Torremadé, <sup>2</sup>S. di Gregorio, <sup>2</sup>L. del Rio and  
<sup>1</sup>E. Franco

<sup>1</sup>Department of Urology, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet, Spain, and <sup>2</sup>Cetir Centre Medic, Barcelona, Spain

**SUMMARY**

The decline in testosterone levels found in men with testosterone deficiency syndrome (TDS) is associated with a decrease in bone mineral density (BMD). To study the safety profile and efficacy of testosterone treatment on BMD in patients with TDS. In this 2-year prospective open-label study, patients were administered 50 mg of testosterone gel daily (adjustable after 3 months up to 75–100 mg or down to 25 mg) for 12 months, followed by treatment with 1000 mg of testosterone undecanoate every 2–3 months from months 12–24. Outcome measures were as follows: (i) Changes in clinical chemistry safety parameters and total testosterone, sex hormone binding globulin and calculated free testosterone (cFT) levels; (ii) Changes in Aging Males' Symptoms Scale (AMS) and International Prostate Symptom Score scores; and (iii) Changes in lumbar spine and hip BMD. A total of 50 men aged 50–65 years with TDS (AMS >26 and cFT <0.250 nmol/mL) took part in the study. There was no significant impact of testosterone on safety. Prostate-specific antigen and haematopoietic parameters increased significantly, although the changes were not clinically significant. Total and cFT increased significantly after 3 months ( $p < 0.001$ ) and there were significant improvements after 3 months in AMS scores ( $p < 0.001$ ). BMD improved significantly in L2–L4 (2.90 and 4.5%), total femur (0.74 and 3%) and trochanter (1.09 and 3.2%) at 12 and 24 months respectively. Testosterone treatment in men with TDS has a good safety profile, leads to significant improvement in lumbar spine and hip BMD, and improves symptoms, as assessed by the AMS questionnaire.

**INTRODUCTION**

Ageing causes significant changes in plasma levels of testosterone and its transporter proteins (Feldman *et al.*, 2002). While the levels of total testosterone and albumin tend to fall with age, the levels of sex hormone binding globulin (SHBG) increase. This leads to increased binding of plasma testosterone to SHBG, and a subsequent decrease in the free and bioavailable testosterone fractions. The result is that the levels of free and bioavailable testosterone decrease with age more than those of total testosterone (Feldman *et al.*, 2002). The decrease in serum testosterone levels negatively impacts sexual function and mood, and cause decreased bone mineral density (BMD) (McNicholas *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2004; Mellstrom *et al.*, 2006).

The declining levels of testosterone seen in ageing men are associated with decreases in BMD and lean body mass, adding to frailty and associated increased risk of falls and fractures as well as higher mortality rates (Snyder *et al.*, 1999; Dean *et al.*, 2004). This process worsens when testosterone levels are low, whether as a result of primary or secondary hypogonadism or

testosterone deficiency syndrome (TDS). When hypogonadal men are treated with testosterone, their BMD should increase (Wang *et al.*, 2004). To test this hypothesis, we enrolled men with TDS and started them on testosterone treatment, measuring their BMD at baseline before initiation of treatment and after 12 and 24 months of treatment.

This prospective, non-randomized, open-label, long-term follow-up study was aimed at evaluating the safety and efficacy of testosterone treatment in patients who had symptoms [Aging Males Symptoms Scale (AMS) >26] and clinical chemistry results (calculated free testosterone <0.250 pmol/mL) compatible with TDS.

**METHODS****Patients**

The study was carried out in Costa de Ponent, Spain, between July 2007 and April 2011, with patients enrolled between July 2007 and April 2009. The study was conducted in accordance

with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines. An Independent Ethics Committee approved the study protocol. All patients provided written informed consent prior to study participation.

Men aged 50–65 years with TDS (AMS >26 and calculated free testosterone <0.250 pmol/mL) were eligible for inclusion in the study. Exclusion criteria included a previous diagnosis of primary or secondary hypogonadism, previous treatment with androgens, chronic renal failure, bone metastases, treatments affecting the bone, such as bisphosphonates, calcium and vitamin D; prostate cancer treated with GnRH agonists and/or anti-androgens, prostate-specific antigen (PSA) levels >4 ng/mL, International Prostate Symptom Score (IPSS) >16 points, a history of congestive heart failure or recent angina, history of cerebral vascular accident or untreated sleep apnoea.

All patients initially received 50 mg of testosterone gel daily, applied in the morning, followed by thorough hand washing with soap and water. Subsequent visits were performed at months 3, 6, 9, 12, 18 and 24. At visits during the first year, patients could have their dose of testosterone gel adjusted, either up to 75–100 mg or down to 25 mg, depending on safety and efficacy parameters. At the end of month 12, patients were given 1000 mg of testosterone undecanoate, followed by a second dose at the end of month 14. Successive doses were administered every 2–3 months.

### MAIN OUTCOME MEASURES

The following measurements were performed on all patients at the baseline visit and at 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months: systolic and diastolic blood pressure, heart rate, weight, height and body mass index (BMI), haematopoietic parameters, glucose and glycosylated haemoglobin HbA1C, transaminases and gamma-glutamyl transferase, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglycerides, PSA, total testosterone, albumin, SHBG, and calculated free testosterone. AMS and IPSS questionnaires were also completed at each visit.

Osteocalcin, C-telopeptide, dihydrotestosterone (DHT) and androstenediol gluconate levels were measured at the baseline visit and at 6 and 12 months. Total BMD was measured in the lumbar spine (L1–L4, L2–L4), total femur, femoral neck, Ward's triangle and trochanter at the baseline visit and at 12 and 24 months using dual-energy-X-ray absorptiometry (DEXA). DEXA scanning was performed using a Lunar Advanced 1 (GE Healthcare, Little Chalfont, UK) at CETIR Medical Group. CETIR's DXA variation coefficients were 1.079% for the lumbar spine, 1.074% for the femoral neck and 0.622% for total femur. BMD results were obtained as an areal density in g/cm<sup>2</sup>, but are also expressed as *T*- and *Z*-scores.

All serum samples were obtained between 7.00 and 11.00 h. Serum testosterone, SHBG, DHT and androstenediol gluconate were measured by commercially available radioimmunoassays. In addition, free testosterone was calculated from the concentrations of total testosterone, SHBG and albumin using the methods described by Vermeulen. Osteocalcin was measured by electrochemiluminescent immunoassay with an imprecision for mean concentrations between 8.13 and 65.25 µg/L of 5.3–9.6%. C-telopeptide was measured by electrochemiluminescent immunoassay with an imprecision for mean concentrations between 0.21 and 2.16 µg/L of 6.1–11.1%.

### Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as mean scores ± standard deviation (SD). Mean values of quantitative variables were compared using the Student's *t*-test. Statistical analyses were performed using the SPSS v.17.0 statistical software package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Statistical significance was set at *p* < 0.05.

### RESULTS

For this study, 202 men were screened, 62 of whom had TDS; of these, 50 patients consented to take part in the study. Mean patient age (SD) was 59.14 (1.3) years (range 50–65) and mean testosterone was 10.19 (3.59) nmol/L (Table 1). There were two withdrawals during the first year, one ascribable to elevated PSA levels and a diagnosis of prostate cancer and the other referable to lung cancer, not suspected to be related to treatment. Three patients withdrew from the study in the second year, two referable to colon cancer and one ascribable to personal reasons.

Concentrations of total and calculated free testosterone increased significantly from baseline in all measurements performed (*p* < 0.001). The highest increases were seen at 3 and 6 months, after which time, the levels declined slightly and then remained stable until the end of the study (Table 2). Small fluctuations in SHBG levels were observed, but these were not statistically significant. DHT and androstenediol gluconate concentrations also increased significantly from baseline for all time points. As these measures did not offer additional information besides that provided by total and calculated free testosterone, measurements were discontinued at 12 months.

There were no significant changes during the study in metabolic parameters (total cholesterol, HDL and LDL cholesterol and triglycerides), or in glucose, HbA1C or liver enzymes (data not shown). Haematopoietic parameters increased with testosterone replacement therapy (Table 2) and were statistically

**Table 1** Patient baseline characteristics

Characteristic (mean)	Mean value (SD)
Age, years	59.14 (5.6)
Range, years	50–65
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.02 (3.77)
Systolic blood pressure, mmHg	139 (14.32)
Diastolic blood pressure, mmHg	78.50 (8.47)
Total testosterone, nmol/L	10.19 (3.59)
Sex hormone binding globulin (SHBG), nmol/L	40.81 (26.32)
Albumin, g/L	22.28 (3.81)
Calculated free testosterone, nmol/L	0.18 (0.05)
Dihydrotestosterone, nmol/L	2.03 (1.79)
Androstenediol gluconate, pg/L	7.43 (4.72)
Cholesterol, mmol/L	5.04 (0.90)
HDL cholesterol, mmol/L	1.40 (0.28)
LDL cholesterol, mmol/L	3.77 (0.62)
Triglycerides, mmol/L	1.58 (0.79)
Glucose, mmol/L	6.71 (2.70)
Glycated haemoglobin (HbA1C), %	5.55 (1.45)
Haemoglobin, g/L	14.64 (1.18)
Haematocrit	44.25 (3.62)
Prostate-specific antigen (PSA), µg/L	1.06 (0.83)
International Prostate Symptom Score (IPSS)	3.34 (3.83)
Osteocalcin, µg/L	15.56 (7.46)
C-telopeptide, µg/L	0.29 (0.13)
Ageing Males Symptoms scale (AMS)	44.04 (6.87)

BMI, body mass index; SD, standard deviation.

	Baseline	Month 12		Month 24	
	Mean (SD)	Mean (SD)	<i>p</i> -value <sup>a</sup>	Mean (SD)	<i>p</i> -value <sup>a</sup>
<b>Clinical</b>					
AMS	44.04 (6.87)	27.92 (7.88)	<0.001	23.93 (6.01)	<0.001
IPSS	3.34 (3.83)	4.12 (4.78)	0.037	4.67 (5.95)	0.033
<b>Biochemical</b>					
Haemoglobin (g/L)	14.64 (1.18)	15.53 (1.29)	<0.001	16.12 (1.52)	<0.001
Haematocrit (g/L)	44.25 (3.62)	47.11 (3.87)	<0.001	48.40 (4.60)	<0.001
Cholesterol (mmol/L)	5.04 (0.90)	4.94 (0.86)	NS	4.94 (0.87)	NS
PSA (ng/mL)	1.06 (0.83)	1.31 (1.33)	0.046	1.53 (1.48)	0.007
<b>Hormonal</b>					
Total testosterone (nmol/L)	10.19 (3.59)	19.24 (10.07)	<0.001	19.18 (8.66)	<0.001
Free testosterone (nmol/L)	0.18 (0.05)	0.42 (0.29)	<0.001	0.40 (0.17)	<0.001
SHBG (nmol/L)	40.81 (26.32)	36.31 (23.94)	0.005	37.46 (17.88)	NS

**Table 2** Changes in clinical, biochemical and hormonal parameters

SD, standard deviation; IPSS, International Prostate Symptom Score; AMS, Aging Males Symptoms scale. NS:  $p > 0.05$ . <sup>a</sup>Compared with the baseline.

significant after 12 months ( $p < 0.001$ ). At 12 months Hb increased by 0.887 ( $p = 0.001$ ) and haematocrit increased by 2.85 ( $p = 0.001$ ); at 24 months, Hb increased by 1.111 ( $p = 0.001$ ) and haematocrit increased by 3.111 ( $p = 0.001$ ). During the study, the testosterone dose was reduced in a small number of patients ( $n = 7$ ) in whom Hb  $>16.6$  or haematocrit  $>52$  was detected.

Prostate-specific antigen levels increased significantly from baseline (1.01) over the 24 month-study period (1.48;  $p = 0.006$ ) (Table 2). Nevertheless, these changes were not considered to be clinically significant.

There were significant improvements in the AMS questionnaire score; from 44.04 at baseline to 23.74 at 24 months. Improvements in AMS scores were statistically significant after 3 months until the end of the study ( $p < 0.001$ ). There were minimal significant changes in IPSS scores during the course of the treatment, but these changes were not considered to be clinically significant (Table 2).

Table 3 shows changes in BMD. Significant improvements took place at the level of L1–L4 (2.8 and 4.5%), L2–L4 (2.9 and 4.5%), total femur (0.7 and 3.0%) and trochanter (1.1 and 3.2%), at 12 and 24 months respectively. BMD improvements at the femoral neck (0.8 and 2.5%) and Ward's triangle (1.1 and 3.0%) at 12 and 24 months, respectively, were not statistically significant. There were no significant changes in osteocalcin at 6 months ( $-2.08\%$ ;  $p = 0.6$ ) and at 12 months ( $-8.46\%$ ;  $p = 0.093$ ). However, there was a significant decrease in mean C-telopeptide at 6 months ( $-17.34\%$ ;  $p = 0.001$ ); and at 12 months ( $-25.60\%$ ;  $p < 0.001$ ) (Table 4).

There were no serious adverse events related to treatment and no patients were withdrawn ascribable to skin reactions at the

gel application sites. Three cases of mild gynecomastia resolved without treatment.

## DISCUSSION

In this study, we report the long-term efficacy and safety data of a 24-month course of testosterone treatment in men with TDS. Compliance was excellent, considering this was a long-term study, with only five patients withdrawing and 90% completing the study. The results show sustained and consistent improvements in the main parameters evaluated. Although this was an open-label, long-term, follow-up study, with the possibility of dose adjustment, we believe that the data presented are relevant to the clinical practice of androgen replacement therapy in men with TDS.

As reported in other studies, we found no significant changes in transaminases level, gamma-glutamyl transaminase, total cholesterol, HDL or LDL cholesterol or triglycerides (Dean *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2004). Hb and Hct gradually increased from baseline. These increases were statistically significant, but within safety margins and similar to those reported in other studies (Snyder *et al.*, 1999; Wang *et al.*, 2004). In patients who had Hb  $>17$  g/L or haematocrit  $>52\%$ , the dose of testosterone was reduced.

While some authors have reported no significant increases in PSA levels with testosterone treatment (Bhasin *et al.*, 2005; Allan *et al.*, 2008), others have reported changes (Kenny *et al.*, 2001). The same authors surprisingly found that, although smaller, increases also occurred in the placebo group. We found significant increases in PSA levels [ $+0.27$  at 12 months ( $p = 0.046$ ) and  $+0.42$  at 24 months ( $p = 0.007$ )], but considered these changes to be of little clinical importance. We had only one patient with

**Table 3** Changes in bone mineral density

	Baseline	Month 12		Month 24			
	Mean (SD)	Mean (SD)	% Change <sup>a</sup>	<i>p</i> -value <sup>a</sup>	Mean (SD)	% Change <sup>a</sup>	<i>p</i> -value <sup>a</sup>
L1–L4 BMD	1.10 (0.18)	1.13 (0.19)	2.75	<0.001	1.15 (0.20)	4.5	<0.001
L2–L4 BMD	1.12 (0.18)	1.15 (0.19)	2.90	<0.001	1.17 (0.20)	4.5	<0.001
Total femur BMD	1.01 (0.14)	1.02 (0.14)	0.74	0.030	1.04 (0.14)	3.0	<0.001
Femoral neck BMD	0.93 (0.16)	0.94 (0.17)	0.77	0.383	0.95 (0.17)	2.5	0.061
Ward's triangle BMD	0.71 (0.15)	0.72 (0.16)	1.08	0.746	0.73 (0.16)	3.0	0.227
Trochanter BMD	0.86 (0.13)	0.87 (0.13)	1.09	0.037	0.89 (0.13)	3.2	<0.001

BMD, bone mineral density; SD, standard deviation. <sup>a</sup>% Change compared with the baseline.

**Table 4** Changes in bone turnover markers

	Baseline	Month 6	<i>p</i> -value <sup>a</sup>	Month 12	<i>p</i> -value <sup>a</sup>
	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	
Osteocalcin (µg/L)	15.56 (7.46)	15.24 (6.81)	NS	14.24 (9.05)	NS
C-telopeptide (µg/L)	0.29 (0.13)	0.24 (0.13)	0.001	0.21 (0.12)	<0.001

SD, standard deviation, NS: *p* > 0.05. <sup>a</sup>Compared with the baseline.

raised PSA levels who was diagnosed with prostate cancer. This is a common occurrence in follow-up studies. In one study that included over 300 patients, three cases of prostate cancer were diagnosed at 9 months (Dean *et al.*, 2004). During regular follow-up of prostatic patients without testosterone treatment, cancer was diagnosed at a similar rate to that of patients treated with testosterone.

There were minimal significant changes in IPSS scores over the course of the study. This is similar to the results of other studies with testosterone (Allan *et al.*, 2008), including a study that measured IPSS symptoms with urodynamic measurements, flow meters and residual volumes, and in which no significant changes were found (Dean *et al.*, 2004). Also, as in similar studies (Kenny *et al.*, 2001), there were no variations in either body weight or BMI.

In this study, total and calculated free testosterone levels increased significantly with treatment. As reported in other similar studies (Wang *et al.*, 2001; McNicholas *et al.*, 2003; Steidle *et al.*, 2003), testosterone levels increased rapidly in the first 6 months and then stabilized. Also, as reported by other authors (Wang *et al.*, 2004), there were no significant changes in SHBG in our study. During the first year, we also measured DHT and androstenediol gluconate and found that they had increased significantly. We have seen similar results with DHT in a different study (Wang *et al.*, 2004).

To measure the health-related quality of life and symptoms associated with hypogonadism, three questionnaires were developed: the St. Louis University Androgen Deficiency in Aging Males (Morley *et al.*, 2000), the Massachusetts Male Aging Study screener (Smith *et al.*, 2000), and the AMS (Heinemann *et al.*, 2004). We used the AMS to assess clinical improvement in our patients and found that improvement occurred progressively over the course of the study. Within the AMS questionnaire, there was particularly marked improvement in the items related to sexual function, an important aspect which has frequently been observed in other studies (Wang *et al.*, 2000; McNicholas *et al.*, 2003; Steidle *et al.*, 2003). We also found improvement in mood status, a result in line with previously reported results (Khera *et al.*, 2010).

We have not been able to confirm these changes with a placebo group, and some of the first effects of testosterone could be attributed to a placebo effect; however, the fact that these changes in quality of life were sustained throughout the study would suggest otherwise. Moreover, it is evident that improvements in sexual function and mood increased patient quality of life, as reflected by improved AMS scores.

Although the variations in BMD over the course of the study were key in assessing the beneficial effects of testosterone treatment on bone, we also tested bone turnover markers (osteocalcin and C-telopeptide) during the first year. In our case, there were no significant changes in osteocalcin. However,

C-telopeptide decreased significantly, indicating a slowing down of bone destruction. Although here, results in the literature are inconsistent. While some authors found significant changes in both osteocalcin and urinary N-telopeptide (Wang *et al.*, 2001), some only found changes in urine N-telopeptide (Guo *et al.*, 1997), and others found no significant changes in either marker (Snyder *et al.*, 1999; Kenny *et al.*, 2001).

Bone mineral density decreases with age in both men and women. The degree of bone loss increases with age, to the extent that between the ages of 45 and 75, 0.30% of bone is lost per year, while between the ages of 70 and 74, the rate of bone loss increases to 0.75% per year (Emaus *et al.*, 2006). Similar tendencies have been seen in other studies with elderly men aged 67–90 years (Hannan *et al.*, 2000). In these studies, bone loss was demonstrably greater in women. This is probably ascribable to oestrogen deficiency, which would suggest that men with androgen deficiency would also have higher degrees of bone loss.

Testosterone acts directly on the bone through androgen receptors (Abu *et al.*, 1997) and indirectly through the oestrogen receptors alpha and beta (Bord *et al.*, 2001) after their peripheral aromatization. Androgen deficiency will therefore also bring about an oestrogen deficiency, and the combination of the two will lead to a decrease in BMD.

Some studies associate a reduction in free testosterone with loss of BMD (Lorentzon *et al.*, 2005). Others believe that a decrease in estradiol is a more important factor (Szulc *et al.*, 2001). Most, however, believe both factors to be related (Khosla *et al.*, 2002; Fink *et al.*, 2006). There are authors who have gone even further, showing that loss of BMD also leads to a greater risk of fractures (Kenny *et al.*, 2001; Cauley *et al.*, 2010). A number of authors have suggested that the lumbar spine is the most vulnerable point (Mellstrom *et al.*, 2006), while others think it is the hip (Tuck *et al.*, 2008).

We found decreased BMD in both the lumbar spine and the hip in baseline measurements, ranging from simple osteopenia (*T*-score <−1) to osteoporosis (*T*-score <−2.5). We were most interested in finding out how these patients would respond to testosterone treatment. One study on primary and secondary hypogonadism measured the response to testosterone treatment in terms of BMD, finding improvement in the lumbar spine during the first year and greatest improvement at 3 years (Amin *et al.*, 2006).

A significant improvement in BMD has been reported in other studies, which included patients aged 18–80 years with primary, secondary and late-onset hypogonadism (Behre *et al.*, 1997; Morley *et al.*, 2000; Dean *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2004), with varying length of follow-up and BMD measuring site. Dean *et al.* (2004) found a 1.33% improvement in the lumbar spine at 6 months and a 2.58% improvement at 12 months, while the study by Wang *et al.* (2004) reported an increase in lumbar spine

BMD of 3.1% at 18 months and 3.8% at 30 months; measurements were also taken in the hip, but the changes were not significant.

In other studies carried out on men over 65 years with testosterone deficiency (Snyder *et al.*, 1999; Kenny *et al.*, 2001; Aminorroaya *et al.*, 2005), a significant increase in lumbar spine BMD, ranging from 4.2% (Snyder *et al.*, 1999) to 10.2% (Amory *et al.*, 2004) at 36 months, was observed. In contrast, changes in hip BMD measured at the femoral neck, Ward's triangle and trochanter are less distinctive, as reported by Kenny *et al.* (2001), who found increases of only 0.3% at 1 year. However, in Kenny's control group, a decrease of 1.6% was observed. If we take into account possible bone loss, which would result from being left untreated, the result becomes more significant. Amory *et al.* (2004) found improvements in hip BMD of 2.7% at 36 months, while Snyder *et al.* (1999) found no significant change at 36 months, attributing this to the fact that the response to hormone changes is slower in that part of the bone.

The main limitation of this study is not having included a placebo group. This would have shown more clearly that the improvement in BMD was achieved only thanks to testosterone treatment. Testosterone studies including a placebo group have already been performed to assess its beneficial and side effects. Given the demonstrated beneficial effect of testosterone treatment (especially when we talk about sexual health), it would not be ethically correct not to treat a group of patients who suffer from SDT.

In view of our results, we would point out that improved BMD is more evident in the lumbar spine than in the hip. Although the improvement in hip BMD was slight, it is important to take into account the annual bone loss that would occur if these patients were not treated with testosterone.

Testosterone treatment in men with TDS caused significant improvements in hip and lumbar spine BMD. It also improved ageing-related symptoms, as assessed by the AMS questionnaire. There were no reported relevant changes in lipid profiles or impact on lower urinary tract symptoms. Testosterone treatment was associated with a significant, but not clinically relevant increase in PSA levels and a significant increase in erythropoiesis, which remained within safety margins.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

Editorial support was provided by Beatriz Viejo, PhD and Thalia Gray, PhD. The authors received no financial support for the preparation of this manuscript.

#### CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

#### REFERENCES

- Abu EO, Horner A, Kusec V, Triffitt JT & Compston JE. (1997) The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 3493–3497.
- Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA & McLachlan RI. (2008) Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 139–146.
- Amin S, Zhang Y, Felson DT, Sawin CT, Hannan MT & Wilson PW. (2006) Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 119, 426–433.
- Aminorroaya A, Kelleher S, Conway AJ, Ly LP & Handelsman DJ. (2005) Adequacy of androgen replacement influences bone density response to testosterone in androgen-deficient men. *Eur J Endocrinol* 152, 881–886.
- Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD & Matsumoto AM. (2004) Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 503–510.
- Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM & Nieschlag E. (1997) Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 2386–2390.
- Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Mac RP & Lee M. (2005) Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 678–688.
- Bord S, Horner A, Beavan S & Compston J. (2001) Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 2309–2314.
- Cauley JA, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Ensrud KE & Bauer DC. (2010) Sex steroid hormones in older men: longitudinal associations with 4.5-year change in hip bone mineral density—the osteoporotic fractures in men study. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 4314–4323.
- Dean JD, Carnegie C, Rodzvilla J & Smith T. (2004) Long-term effects of testim(r) 1% testosterone gel in hypogonadal men. *Rev Urol* 6(Suppl.), S22–S29.
- Emaus N, Berntsen GK, Joakimsen R & Fonnebo V. (2006) Longitudinal changes in forearm bone mineral density in women and men aged 45–84 years: the Tromso Study, a population-based study. *Am J Epidemiol* 163, 441–449.
- Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB & Coviello AD. (2002) Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 589–598.
- Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC & Cauley JA. (2006) Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 3908–3915.
- Guo CY, Jones TH & Eastell R. (1997) Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 658–665.
- Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA & Wilson PW. (2000) Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 15, 710–720.
- Heinemann LA, Saad F, Heinemann K & Thai DM. (2004) Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Ageing Male* 7, 211–218.
- Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM & Raisz LG. (2001) Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56, M266–M272.
- Khera M, Miner M, Bhattacharya R, Blick G, Kushner H & Nguyen D. (2010) Testosterone supplementation significantly improves depression symptoms in hypogonadal men enrolled in the TESTIM registry in the US (TRIOUS). *J Urol* 183, e578.
- Khosla S, Melton LJ III & Riggs BL. (2002) Clinical review 144: estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 1443–1450.
- Lorentzon M, Swanson C, Andersson N, Mellstrom D & Ohlsson C. (2005) Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative, predictor of cortical bone size in young Swedish men: the GOOD study. *J Bone Miner Res* 20, 1334–1341.
- McNicholas TA, Dean JD, Mulder H, Carnegie C & Jones NA. (2003) A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in

- hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int* 91, 69–74.
- Mellstrom D, Johnell O, Ljunggren O, Eriksson AL, Lorentzon M & Mallmin H. (2006) Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res* 21, 529–535.
- Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P & McCready D. (2000) Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 49, 1239–1242.
- Smith KW, Feldman HA & McKinlay JB. (2000) Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53, 703–711.
- Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L & Holmes JH. (1999) Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1966–1972.
- Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, Sebree T, Smith T & Bachand R. (2003) AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2673–2681.
- Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F & Duboeuf F. (2001) Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 192–199.
- Tuck SP, Scane AC, Fraser WD, Diver MJ, Eastell R & Francis RM. (2008) Sex steroids and bone turnover markers in men with symptomatic vertebral fractures. *Bone* 43, 999–1005.
- Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ & Cunningham G. (2000) Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 2839–2853.
- Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ & Cunningham G. (2001) Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral density in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54, 739–750.
- Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM & Snyder PJ. (2004) Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2085–2098.

ORIGINAL ARTICLE

## Effects of testosterone treatment on body composition in males with testosterone deficiency syndrome

Josep Rodriguez-Tolrà<sup>1</sup>, Josep Torremadé Barreda<sup>1</sup>, Luis del Rio<sup>2</sup>, Silvana di Gregorio<sup>2</sup>, and Eladio Franco Miranda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet, Spain and <sup>2</sup>Cetir Centre Medic, Barcelona, Spain

### Abstract

**Objective:** We evaluated the safety of testosterone treatment and its efficacy on body composition in males with testosterone deficiency syndrome (TDS) over 24 months.

**Methods:** 50 males aged 50–65 years with TDS (Aging Males Symptoms Scale [AMS] >26 and calculated free testosterone [cFT] 250 pmol/l) were administered 50 mg testosterone gel daily for one year. During the second year, patients received 1000 mg of testosterone undecanoate every 2–3 months. Outcome measures were clinical chemistry values and total testosterone; sex hormone-binding globulin and cFT, changes in AMS and International Prostate Symptom Score; and changes in body composition measured by dual-energy-x-ray absorptiometry.

**Results:** There were no clinically significant changes in clinical chemistry safety parameters. There were significant improvements in both total and cFT and in AMS scores after three months ( $p < 0.001$ ). Lean mass increased 2.35% at 12 months and 4.5% at 24 months, but proportionally more muscle mass was gained in arms and legs than in the trunk. Fat mass decreased 4.2% at 12 months and 9.1% at 24 months.

**Conclusions:** Testosterone treatment in males with TDS leads to body changes affecting lean and fat mass with significant improvement in AMS scores, and has an excellent safety profile.

### Keywords

Body composition, testosterone deficiency syndrome, testosterone gel, testosterone undecanoate, sexual function

### History

Received 22 July 2013

Revised 26 August 2013

Accepted 27 August 2013

Published online 1 October 2013

### Introduction

As men age, there is a gradual decline in free testosterone levels. At the age of 80 years, men only have 50% of the levels found in healthy 20-year-olds [1,2]. While total testosterone (TT) and albumin levels tend to fall, sex hormone-binding globulin (SHBG) levels increase. This leads to higher levels of serum testosterone binding to SHBG, resulting in decreased free and bioavailable testosterone fractions. Consequently, free and bioavailable testosterone levels fall with age to a greater extent than TT.

The decrease in serum testosterone levels has negative effects on sexual function and mood, also causing a decrease in bone mineral density and changes in body composition [3–5]. With age, lean mass tends to decrease, while fat mass tends to increase. This process is enhanced when testosterone levels are low as a result of primary or secondary hypogonadism, also known as testosterone deficiency syndrome (TDS) [6].

Changes in body composition have been widely found in primary and secondary hypogonadism, with changes that

reverse upon treatment with testosterone: patients tend to regain lean mass and lose fat mass [7]. In this study, we have assessed safety of treatment and changes in body composition and mass distribution after long term testosterone replacement therapy (24 months) in males with TDS.

### Methods

#### Study design

This prospective, non-randomized, open-label, long-term follow-up study evaluated the safety and efficacy of testosterone treatment in men with TDS. TDS was defined as having a score >26 in the Aging Males Symptoms Scale [AMS] and a calculated free testosterone [cFT] 250 pmol/L. The study was carried out in Costa de Ponent, Spain, between July 2007 and April 2011. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines. An independent Ethics Committee (Institutional Review Board) approved the study protocol, and all patients provided written informed consent prior to study participation.

#### Patients

Inclusion criteria were being male aged 50–65 years with TDS. Exclusion criteria included a previous diagnosis of primary or secondary hypogonadism, presenting chronic renal

Address for correspondence: Dr. J. Rodriguez Tolrà, Department of Urology, Hospital Universitari de Bellvitge, C/ San Bruno 31 3<sup>o</sup> 2<sup>a</sup>, L'Hospitalet, 08911 Badalona, Spain. Tel: 933840803. E-mail: joseptol@gmail.com

failure or bone metastasis, a history of congestive heart failure or recent angina, a previous cerebrovascular accident or untreated sleep apnea, having received treatment with androgens or treatment affecting bone mass such as bisphosphonates, calcium and vitamin D; being under therapy with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists and/or anti-androgens, presenting a prostate-specific antigen (PSA) >4 ng/ml or an International Prostate Symptom Score (IPSS) >16.

All patients received 50 mg of testosterone gel, applied in the morning, during the first year. Dose was adjusted either up to 75–100 mg or down to 25 mg, depending on safety and efficacy parameters. At the end of month 12, patients were given 1000 mg intramuscular testosterone undecanoate, followed by a second dose at the end of month 14. Successive doses were administered every 2–3 months until the last month of the study.

### Measurements

The following measurements were performed on patients at baseline and at 3, 6, 9, 12, 18 and 24 months: systolic and diastolic blood pressure, heart rate, weight, height and body mass index (BMI); hematopoietic parameters (hemoglobin [Hb] and hematocrit [Hct]); glucose and glycosylated hemoglobin (HbA1C); transaminases and gamma-glutamyl transferase; total, high-density lipoprotein (HDL)- and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol; triglycerides; PSA, TT, albumin, SHBG and cFT. A single point plasma TT level measurement was performed between 07 and 11 h. TT was measured using a chemiluminescent immunoassay, and cFT was calculated following Vermeulen's formula [8]. The IPSS questionnaire and Spanish validated version of the AMS scale, consisting of 17 questions rated 1–5, were completed at each visit [9,10]. Dihydrotestosterone (DHT) and androstenediol gluconate levels were measured at baseline and at 6 and 12 months. Body composition, including total mass, lean mass and fat mass, as well as lean and fat mass distribution were measured by dual-energy-X-ray absorptiometry (DEXA) at baseline and at 12 and 24 months. DEXA scanning was performed using a Lunar Advanced 1 (GE Healthcare, Little Chalfont, UK) at CETIR Medical Group Regional fat distributions, such as android region fat, were obtained from the manufacturer's software of regions of interest (ROI) analysis. This employs an algorithm that divides total body measurements into areas corresponding to head, trunk, arms and legs. "The android region" was defined as a lower boundary at the pelvis cut and the upper boundary above the pelvis cut by 20% of the distance between the pelvis and the neck cuts. The lateral boundaries are the arm cuts. The "gynecoid region" was defined as the boundary of umbilicus ROI to a distance equal to twice the height of the android fat region.

### Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as mean scores  $\pm$  standard deviation (SD) and compared using the Student's *t*-test. Statistical analyses were performed using SPSS v.17.0 statistical software package (SPSS Inc., Chicago, IL). Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## Results

### Patients

Two hundred two men were initially screened, of whom 62 had TDS. Of them, 50 were eligible to participate in the study. There were two withdrawals during the first year, one due to elevated PSA levels and a diagnosis of prostate cancer and the other due to lung cancer. Three patients abandoned the study in the second year, two patients due to colon cancer and one patient due to personal reasons. Table 1 shows baseline characteristics of patients. Mean age (SD) was 59.1 (1.3) (range 50–65) years. Mean TT level was 10.2 (3.6) nmol/l.

### Body composition results

There were no significant changes in total body mass over the course of the treatment: mean weight was 83.4 kg at baseline, 83.5 kg at 12 months and 83.3 kg at 24 months. Lean mass increased 2.3% after 12 months and 4.5% after 24 months (Table 2). Proportionally, there was a greater increase in lean mass in arms (4.6% and 7.7%) and legs (2.8% and 5.3%) at 12 and 24 months, respectively, compared to the trunk (1.6% and 3.5%) (Figure 1).

Testosterone replacement therapy induced significant reduction in total (–4.2% and –9.1%), android (–4.3% and –9.4%) and gynecoid (–4.81% and –10.5%) fat mass at 12 and 24 months, respectively. Although total fat mass and android fat decreased to a similar extent, the greatest decrease observed was in gynecoid fat (Figure 2).

Table 1. Patient baseline characteristics.

Characteristic (mean)	Mean value (SD)
Age, years	59.1 (5.6)
Range, years	50–65
Height, cm	169.4 (6.0)
Weight, kg	83.4 (12.2)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.0 (3.8)
Systolic blood pressure, mmHg	139.0 (14.3)
Diastolic blood pressure, mmHg	78.5 (8.5)
Heart rate, bpm	76.0 (7.9)
Total testosterone, nmol/l	10.2 (3.6)
Sex hormone-binding globulin (SHBG), nmol/l	40.8 (26.3)
Albumin, g/l	22.3 (3.8)
Calculated free testosterone, nmol/l	0.2 (0.1)
Dihydrotestosterone (DHT), nmol/l	2.0 (1.8)
Androstenediol gluconate, pg/l	7.4 (4.7)
Cholesterol, mmol/l	5.0 (0.9)
HDL cholesterol, mmol/l	1.4 (0.3)
LDL cholesterol, mmol/l	3.8 (0.6)
Triglycerides, mmol/l	1.6 (0.8)
Glucose, mmol/l	6.7 (2.7)
Glycated hemoglobin (HbA1C), %	5.5 (1.4)
Glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT), ukat/l	0.6 (0.5)
Glutamic-pyruvic transaminase (GPT), ukat/l	0.6 (0.5)
$\gamma$ -glutamyltransferase (GGT), ukat/l	1.3 (2.6)
Erythrocytes	4.8 (0.4)
Hemoglobin, g/dl	14.6 (1.2)
Hematocrit, %	44.2 (3.6)
Prostate-specific antigen (PSA), ug/l	1.1 (0.8)
International Prostate Symptom Score (IPSS)	3.3 (3.8)
Aging Males Symptoms scale (AMS) score	44.0 (6.9)

BMI = body mass index; SD = standard deviation.

Table 2. Changes in body composition (lean and fat body mass) after treatment with testosterone.

	Baseline Mean (SD)	Month 12			Month 24		
		Mean (SD)	% change	<i>p</i> Value	Mean (SD)	% change	<i>p</i> Value
Total lean mass	51.7 (5.9)	52.9 (6.3)	2.3	<0.001	54.0 (6.6)	4.5	<0.001
% lean mass relative to body mass	65.5 (5.6)	66.1 (5.7)	2.5	<0.001	67.9 (5.8)	5.2	<0.001
Lean mass arms	6.0 (0.8)	6.2 (0.9)	4.6	<0.001	6.4 (1.1)	7.7	<0.001
% lean mass arms relative to body mass	7.5 (0.8)	7.8 (0.8)	4.5	<0.001	8.1 (0.9)	8.1	<0.001
Lean mass legs	16.8 (2.5)	17.2 (2.7)	2.8	0.005	17.6 (3.7)	5.3	<0.001
% lean mass legs relative to body mass	20.8 (2.0)	21.4 (1.9)	2.8	0.001	22.0 (2.1)	5.3	<0.001
Lean mass trunk	25.2 (2.9)	25.6 (3.1)	1.6	0.028	26.1 (2.8)	3.6	<0.001
Total fat	29.1 (7.7)	27.8 (7.8)	-4.2	0.003	26.4 (7.4)	-9.1	<0.001
% total fat relative to body mass	35.5 (5.6)	33.9 (5.7)	-4.4	<0.001	32.2 (5.8)	-9.2	<0.001
Android fat	3.3 (1.0)	3.1 (1.0)	-4.3	0.054	3.0 (1.1)	-9.4	<0.001
Gynecoid fat	4.4 (1.5)	4.2 (1.5)	-4.8	<0.001	3.9 (1.5)	-10.5	<0.001

SD = standard deviation.

### Hormone levels

Over the course of the study, concentrations of TT and cFT increased significantly from baseline values to normal value ranges ( $p < 0.001$ ). The highest increases were found at 3 and 6 months, after which levels decreased slightly and then remained stable until the end of the study. Small fluctuations in SHBG levels were observed, but these were not statistically significant. DHT and androstenediol gluconate concentrations also increased significantly from baseline at all time-points. Since these measurements did not offer additional information besides that provided by TT and cFT, measurements were stopped at 12 months (Table 3).

### Other endpoints

There were significant improvements in the AMS questionnaire score from three months until the end of the study ( $p < 0.001$ ). There were minimal significant changes in IPSS scores during the course of the treatment, but these were not considered clinically relevant (Table 3).

Table 3 shows the clinical, biochemical and hormonal parameters at baseline and at months 12 and 24. No significant changes were observed during the study for metabolic parameters (total, HDL-, or LDL-cholesterol and triglycerides), glucose, HbA1C or for liver enzymes (data not shown). Hematopoietic parameters increased with testosterone replacement therapy and were statistically significant after 12 months ( $p < 0.001$ ). At 12 months, Hb increased 0.9 g/dl versus baseline ( $p = 0.001$ ) and the Hct by 2.9% ( $p = 0.001$ ); at 24 months, Hb increased 1.6 g/dl versus baseline ( $p = 0.001$ ) and Hct 4.2% ( $p = 0.001$ ). Testosterone dose was reduced in a small number of patients ( $n = 7$ ), specifically in those where Hb > 16.6 g/dl or Hct > 52% was detected. At 24 months, PSA levels increased significantly versus baseline (0.4 ng/ml), but this was not clinically relevant.

No treatment-related serious adverse events were observed. There were no withdrawals due to skin reactions at the application site. Three cases of mild gynecomastia resolved without treatment.

### Discussion

In this study, we report long-term safety and efficacy data on lean mass, fat mass and safety over a 24-month period of

testosterone replacement therapy in males with TDS. Compliance was excellent for a long-term study, with only five patients withdrawing and 90% completing. Although this was an open-label, long-term follow-up study with the possibility of dose adjustment, we believe that the data presented are relevant to the clinical practice of androgen replacement in males with TDS.

As reported in other studies, we found no significant changes in the levels of transaminases, gamma-glutamyl-transferase, total, HDL- or LDL-cholesterol, or triglycerides [4,6]. Hb and Hct gradually increased from baseline. Although these increases were statistically significant, they were within safety margins, similarly to those reported in other studies [4,11]. In patients whose Hb was >17 g/dl or Hct was >52%, the dose of testosterone was reduced.

Some authors have reported no significant increases in PSA with testosterone treatment [12,13], while others have observed changes in both, the testosterone and placebo groups [14]. We found significant increases in PSA (0.3 at month 12,  $p = 0.046$  and 0.4 at month 24,  $p = 0.007$ ), although these were considered of little clinical relevance. We had only one patient with raised PSA who was diagnosed with prostate cancer. This is a common occurrence in follow-up studies. For example, Dean et al. diagnosed three cases of prostate cancer among 300 patients within 9 months of follow up [6].

There were minimal significant changes in IPSS scores during the course of the treatment, but these changes were not considered to be clinically relevant. Allan et al. reported similar results [12], and Dean et al. found no significant changes in IPSS symptoms with urodynamic measurements, flow meters and residual volumes [6]. Also comparable to similar studies, there were no variations in either body weight or BMI [14].

Testosterone levels increased 88% after 12 months treatment, stabilizing afterwards, which is in accordance to what has been observed by other authors after 6 months treatment [5,15,16]. Also as reported by other authors, there were no significant changes in SHBG [4]. During the first year, we measured DHT and androstenediol gluconate and found that they had increased significantly, a result which has also been reported elsewhere [4].

We used the AMS scale [17] to assess health-related quality of life and clinical improvement in our patients and found that improvement occurred progressively over the

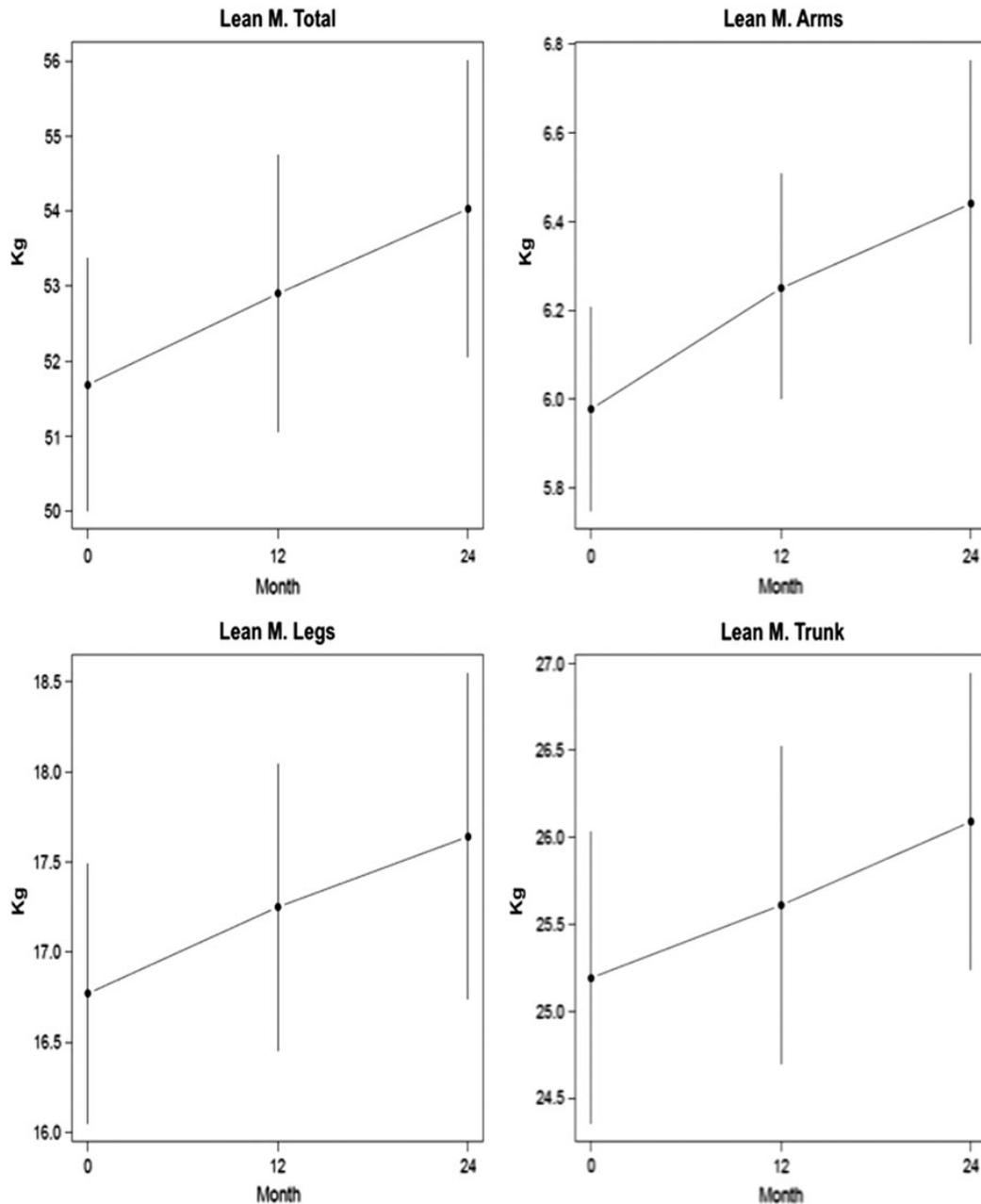


Figure 1. Changes in lean mass.

course of the study. In the AMS questionnaire, there was particularly marked improvement in the items related to sexual function, an important aspect that has frequently been noted [5,15,18]. We also found improvement in mood status, a result also reported by other authors [19].

We have not been able to confirm these changes in a placebo group, and some of the benefits of testosterone treatment could be attributed to a placebo effect. However, the fact that these changes in behavior were sustained throughout the study would suggest otherwise. Moreover, it is evident that improvements in sexual function and mood increased

quality of life, as confirmed by improvement in the AMS scale.

Previous studies have evaluated the effects of testosterone treatment on body composition. Bhasin et al. concluded that older men are as sensitive as young men to the effects of testosterone treatment on skeletal muscle. They prescribed testosterone to 60 men aged 60–75 years and to 61 men aged 19–35 years, who had previously been treated with GnRH to suppress the production of androgens. The authors found that the two groups responded equally well to testosterone treatment [13]. A 12-month study on men aged 21–81 years

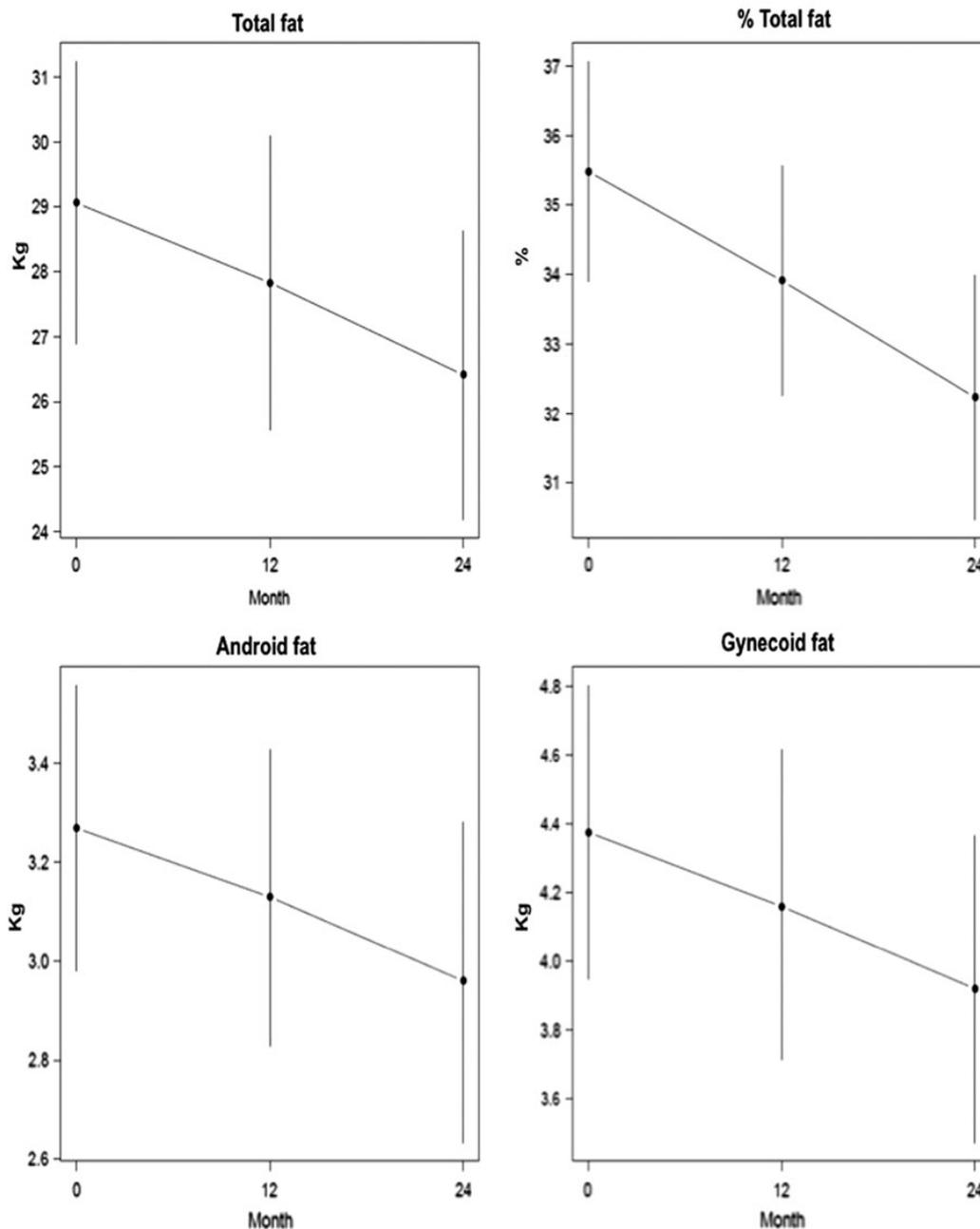


Figure 2. Changes in fat mass.

found increases in lean mass of 1.7 kg and 2.2 kg and decreases in fat mass of  $-1.2$  kg and  $-1.8$  kg at 6 months and 12 months, respectively [6].

Wang et al. observed similar results treating a group of patients aged 19–68 years over 36 months. Patients experienced an increase in muscle mass of 2.0 kg at 6 months, 2.9 kg at 18 months and 2.9 kg at 30 months, while fat mass decreased by  $-0.8$  kg at 6 months,  $-1.6$  kg at 18 months and  $-1.30$  kg at 30 months. No relevant changes were found beyond 24 months [4]. These results are similar to our

findings, although our patients had late-onset hypogonadism and were limited to a more narrow age range (50–65 years).

Other researchers have assessed testosterone treatment in older hypogonadal patients aged over 65 years. Srinivas-Shankar et al. found increases in lean mass and decreases in fat mass in this age group [20]. They treated these patients for 6 months and then followed them up for a further six months without treatment. After follow-up was completed, it was observed that all progress that the patients had been made in the first six months had been lost after stopping treatment

Table 3. Changes in clinical, biochemical and hormonal parameters.

	Baseline Mean (SD)	Month 12		Month 24	
		Mean (SD)	<i>p</i> Value*	Mean (SD)	<i>p</i> Value*
<b>Clinical</b>					
AMS	44.0 (6.9)	27.9 (7.9)	<0.001	23.9 (6.0)	<0.001
IPSS	3.3 (3.8)	4.1 (4.8)	0.037	4.7 (5.9)	0.033
<b>Biochemical</b>					
Hemoglobin (g/l)	14.6 (1.2)	15.5 (1.3)	<0.001	16.1 (1.5)	<0.001
Hematocrit (%)	44.2 (3.6)	47.1 (3.9)	<0.001	48.4 (4.6)	<0.001
Cholesterol (mmol/l)	5.0 (0.9)	4.9 (0.9)	0.259	4.9 (0.9)	0.424
PSA (ng/ml)	1.1 (0.8)	1.3 (1.3)	0.046	1.5 (1.5)	0.007
<b>Hormonal</b>					
Total testosterone (nmol/l)	10.2 (3.6)	19.2 (10.1)	<0.001	19.2 (8.7)	<0.001
Free testosterone (nmol/l)	0.2 (0.1)	0.4 (0.3)	<0.001	0.4 (0.2)	<0.001
SHBG (nmol/l)	40.8 (26.3)	36.3 (23.9)	0.005	37.5 (17.9)	0.085
DHT (nmol/l)	2034.3 (1794.5)	3506.5 (2593.6)	0.037	–	–
Androstenediol gluconate (pg/l)	7.43 (4.7)	12.7 (7.4)	<0.001	–	–

SD = standard deviation, IPSS = International Prostate Symptom Score; AMS = Aging Males Symptoms scale; DHT = dihydrotestosterone.

[21]. One long-term 36-month study in males aged over 65 years found increases in lean mass and decreases in fat mass, with a notably greater increase in trunk lean mass compared with arms and legs [22]. Our results showed the opposite effect, with a greater percentage increase in arms and legs than in trunk.

Our study findings are in accordance with those of Allan et al. in a population of non-obese patients of similar age (mean age 62.1 years), where a significant percentage increase in lean mass in arms and legs was reported, with less significant increase in lean mass in trunk. A decrease in visceral fat was also reported [12]. However, changes in subcutaneous abdominal adipose mass were not reported, which would correspond to android fat noted in our study. This is probably due to the fact that participants were non-obese and therefore without excess abdominal fat at baseline.

Some articles published recently show similar effects of testosterone on body composition in patients with symptomatic testosterone deficiency [23,24]. The improvements reported in this study add further evidence to the benefits of testosterone replacement therapy in men with TDS, where significant improvements in lumbar spine and hip bone mineral density have been reported [25].

Testosterone replacement therapy in men with TDS causes improvements in body composition, increasing lean mass, primarily in arms and legs, and decreasing fat mass overall, and to the greatest extent in the android and gynecoid regions. Testosterone treatment also improves ageing-related symptoms, as assessed by the AMS questionnaire. A significant but non-relevant increase in PSA was noted, as well as a significant increase in erythropoiesis, which remained within safety margins.

### Declaration of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

### References

- Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM. Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Hum Biol* 1981;53:499–511.
- Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:955–62.
- Mellstrom D, Johnell O, Ljunggren O, et al. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res* 2006;21:529–35.
- Wang C, Cunningham G, Dobs A, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2085–98.
- McNicholas TA, Dean JD, Mulder H, et al. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int* 2003;91:69–74.
- Dean JD, Carnegie C, Rodzvilla J, Smith T. Long-term effects of testim(r) 1% testosterone gel in hypogonadal men. *Rev Urol* 2004;6:S22–9.
- Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4358–65.
- 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.
- Heinemann LAJ, Zimmerman T, Vermeulen A, et al. A new 'aging males' symptoms rating scale. *Aging Male* 1999;2:105–14.
- Mas M, EFA Study Group. Psychometric validation of the Spanish version of the Ageing Males' Symptoms Scale (AMSS) in a population-based sample. *J Sex Med* 2008;5:106.
- Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966–72.
- Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, et al. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:139–46.
- Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:678–88.
- Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M266–72.
- Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, et al. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2673–81.
- Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral

- density in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:739–50.
17. Heinemann LA, Saad F, Heinemann K, Thai DM. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male* 2004;7:211–8.
  18. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2839–53.
  19. Khera M, Miner M, Bhattacharya R, et al. Testosterone supplementation significantly improves depression symptoms in hypogonadal men enrolled in the TESTIM registry in the US (TRIUS). *J Urol* 2010;183:e578.
  20. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:639–50.
  21. O'Connell MD, Roberts SA, Srinivas-Shankar U, et al. Do the effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life persist six months after treatment in intermediate-frail and frail elderly men? *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:454–8.
  22. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2647–53.
  23. Behre HM, Tammela TL, Arver S, 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;15:198–207.
  24. Bouloux PM, Legros JJ, Elbers JM, et al. Effects of oral testosterone undecanoate therapy on bone mineral density and body composition in 322 aging men with symptomatic testosterone deficiency: a 1-year, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Aging Male* 2013;16:38–47.
  25. Rodríguez-Tolrà J, Torremadé J, Di Gregorio S, et al. Effects of testosterone treatment on bone mineral density in men with testosterone deficiency syndrome. *Andrology* 2013;1:570–5.

## **K) BIBLIOGRAFÍA**



## K) BIBLIOGRAFÍA

1. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros J-J, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol.* julio de 2005;48(1):1-4.
2. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2002;87(2):589-98.
3. Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM. Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Hum Biol.* diciembre de 1981;53(4):499-511.
4. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig cell function in normal men: effect of age, life-style, residence, diet, and activity. *J Clin Endocrinol Metab.* noviembre de 1984;59(5):955-62.
5. Mellström D, Johnell O, Ljunggren O, Eriksson A-L, Lorentzon M, Mallmin H, et al. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* abril de 2006;21(4):529-35.
6. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2004;89(5):2085-98.
7. McNicholas TA, Dean JD, Mulder H, Carnegie C, Jones NA. A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int.* enero de 2003;91(1):69-74.
8. Kerr JB. Functional cytology of the human testis. *Baillières Clin Endocrinol Metab.* abril de 1992;6(2):235-50.
9. Jockenhövel F, Schubert M. Anatomy and physiology of the testis. En: *Male hypogonadism.* 3rd edition. Uni-Med; 2009. p. 11-31.
10. Huleihel M, Lunenfeld E. Regulation of spermatogenesis by paracrine/autocrine testicular factors. *Asian J Androl.* septiembre de 2004;6(3):259-68.
11. de Kretser DM, Loveland KL, Meinhardt A, Simorangkir D, Wreford N. Spermatogenesis. *Hum Reprod Oxf Engl.* abril de 1998;13 Suppl 1:1-8.
12. Verhoeven G. Local control systems within the testis. *Baillières Clin Endocrinol Metab.* abril de 1992;6(2):313-33.

13. Rosner W. The functions of corticosteroid-binding globulin and sex hormone-binding globulin: recent advances. *Endocr Rev.* febrero de 1990;11(1):80-91.
14. Zitzmann M. The role of the CAG repeat androgen receptor polymorphism in andrology. *Front Horm Res.* 2009;37:52-61.
15. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol.* enero de 2009;55(1):121-30.
16. 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.* febrero de 2001;86(2):724-31.
17. Nieschlag E, Lammers U, Freischem CW, Langer K, Wickings EJ. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab.* octubre de 1982;55(4):676-81.
18. Veldhuis JD, Urban RJ, Lizarralde G, Johnson ML, Iranmanesh A. Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 1992;75(3):707-13.
19. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 8 de julio de 2010;363(2):123-35.
20. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ, American Association of Clinical Endocrinologists. 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 Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* diciembre de 2002;8(6):440-56.
21. Lejeune H, Huyghe É, Droupy S. [Hypoactive sexual desire and testosterone deficiency in men]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol.* julio de 2013;23(9):621-8.
22. Lunenfeld B, Arver S, Moncada I, Rees DA, Schulte HM. How to help the aging male? Current approaches to hypogonadism in primary care. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* diciembre de 2012;15(4):187-97.
23. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol.* mayo de 2010;57(5):804-14.
24. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism.* septiembre de 2000;49(9):1239-42.

25. Daig I, Heinemann LAJ, Kim S, Leungwattanakij S, Badia X, Myon E, et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:77.
26. 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)*. diciembre de 2000;53(6):703-11.
27. Morley JE, Perry HM, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas*. 20 de marzo de 2006;53(4):424-9.
28. Chen W, Liu Z-Y, Wang L-H, Zeng Q-S, Wang H-Q, Sun Y. Are the Aging Male's Symptoms (AMS) scale and the Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaire suitable for the screening of late-onset hypogonadism in aging Chinese men? *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. septiembre de 2013;16(3):92-6.
29. Zengerling F, Schrader AJ, Cronauer MV, Stemann H, Schrader M, Rinnab L. The «Aging Males' Symptoms» Scale (AMS): predictive value for lowered circulating androgens. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. diciembre de 2012;15(4):253-7.
30. Lee C-P, Jiang J-R, Chen Y, Chu C-L, Hsu S-C, Chen C-L, et al. The «Aging Males' Symptoms» (AMS) Scale assesses depression and anxiety. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. septiembre de 2013;16(3):97-101.
31. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LAJ, Saad F, Thai DM. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol*. julio de 2004;46(1):80-7.
32. Brunton SA, Sadovsky R. Late-onset male hypogonadism and testosterone replacement therapy in primary care. *J Fam Pract*. julio de 2010;59(7 Suppl):S1-8.
33. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. junio de 2010;95(6):2536-59.
34. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. noviembre de 2006;91(11):4335-43.
35. Higano C. Androgen deprivation therapy: monitoring and managing the complications. *Hematol Oncol Clin North Am*. agosto de 2006;20(4):909-23.
36. Choong K, Basaria S. Emerging cardiometabolic complications of androgen deprivation therapy. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. marzo de 2010;13(1):1-9.

37. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA*. 13 de julio de 2005;294(2):238-44.
38. Joly F, Alibhai SMH, Galica J, Park A, Yi Q-L, Wagner L, et al. Impact of androgen deprivation therapy on physical and cognitive function, as well as quality of life of patients with nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. diciembre de 2006;176(6 Pt 1):2443-7.
39. Mohile SG, Bylow K, Dale W, Dignam J, Martin K, Petrylak DP, et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer*. 15 de febrero de 2007;109(4):802-10.
40. Isidori AM, Lenzi A. Risk factors for androgen decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(3 Suppl):14-22.
41. Crawford ED, Barqawi AB, O'Donnell C, Morgentaler A. The association of time of day and serum testosterone concentration in a large screening population. *BJU Int*. septiembre de 2007;100(3):509-13.
42. 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*. febrero de 2007;92(2):405-13.
43. Morgentaler A, Khera M, Maggi M, Zitzmann M. Commentary: Who is a candidate for testosterone therapy? A synthesis of international expert opinions. *J Sex Med*. julio de 2014;11(7):1636-45.
44. Kacker R, Hornstein A, Morgentaler A. Free testosterone by direct and calculated measurement versus equilibrium dialysis in a clinical population. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male*. diciembre de 2013;16(4):164-8.
45. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. agosto de 2011;96(8):2430-9.
46. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res*. 11 de agosto de 1994;22(15):3181-6.
47. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl*. marzo de 2007;9(2):147-79.
48. Canale D, Caglieresi C, Moschini C, Liberati CD, Macchia E, Pinchera A, et al. Androgen receptor polymorphism (CAG repeats) and androgenicity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. septiembre de 2005;63(3):356-61.

49. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* octubre de 1999;84(10):3666-72.
50. Tajar A, McBeth J, Lee DM, Macfarlane GJ, Huhtaniemi IT, Finn JD, et al. Elevated levels of gonadotrophins but not sex steroids are associated with musculoskeletal pain in middle-aged and older European men. *Pain.* julio de 2011;152(7):1495-501.
51. Citron JT, Ettinger B, Rubinoff H, Ettinger VM, Minkoff J, Hom F, et al. Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism. *J Urol.* febrero de 1996;155(2):529-33.
52. Bunch TJ, Abraham D, Wang S, Meikle AW. Pituitary radiographic abnormalities and clinical correlates of hypogonadism in elderly males presenting with erectile dysfunction. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* marzo de 2002;5(1):38-46.
53. 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.* diciembre de 2004;89(12):5920-6.
54. Vermeulen A. Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3 Suppl):28-31.
55. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* noviembre de 2005;60(11):1451-7.
56. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 6 de febrero de 2008;100(3):170-83.
57. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res.* febrero de 2009;21(1):9-23.
58. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer.* 1 de febrero de 2007;109(3):536-41.
59. Morales A, Black AM, Emerson LE. Testosterone administration to men with testosterone deficiency syndrome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary observations. *BJU Int.* enero de 2009;103(1):62-4.
60. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol.* febrero de 2005;173(2):533-6.

61. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol.* septiembre de 2004;172(3):920-2.
62. Khera M, Grober ED, Najari B, Colen JS, Mohamed O, Lamb DJ, et al. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med.* abril de 2009;6(4):1165-70.
63. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS, Godoy G, Sathyamoorthy K, Liu JS, et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol.* agosto de 2013;190(2):639-44.
64. Khera M. Androgens and erectile function: a case for early androgen use in postprostatectomy hypogonadal men. *J Sex Med.* marzo de 2009;6 Suppl 3:234-8.
65. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, Sweeney M, Avila D, Khera M. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol.* abril de 2011;185(4):1256-60.
66. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* octubre de 2005;63(4):381-94.
67. Buvat J, Montorsi F, Maggi M, Porst H, Kaipia A, Colson MH, et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med.* enero de 2011;8(1):284-93.
68. Yassin D-J, Yassin AA, Hammerer PG. Combined testosterone and vardenafil treatment for restoring erectile function in hypogonadal patients who failed to respond to testosterone therapy alone. *J Sex Med.* febrero de 2014;11(2):543-52.
69. Tolrà JR, Barreda JT, García AD, Pérez DR, Miranda EF. ¿ Es suficiente el tratamiento androgénico sustitutivo para mejorar la función eréctil en pacientes con síndrome de déficit de testosterona? *Rev Int Andrología.* 2010;8(2):81-4.
70. Sonmez A, Haymana C, Bolu E, Aydogdu A, Tapan S, Serdar M, et al. Metabolic syndrome and the effect of testosterone treatment in young men with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* mayo de 2011;164(5):759-64.
71. Nieschlag E. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. *Dtsch Arztebl Int.* mayo de 2013;110(20):347-53.
72. Haring R, Völzke H, Felix SB, Schipf S, Dörr M, Roskopf D, et al. Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. *Diabetes.* septiembre de 2009;58(9):2027-31.
73. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and

- improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl.* diciembre de 2009;30(6):726-33.
74. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* diciembre de 2013;169(6):725-33.
  75. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med.* junio de 2013;10(6):1612-27.
  76. Banks E, Joshy G, Abhayaratna WP, Kritharides L, Macdonald PS, Korda RJ, et al. Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalisation and all-cause mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2013;10(1):e1001372.
  77. Liao C-H, Wu Y-N, Lin F-Y, Tsai W-K, Liu S-P, Chiang H-S. Testosterone replacement therapy can increase circulating endothelial progenitor cell number in men with late onset hypogonadism. *Andrology.* julio de 2013;1(4):563-9.
  78. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosano G, Isidori AM, Lenzi A, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med.* octubre de 2010;7(10):3495-503.
  79. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, Vidi V, Vasaiwala S, Bakal JA, et al. Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis. *Circ Heart Fail.* 1 de mayo de 2012;5(3):315-21.
  80. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 8 de julio de 2010;363(2):109-22.
  81. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 6 de noviembre de 2013;310(17):1829-36.
  82. Kacker R, Connors W, Zade J, Morgentaler A. Bone mineral density and response to treatment in men younger than 50 years with testosterone deficiency and sexual dysfunction or infertility. *J Urol.* abril de 2014;191(4):1072-6.
  83. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 2012;97(6):1861-70.
  84. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone.* mayo de 2009;44(5):734-43.

85. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 2012;97(6):1802-22.
86. Emaus N, Berntsen GKR, Joakimsen R, Fonnebø V. Longitudinal changes in forearm bone mineral density in women and men aged 45-84 years: the Tromso Study, a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1 de marzo de 2006;163(5):441-9.
87. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* abril de 2000;15(4):710-20.
88. Abu EO, Horner A, Kusec V, Triffitt JT, Compston JE. The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab.* octubre de 1997;82(10):3493-7.
89. Bord S, Horner A, Beavan S, Compston J. Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2001;86(5):2309-14.
90. Lorentzon M, Swanson C, Andersson N, Mellström D, Ohlsson C. Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative, predictor of cortical bone size in young Swedish men: the GOOD study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* agosto de 2005;20(8):1334-41.
91. Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F, Duboeuf F, et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 2001;86(1):192-9.
92. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Clinical review 144: Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2002;87(4):1443-50.
93. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* octubre de 2006;91(10):3908-15.
94. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mayo de 2001;56(5):M266-72.
95. Cauley JA, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Ensrud KE, Bauer DC, et al. Sex steroid hormones in older men: longitudinal associations with 4.5-year change in hip bone mineral density--the osteoporotic fractures in men study. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2010;95(9):4314-23.
96. Tuck SP, Scane AC, Fraser WD, Diver MJ, Eastell R, Francis RM. Sex steroids and bone turnover markers in men with symptomatic vertebral fractures. *Bone.* diciembre de 2008;43(6):999-1005.

97. Amin S, Zhang Y, Felson DT, Sawin CT, Hannan MT, Wilson PWF, et al. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med.* mayo de 2006;119(5):426-33.
98. Dean JD, Carnegie C, Rodzvilla J, Smith T. Long-term effects of testim(r) 1% testosterone gel in hypogonadal men. *Rev Urol.* 2004;6 Suppl 6:S22-9.
99. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 1997;82(8):2386-90.
100. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 1999;84(6):1966-72.
101. Aminorroaya A, Kelleher S, Conway AJ, Ly LP, Handelsman DJ. Adequacy of androgen replacement influences bone density response to testosterone in androgen-deficient men. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* junio de 2005;152(6):881-6.
102. Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2004;89(2):503-10.
103. Bhasin S, Calof OM, Storer TW, Lee ML, Mazer NA, Jasuja R, et al. Drug insight: Testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* marzo de 2006;2(3):146-59.
104. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 1996;81(12):4358-65.
105. Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Mac RP, Lee M, et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2005;90(2):678-88.
106. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MDL, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2010;95(2):639-50.
107. O'Connell MDL, Roberts SA, Srinivas-Shankar U, Tajar A, Connolly MJ, Adams JE, et al. Do the effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life persist six months after treatment in intermediate-frail and frail elderly men? *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 2011;96(2):454-8.

108. Allan CA, Strauss BJG, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 2008;93(1):139-46.
109. Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mayo de 1997;12(5):697-711.
110. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 18 de mayo de 1996;312(7041):1254-9.
111. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* junio de 1996;11(6):707-30.
112. Daniel JA, Sizer PS, Latman NS. Evaluation of body composition methods for accuracy. *Biomed Instrum Technol Assoc Adv Med Instrum.* octubre de 2005;39(5):397-405.
113. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr.* marzo de 2004;79(3):379-84.
114. Zhu S, Heymsfield SB, Toyoshima H, Wang Z, Pietrobelli A, Heshka S. Race-ethnicity-specific waist circumference cutoffs for identifying cardiovascular disease risk factors. *Am J Clin Nutr.* febrero de 2005;81(2):409-15.
115. Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RN. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann N Y Acad Sci.* mayo de 2000;904:317-26.
116. Mueller WH, Malina RM. Relative reliability of circumferences and skinfolds as measures of body fat distribution. *Am J Phys Anthropol.* abril de 1987;72(4):437-9.
117. Tothill P, Avenell A, Love J, Reid DM. Comparisons between Hologic, Lunar and Norland dual-energy X-ray absorptiometers and other techniques used for whole-body soft tissue measurements. *Eur J Clin Nutr.* noviembre de 1994;48(11):781-94.
118. González Montalvo JI, Alarcón Alarcón T, Pallardo Rodil B, Gotor Pérez P, Mauleón Alvarez de Linera JL, Gil Garay E. [Acute orthogeriatric care (I). Healthcare issues]. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* agosto de 2008;43(4):239-51.
119. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone.* febrero de 2008;42(2):278-85.
120. Herrera A, Martínez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop.* febrero de 2006;30(1):11-4.

121. Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006;17(3):464-70.
122. Bardales Mas Y, González Montalvo JI, Abizanda Soler P, Alarcón Alarcón MT. [Hip fracture guidelines. A comparison of the main recommendations]. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. octubre de 2012;47(5):220-7.
123. Lubahn DB, Joseph DR, Sar M, Tan J, Higgs HN, Larson RE, et al. The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. *Mol Endocrinol Baltim Md*. diciembre de 1988;2(12):1265-75.
124. Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology*. marzo de 1989;124(3):1576-8.
125. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest*. junio de 1995;95(6):2886-95.
126. Pilbeam CC, Raisz LG. Effects of androgens on parathyroid hormone and interleukin-1-stimulated prostaglandin production in cultured neonatal mouse calvariae. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. noviembre de 1990;5(11):1183-8.
127. Fukayama S, Tashjian AH. Direct modulation by androgens of the response of human bone cells (SaOS-2) to human parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology*. octubre de 1989;125(4):1789-94.
128. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev*. junio de 2004;25(3):389-425.
129. Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case-control study. *Am J Med Sci*. julio de 1992;304(1):4-8.
130. Leifke E, Wichers C, Gorenai V, Lucke P, von zur Mühlen A, Brabant G. Low serum levels of testosterone in men with minimal traumatic hip fractures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. abril de 2005;113(4):208-13.
131. Uhing MR. The albumin controversy. *Clin Perinatol*. septiembre de 2004;31(3):475-88.
132. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Effects of transdermal testosterone gel on bone turnover markers and bone mineral density in hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. junio de 2001;54(6):739-50.

133. Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, Sebree T, Smith T, Bachand R, et al. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab.* junio de 2003;88(6):2673-81.
134. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2000;85(8):2839-53.
135. Khera M, Bhattacharya RK, Blick G, Kushner H, Nguyen D, Miner MM. The effect of testosterone supplementation on depression symptoms in hypogonadal men from the Testim Registry in the US (TRiUS). *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* marzo de 2012;15(1):14-21.
136. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 2012;97(5):1508-16.
137. Ward KA, Pye SR, Adams JE, Boonen S, Vanderschueren D, Borghs H, et al. Influence of age and sex steroids on bone density and geometry in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* mayo de 2011;22(5):1513-23.
138. Cauley JA, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Ensrud KE, Bauer DC, et al. Sex steroid hormones in older men: longitudinal associations with 4.5-year change in hip bone mineral density--the osteoporotic fractures in men study. *J Clin Endocrinol Metab.* septiembre de 2010;95(9):4314-23.
139. Boonen S, Pye SR, O'Neill TW, Szulc P, Gielen E, Borghs H, et al. Influence of bone remodelling rate on quantitative ultrasound parameters at the calcaneus and DXA BMDa of the hip and spine in middle-aged and elderly European men: the European Male Ageing Study (EMAS). *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* diciembre de 2011;165(6):977-86.
140. Pepene CE, Crişan N, Coman I. Elevated serum receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin levels in late-onset male hypogonadism. *Clin Investig Med Médecine Clin Exp.* 2011;34(4):E232.
141. Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* febrero de 1997;82(2):658-65.
142. Haider A, Meergans U, Traish A, Saad F, Doros G, Lips P, et al. Progressive Improvement of T-Scores in Men with Osteoporosis and Subnormal Serum Testosterone Levels upon Treatment with Testosterone over Six Years. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:496948.
143. Al Mukaddam M, Rajapakse CS, Bhagat YA, Wehrli FW, Guo W, Peachey H, et al. Effects of testosterone and growth hormone on the structural and

- mechanical properties of bone by micro-MRI in the distal tibia of men with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* abril de 2014;99(4):1236-44.
144. Lee MJ, Ryu HK, An S-Y, Jeon JY, Lee JI, Chung Y-S. Testosterone replacement and bone mineral density in male pituitary tumor patients. *Endocrinol Metab Seoul Korea.* marzo de 2014;29(1):48-53.
  145. Tirabassi G, delli Muti N, Gioia A, Biagioli A, Lenzi A, Balercia G. Effects of testosterone replacement therapy on bone metabolism in male post-surgical hypogonadotropic hypogonadism: focus on the role of androgen receptor CAG polymorphism. *J Endocrinol Invest.* abril de 2014;37(4):393-400.
  146. Bouloux PMG, Legros J-J, Elbers JMH, Geurts TBP, Kaspers MJGH, Meehan AG, et al. Effects of oral testosterone undecanoate therapy on bone mineral density and body composition in 322 aging men with symptomatic testosterone deficiency: a 1-year, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* junio de 2013;16(2):38-47.
  147. Wang Y-J, Zhan J-K, Huang W, Wang Y, Liu Y, Wang S, et al. Effects of low-dose testosterone undecanoate treatment on bone mineral density and bone turnover markers in elderly male osteoporosis with low serum testosterone. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:570413.
  148. Borst SE, Yarrow JF, Conover CF, Nseyo U, Meuleman JR, Lipinska JA, et al. Musculoskeletal and prostate effects of combined testosterone and finasteride administration in older hypogonadal men: a randomized, controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 15 de febrero de 2014;306(4):E433-42.
  149. Rodriguez-Tolrà J, Torremadé J, di Gregorio S, Del Rio L, Franco E. Effects of testosterone treatment on bone mineral density in men with testosterone deficiency syndrome. *Andrology.* julio de 2013;1(4):570-5.
  150. Corona G, Monami M, Boddi V, Balzi D, Melani C, Federico N, et al. Is obesity a further cardiovascular risk factor in patients with erectile dysfunction? *J Sex Med.* julio de 2010;7(7):2538-46.
  151. Corona G, Rastrelli G, Filippi S, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Erectile dysfunction and central obesity: an Italian perspective. *Asian J Androl.* agosto de 2014;16(4):581-91.
  152. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 5 de noviembre de 2005;366(9497):1640-9.
  153. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Gooren LJ. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Curr Diabetes Rev.* marzo de 2012;8(2):131-43.
  154. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and

body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* marzo de 2016;174(3):R99-116.

155. Francomano D, Bruzziches R, Barbaro G, Lenzi A, Aversa A. Effects of testosterone undecanoate replacement and withdrawal on cardio-metabolic, hormonal and body composition outcomes in severely obese hypogonadal men: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* abril de 2014;37(4):401-11.
156. Svartberg J, Aasebø U, Hjalmsen A, Sundsfjord J, Jorde R. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med.* septiembre de 2004;98(9):906-13.
157. Clague JE, Wu FC, Horan MA. Difficulties in measuring the effect of testosterone replacement therapy on muscle function in older men. *Int J Androl.* agosto de 1999;22(4):261-5.
158. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 1999;84(8):2647-53.