



Archivos Españoles de Urología

ISSN: 0004-0614

urologia@arch-espanoles-de-urologia.es

Editorial Iniestares S.A.

España

Martínez Jabaloyas, José María  
HIPOGONADISMO. EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL Y RELACIONES TRANSVERSALES  
Archivos Españoles de Urología, vol. 66, núm. 7, septiembre, 2013, pp. 632-638  
Editorial Iniestares S.A.  
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181031085002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica  
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

**HIPOGONADISMO. EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL Y RELACIONES TRANSVERSALES**

José María Martínez-Jabaloyas

Servicio de Urología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

**Resumen.-** El progresivo envejecimiento de la población y el deseo de mantener una buena calidad de vida en edades avanzadas convierte al síndrome de déficit de testosterona asociado al envejecimiento en un tema de salud de creciente relevancia. Es un hecho contrastado que, asociado al envejecimiento, se produce un descenso de los niveles androgénicos. Sin embargo ciertas dificultades existen para establecer cuál es la correcta prevalencia, ya que quedan ciertas ambigüedades respecto a cuáles son los parámetros clínicos y bioquímicos que nos permiten establecer un diagnóstico

correcto de hipogonadismo. Las cifras de prevalencia son variables, sobre todo teniendo en cuenta los diferentes rangos de edad que encontramos en los estudios, pero se puede hablar que existiría alrededor de una prevalencia global del 6 al 12% de hipogonadismo sintomático en el rango de edad entre 30/40 y 70 años, con un incremento progresivo con la edad.

Existen una serie de factores que pueden favorecer el déficit androgénico, incrementando la prevalencia en diversos grupos poblacionales. Los principales factores son aquellas entidades relacionadas con el síndrome metabólico (obesidad, hiperglicemia/resistencia insulínica, hipertensión y dislipemia), además de enfermedades crónicas como el SIDA, el cáncer y determinados tratamientos farmacológicos.

**Palabras clave:** Testosterona. Envejecimiento. Prevalencia. Síndrome metabólico. Hipogonadismo.

**Summary.-** The progressive aging of the population and the wish to keep a good quality of life in advanced ages makes testosterone deficit syndrome associated with aging a health issue of increasing relevance. It is a proved fact there is a decrease of androgen levels associated with aging. Nevertheless, there are some difficulties to establish what is the actual prevalence, since there are some ambiguities about which clinical and biochemical parameters allow us to state a correct clinical diagnosis.

The figures on prevalence are variable, specially taking into consideration the different age ranges found in the studies, but we could say there would be a global prevalence of around 6% to 12% of symptomatic hypogonadism in the age range between 30/40 and 70 years, with a progressive increase with age.

**CORRESPONDENCIA**

José María Martínez Jabaloyas  
Servicio de Urología  
Hospital Clínico Universitario  
Avda. Blasco Ibáñez, 17  
46.010 Valencia (España)  
marjabaloyas@gmail.com

*There is a series of factors that may favor androgen deficit increasing the prevalence in different population groups. The main factors are those entities related with metabolic syndrome (obesity, hyperglycemia (insulin resistance, high blood pressure and dyslipemia) in addition to chronic diseases such as AIDS, cancer, and certain pharmacological treatments.*

**Keywords:** *Testosterone. Aging. Prevalence. Metabolic syndrome. Hypogonadism.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de déficit de testosterona asociado con el envejecimiento se define como un síndrome clínico y bioquímico asociado con la edad avanzada y caracterizado por una serie de síntomas y niveles bajos de testosterona (1). Aunque la idea de un climaterio masculino, diferente al de la mujer, no es nuevo (2), es en los últimos años cuando ha tomado un mayor auge. La causa de este nuevo entusiasmo por un viejo síndrome hay que atribuirlo al incremento de la esperanza de vida con un progresivo envejecimiento de la población que a la vez pretende, además de vivir más, vivir mejor. También ha contribuido la aparición de nuevas formas de tratamiento, más fisiológicas, con pocos efectos secundarios y fáciles de administrar.

En España se estima que en el año 2025 más del 20% de la población (>10 millones de personas) serán mayores de 65 años y un 6,51% (3.246.649) superarán los 80 años de edad (3). Por ello hay que pensar que estamos ante un problema de salud que se va a incrementar de manera considerable en los próximos años. Sin embargo es difícil conocer con exactitud la magnitud de esta entidad, debido a que la sintomatología del síndrome de déficit de testosterona es una sintomatología inespecífica y que está presente en otras patologías de elevada prevalencia durante el envejecimiento. Por otra parte, lo que parece más sencillo, la determinación de la testosterona sérica, presenta también un problema y es que no está claro cuál es el punto de corte por debajo del cual podemos etiquetar de subóptimos los niveles de testosterona y si es mejor utilizar la testosterona total o la libre. Además, nos encontramos que los diferentes estudios epidemiológicos se suelen llevar a cabo en grupos poblacionales diferentes y para el diagnóstico de hipogonadismo se utilizan diferentes niveles de corte para la testosterona. Para complicar más el tema, los diferentes métodos de determinación

de la testosterona no son excesivamente precisos. A pesar de todas estas limitaciones, existen estudios epidemiológicos que nos permiten conocer, con un cierto margen de error, la prevalencia del SDT.

## TESTOSTERONA SÉRICA Y ENVEJECIMIENTO

Uno de los primeros estudios importantes en los que se analizó qué ocurría con los andrógenos y el envejecimiento fue el Massachusetts Male Aging Study (4). En este estudio, realizado en una amplia población, se observó que existía un descenso de la concentración de testosterona sérica total del 0,4% por año, mientras que la testosterona libre descendía un 1,2% al año. Estudios posteriores presentaban resultados más o menos similares (5). Estudios con números poblacionales más reducidos han sido realizados en nuestro país (6). Estos estudios muestran una característica común, que es el descenso de los andrógenos con el envejecimiento y aunque algún artículo se ha publicado en el que los niveles de testosterona no caen significativamente con la edad en varones excepcionalmente sanos (7,8), la mayoría de publicaciones confirman que existe una caída progresiva de los niveles de testosterona total y una elevación de los niveles de SHBG, lo que condiciona una caída más acusada de la testosterona libre (4-6,9). Esta caída es independiente de factores concomitantes como el síndrome metabólico, diversos tratamientos farmacológicos o enfermedades crónicas, que pueden favorecer ese descenso (Tabla I).

La mayoría de estudios son de tipo transversal, pero existen también estudios longitudinales, como el estudio longitudinal del envejecimiento de

*Tabla I. Factores que pueden influir en el descenso de los niveles de testosterona.*

Obesidad
Diabetes mellitus tipo 2
Hipertensión
Dislipemia
Enfermedades crónicas
Insuficiencia renal crónica
Tratamientos farmacológicos

Baltimore en el que se analiza la evolución de los niveles de testosterona en un grupo de pacientes, realizando determinaciones secuenciales de testosterona y SHBG, con cálculo del índice de testosterona libre. En este estudio, se muestra un descenso de la testosterona total y el índice de testosterona libre con la edad, con una magnitud del descenso de 0.110 nmol/L por año para la testosterona total y de 0.005 nmol T/nmol SHBG para el índice de testosterona libre (9).

## PREVALENCIA DE HIPOGONADISMO

No existe ninguna duda de que los niveles de testosterona descienden con la edad, pero el planteamiento es si este descenso supone que el varón tenga niveles insuficientes de testosterona. El principal problema es saber qué nivel de testosterona se considera insuficiente ya que existe una gran variabilidad interindividual en la aparición de síntomas. Para clasificar a un varón como hipogonádico, generalmente se utilizan niveles de testosterona por debajo del percentil 2,5, definido como el valor medio -1,96 desviaciones standard para hombres jóvenes. Con esta definición de rango de normalidad, Harman et al muestran una prevalencia de hipogonadismo del 12%; 19%, 28% y 49% (para la testosterona total < 11,3 nmol/l o 325 ng/dl) o del 9%, 34%, 68% y 91% (para el índice de testosterona libre < 0,153 nmol/L) para varones en la década de los 50, 60, 70 y 80 años respectivamente (9).

Un estudio más reciente, el estudio de hipogonadismo masculino (HIM study) llevado a cabo en varones mayores de 45 años encuentra una prevalencia de hipogonadismo bioquímico del 38,7% (para testosterona total < 300 ng/dl). El incremento de 10 años en la edad suponía un incremento del riesgo de hipogonadismo del 17%. Usando la testosterona libre (Testosterona libre < 52 pg/ml) la prevalencia de hipogonadismo era del 40% (10). En un estudio llevado a cabo en Taiwan, el 24.1% de los varones mayores de 40 años tenían niveles bajos de testosterona basado en el criterio de testosterona total <300 ng/dl y el 16.6% basado en el criterio de testosterona total < 300 ng/ml y testosterona libre < 5 ng/dL (11). En nuestro medio, la prevalencia de hipogonadismo bioquímico definido por la testosterona libre afectaba al 24,8% de los varones mayores de 50 años (6).

Todos estos datos son referentes a los niveles subóptimos de testosterona, pero el segundo aspecto es que el hipogonadismo es un diagnóstico bioquímico y clínico y que esos niveles bajos deben asociarse a la aparición de síntomas. Con los datos obtenidos

en el MMAS, se estableció la prevalencia de la deficiencia androgénica sintomática, situándose entre el 6 y el 12% (12). Estos resultados estaban basados en determinaciones analíticas realizadas en los años 90 y se había observado que los niveles de testosterona en la población actual son inferiores (13), por lo que usando los datos del BACH (Boston Area Community Health), llevado a cabo entre 2002 y 2005 se realizó una nueva estimación de la prevalencia de hipogonadismo sintomático en esa área, en varones entre los 30 y 79 años. La prevalencia de hipogonadismo fue del 5.6% considerando como punto de corte para la testosterona total <300 ng/dl (10,4 nmol/L) y para la testosterona libre <5 ng/dl (0,17 nmol/L) (14). En el estudio realizado en Taiwán la prevalencia del déficit androgénico sintomático fue del 12%.

Debido a la variabilidad existente a la hora de diagnosticar a un paciente con síndrome de déficit de testosterona y con la finalidad de unificar criterios para el diagnóstico de hipogonadismo, la ISSAM estableció que se deberían cumplir unos criterios clínicos y bioquímicos (1). Aún así, los criterios bioquímicos siguen resultando un poco ambiguos, existiendo un punto de corte claro por debajo del cual se recomienda instaurar un tratamiento (por debajo de 8 nmol/L) y una zona gris, entre 8 y 12 nmol/L, en la que es conveniente determinar la testosterona libre. Por ello, el European Male Aging Study (EMAS), llevado a cabo en 8 ciudades europeas, intenta identificar qué niveles de testosterona y qué síntomas son los adecuados para realizar un diagnóstico de hipogonadismo. Las conclusiones de este estudio son que el diagnóstico de hipogonadismo se establece ante la existencia de 3 síntomas sexuales (erecciones nocturnas reducidas, bajo deseo sexual y disfunción eréctil) combinados con niveles de testosterona de menos de 11 nmol/L y testosterona total libre inferior a 220 pmol/L. Con estos criterios, la prevalencia de hipogonadismo de inicio tardío en esta población entre 40 y 79 años sería del 2,1% (15).

En los pacientes con disfunción eréctil es recomendable la determinación de testosterona como estrategia diagnóstica. Los estudios en este grupo poblacional muestran tasas de hipogonadismo variables dependiendo del punto de corte en el que se establezca para los niveles de testosterona, con una prevalencia del 7%, 23%, 33%, and 47% para niveles de testosterona total inferiores a 200, 300, 346, y 400 ng/dL, respectivamente (16). En un estudio llevado a cabo en nuestro país, las tasas de hipogonadismo detectadas fueron del 13,5% para niveles de testosterona total de 8 nmol/L y del 33% para el nivel de 12 nmol/L (17). También se ha observado que los niveles bajos de testosterona se relacionan con una mayor severidad de la disfunción eréctil (18).

## COMORBILIDADES ASOCIADAS AL DESCENSO DE LOS NIVELES DE TESTOSTERONA

### *Síndrome metabólico*

El síndrome metabólico está formado por un conjunto de anomalías metabólicas y hemodinámicas que van a influir en un incremento sustancial del riesgo cardiovascular. Aunque existen varias definiciones, el síndrome consiste en una disregulación glicémica asociada a la obesidad visceral, con alteración en el metabolismo lipídico e hipertensión. La correlación entre niveles bajos de andrógenos y síndrome metabólico ha sido investigada en los últimos años y aunque la relación es compleja y la dirección causal no está clara (si la adiposidad visceral induce el descenso de la testosterona o la testosterona induce adiposidad visceral), la hipótesis bioquímica es la inducción de hipogonadismo a partir de la grasa visceral, con un feedback negativo sobre la pituitaria mediante la aromatización de la testosterona a estradiol y la producción de citokinas, factor de necrosis tumoral alfa, interleukina 1 y 6 y proteína C reactiva (19,20). Por otra parte la leptina (una proteína producida por la grasa parece interferir con la LH en la estimulación de la producción androgénica (21). También el incremento de los niveles de insulina han sido implicados en el descenso de la producción de testosterona testicular (22). Por otra parte, el descenso de la testosterona puede contribuir a un incremento de la grasa visceral ya que la testosterona inhibe la expresión de la lipoprotein lipasa, el principal regulador enzimático del recambio de triglicéridos en la célula grasa (23). Aunque aún existen puntos de controversia, existen estudios epidemiológicos en los que se aprecia una clara asociación de los niveles bajos de testosterona con los diferentes componentes del síndrome.

La relación del descenso de los niveles de testosterona y la obesidad ha sido contrastada de forma reiterada en los diferentes estudios. El proceso del envejecimiento se acompaña de unos cambios significativos en cuanto a la composición corporal caracterizados por descenso de la masa muscular y aumento/redistribución de la masa grasa corporal, con incremento de adipocitos en la zona abdominal, encontrándose una relación entre este cambio en la composición corporal y el descenso de los niveles de andrógenos, principalmente la testosterona libre (24,25). Así, la relación inversa entre la testosterona y la obesidad se ha puesto de manifiesto mediante medidas antropométricas como el perímetro abdominal y el índice de masa corporal (26), pero también mediante instrumentos clínicos como la absorciometría de rayos x de energía dual (27). Aunque se ha sugerido que el perímetro abdominal es mejor pre-

dictor de los niveles de testosterona que el índice de masa corporal (28), la relación con este último es muy significativa (29).

Múltiples estudios transversales han revelado que hombres con diabetes mellitus tienen mayor probabilidad de tener niveles bajos de testosterona. Dhindsa y cols, demostraron que los varones con diabetes mellitus tipo 2 tenían niveles bajos de testosterona libre asociados a unos niveles inapropiadamente bajos de FSH y LH, con una respuesta normal de la FSH y LH al estímulo con GnRH (30). Esta asociación entre hipogonadismo y diabetes mellitus tipo 2 ha sido confirmada en varios estudios, con una tasa de hipogonadismo entre el 25 y el 40% (31-34). En un metaanálisis se observó un descenso del riesgo de diabetes mellitus del 42% entre los varones con testosterona total entre 15.6 y 21 nM/L respecto a los que tenían niveles inferiores. Todos los estudios prospectivos y transversales incluidos encontraban una correlación entre la testosterona baja y diabetes mellitus ajustado por edad, raza e índice de masa corporal (35). Por otra parte, los varones con diabetes mellitus tipo 2 con niveles bajos de testosterona han mostrado tener una mayor prevalencia de síntomas sugestivos de hipogonadismo, como fatiga y disfunción eréctil (31). En este contexto, la sociedad endocrinológica recomienda la medida de testosterona en pacientes con diabetes tipo 2 de manera rutinaria (36).

Recientemente se ha observado que los pacientes jóvenes con diabetes tipo 2, con edades comprendidas entre 18 y 35 años, tienen una frecuencia de hipogonadismo del 33% (Testosterona libre < 0.225 nmol/L) elevándose al 58% si se empleaban rangos de normalidad para la edad (Testosterona libre < 0,278 nmol/L) (37). El hecho de que el hipogonadismo es relativamente raro en los varones con diabetes tipo 1, hace pensar que el descenso de la testosterona no estaría relacionado con la hiperglicemia, y probablemente estaría más relacionado con la resistencia insulínica (30,33).

La anomalía en los lípidos es también una parte del síndrome metabólico, en forma de elevación de triglicéridos y descenso del colesterol HDL. Se ha observado que la supresión de testosterona en varones con cáncer de próstata produce elevación de lípidos (38). Estudios observacionales han mostrado que los niveles de testosterona están inversamente relacionados con los triglicéridos, el colesterol total y el LDL-colesterol y directamente relacionados con el HDL-colesterol (39,40).

La hipertensión se ha asociado también con el hipogonadismo, aunque esta asociación es menos constante en los estudios epidemiológicos. Así, los

varones hipertensos tendrían niveles de testosterona más bajos que los no hipertensos, con independencia de la edad (41), mostrándose como un factor de riesgo independiente para el hipogonadismo (42). En el estudio HIM se observó que la hipertensión era más prevalente entre los pacientes hipogonádicos (10) y en un estudio en el que se incluían varones que iban a ser sometidos a biopsia prostática se observó que los niveles de testosterona se relacionaban con la hipertensión, la dislipemia y el sobrepeso (43).

### **Hipogonadismo y cáncer**

La prevalencia de hipogonadismo en los pacientes con cáncer varía del 40 al 90% (44-46). Aunque el mecanismo exacto por el que disminuyen los niveles de testosterona en el cáncer no es completamente conocido, claramente es multifactorial. Las causas pueden ser citoquinas inflamatorias y agentes quimioterápicos que afectarían a la función testicular y opioides, corticoesteroides, niveles bajos de leptina y/o altas concentraciones de ghrelina (47). Aunque la utilidad de reponer los niveles de testosterona en los pacientes hipogonádicos con cáncer no ha sido demostrada, sí que se ha observado que hay una menor calidad de vida y una peor función sexual en los pacientes hipogonádicos con cáncer respecto aquellos que tienen niveles normales de testosterona (46).

### **Hipogonadismo y VIH**

El hipogonadismo es frecuente entre los varones VIH+, afectando al 16-25% de pacientes que reciben medicación retroviral (48-51). Las cifras de hipogonadismo son elevadas teniendo en cuenta que son pacientes jóvenes o de mediana edad. En el pasado, la prevalencia era mayor, alcanzando al 29-50% de los varones y estaba principalmente causado por el deterioro de la función testicular debido a la caquexia y a las infecciones oportunistas (51). La deficiencia de testosterona puede ser considerada como un elemento del proceso de envejecimiento prematuro o acelerado asociado a la infección por el VIH, observándose además niveles más altos de SHBG en los pacientes con VIH respecto a grupos poblacionales similares (52). Los factores que predicen la aparición de hipogonadismo son la edad y la duración de la infección del VIH (52).

### **Insuficiencia renal crónica**

La insuficiencia renal crónica está asociada a una amplia variedad de alteraciones metabólicas, que incluye tanto la secreción de hormonas como la respuesta de los órganos diana. Una de estas alteraciones es el déficit de testosterona, consecuencia de una reducción del aclaramiento de la prolactina

y de la inhibición de la señal de la LH a nivel de las células de Leydig. De esta forma se ha descrito un déficit de testosterona (TT < 10 nmol/L) del 44% en pacientes con insuficiencia renal terminal entre los 43 y 70 años, mientras que un 33% presentaba cifras de testosterona total entre 10 y 14 nmol/L, y en solo un 23% los valores de testosterona estaban por encima de los 14 nmol/L (53).

## **BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS**

### **RECOMENDADAS (\*lectura de interés y \*\*lectura fundamental)**

- \*\*1. 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. *J Androl.* 2009; 1-9.
2. Walker K. The Male Climacteric. *Postgrad Med J.* 1938;14:120-3.
3. Antolín RP. El futuro de la población española. *Mediterráneo económico.* 2009;16:345-58.
- \*\*4. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73(5):1016-25.
- \*5. Elmlinger MW, Dengler T, Weinstock C, Kuehnel W. Endocrine alterations in the aging male. *Clin-Chem Lab Med.* 2003;41(7):934-41.
6. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo Zaragoza A, Ferrandis Cortes C, Queipo Zaragoza JA, Gil Salom M, Chuan Nuez P. Changes in sexual hormones in a male population over 50 years of age. Frequency of low testosterone levels and risk factors. *Actas Urol Esp.* 2008; 32(6):603-10.
7. Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in aging men. I. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980 51:35-41.
8. Nieschlag E, Lammer U, Freischem CW, Langer K, Wickings EJ. Reproductive function in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 51:675-681.
- \*9. 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 healthymen. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:724-31
10. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, Mcwhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int. J.*

- Clin. Pract. 2008; 60:762–9
11. Liu C-C, Wu W-J, Lee Y-C, Wang C-J, Ke H-L, Li W-M, et al. The prevalence of and risk factors for androgen deficiency in aging taiwanese men. *Journal of Sexual Medicine*. 2009;6:936–46.
  - \*12. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, McKinlay JB. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004 89:5920–5926
  13. Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, Kupe- lian V, McKinlay JB. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92:196–202
  - \*\*14. Araujo ABA, Esche GRG, Kupelian VV, O'Donnell ABA, Travison TGT, Williams RER, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2007;92:4241–7.
  - \*\*15. Wu, F. C. W. F., Tajar, A. A., Beynon, J. M. J., Pye, S. R. S., Silman, A. J. A., Finn, J. D. J., et al. Identification of late-on sethypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010; 363: 123–135.
  16. Köhler TS, Kim J, Feia K, Bodie J, Johnson N, Makhlof A, Monga M. Prevalence of androgen- deficiency in men with erectile dysfunction. *Urology*. 2008;71:693-7.
  17. Martínez-Jabaloyas JM. Prevalence of co-morbi- dities in patients with erectile dysfunction. *Actas Urol Esp*. 2012 Jul 19.
  18. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragozá A, Pas- tor-Hernández F, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Testosterone levels in men with erectile dysfunc- tion. *BJU International*. 2006;97:1278–83.
  - \*19. Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F. Thedarkside of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl*, 2009;30:10.
  - \*20. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of tes- to- teronedeficiency: II. Type 2 diabetes and in- sulin resistance. *J Androl*, 2009;30:23.
  21. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Fra- jese G, Isidori A, et al. Leptin and androgens in- maleobesity: evidence for leptin contribution to reduce dandrogen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3673-80.
  22. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yia- lamas M, Elahi D, et al. Increasing insulin resis- tance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:2636-41
  23. Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay AT, Kau- fman J, Morgentaler A, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med*. 2010; 7(4pt2):1627–56.
  24. Rapado A, Hawkins F, Sobrinho L, Diaz Curiel M Galvao-Telles A, Arver S et al: Bone mineral density and androgen levels in elderly males. *Cal Tis Int* 1999; 65: 417-421.
  25. Vermeulen A, Goemaere S, Kaufman JM. Testos- terone, body composition and aging. *J Endocrinol Invest*, 1999; 22(5S): 110-116.
  26. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo Zaragoza A, Fe- rrandis Cortes C, Queipo Zaragoza JA, Gil Salom M, Chuan Nuez P. Relación entre los niveles de hormonas sexuales en varones por encima de los 50 años y composición corporal, calidad ósea y calidad de vida. *Actas Urol Esp*, 2011;35:515–22.
  27. Trabert B, Graubard BI, Nyante SJ, Rifai N, Bradwin G, Platz EA, et al. Relationship of sex steroid hormones with body size and with body composition measured by dual-energy X-ray ab- sorptiometry in US men. *Cancer Causes Control*, 2012;23:1881-91.
  28. Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwellingmen. The Tromso Study. *Eur J Epidemiol*, 2004; 19: 657 –663
  29. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyys- sonen K, Tuomainen TP, Salonen R, Rauramaa R, Salonen JT. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol*, 2003;149: 601 –608.
  - \*\*30. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M,B, Yopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occu- rrence of hypogonado tropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89:5462– 5468
  - \*31. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jo- nes TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: cor- relations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*, 2007; 30:911–917
  32. Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C, Souto CA. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. *BJU Int*, 2005; 96:867–870
  33. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, Macisaac RJ, Clarke S, et al. Low tes- tosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin En- docrinol Metab*, 2008; 93:1834–1840
  34. Corona G, Mannucci E, Petrone L, Ricca V, Bal- lercia G, Mansani R, al. Association of hypogo- nadism and type II diabetes in men attending an out patient erectile dysfunction clinic. *Int J Impot Res*, 2006; 18:190 –197.
  35. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differen- ces of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematicreview and meta-analysis. *JAMA*, 2006; 15;295(11):1288–99
  36. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumo- to AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM.

- Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91:1995–2010
37. Chandel A, Dhindsa S, Topiwala S, Chaudhuri A, Dandona P. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2008; 31:2013–2017.
  38. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinemia. *Clin Sci*, 2003; 104: 195–201
  39. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, et al. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in non diabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77:1610.
  40. Maggio M, Basaria S. Welcoming low testosterone as a cardiovascular risk factor. *Int J Impot Res*, 2009; 21:261
  41. Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J, Jorde R. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso Study. *Eur J Epidemiol*, 2004; 19: 657–663
  42. Wong SY, Chan DC, Hong A, Woo J. Prevalence of and risk factors for androgen deficiency in middle-aged men in Hong Kong. *Metabolism*. 2006; 55:1488-94
  43. Garcia-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, Perez-Marquez M, Gosalbez D, Peri L, et al. Hypertension, dyslipidemia and overweight are related to lower testosterone levels in a cohort of men undergoing prostate biopsy. *Int J Impot Res*, 2012;24:110-3.
  - \*44. Garcia JM, Li H, Mann D, Epner D, Hayes TG, Marcelli M, et al. Hypogonadism in male patients with cancer. *Cancer*, 2006;106:2583–91
  - \*45. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer*, 2004;100:851–8
  - \*\*46. Fleishman SB, Khan H, Homel P, Suhail MF, Strelbel-Amrhein R, Mohammad F, et al. Testosterone levels and quality of life in diverse male patients with cancers unrelated to androgens. *J. Clin. Oncol*, 2010; 29;28(34):5054–60.
  - \*47. Burney BO, Garcia JM. Hypogonadism in male cancer patients. *J Cachexia sarcopenia muscle*. 2012; 20;3(3):149–55.
  48. Crum-Cianflone NF, Bavaro M, Hale B, Amling C, Truett A, Brandt C, et al. Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. *AIDS Patient Care STDS*, 2007;21:9–19.
  49. Rietschel P, Corcoran C, Stanley T, Basgoz N, Klibanski A, Grinspoon S. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2000;31:1240–4.
  50. Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, Amling CL, Wallace MR. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV- infected men during the pre and post-HAART eras: Diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS Patient Care STDS* 2005;19:655–71.
  - \*51. Rochira V, Zirilli L, Orlando G, Santi D, Brigante G, Diazi C, et al. Premature decline of serum total testosterone in HIV-infected men in the HAART-Era. Ahuja SK, editor. *PLoS ONE*. 2011; 9;6(12):e28512.
  52. Moreno-Pérez O, Escoín C, Serna-Candel C, Portilla J, Boix V, Alfayate R, et al. The determination of total testosterone and free testosterone (RIA) are not applicable to the evaluation of gonadal function in HIV-infected males. *J Sex Med*, 2010; 7:2873–83
  - \*53. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P, Lindholm B, et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010;26:184–90.