

TREBALL DE RECERCA:

**Funció gonadal en pacients obesos abans i després
de cirurgia bariàtrica**

Autor: Izaskun Olaizola Iregui

Directora del treball: Susan Webb Youdale

Codirector/s del treball de recerca: Manel Puig Domingo / Anna Lucas Martín.

Convocatòria juny 2012

Departament de Medicina/Universitat Autònoma de Barcelona

SUSAN WEBB YOUDALE, Catedràtica del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “**Funció gonadal en pacients obesos abans i després de cirurgia bariàtrica**” ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada **Izaskun Olaizola Iregui**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de juny.

Badalona, a 14 de maig de dos mil dotze.

MANEL PUIG DOMINGO, Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, i Cap de Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

FA CONSTAR,

que el treball titulat “**Funció gonadal en pacients obesos abans i després de cirurgia bariàtrica**” ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada **Izaskun Olaizola Iregui**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de juny.

Barcelona, a 14 de maig de dos mil dotze.

ANNA LUCAS MARTÍN, Professora Associada del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap de Secció del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

FA CONSTAR,

que el treball titulat “**Funció gonadal en pacients obesos abans i després de cirurgia bariàtrica**” ha estat realitzat sota la meva direcció per la llicenciada **Izaskun Olaizola Iregui**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de juny.

Barcelona, a 14 de maig de dos mil dotze.

ÍNDICE:

- 1. Índice**
- 2. Tabla de abreviaturas**
- 3. Resumen**
- 4. Introducción**
 - a. Obesidad**
 - b. Hipogonadismo masculino**
 - c. Obesidad e hipogonadismo masculino**
 - d. Cirugía bariátrica e hipogonadismo masculino**
- 5. Material y métodos**
 - a. Pacientes**
 - b. Mediciones bioquímicas**
 - c. Mediciones hormonales**
 - d. Definición de conceptos**
 - e. Estadística**
- 6. Resultados**
- 7. Discusión**
- 8. Conclusiones**
- 9. Bibliografía**

TABLA DE ABREVIATURAS:

TT: testosterona total

TL: testosterona libre

E2: estradiol

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales

LH: hormona luteinizante

FSH: hormona foliculoestimulante

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

AMH: hormona anti-mülleriana

PRL: prolactina

IMC: índice de masa corporal

PPP: porcentaje de peso perdido

PSP: porcentaje de sobrepeso perdido

HDL: lipoproteínas de alta densidad

TG: triglicéridos

HbA1C: hemoglobina glicosilada

HTA: hipertensión arterial

FUNCIÓN GONADAL EN PACIENTES OBESOS ANTES Y DESPUÉS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA

RESUMEN:

El objetivo fue analizar los cambios del perfil gonadal en hombres obesos mórbidos tras pérdida de peso.

Estudio observacional en 33 hombres obesos mórbidos (edad $40,5 \pm 9,9$ años y IMC $50,3 \pm 6,1$ Kg/m²) sometidos a cirugía bariátrica. Se determinaron TT, TL, E2, SHBG, LH, FSH, AMH, Inhibina B y PRL antes y 12 meses después de cirugía.

La prevalencia de hipogonadismo basal (definido como TT < 300 ng/dL y TL < 65 ng/dL) era 78,8% y 51,5%, respectivamente. Los pacientes hipogonadales eran mayores y presentaban concentraciones de Inhibina B y AMH significativamente inferiores que los normogonadales. El IMC correlacionó negativamente con TT, LH y SHBG. El análisis de regresión mostró asociación significativa e independiente del hipogonadismo basal con edad (OR=1,2, p=0,01), IMC (OR=1,3, p=0,03) y AMH (OR=0,4, p=0,03).

Un año tras cirugía, el PPP era de $18,8 \pm 5,2\%$, y se observó incremento de concentraciones de TT, TL, SHBG y FSH y disminución de E2 y PRL. La prevalencia de hipogonadismo persistente tras cirugía era 6% (TT baja) y 15% (TL baja). El PPP se asociaba significativamente con porcentajes de cambio de SHBG ($r=-0,4$, p=0,04), inhibina B ($r=-0,4$, p=0,03) y AMH ($r=-0,4$, p=0,01). La edad y PPP eran los únicos parámetros asociados significativa e independientemente al porcentaje de cambio de TT.

Concluimos que el hipogonadismo asociado a obesidad es un estado muy prevalente en hombres con obesidad mórbida y se revierte en la mayoría de casos con pérdida de peso sostenida conseguida mediante cirugía.

INTRODUCCIÓN

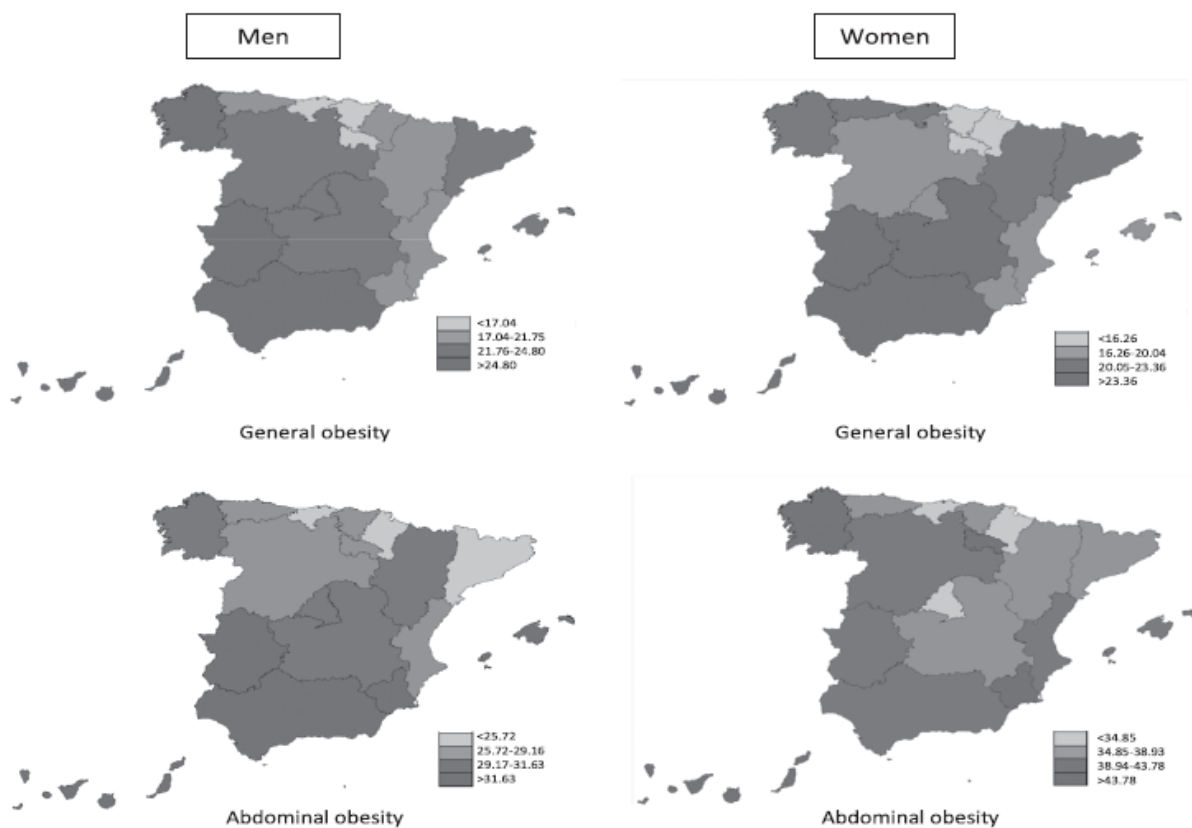
1. Obesidad

La obesidad es el exceso de peso a expensas del tejido adiposo, y constituye un problema de salud pública dado que su incidencia está aumentando rápidamente en los países occidentales. Se asocia a muchas comorbilidades específicas y crónicas como la diabetes (1) y la disfunción renal (2). El método más utilizado para definir la obesidad es el IMC o índice de Quetelet. En adultos, el IMC se define como la relación del peso corporal expresado en kilogramos dividida por el cuadrado de la talla (m^2). La Organización Mundial de la Salud y las sociedades científicas consideran que existe sobrepeso grado 1 cuando el IMC es de 25-26,9 Kg/m^2 , y grado 2 cuando es de 27-29,9 Kg/m^2 , se considera obesidad grado 1 cuando el IMC es de entre 30-34,9 Kg/m^2 , grado 2 cuando el IMC es de entre 35-39,9 Kg/m^2 , grado 3 o mórbida cuando el IMC es de 40-49,9 Kg/m^2 , y grado 4 o extrema cuando es > 50 Kg/m^2 . El IMC es de fácil obtención, tiene una buena correlación con el porcentaje de grasa corporal estimado por métodos directos y es más exacto que la medida aislada del peso en la estimación de la grasa corporal. Sin embargo, su fiabilidad para la estimación de la grasa corporal disminuye en sujetos con niveles elevados o disminuidos de masa magra. A pesar de presentar estas limitaciones, el IMC actualmente es el método antropométrico de referencia para el diagnóstico y clasificación de la obesidad.

Los estudios epidemiológicos de los que disponemos, demuestran un aumento progresivo de la prevalencia en los últimos años en la mayor parte de los países del mundo, con un consiguiente aumento de la morbimortalidad asociada a ella. Recientemente, se ha publicado el estudio ENRICA (3), que mide la prevalencia de obesidad general y abdominal en la población adulta española. Es un estudio transversal realizado de Junio del 2008 a Octubre del 2010 en 12.883 individuos mayores de 18 años. En este estudio se ha establecido que la prevalencia de sobrepeso es de 39,4% (46,4% en hombres y 32,5% en mujeres) y de obesidad es de 22,9% (24,4% en hombres y 21,4% en mujeres). La

frecuencia de sobrepeso y de obesidad aumentaba con la edad, y en la población menor de 65 años, era mayor en los hombres, invirtiéndose la relación en la población mayor de 65 años. La prevalencia de obesidad mórbida era de 1,2% (0,6% en los hombres y 1,8% en las mujeres). Así mismo, la prevalencia de obesidad abdominal (establecido como perímetro de la cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres) era de 35,5% (31,7% en los hombres y 39,2% en las mujeres). La prevalencia de obesidad se asociaba a un nivel educacional inferior. Por otro lado, se observaron diferencias regionales importantes en la prevalencia de obesidad, siendo más elevada en las islas canarias y en el sur de la península.

Figura 1: Variación regional en la prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal ajustada por edad. 2009-2010. (3)



La prevalencia de obesidad ha aumentado de manera considerable en España en los últimos años. En el estudio DORICA (4) realizado entre 1990 y 2000 se estimó una prevalencia de obesidad en población adulta española de 15,5%, con una prevalencia más

elevada en las mujeres de 17,5% que en los hombres, de 13,2%). Estamos ante una prevalencia de obesidad muy alta, y aunque sea menor a la prevalencia en EEUU de América donde en 2008 se estimó una prevalencia de obesidad del 34%, se asemeja a la prevalencia estimada en Inglaterra de 23% en 2009 y en Finlandia, donde en el año 2000 el 21% de los hombres y el 24% de las mujeres eran obesos, e incluso es superior a países como Portugal donde en 2003-2005 se estimó que el 14% de la población era obesa.

Este aumento de la prevalencia de obesidad se ha asociado a un cambio de estilo de vida, con disminución de la actividad física y menor adherencia a la dieta mediterránea, así como en los últimos años se ha empezado a hablar de otros factores que pudieran tener importancia como la microbiota intestinal y cambios epigenéticos. El futuro que nos depara en vista de la tendencia que se ha observado en los últimos años es desolador, dado que la prevalencia de la obesidad infantil está aumentando de manera alarmante, y teniendo en cuenta las comorbilidades asociadas a la obesidad tanto las clásicas como las descubiertas en los años más recientes, esto supone un aumento de la morbimortalidad muy considerable. Hoy por hoy, la cirugía bariátrica es el tratamiento que mejores resultados ofrece en cuanto a pérdida ponderal y reversión de comorbilidades a medio y largo plazo, y en los últimos años, diferentes estudios han destacado la resolución de la diabetes o por ejemplo la mejoría de la función renal y otras comorbilidades asociadas (5-8).

2. HIPOGONADISMO MASCULINO

Se define el hipogonadismo en hombres como un síndrome clínico consecuente a la incapacidad del testículo para producir niveles fisiológicos de testosterona (déficit de andrógenos) y un número normal de espermatozoides debido a la afectación de uno o varios niveles del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Los andrógenos participan en la diferenciación sexual durante el desarrollo embrionario, en el desarrollo sexual en la pubertad, en el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios y en la función reproductora durante

toda la edad fértil. Su ausencia ocasionará una sintomatología que dependerá del momento de la vida en la que se presente.

Se clasifica el hipogonadismo como primario o hipergonadotropo cuando existe una disfunción testicular con funcionamiento correcto hipotálamo-hipofisario. En este caso obtendremos unas concentraciones de testosterona disminuidas, deterioro de la espermatogénesis y aumento de concentraciones de gonadotropinas (LH y FSH). Por otro lado, el hipogonadismo será secundario o hipogonadotropo cuando la alteración está a nivel hipotálamo-hipofisario, donde las concentraciones de testosterona estarán disminuidas con concentración de gonadotropinas disminuidas o inapropiadamente normales.

En los adultos, la clínica que nos guiará a sospechar esta patología será la disminución de la libido e impotencia en estadios precoces, y en el trastorno de larga evolución podremos observar caída del vello corporal, disminución del ritmo de afeitado, disminución de consistencia testicular, oligo/azoospermia, ginecomastia, alteraciones de la composición corporal con pérdida de la masa muscular, aumento de la masa grasa y disminución de la densidad mineral ósea, dificultad de concentración, disminución de la sensación de bienestar, sofocos y sudoración.

El 60% de la testosterona plasmática circula unida a la SHBG (proteína sintetizada sobretudo en el hígado), el 38% unida a albúmina y el 2% de la testosterona total conforma la testosterona libre. La testosterona libre y la unida a la albúmina representan la testosterona biodisponible.

La obesidad y otras comorbilidades como la diabetes y la edad han mostrado una asociación importante con el hipogonadismo en los hombres adultos (1, 5, 34-36, 39).

3. OBESIDAD E HIPOGONADISMO MASCULINO

La mayoría de los estudios que han investigado las concentraciones de testosterona tanto total como la libre en los obesos han mostrado concentraciones bajas (9-12, 37). Las concentraciones de SHBG también están disminuidas en los obesos (13-15), y se cree que

el efecto de la hiperinsulinemia sobre la función hepática que presentan estos individuos es el mayor determinante (9-11, 33). Esta disminución de las concentraciones de SHBG afectaría la vida media de la testosterona, siendo en parte junto a otras, causa de la reducción de testosterona. Por otro lado, la disminución de la SHBG en la obesidad leve o moderada podría compensar la disminución de testosterona aumentando la testosterona libre, pero en la obesidad mórbida esta disminución de SHBG no sería suficiente para compensar.

Si la disminución de la testosterona en estos obesos podría afectar la espermatogénesis no queda claro y es tema de debate. Varios estudios han asociado el aumento del IMC con la alteración del volumen testicular, parámetros de semen e infertilidad, pero hay otros estudios que no han obtenido dichos resultados, siendo por lo tanto observaciones contradictorias (45, 46).

La inhibina B y la AMH son hormonas que reflejan la función de la célula de Sertoli y tienen un efecto inhibitorio sobre la síntesis de FSH, pero no han sido muy estudiadas en los obesos. De todas maneras, se ha observado que los niveles de Inhibina B en los obesos son inferiores a los hombres con normopeso (16). Se cree que esta reducción en las concentraciones de Inhibina B refleja supresión de la proliferación de la célula de Sertoli durante la pubertad por presentar FSH suprimida, y se ha demostrado que tras la pérdida ponderal estas concentraciones no aumentan en algunos obesos a pesar del aumento de las concentraciones de testosterona (20). Esto implica que el impacto negativo que tiene la obesidad durante la pubertad sobre la proliferación de la célula de Sertoli puede comprometer la función reproductora en el adulto.

Las concentraciones de gonadotropinas en los obesos presentan resultados dispares en los diferentes estudios, pero la mayoría de los estudios presentan concentraciones inapropiadamente normales (14, 20, 38, 46), sugiriendo una situación de hipogonadismo hipogonadotrofo. Se ha postulado que en el hipogonadismo asociado a la obesidad en los varones estaría asociado a una inhibición central de secreción de gonadotropinas.

Las concentraciones de estradiol en los obesos están aumentadas (12-15,17-19, 46). Por un lado, presentan gran cantidad de tejido adiposo donde se produce la conversión de la testosterona en estradiol, y por otro lado a causa de la disminución de SHBG, hay mayor disponibilidad de testosterona para su conversión a estradiol. De esta manera, en los obesos encontraremos una ratio testosterona/estradiol disminuida, que se ha asociado a infertilidad en los humanos. Se ha sugerido además, que los niveles elevados de estradiol presentes en los obesos, pueden actuar a nivel hipofisario afectando la pulsatilidad de LH y su bioactividad, sin influenciar las concentraciones de LH plasmáticas (21). De todas maneras, no todos los estudios muestran una disminución de estradiol tras la pérdida ponderal con cirugía bariátrica (13, 22). Por otro lado, se cree que las concentraciones elevadas de estradiol también podrían afectar la secreción de GnRH, LH y FSH (22-24). Las neuronas KISS1 presentes en el núcleo arcuato presentan receptores de estrógenos y andrógenos (25), y se ha demostrado que estas neuronas son el estímulo activador más potente del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Estas neuronas KISS1 estimulan directamente las neuronas secretoras de GnRH, pero además inhiben las neuronas NPY que a su vez producen un efecto inhibitorio sobre las neuronas secretoras de GnRH. Por lo tanto, mediante la estimulación de las neuronas KISS1, se estimula la secreción de GnRH, mediante la suma de dos vías (46).

Se ha observado una correlación inversa de las concentraciones de leptina y testosterona (46). La leptina puede producir un efecto inhibitorio directo sobre la producción de testosterona en las células de Leydig donde se ha observado que existen receptores celulares (33). Por otro lado, la leptina actúa sobre sus receptores en las neuronas KISS1 presentes en el núcleo arcuato, que a su vez estimulan la secreción de GnRH. Se ha hipotetizado que los obesos con problemas de fertilidad presentarían una resistencia a la leptina a este nivel, reduciendo la expresión de kisspeptinas y consecuentemente reducción de la secreción de GnRH, resultando en un hipogonadismo hipogonadotrofo (46).

La insulina estimula la secreción de GnRH y de LH. Los obesos presentan una resistencia a la insulina, y a nivel central la función del transportador de insulina al fluido

cerebroespinal está disminuida en estos individuos. Esta concentración disminuida de insulina a nivel central podría explicar una disminución de la estimulación de GnRH (38).

Se conoce que la obesidad es un estado proinflamatorio, y la inflamación hipotalámica se ha asociado a una disminución de la secreción de GnRH y LH (26, 38).

Por otro lado, se ha observado que los pacientes con diabetes (OR = 2,09), hipertensión arterial (OR = 1,84), e hiperlipidemias (OR = 1,47) presentan mayor riesgo de hipogonadismo (27). En el estudio HIM (9) se ha observado una prevalencia aumentada de hipogonadismo en los pacientes diabéticos estratificado por peso, así, la prevalencia de hipogonadismo en diabéticos normopesos, con sobrepeso y obesos es de 44%, 44% y 50% respectivamente mientras que en los no diabéticos es de 26%, 29% y 40%, respectivamente.

3. CIRUGÍA BARIÁTRICA E HIPOGONADISMO MASCULINO

No disponemos de muchos estudios que valoren el cambio de la función gonadal tras la pérdida ponderal que se observa con la cirugía bariátrica, y sobre todo en los hombres, dado que es superior el número de mujeres que se intervienen de cirugía bariátrica. Además, los estudios de los que disponemos tienen una muestra pequeña y el seguimiento es corto, y las técnicas quirúrgicas utilizadas en cada estudio son diferentes.

En todos los estudios se observó una elevación de las concentraciones de testosterona total tras la cirugía bariátrica. Aquellos estudios que han analizado la testosterona libre también observan una elevación de sus concentraciones, aunque en uno de ellos esta elevación no es significativa. En 3 estudios se observa una disminución significativa de las concentraciones de estradiol, y en otras 2 no llega a la significación estadística. Se miden las concentraciones de SHBG en 3 estudios, donde se objetiva una elevación de sus concentraciones, aunque de manera no significativa en una de ellas. Por otro lado, los resultados respecto a los cambios en las concentraciones de gonadotropinas son más dispares.

Tabla 1. Cambios en el perfil hipófiso-gonadal tras la cirugía bariátrica (Adaptado de Rao et al. 38)

	n	TT	TL	SHBG	E2	LH	FSH
Cambios basales:obesos vs no obesos		↓	↓	↓	↑	↓	↓
Cambios tras cirugía bariátrica							
Hammoud et al. 2009 (17)	22	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Bastounis et al. 1998 (18)	20	↑	↑(ns)	↑	↓	↑(ns)	↑(ns)
Alagna et al. 2006 (19)	19	↑			↓	↑	↑(ns)
Globerman et al. 2005 (20)	16	↑	↑			↑(ns)	↓(ns)
Omana et al. 2009 (28)	7	↑	↑	↑(ns)	↓(ns)	↔	↓(ns)
Reis et al. 2010 (13)	10	↑	↑		↓(ns)	↓(ns)	↓
Woodard et al. 2009 (29)	58	↑					

Hay diferentes factores que jugarían un papel en la fisiopatología de la mejoría del hipogonadismo tras la pérdida ponderal mediante cirugía bariátrica. Por un lado, con la disminución del tejido graso, disminuiría la conversión de testosterona a estradiol, aumentando las concentraciones de testosterona. Además, la disminución de estradiol disminuiría el feedback negativo sobre la secreción de LH, mejorando así la secreción testicular de testosterona. Por otro lado, con la pérdida ponderal se consigue una mejoría de la resistencia a la insulina, una mejoría de la resistencia a la leptina con una disminución de sus concentraciones y una mejoría del estado proinflamatorio que representa la obesidad, factores todos ellos que podrían mejorar la estimulación de la secreción de GnRH (38, 46). Por otro lado, se ha postulado que factores como el aumento de la temperatura testicular en los obesos que se revierte tras la pérdida ponderal y la reversión del síndrome apneas obstructivas del sueño que se han asociado a hipogonadismo también jugarían un papel en la mejoría de las concentraciones de testosterona tras la cirugía bariátrica.

El objetivo principal del estudio es analizar si existe mejoría en el perfil hormonal androgénico en los hombres obesos mórbidos tras la pérdida de peso sustancial conseguida con cirugía bariátrica. Los objetivos secundarios son determinar la prevalencia de hipogonadismo en los hombres obesos sometidos a cirugía bariátrica en nuestro centro, y averiguar la relación de la testosterona con la edad, gonadotropinas y función de las células de Sertoli (AMH e Inhibina B).

MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Se incluyeron en el estudio 33 hombres con obesidad mórbida intervenidos de cirugía bariátrica (25 Bypass gástrico Roux-en-Y y 7 gastrectomías tubulares). A todos los pacientes se les realizó una historia médica estandarizada siguiendo el protocolo institucional para la cirugía bariátrica. El IMC se calculó como peso en kilogramos dividido por talla en metros al cuadrado. El perímetro de cintura se midió sobre ambas crestas ilíacas. Se recogieron datos demográficos y clínicos antes y a los 12 meses de la cirugía en todos los sujetos, incluyendo edad, historia de diabetes e hipertensión. El PPP se calculó como el porcentaje del cociente entre la diferencia del peso inicial y a los 12 meses y el peso inicial.

Fueron excluidos aquellos pacientes con alteraciones endocrinas que afecten la función sexual como la hiperprolactinemia, enfermedad testicular primaria, así como la alteración de la función tiroidea. Ninguno de los pacientes recibía tratamiento androgénico sustitutivo en el momento del estudio. La diabetes y el síndrome metabólico fueron definidos según los criterios ATP (30).

2. MEDICIONES BIOQUÍMICAS:

Las muestras de sangre se obtuvieron por venopunción entre las 0700 y 0800 horas tras ayuno nocturno. La glucosa plasmática, el colesterol total, HDL-colesterol y TG se midieron mediante bioquímica clínica rutinaria inmediatamente tras su extracción. El colesterol no-HDL fue calculado como la diferencia entre el colesterol total y HDL-colesterol. HbA1c se midió en muestras sanguíneas con EDTA mediante HPLC utilizando el analizador automático Adams Menarini HI-AUTO A1c 8160 fabricado por Arkray (Kyoto, Japón) con un coeficiente de variación inter-ensayo de 1,8 y 1,5% en niveles de HbA1c de 4,8 y 9,0% respectivamente (rango de referencia: 4–5,8%). Las muestras de suero para el resto de las

mediciones bioquímicas fueron inmediatamente congeladas y almacenadas a -80°C hasta ser analizadas, y fueron analizadas conjuntamente bajo las mismas condiciones analíticas.

3. MEDICIONES HORMONALES:

Los niveles inmunoreactivos de insulina fueron determinados utilizando inmunoensayo electroquimioluminescente automatizado (Modular E, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemania). La sensibilidad analítica era 0,2 mUI/l. El coeficiente de variación inter-ensayo era < 2,8%. La resistencia insulínica se determinó utilizando el modelo hemostático de insulino-resistencia (HOMA-IR) y se calculó utilizando la glucosa en ayunas e insulina mediante la siguiente fórmula: índice HOMA-IR= insulina en ayunas (mUI/L) x glucosa en ayunas (mmol/L)/ 22,5. Las concentraciones séricas de TT se midieron mediante inmunoensayo electroquimioluminescente automatizado (Modular E, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemania); la sensibilidad funcional era de 12 ng/dL; el coeficiente de variación intra-ensayo e inter-ensayo era <2,7 y <5,6%. Las concentraciones de SHBG séricas se determinaron mediante inmunoensayo electroquimioluminescente automatizado (Modular E, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemania); la sensibilidad analítica era de 0,35 nmol/L; el coeficiente de variación inter-ensayo era <4,0%; el rango de referencia para los hombres era 14,5-48,4 nmol/L. La TL se calculó mediante la fórmula de Vermeulen (31). El rango de referencia era 65-178,5 pg/mL. Las concentraciones séricas de E2 se midieron mediante inmunoensayo electroquimioluminescente automatizado (Modular E, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemania); la sensibilidad funcional era 12 pg/mL; el coeficiente de variación inter-ensayo era <6,2%; el rango de referencia para los hombres era: 7,6-45,6 pg/mL. Las concentraciones séricas de LH se midieron mediante inmunoensayo electroquimioluminescente automatizado (Modular E, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemania); la sensibilidad analítica era 0,10 mIU/mL; el coeficiente de variación inter-ensayo era <2,2%; el rango de referencia para los hombres era: 1,7-8,6 mIU/mL. Las concentraciones séricas de FSH se midieron mediante inmunoensayo

electroquimioluminescente automatizado (Modular E, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Alemania); la sensibilidad analítica era 0,10 mIU/mL; el coeficiente de variación inter-ensayo era <5,3%; el rango de referencia para los hombres era: 1.5-12.4 mUI/mL. Las concentraciones séricas de PRL se midieron mediante inmunoensayo electroquimioluminescente automatizado (Modular E, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania); la sensibilidad analítica era 0,5 ng/mL; el coeficiente de variación inter-ensayo era <5,5%; el rango de referencia para los hombres era: 4,1-18,4 ng/mL. La AMH se midió mediante ELISA (AMH Gen II, Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, EEUU). La sensibilidad del ensayo era 0,16 ng/mL. El coeficiente de variación intra-ensayo e inter-ensayo era <5,4% y <5,6%, respectivamente. El rango de referencia para los hombres era: 1,3-14 ng/mL. La Inhibina B se midió mediante ELISA (Inhibin B Gen II, Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, EEUU). La sensibilidad del ensayo era 4,8 pg/mL. El coeficiente de variación intra-ensayo e inter-ensayo era <3,8 y <5,6 %. El rango de referencia era: 25-325 pg/mL.

4. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS:

Se definió hipogonadismo en diferentes valores de corte de TT: Hipogonadismo moderado cuando la TT era inferior a 300 ng/dL e hipogonadismo grave cuando la TT era inferior a 200 ng/dL. Además, se utilizó un criterio de TL calculado, considerando hipogonadismo aquellos valores inferiores a 65 pg/mL.

5. ESTADÍSTICA:

La estadística descriptiva se representa como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil). La desviación de la normalidad se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. La diferencia entre basal y grupos fue analizado mediante la prueba t de Student para datos apareados o la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Las variables categóricas fueron analizadas mediante la prueba de chi-cuadrado. Las asociaciones entre variables se estimaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Se realizó un

análisis de regresión lineal con el cambio de testosterona tras la cirugía como variable dependiente, utilizando aquellas variables que mostraron una asociación significativa en el análisis univariado. Así mismo, se realizó un modelo de regresión logística para la identificación de los factores que influyen en el hipogonadismo como la variable ficticia.

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 12.0 para Windows. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La edad media de los sujetos incluidos en el estudio era $40,5 \pm 9,9$ años y el IMC prequirúrgico medio era $50,3 \pm 6,1$ Kg/m². Previo a la cirugía, 5 pacientes presentaban diabetes y 13 hipertensión. Las características antropométricas y hormonales se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas y analíticas basales de los pacientes incluidos.

N	33
Cirugía bariátrica malabsortiva / gastrectomía tubular, n (%)	26/7 (78,8 /21,2)
Edad, años	$40,5 \pm 9,9$
Peso, kg	$157,9 \pm 23,5$
IMC, kg/m ²	$50,3 \pm 6,1$
HTA, n (%)	13 (39,4)
Diabetes, n (%)	5 (15,2)
Enfermedad cardiovascular, n (%)	4 (12,1)
Glucosa, mmol/l	$5,9 \pm 2,1$
HbA1C (%)	$5,8 \pm 1,6$
Insulina, mU/L	$21,4 \pm 10,3$
Colesterol Total, mmol/l	$4,7 \pm 1,01$
HDL-colesterol, mmol/l	$0,84 \pm 0,21$
TG, mmol/l	$1,6 \pm 0,6$

Hipogonadismo basal

La prevalencia de hipogonadismo moderado basal definido como TT < 300 ng/dL era de 78,8% (26/33 pacientes). Estos pacientes presentaban un IMC significativamente más elevado ($51,5 \pm 5,9$ vs. $45,8 \pm 4,6$ kg/m², p=0,02) que los pacientes sin hipogonadismo basal. Así mismo, estos 26 sujetos presentaban concentraciones de PRL significativamente

más bajos ($7,9 \pm 3,6$ vs. $20,4 \pm 4,6$ ng/ml, $p=0,007$). Los pacientes hipogonadales no presentaron ninguna otra diferencia basal en cuanto a edad ni ninguna de las otras hormonas analizadas (gonadotropinas, E2, SHBG, inhibina B y AMH).

Entre los 26 pacientes con TT baja, en 10 las TT era <200 ng/dl y en esos 10 pacientes la TL era < 65 pg/mL en todos. En 6 pacientes en los que la TT era <300 pero >200 ng/dl, la TL era baja, y en un paciente la TL era baja y la TT era > 300 ng/dl.

Por lo tanto, la prevalencia basal de hipogonadismo definido como TL < 65 pg/mL fue de 51,5% (17/33). Estos 17 pacientes eran mayores que aquellos con TL normal ($45,4 \pm 8,3$ vs. $35,2 \pm 9$ años, $p=0,003$). Además, las concentraciones de inhibina B ($92,2 \pm 47,4$ vs. $139,4 \pm 58,4$ pg/ml, $p=0,02$) y la AMH ($2,9 \pm 1,9$ vs. $5,7 \pm 4,2$ ng/ml, $p=0,001$) eran significativamente inferiores en este grupo en comparación a los pacientes con TL normal. Las concentraciones séricas medias de LH y FSH presentaron valores inapropiadamente normales de $4,8 \pm 3,6$ mIU/mL y $6,4 \pm 9$ mIU/mL, respectivamente en este grupo. En los 17 pacientes con TL <65 pg/mL, solamente en 1 se objetivaron concentraciones séricas de FSH incrementadas y en 3 concentraciones séricas de LH incrementadas, indicando una apropiada respuesta de las gonadotropinas ante las concentraciones de testosterona disminuidas. Por otro lado, solamente 1 paciente presentó concentraciones basales de Inhibina B y AMH por debajo del rango de referencia (25 pg/mL y 1,3 ng/mL, respectivamente) y otro paciente presentó concentraciones basales de AMH por debajo del rango de referencia con concentraciones de Inhibina B normales.

Considerando a los pacientes diabéticos como grupo, se encontraron algunas diferencias basales como SHBG más elevado ($31,1 \pm 19,9$ vs. $15,7 \pm 8,3$ nmol/L, $p=0,03$) y TL inferior ($43,7 \pm 15$ vs. $70,7 \pm 23,3$ pg/mL, $p=0,009$) que en los pacientes obesos no diabéticos. La edad, el IMC y el resto de los parámetros hormonales estudiados eran similares en diabéticos y no diabéticos.

Tabla 3

Correlaciones univariadas (Coeficiente de correlación de Spearman) entre edad, IMC y parámetros hormonales analizados en el total del grupo de hombres obesos sometidos a cirugía bariátrica. *p<0,05, **p<0,001.

	IMC	AMH	Inhibina B	SHBG	TT	FT	Estradiol	LH	FSH	PRL	Edad
IMC	-	0,06	-0,1	-0,4*	-0,5*	-0,2	0,4*	-0,4*	-0,3	-0,2	-0,1
AMH	-	-	0,8 **	-0,4	0,4*	0,6 **	0,2	-0,3	-0,3	0,03	-0,4*
Inh B	-	-	-	0,01	0,3	0,4*	0,02	-0,3*	-0,4*	-0,01	-0,1
SHBG -	-	-	-	-	0,5*	-0,07	-0,3	0,4*	0,2	0,3	0,2
TT	-	-	-	-	-	0,7**	-0,1	0,4*	0,1	0,3	-0,3*
TL	-	-	-	-	-	-	0,08	0,2	0,04	0,1	-0,6*
E2	-	-	-	-	-	-	-	-0,1	-0,3	-0,09	-0,3
LH	-	-	-	-	-	-	-	-	0,7**	0,6*	-0,02
FSH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	0,003
PRL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,03

En la Tabla 3 se muestran las correlaciones univariadas basales entre parámetros hormonales y la edad. El IMC correlacionó con las hormonas gonadales y la LH, así como con SHBG. La edad correlacionó con AMH y la TT y TL. La Tabla 4 muestra el análisis de los factores predictores de hipogonadismo (definida como TL <65 pg/mL) en los individuos estudiados antes de la cirugía mediante análisis de regresión de pasos sucesivos. El hipogonadismo basal en los hombres obesos se asociaba de manera significativa e independiente a la edad (OR=1,2, p=0,01), el IMC basal (OR=1,3, p=0,03) y las concentraciones de AMH (OR=0,4, p=0,03) ajustadas por el resto de las hormonas analizadas (E2, SHBG, LH, FSH e Inhibina B).

Tabla 4. Análisis de regresión logística multivariante para el estudio de factores predictores de hipogonadismo basal (definido por TL < 65pg/ml) en hombres obesos.

	Odds Ratio (IC 95%)	<i>p</i>
Hipogonadismo basal		
Edad	1,2 (1,403-1,415)	0,01
IMC basal	1,3 (1,031-1,674)	0,03
AMH	0,4 (0,205-0,903)	0,03

La regresión logística múltiple se realizó utilizando el hipogonadismo (definido como testosterona <65 pg/mL) como variable dependiente, y la edad, IMC basal, hormonas gonadales basales (E2, SHBG, LH, FSH, inhibina B y AMH) como variables independientes. Los datos están expresados como Odds Ratio (intervalo de confianza de 95%).

Reversión del hipogonadismo tras 12 meses de pérdida ponderal conseguida mediante cirugía bariátrica

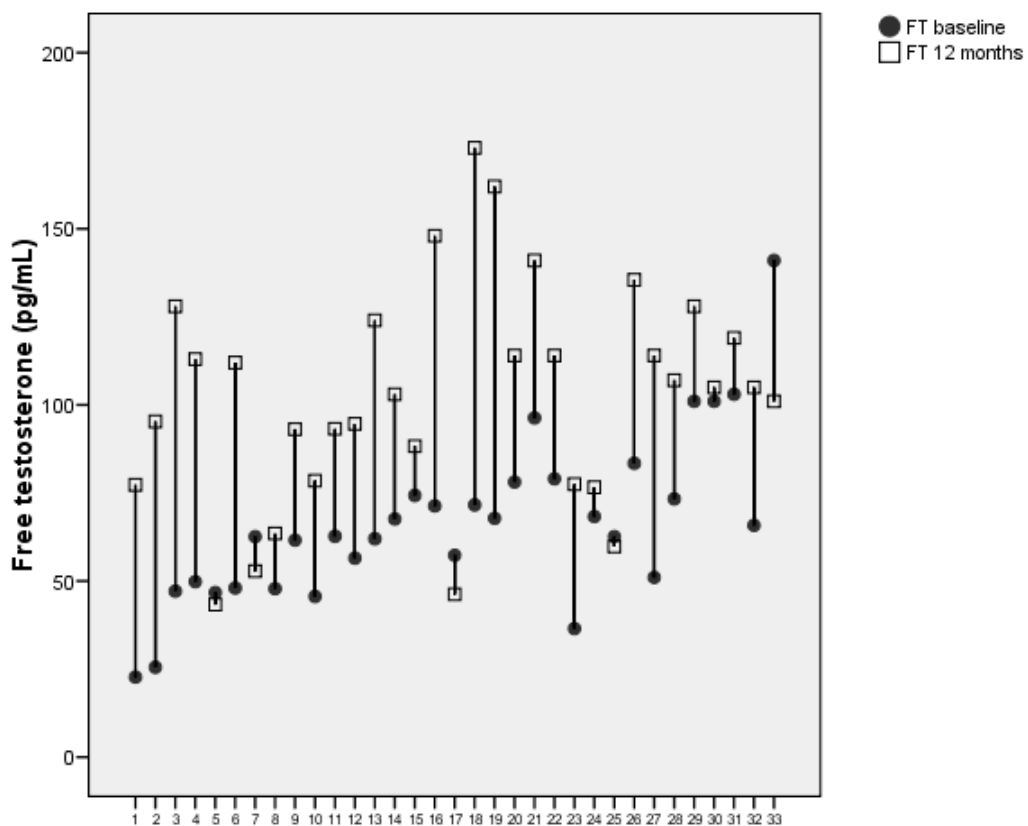
La media de PSP y de PPP era $67,8 \pm 14,2$ y $18,8 \pm 5,2\%$, respectivamente, que correspondía a una pérdida ponderal media de $59,1 \pm 17,3$ kg. El PSP y PPP eran similares entre las dos técnicas quirúrgicas utilizadas (by pass vs. gastrectomía tubular).

Tabla 5. Perfil gonadal, marcadores inflamatorios y concentraciones de leptina en 33 hombres obesos mórbidos antes y después de la pérdida ponderal inducida por cirugía bariátrica (expresado en medias \pm DE).

Variable	Prequirúrgica	1 año postquirúrgica	<i>p</i>	% de variación
IMC (Kg/m ²)	$50,3 \pm 6,1$	$31,5 \pm 4,7$	<0,001	$18,8 \pm 5,2$
TT (300-836 ng/dl)	$248,1 \pm 91,4$	$545,8 \pm 165,5$	<0,001	$141 \pm 97,9$
TL (65-178,5 pg/ml)	$66,3 \pm 23,8$	$102,6 \pm 31,3$	<0,001	$51(-28 - 273,7)$
SHBG (14,5-48,4 nmol/L)	$18,3 \pm 11,8$	$42,7 \pm 18,1$	<0,001	$164,2 \pm 97,5$
E2 (7,6-42,6 pg/ml)	$42,3 \pm 9,9$	$35,8 \pm 7,6$	<0,001	$-17(-39 - 43,8)$
FSH (1,5-12,4 mUI/ml)	$3,2(2,4-6,0)$	$5,3(3,2-7,9)$	<0,001	$34,8(-23 - 188)$
LH (1,7-8,6 mUI/ml)	$4,9 \pm 2,9$	$5,1 \pm 3,2$	0,8	$-5(-53 - 308)$
PRL (<20 ng/ml)	$8(5,8-11,5)$	$5,4(3,9-8,0)$	0,01	$-28(-92 - 220)$
Inhibina B (25-325 pg/ml)	$115,1 \pm 57,4$	$125,8 \pm 59,3$	0,07	$3,1(-26,8 - 112,9)$
AMH (1,3-14,8 ng/ml)	$4,3 \pm 3,5$	$4,3 \pm 3,4$	0,8	$10,2(-74,5 - 24,7)$

Se observó un aumento significativo de las concentraciones séricas de TT y TL, SHBG y FSH, y una disminución significativa de las concentraciones de E2 y PRL tras los 12 meses de pérdida ponderal inducida por la cirugía bariátrica en la mayoría de los pacientes (94%) (Datos disponibles en la Tabla 5). Las concentraciones de LH mostraron un aumento no significativo. En la Figura 2 están representados los cambios individuales en las concentraciones de TL en los 33 pacientes estudiados.

Figura 2. Concentraciones de TL basales y 12 meses post-cirugía bariátrica.



Por lo tanto, la persistencia de hipogonadismo un año tras la cirugía definido por la TT < 300 ng/dL era de 6% (2/33 pacientes) y del 15% (5/33) definido por la TL < 65 ng/dl. En estos pacientes con persistencia de TL disminuida al año de la cirugía, la Inhibina B ($63,9 \pm 33,7$ vs. $124,1 \pm 56,3$ pg/ml, $p=0,03$) y AMH ($1,7 \pm 1,3$ vs. $4,7 \pm 3,6$ ng/mL, $p=0,008$) no incrementaba. Considerando la Inhibina B y AMH de manera individual, el único paciente con valor absoluto de Inhibina B basal y AMH bajos no mostró normalización de estos

parámetros tras la cirugía, mientras que el único paciente con AMH basal bajo, recuperó tras 12 meses de la cirugía. No se encontraron diferencias basales significativas en cuanto a edad, IMC y el resto de las hormonas, entre el grupo que recuperó el hipogonadismo y el que no.

Ninguno de los individuos con función gonadal normal previa a la cirugía presentaba hipogonadismo al año de la cirugía.

Los pacientes diabéticos presentaron un PPP y cambios de las hormonas estudiadas similares. Además, los resultados analizando las dos técnicas quirúrgicas por separado eran similares.

La edad se asoció de manera significativa a la AMH ($r=-0,4$, $p=0,03$) y las concentraciones séricas de TL ($r=-0,4$, $p=0,01$) tras pérdida ponderal, indicando que los pacientes más jóvenes se recuperaban mejor del estado hipogonadal prequirúrgico.

El PPP se asoció significativa y negativamente a los porcentajes de cambio en las concentraciones de SHBG ($r=-0,4$, $p=0,04$), Inhibina B ($r=-0,4$, $p=0,03$) y AMH ($r=-0,4$, $p=0,01$), pero no a los cambios en TT ni TL.

La correlación positiva observada entre la TL y la AMH basal, persistió a los 12 meses de la cirugía bariátrica ($r= 0,4$, $p=0,02$). Así mismo, la correlación negativa de Inhibina B con LH y con FSH persistió significativa tras los 12 meses postcirugía bariátrica ($r=-0,4$; $p=0,03$ y $r=-0,7$; $p < 0,001$, respectivamente).

Análisis de regresión múltiple

Por otro lado, al realizar un análisis de regresión lineal, la edad y el PPP eran las únicas variables independientes asociadas significativamente con el porcentaje de cambio de TT, tras ajustar por IMC basal, y el porcentaje de cambio en las hormonas gonadales (E2, SHBG, LH, FSH, inhibina B y AMH). Los resultados del análisis de regresión utilizando los cambios en TT y TL como variables dependientes se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Análisis de regresión lineal multivariante para el estudio de factores predictores de porcentaje de cambio de TT y TL en hombres obesos.

	β (IC 95%)	p
Porcentaje de cambio de TT		
Edad	0,5 (1,58-9,01)	0,007
Porcentaje de pérdida de peso	-0,6 (-11,4- -2,4)	0,004
Porcentaje de cambio de TL		
Edad	0,5 (0,7-6,5)	0,02
SHBG	-0,4 (-0,5 - -0,04)	0,05
Porcentaje de pérdida de peso	-0,4 (-7,4-0,2)	0,06

Se realizó regresión logística múltiple utilizando el porcentaje de cambio de TT y TL como variables dependientes, y la edad, IMC basal, pérdida de peso y cambios de hormonas gonadales (E2, SHBG, LH, FSH, inhibina B y AMH) como variables independientes. Los datos están expresados como β (intervalo de confianza de 95%).

DISCUSIÓN

Este estudio claramente demuestra que la prevalencia de hipogonadismo funcional en los hombres con obesidad mórbida es muy elevada, y la pérdida ponderal obtenida mediante cirugía bariátrica conlleva a una completa recuperación de la función gonadal en la mayoría de los casos. Este estado hipogonadal en la obesidad de larga duración puede tener diferentes consecuencias en la salud y calidad de vida de los hombres obesos, dado que podría afectar a la vida sexual de estos individuos, así como contribuir a un empeoramiento de los trastornos cardiovasculares coexistentes, entre otros.

La evaluación del estado gonadal, que ha sido tema de debate en los últimos años por cuestiones metodológicas, es incluso más complejo cuando se trata de individuos con elevada masa grasa (32). A causa de que los obesos presentan resistencia a la insulina por un lado y una incrementada conversión de testosterona a estradiol por otro lado, la SHBG y su afinidad a la testosterona es modificada de manera que el uso de TT o TL –bien calculada o medida- puede añadir problemas metodológicos a la interpretación de los resultados. Además, tras la cirugía bariátrica, se observa un incremento significativo de las concentraciones de SHBG que se ha atribuido a la caída de las concentraciones séricas de insulina y leptina a causa de la pérdida ponderal (33-35). En este estudio, no hemos observado ninguna correlación entre los cambios de SHBG y la resistencia insulínica evaluada mediante HOMA tanto pre como postquirúrgicamente, indicando que pueden ser otros factores diferentes los que controlan dicho cambio; e incluso ante la presencia de un incremento en SHBG que pudiera explicar el incremento en TT, el acompañante incremento en la TL está indicando que la recuperación de la función gonadal es verdadera. Las recientes Guías de The Endocrine Society para el tratamiento del hipogonadismo en los hombres, recomiendan realizar el diagnóstico de hipogonadismo utilizando el límite bajo del rango normal de la TT para hombres sanos establecido en su laboratorio de referencia (32,36). Además, estas guías recomiendan el uso de TL calculada cuando los valores de TT están cercanas al límite bajo del rango. De todas maneras, no se realiza ninguna mención

especial en las guías en cuanto a cómo medir la testosterona en los hombres obesos. En nuestro estudio, utilizando la TT, la prevalencia de valores bajos era 78,8%, mientras que calculando la TL era de alrededor del 50%; los dos resultados son clínicamente relevantes, y teniendo en cuenta la larga discusión metodológica de los últimos años, resulta difícil recomendar el uso de uno u otro parámetro para la evaluación de la función gonadal en los hombres obesos, probablemente los dos sean necesarios. De todas maneras, considerando el hipogonadismo grave con TT inferior a 200 ng/dl, virtualmente todos los individuos presentaban valores de TL concordantemente bajos. La prevalencia de alteración de la función gonadal en los hombres obesos que encontramos en este estudio es más elevada que el 57,7% y 35,6% que presentan Hofstra et al (10), y puede que esto sea debido a que en este último estudio, el diagnóstico de hipogonadismo se basaba en los rangos de referencia de testosterona obtenidos de hombres entre 20 y 60 años. Otros estudios epidemiológicos también han establecido una estrecha relación entre la obesidad y concentraciones séricas bajas de testosterona en hombres, demostrando que entre el 20 y 40% de los hombres obesos presentan concentraciones séricas disminuidas de TT y de TL, con una relación lineal con el IMC (9-11, 14, 19, 22). Estos resultados contrastan con la prevalencia de hipogonadismo en la población masculina general, que es del 4 al 5% (40). En vista de la epidemia global que es la obesidad en la actualidad, el hipogonadismo asociado a la obesidad es probablemente una de las causas más comunes de concentraciones séricas de testosterona disminuidas, junto al envejecimiento. Otras situaciones clínicas como el síndrome metabólico o la diabetes también han sido asociadas a mayor prevalencia de concentraciones bajas de testosterona en hombres, con una prevalencia de entre 30% a 50% (9, 11, 40, 41). La obesidad mórbida sería una expresión superlativa de lo que ocurre en el diabético y en aquellos individuos no tan extremadamente obesos. En nuestra serie, la diabetes asociada no añadía peores resultados en comparación a aquellos individuos obesos sin diabetes, aunque puede que la diabetes por si misma pueda tener un rol en la alteración de la función gonadal, dado que los pacientes diabéticos no obesos pueden presentar algún grado de hipogonadismo (9, 11, 41).

El perfil hormonal gonadal en nuestros sujetos y en la mayoría de las series reportadas (10, 12, 17-20, 38) indica claramente que el origen de la alteración de los esteroides gonadales es central, dado que las concentraciones de las gonadotropinas son inadecuadamente normales ante las concentraciones bajas de testosterona circulante. La naturaleza central de esta alteración es influenciada por varias señales periféricas que están alteradas en estos individuos extremadamente obesos. La primera de ellas es la incrementada conversión de testosterona a estradiol en el tejido graso visceral, que afecta la secreción de GnRH y las gonadotropinas. En nuestro estudio, las concentraciones de estradiol eran más elevadas en los pacientes incluidos para cirugía en comparación a los valores de referencia para hombres, y además, se observaba una normalización de estradiol en la mayoría de los individuos un año tras la cirugía bariátrica. Por otro lado, la resistencia a la leptina también puede contribuir a una menor secreción de LH involucrando la vía de las kisspeptinas (43, 44). La demostración de esto último es muy difícil en los individuos humanos obesos dada la inaccesibilidad de explorar esta vía. Además del efecto central que pueda tener la leptina, ésta también podría actuar sobre la célula de Leydig, donde se han identificado receptores de leptina (33, 42).

Este es el primer estudio que evalúa a la vez los cambios en esteroides gonadales y la función de la célula de Sertoli en hombres obesos mórbidos tras cirugía bariátrica. En cuanto a la función de la célula de Sertoli medida mediante Inhibina B y AMH no presentaba alteraciones prequirúrgicamente, dado que solamente 2 de 33 individuos mostraron concentraciones bajas de AMH y sólo un individuo concentraciones bajas de Inhibina B. En contraste a la normalización de las concentraciones de testosterona en la mayoría de los individuos, las concentraciones de AMH no cambiaron tras la cirugía, pero la Inhibina B mostró una correlación significativa con la pérdida de IMC, y se observó una tendencia con concentraciones de Inhibina B más elevadas tras la pérdida ponderal. Es remarcable, que en aquel paciente con las dos hormonas basalmente bajas, no se observó ninguna mejoría tras la cirugía, pero en aquel paciente con Inhibina B normal pero AMH baja, se observó una completa normalización de ésta tras la cirugía. Las consecuencias clínicas de una disfunción

de las células de Sertoli no son del todo conocidas dado que no se ha demostrado una espermatogénesis disminuida (45, 46). En nuestro estudio no hemos podido correlacionar las alteraciones hormonales con las alteraciones en la espermatogénesis dado que no disponemos de estos datos. Los datos previos publicados en cuanto a los cambios en las concentraciones de AMH e inhibina B son escasos y contradictorios (15, 20, 47). Algunos investigadores han encontrado elevación de las concentraciones de AMH con la pérdida ponderal (47). Este es un tema que necesita investigaciones futuras.

El hipogonadismo es una característica peculiar de la obesidad abdominal que predice de forma independiente el desarrollo de resistencia a la insulina y la diabetes mellitus (11, 41). El tratamiento del hipogonadismo masculino está bien establecido cuando los niveles de testosterona son inferiores a 180 pmol/L (52 pg/mL). Sin embargo, a pesar de la creciente prevalencia de la obesidad en los hombres, las recientes guías clínicas sobre hipogonadismo masculino no discuten el tema del hipogonadismo relacionado a la obesidad, cuándo y cómo tratarlo si se detecta (36, 48). El hipogonadismo masculino en la obesidad es una situación clínica especial no resuelta, dado que la terapia hormonal sustitutiva con testosterona podría provocar un aumento sustancial de las concentraciones de estradiol. Por otro lado, el tratamiento con inhibidores de la biosíntesis de estrógenos (mediante la administración del inhibidor de la aromatasa testolactona) ha demostrado mejorar el hipogonadismo hipogonadotrópico en hombres obesos, sugiriendo un efecto inhibitor del estrógeno periférico sobre el eje hipotálamo-hipofisario (49). Sin embargo, este tratamiento actualmente no es posible recomendarlo a causa de la falta de datos confirmatorios y de seguridad a largo plazo.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La principal limitación es el tamaño de la muestra, presentando así amplios intervalos de confianza, y por lo tanto los resultados deben ser complementados y confirmados con los resultados de otras series. No hemos evaluado la disfunción sexual para correlacionar la mejoría clínica con los cambios hormonales. Sin embargo, la disfunción sexual en los pacientes obesos es una condición

multifactorial, y otras comorbilidades coexistentes como la diabetes, la hipertensión y probablemente factores psicológicos, pueden estar implicados.

CONCLUSIÓN:

El hipogonadismo asociado a la obesidad es una situación muy prevalente en los hombres obesos mórbidos, parece ser hipogonadotrópico, y en la mayoría de los casos revierte con la pérdida ponderal, sobretodo mediante cirugía bariátrica. A menos que no se confirme la persistencia de bajos niveles de TT y TL tras la pérdida ponderal sustancial, no se recomienda el tratamiento sustitutivo tras un estudio etiológico gonadal más cuidadoso. La reversibilidad del hipogonadismo tras la pérdida ponderal mediante cirugía bariátrica en los hombres obesos mórbidos, apoya aun más la indicación de este tipo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ et al. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2007; 30: 1562-6.
2. Serra A, Romero R, Lopez D et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 2008; 73: 947-5.
3. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev.* 2012; 13:388-92.
4. Aranceta J, Perez Rodrigo C, et al. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin.* 2004; 123:686-91.
5. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248-56.
6. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-93
7. Navarro-Díaz M, Serra A, Romero R et al. Effect of drastic weight loss after bariatric surgery on renal parameters in extremely obese patients: long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S213-217.
8. Serra A, Granada ML, Romero R et al. The effect of bariatric surgery on adipocytokines, renal parameters and other cardiovascular risk factors in severe and very severe obesity: 1-year follow-up. *Clin Nutr* 2006; 25: 400-8.
9. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care* 2010; 33: 1186-92.

10. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B et al. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med* 2008; 66: 103-9.
11. Dandona P, Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2643-51.
12. Dallal RM, Chernoff A, O'Leary MP et al. Sexual dysfunction is common in the morbidly obese male and improves after gastric bypass surgery. *J Am Coll Surg* 2008; 207:859-64.
13. Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl* 2010; 33: 736-44.
14. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:997-1000.
15. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G et al. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil Steril* 2008; 90:619-26.
16. Winters SJ, Wang C, et al. Inhibin-B levels in healthy young adult men and prepubertal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells? *J androl.* 2006; 27:560-564.
17. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1329-32.
18. Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Syrigos K et al. Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *Eur Surg Res* 1998; 30: 43-7.
19. Alagna S, Cossu ML, Gallo P et al. Biliopancreatic diversion: long-term effects on gonadal function in severely obese men. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2:82-6.

20. Globerman H, Shen-Orr Z, Karnieli E et al. Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastroplasty. *Endocr Res* 2005; 31:17-26.
21. Veldhuis JD, Dufau ML. Estradiol modulates the pulsatile secretion of biologically active luteinizing hormone in man. *J Clin Invest.* 1987; 80:631-638.
22. Strain GW, Zumoffb, Miller LD et al. Effect of massive weight loss on hypothalamic-pituitary-gonadal function in obese men. *J Clin Endocrinol metab* 1988; 66: 1019-23.
23. Jensen TK, Andersson AM, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004; 82:863-870.
24. Hammoud AO, Gibson M, et al. Obesity and male reproductive potential. *J Androl* 2006;2:619-626.
25. Smith JT, Cunningham MJ, et al. Regulation of KissI gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology.* 2005a; 146:3686-3692.
26. Watanabe H, Hayakawa Y. Hypothalamic interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats. *Endocrinology.* 2003; 144:4868-4875.
27. Mulligan T, Frick MF, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006; 60:762-769.
28. Omana JJ, Tamler R, et al. Sex hormone levels in men undergoing bariatric surgery. *J Am Coll Surg.* 2009; 209:s22.
29. Woodard GA, Banka G, et al. Bariatric surgery improves male endocrine function. *J Am Coll Surg.* 2009; 209:s21.
30. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report *Circulation* 2002; 106: 3143-421.

31. 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.
32. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 405-13.
33. Isidori AM, Caprio M, Stollo F et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3673-80.
34. Pasquali R, Casimirri F, De Iasio Ret al. Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men. *J Clin Endocrinol metab* 1995; 80:654-8.
35. Mingrone G, Greco AV, Giancaterini A et al. Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsorptive surgery *Atherosclerosis* 2002; 161: 455-62.
36. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536-59.
37. Zumoff B, Strain GW, Miller LK et al. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:929-31.

38. Rao SR, Kini S, Tamler R. Sex hormones and bariatric surgery in men. *Gend Med* 2011; 8:300-11.
39. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V et al. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 549-55.
40. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al; International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU); European Academy of Andrology (EAA); American Society of Andrology (ASA) Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl* 2009; 30:1-9.
41. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036-41.
42. Caprio M, Isidori AM, Carta AR et al. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology*. 1999; 140: 4939-47.
43. Tena-Sempere M. KiSS-1 and reproduction: focus on its role in the metabolic regulation of fertility. *Neuroendocrinology*. 2006; 83: 275-81.
44. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 2006; 147: 1154-8.
45. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M et al. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 293-311.

46. Teerds KJ, de Rooij DG, Keijer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 667-83.
47. Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 2011; 17:24.
48. Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3813-7.
49. Zumoff B, Miller LK, Strain GW. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone *Metabolism* 2003; 52: 1126-8.