

El hipogonadismo masculino en pacientes con diabetes tipo 2

Pablo Knoblovits y Pablo R. Costanzo

Costanzo PR, Knoblovits P. Male gonadal axis function in patients with type 2 diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;26(2):129-34.

COMENTARIO

Los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) tienen niveles de testosterona (T) séricos inferiores y una mayor prevalencia de hipogonadismo que los pacientes no diabéticos, independientemente del control metabólico de la enfermedad. Se estima que entre 30 y 40% de los pacientes con DM2 tienen bajos niveles de T medida como T total, libre o biodisponible. Desde hace algunos años, nuestro grupo de trabajo investiga la relación entre insulinoresistencia y distintas condiciones andrológicas, entre ellas el hipoandrogenismo. El objetivo de la revisión publicada fue analizar los mecanismos probables responsables de esta disminución del nivel de andrógenos en pacientes con DM2, a través del análisis de nuestros resultados y de otras valiosas investigaciones en este campo.

Los mecanismos subyacentes en una disminución de la testosterona en pacientes con DM2 pueden estar relacionados con la edad, la obesidad y la resistencia a la insulina, a menudo presentes en ellos. Utilizando el método de referencia –espectrometría de masa– para la medición de los niveles de T, se encontró que el 51% de los hombres obesos con DM2 tienen niveles bajos de T. Sin embargo, los hombres con DM2 tienen menores niveles de T que los hombres de igual edad e índice de masa corporal (IMC). Por lo tanto, aun con un aumento de la prevalencia de DM2 con la edad, otros factores relacionados con este trastorno metabólico (e independientes de la obesidad) podrían también contribuir a una mayor disminución de la T en hombres con DM2.

Los hombres hipogonádicos con DM2 presentan habitualmente niveles de gonadotropinas normales o bajos, lo cual indica un defecto hipotálamo-hipofisario como responsable del descenso de andrógenos. Esto sugiere un defecto a nivel hipotalámico en la secreción del factor liberador de gonadotropinas (GnRH) o a una menor respuesta gonadotrófica hipofisaria al estímulo de GnRH. En este sentido se

han propuesto, y en algunos casos demostrado, distintos factores que pueden alterar la actividad del eje a ese nivel. Entre ellos se ha postulado un mecanismo dependiente de estrógenos. El aumento de nivel de estrógenos por mayor conversión debido a una mayor actividad de la enzima aromatasa relacionada con el aumento del tejido adiposo podría ejercer una inhibición a nivel hipotálamo-hipofisario por mecanismo de retroalimentación negativa. Sin embargo, los niveles de estradiol libre en pacientes con DM2 con niveles de T libre bajos son más bajos que en los hombres con concentraciones normales de T. El mismo grupo de trabajo también describió que los niveles de estradiol estaban directamente relacionados con los niveles de T libre y no con el IMC o la edad. Estos datos sugieren que la menor actividad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HHG) en pacientes con DM2 y niveles subnormales de T no se debe a un efecto inhibitorio del estradiol.

También se ha estudiado el papel de la insulina en las alteraciones metabólicas asociadas con resistencia insulínica que cursan con andrógenos bajos. En estudio de cultivos celulares se demostró que la insulina estimula la actividad del eje gonadal en los tres niveles (hipotalámico, hipofisario y gonadal). Este efecto estimulador de la insulina sobre el eje es inconsistente con la relación inversa entre T e insulina referida en estudios epidemiológicos. De todos modos, esta aparente paradoja puede explicarse por la disminución de la sensibilidad insulínica observada en estados de insulinoresistencia.

El hipotálamo es el centro que integra la regulación del metabolismo energético y la función reproductiva. Contribuye al proceso de homeostasis necesario para regular el monto de energía que se almacena como tejido graso. La actividad del eje reproductivo depende directamente de la actividad hipotalámica (producción de GnRH), que es regulada, a su vez, por un estatus metabólico energético del individuo. El sistema reproductor se adapta a los cambios metabólicos agudos o crónicos a través de factores periféricos que transmiten la información sobre el estado metabólico a regiones cerebrales que integran metabolismo reproducción. La glucosa, los ácidos grasos y más recientemente leptina e insulina han sido propuestos

Recibido 5/09/16

Aceptado 14/09/16

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear.
Hospital Italiano de Buenos Aires
Correspondencia: pablo.knoblovits@hospitalitaliano.org.ar

como los factores de regulación metabólica principales. Como se mencionó antes, la insulina desempeña un papel facilitador a nivel hipotalámico: estimula la neurona de GnRH principalmente en forma indirecta a través de la inhibición del neuropéptido Y (NPY). Este péptido es un potente estimulante del apetito cuya infusión crónica inhibe profundamente el eje gonadal. La insulina estimula la secreción gonadotrófica en células pituitarias en cultivo así como la secreción de las células de Leydig también en cultivo celular. Se hipotetiza que, en presencia de obesidad e insulinoresistencia, la actividad del eje puede estar disminuida por la resistencia a la insulina y la acción de hormonas o citocinas de la grasa visceral.

En un estudio se encontró menor respuesta de T a la administración de gonadotropina coriónica humana (HCG) (utilizada habitualmente como prueba de estímulo por su acción similar LH) en función inversa con la sensibilidad insulínica, lo que sugiere resistencia testicular al estímulo hipofisario en estados de insulinoresistencia. Encontraron similar actividad pulsátil de LH (expresión de la actividad de la GnRH hipotalámica) independiente de la sensibilidad insulínica del paciente sugiriendo un defecto primariamente testicular en la actividad del eje en estados asociados a insulinoresistencia.

La leptina es también un actor importante en la regulación del eje HHG. Se trata de una citocina producida por el tejido adiposo blanco que señala la presencia de reservas de energía, facilitando el desarrollo puberal y la fertilidad. Las neuronas productoras de GnRH carecen de receptores funcionales para leptina. Se ha propuesto que el estímulo de leptina sobre GnRH sería mediado por neuronas productoras de kisspeptina (que tienen receptores para leptina). En este sentido se ha postulado que las neuronas de kisspeptina tendrían un papel importante en la integración nutricional/metabólica/reproductiva. Las kisspeptinas son péptidos que estimulan las neuronas de GnRH. En ratas macho con diabetes e hipogonadismo, la administración de leptina aumenta los niveles de ARNm de kisspeptina en hipotálamo así como la concentración de LH y testosterona. Estos datos nos permiten pensar la

kisspeptina como mediadora de la acción de leptina sobre GnRH y como parte de la patofisiología del hipogonadismo en pacientes diabéticos.

Los niveles de glucemia desempeñan también un papel destacado en la dinámica de la T en pacientes con DM2 y hombres normales. Distintos estudios mostraron que la administración aguda de glucosa disminuye la pulsatilidad de LH y la secreción basal de T.

El conocimiento disponible sobre el papel facilitador de la insulina y leptina sobre el eje HHG nos permitió hipotetizar que, en hombres con DM2, la alteración de la actividad hipotalámica se debe a la coexistencia de resistencia a la insulina y a la leptina y a una acción aguda inhibitoria de la hiperglucemia sobre la actividad hipotalámica. Realizamos un estudio para evaluar el funcionamiento del eje HHG en sus distintos niveles en hombres con DM2 eugonádicos y hombres eugonádicos sin DM2 como grupo control de similar edad, perímetro de cintura e IMC. Encontramos que los pacientes con DM2 tienen menor frecuencia de pulsos que los pacientes controles con una correlación negativa entre el número de pulsos de LH y los niveles de glucosa. No encontramos diferencias entre ambos grupos en la respuesta hipofisaria a la administración de GnRH ni la respuesta testicular al estímulo con HCG. Este efecto de la glucosa sobre la secreción de GnRH fue demostrada también *in vitro* por otros investigadores.

Dado que la prevalencia de hipogonadismo en pacientes con diabetes mellitus tipo I no es tan alta como en pacientes con DM2, podemos pensar que la hiperglucemia *per se*, en ausencia de insulina endógena o hiperinsulinemia, no sería suficiente para la inhibición del eje. En hombres sanos se observó que la disminución de los pulsos de LH dependientes de glucosa correlaciona negativamente con la concentración de insulina en ayunas, sugiriendo que la insulina puede exacerbar la capacidad de la glucosa para suprimir la secreción de LH y T. Por lo tanto, aún no resulta claro si, en pacientes con DM2, la hiperglucemia junto a hiperinsulinemia o a insulinoresistencia (o la combinación de ambas) constituye uno de los mecanismos de inhibición del eje.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Burcelin R, Thorens B, Glauser M, y col. Gonadotropin-releasing hormone secretion from hypothalamic neurons: stimulation by insulin and potentiation by leptin. *Endocrinology*. 2003;144(10):4484-91.
- Caronia LM, Dwyer AA, Hayden D, y col. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(2):291-6.
- Costanzo PR, Suarez SM, Scaglia HE, y col. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus. *Andrology* 2014;2:117-24.
- Dhindsa S, Furlanetto R, Vora M, y col. Low estradiol concentrations in men with subnormal testosterone concentrations and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1854-9.
- Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, y col. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5462-8.
- Gamba M, Pralong FP. Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: the role of leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254-255:133-9.
- Iranmanesh A, Lawson D, Veldhuis JD. Glucose ingestion acutely lowers pulsatile LH and basal testosterone secretion in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012;302(6):E724-30.
- Knoblovits P, Costanzo PR, Valzacchi GJ, y col. Erectile dysfunction, obesity, insulin resistance, and their relationship with testosterone levels in eugonadal patients in an andrology clinic setting. *J Androl*. 2010;31(3):263-70.
- Marston OJ, Hurst P, Evans ML, y col. Neuropeptide Y cells represent a distinct glucose-sensing population in the lateral hypothalamus. *Endocrinology*. 2011;152(11):4046-52.
- Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, y col. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2636-41.
- Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and reproduction: roles of central energy sensors and key molecular mediators. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;397(1-2):4-14.

Perfeccionate

En el Instituto Universitario Hospital Italiano



Nuestras maestrías

- **MAESTRÍA EN NEUROPSICOLOGÍA APLICADA**
Director: Dr. Julio Castaño
- **MAESTRÍA Y ESPECIALIZACIÓN EN VÍNCULOS Y FAMILIA**
Director: Lic. Sonia Kleiman
- **MAESTRÍA EN EDUCACIÓN PARA PROFESIONALES DE LA SALUD**
Director: Dr. Eduardo Durante
Co Director: Prof. Dr. Carlos Brailousky
- **MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
Directores: Dr. Enrique Soriano, Dr. Waldo Bellosio, Dr. Fernán González Bernaldo de Quirós
- **MAESTRÍA EN ATERTROMBOSIS**
Director: Oscar Bazzino.
Co Director: León Litwak
Secretario Académico: Rodolfo Pizarro.
- **MAESTRÍA EN INFORMÁTICA EN SALUD**
Director: Dr. Fernán González Bernaldo de Quirós
SubDirector: Dr. Daniel Luna
Secretario Académico: Dra. Paula Otero

Doctorado en Ciencias de la Salud

Directores: Dr. Luis Catoggio y Dr. Fernando Vázquez
Secretaría Académica: Lic. Carolina Roni

Perón 4395, C.A.B.A. - (+54 11) 4959 - 0200 Int. 5729
instituto.universitario@hospitalitaliano.org.ar
www.hospitalitaliano.edu.ar



Instituto Universitario
Hospital Italiano