



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

TESI DOCTORAL

**HIPOGONADISME HIPOGONADOTROP EN PACIENTS
AMB DIABETIS MELLITUS TIPUS 1. PREVALENÇA I
EFECTES SOBRE LA RESISTÈNCIA A LA INSULINA, EL
CONTROL METABÒLIC I ELS FACTORS DE RISC
CARDIOVASCULAR**

Mercè Fernández Miró

2017



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

Programa de Doctorat en Medicina

2017

**HIPOGONADISME HIPOGONADOTROP EN PACIENTS
AMB DIABETIS MELLITUS TIPUS 1. PREVALENÇA I
EFECTES SOBRE LA RESISTÈNCIA A LA INSULINA, EL
CONTROL METABÒLIC I ELS FACTORS DE RISC
CARDIOVASCULAR**

Tesi Doctoral presentada per optar al grau de Doctor en Medicina

Doctorand:

Mercè Fernández Miró

Director:

Juan José Chillarón Jordán

Tutor

Juan Pedro-Botet Montoya

AGRAÏMENTS

En primer lloc voldria donar les gràcies al Dr. Juanjo Chillarón per engrescar-me a formar part d'aquest projecte que ha culminat en la present tesi doctoral, gràcies per el teu temps dedicat, ben segur que has estat una persona que m'ha transmés molts coneixements i valors en la meva formació a nivell científic.

També voldria agrair al Dr. Juan Pedro-Botet per la seva ajuda en el projecte així com en les diferents revisions que hem anat fent sempre donant una visió constructiva.

A la meva família: Al Joan, per creure en les meves possibilitats, recolzar-me diàriament i per la paciència incondicional en alguns moments. Als meus tres fills per aportar tants somriures en aquest camí. Als meus pares i germanes, pels valors de constància i esforç que m'heu transmès al llarg de la meva vida.

A tots els companys que han participat en la recollida de dades i en l'estudi: als companys de l'Hospital del Mar, de l'Hospital Moisès Broggi i de l'Hospital Dos de Maig.

Gràcies a totes les persones que m'han ajudat en algun moment en la meva formació com a metge, en especial als meus companys de l'Hospital del Mar on em vaig formar com a resident i a la Dra Cristina Colom de l'Hospital Dos de Maig.

Agrair la col.laboració dels pacients que han participat en l'estudi.

ÍNDEX

LLISTAT D'ABREVIACIONS.....	7
INTRODUCCIÓ.....	10
Definició d'hipogonadisme.....	11
Manifestacions metabòliques relacionades amb l'hipogonadisme.....	11
Canvis metabòlics associats al tractament substitutiu amb testosterona.....	14
Hipòtesi sobre la fisiopatologia de l'hipogonadisme en el pacient amb obesitat i/o diabetis.....	16
Diagnòstic bioquímic de l'hipogonadisme.....	18
Prevalença d'hipogonadisme en el pacient amb diabetis mellitus.....	19
Diabetis mellitus tipus 1 i síndrome metabòlica.....	21
HIPÒTESI DE TREBALL.....	24
OBJECTIUS.....	26
Objectius primaris.....	27
Objectius secundaris.....	27
PUBLICACIONS.....	28
Age, Insulin Requirements, Waist Circumference, and Triglycerides Predict Hypogonadotropic Hypogonadism in Patients with Type 1 Diabetes.....	29
Testosterone undecanoate improves lipid profile in patients with type 1 diabetes and hypogonadotropic hypogonadism.....	30

Hypertrygliceridemic waist in type 1 diabetes patients. Prevalence and related factors.....	38
DISCUSSIÓ.....	39
CONCLUSIONS.....	52
ANNEX.....	54
Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus.....	55
BIBLIOGRAFIA.....	56

LLISTAT D'ABREVIACIONS

LH: Hormona Luteïnitzant

FSH: Hormona estimulant del fol.licle

IMC: Índex de massa corporal

DM2: Diabetis mellitus tipus 2

SHBG: Globulina fixadora d'hormones sexuals

DM1: Diabetis mellitus tipus 1

GnRH: Hormona lliberadora de gonadotropina

cHDL: Colesterol de les lipoproteïnes d'alta densitat

ApoA1: Apolipoproteïna A1

cLDL: Colesterol de les lipoproteïnes de baixa densitat

PAS: Pressió arterial sistòlica

HTA: Hipertensió arterial

HOMA-IR: Índex de resistència a la insulina

HbA_{1c}: Hemoglobina glucosilada

PAD: Pressió arterial diastòlica

PCR: Proteïna C reactiva

TNF α : Factor de necrosi tumoral alfa

IL-6: Interleuquina-6

IIED: Índex Internacional de Funció Erèctil

DCCT: the Diabetes Control and Complications Trial

EDIC: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

eGDR: Taxa estimada de disposició de nivells de glucosa

HH Score: Hypogonadotropic hypogonadism Score

HMGCR: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzim A reductassa

CYP7A1: 7- α -hidroxilassa

PCSK9: Proteïna convertassa subtilisina/kexina tipus 9

MTP: Proteïna de transferència de triglicèrids microsomals

cVLDL: Colesterol de les lipoproteïnes de molt baixa densitat

PSA: Antigen prostàtic específic

INTRODUCCIÓ

DEFINICIÓ D'HIPOGONADISME

L'hipogonadisme masculí es defineix com un davallada de les principals funcions testiculars: la espermatogènesi i la producció de testosterona. Aquest es classifica en hipogonadisme primari o hipergonadotrop i secundari o hipogonadotrop. L'hipogonadisme hipergonadotrop es caracteritza per una elevació en la concentració de gonadotropines hormona luteïnitzant (LH) i hormona estimulant del fol.licle (FSH) en resposta a una reducció en la producció de testosterona, usualment a nivell testicular. L'hipogonadisme hipogonadotrop es caracteritza per nivells baixos o inadequadament normals de gonadotropines LH i FSH i la seva causa s'origina a nivel hipotalàmic o hipofisari.

El símptomes clàssics d'hipogonadisme són distímia, disminució de la libido, de la massa muscular, de la densitat mineral òssia, del pèl. No obstant, en les darreres dècades, també s'han descrit nombrosos símptomes relacionats amb l'esfera metabòlica com la resistència a la insulina, l'obesitat abdominal, la dislipèmia aterogènica i la hipertensió arterial.

MANIFESTACIONS METABÒLIQUES RELACIONADES AMB L'HIPOGONADISME

En varons no diabètics s'ha observat que nivells baixos de testosterona comporten un risc incrementat de síndrome metabòlica de 1,7 vegades ajustat per edat i índex de massa corporal (IMC)¹, i es correlacionen amb un major dipòsit de greix visceral mesurat mitjançant tècniques de imatge^{2,3}. Aquesta relació establerta és bidireccional, de forma que l'existència d'obesitat, diabetis

mellitus tipus 2 (DM2) i síndrome metabòlica multipliquen per 2-3 la probabilitat de presentar hipogonadisme. També en pacients amb diabetis mellitus tipus 1 (DM1) s'ha observat que per a cada unitat d'increment d'IMC els nivells de testosterona disminueixen entorn un 6%⁴.

Inversament, estudis longitudinals han demostrat que la pèrdua de pes mitjançant mesures dietètiques i exercici físic s'associa amb un augment proporcional dels nivells de testosterona i de la globulina fixadora d'hormones sexuals (SHBG)⁵; també s'han observat elevacions dels nivells de testosterona i SHBG en individus intervinguts de cirurgia bariàtrica probablement secundari a variacions en l'adipositat i altres factors com l'hormona de creixement, el factor de creixement insulínic tipus 1, adipoquines i insulina⁶.

El dèficit de testosterona també s'ha relacionat amb el metabolisme de la glucosa i la resistència a la insulina. Ja a l'any 1990 Barret-Connor *et al* van observar que els nivells de testosterona eren inferiors en individus amb diabetis comparat amb no diabètics⁷. L'any 1994 Anderson *et al* van observar que els pacients diabètics tenien nivells més baixos de SHBG comparat amb els no diabètics⁸ i al 2005 Kapoor va descriure una correlació inversa entre nivells de SHBG i resistència a la insulina⁹. Posteriorment Grossman observà que els nivells baixos de SHBG en pacients amb DM2 s'associaven de forma independent amb un pitjor control glucèmic¹⁰. La SHBG s'ha descrit com una proteïna clau en el desenvolupament de la resistència a la insulina, en estudis realitzats *in vitro* s'ha descrit que la insulina és un potent inhibidor de la producció de SHBG i a més en individus sans nivells disminuïts de SHBG es relacionen amb un risc incrementat de desenvolupar síndrome metabòlica¹¹.

Les associacions descrites en estudis transversals entre concentracions baixes en els nivells de testosterona i la resistència a la insulina també s'han confirmat en estudis de casos i controls en els quals varons sans amb nivells de testosterona baixos tenen uns valors significativament més elevats de insulina comparat amb un grup control amb un seguiment a 5-7 anys¹².

En relació al metabolisme del colesterol, s'ha descrit una correlació negativa entre els nivells de testosterona i el colesterol total, el cLDL i els triglicèrids¹³ i una correlació positiva amb el cHDL i l'apolipoproteïna A1 (ApoA1)¹⁴.

També s'ha observat una associació inversa entre nivells de testosterona i el gruix de la capa íntima mitja carotídia en varons¹⁵ i la progressió de l'aterosclerosi aòrtica¹⁶.

Els nivells de testosterona i SHBG baixos s'han associat de forma inversa amb la pressió arterial sistòlica (PAS) i la massa ventricular esquerra¹⁷ en població general. Concretament en pacients amb DM1, l'estudi UroEDIC descriu una associació directa entre la presència de hipertensió arterial (HTA) i nivells baixos de testosterona¹⁸.

Per últim, varis estudis epidemiològics han observat que els nivells baixos de testosterona en varons s'associen amb un increment de la mortalitat cardiovascular i per totes les causes^{19,20} després d'ajustar per la presència de factors de risc cardiovascular, tot i que, probablement, els nivells baixos de testosterona poden ser més aviat un marcador de malaltia que no pas un factor causal. Un estudi prospectiu amb un seguiment de $5,8 \pm 3$ anys en varons amb DM2 va observar que el tractament amb testosterona durant $41,6 \pm 20,7$ mesos en pacients amb nivells baixos de testosterona s'associava amb una reducció

significativa de la mortalitat del 8,4% comparat amb el 19,2% en pacients amb nivells baixos de testosterona que no rebien tractament substitutiu²¹.

CANVIS METABÒLICS ASSOCIATS AL TRACTAMENT SUBSTITUTIU AMB TESTOSTERONA

Existeixen en la literatura, diversos treballs que avaluen el benefici del tractament substitutiu amb testosterona en pacients amb DM2 i/o síndrome metabòlica obtenint resultats favorables en el metabolisme de la glucosa, els paràmetres antropomètrics i el perfil lipídic. No s'han observat diferències segons el tipus de tractament substitutiu utilitzat, tant en les formes intramusculars com transdèrmiques.

El tractament substitutiu amb testosterona en varons amb hipogonadisme hipogonadotrop produeix taxes de reversió de fins el 35% de la síndrome metabòlica^{22,23}, bàsicament a expenses d'una reducció de la circumferència abdominal, l'índex de resistència a la insulina (HOMA-IR) i el greix visceral. També s'ha observat millora de tots els seus components individuals que es detallen a continuació.

Així, sobre els paràmetres antropomètrics s'han observat davallades de l'IMC de fins a 4,7 Kg/m² als 5 anys de tractament²⁴, disminució de fins a 10 cm de la circumferència abdominal als 12 mesos²³ i pèrdua de massa grassa de fins a un 5,6% als 3 mesos²⁵.

Sobre el metabolisme de la glucosa, el tractament substitutiu amb testosterona en individus amb DM2 ha demostrat reduccions de l'hemoglobina glucosilada

(HbA_{1c}) d'entre 0,37% fins a 2,48%²³⁻²⁷, així com disminucions de la insulinèmia basal de fins a 40,2 pmol/L²³ i descens de fins a un 16,4% en el HOMA-IR²⁷.

El tractament substitutiu amb testosterona també ha demostrat una millora sobre el metabolisme del colesterol de forma global. Així s'han observat davallades del colesterol total d'entre 15,4 i 92,8 mg/dL²⁶⁻²⁹, del cLDL de 54,1 mg/dL²⁸, descensos en el nivell de triglicèrids d'entre 31,5 i 78,8 mg/dL^{23,28,29} i de l'índex colesterol total/cHDL de fins a 1,95²⁸, així com elevacions del cHDL de 7,7 mg/dL²³.

També s'han observat canvis favorables sobre altres marcadors de risc cardiovascular amb el tractament substitutiu amb testosterona, com una disminució del gruix de la capa íntima mitja carotídia de fins a 0,22 mm²², una reducció del 34% en el nombre d'episodis d'angina coronària²⁹ i marcadors d'inflamació com la proteïna C reactiva (PCR), aspartat-aminotransferasa i alanina-aminotransferasa així com una disminució de la xifra de PAS de fins a 15 mHg i de la pressió arterial diastòlica (PAD) de 13,9 mmHg²⁸.

En pacients amb DM2 i hipogonadisme d'inici tardà tractats amb metformina, s'ha observat que el tractament amb una dosi setmanal de 100 mg d'enantat de testosterona durant 12 setmanes produeix una disminució significativa de l'àcid úric, la PCR, la homocisteïna i el fibrinògen³⁰.

El tractament substitutiu amb testosterona també ha demostrat una reducció significativa de citoquines proinflamatòries com el factor de necrosi tumoral alfa (TNF α) que s'ha implicat en el desenvolupament de la placa d'ateroma i increment de la interleuquina 10, una citoquina antiinflamatòria³¹. Addicionalment, el tractament amb testosterona a dosis fisiològiques en

pacients de més de 65 anys i amb cardiopatia isquèmica disminueix el nombre d'episodis d'isquèmia miocàrdica²⁹, incrementa el temps de durada de la prova d'esforç i incrementa el temps fins aparició del descens de 1 mm del segment ST, tot i que actualment els assaigs clínics randomitzats que avaluen l'efecte de la testosterona sobre episodis cardiovasculars no han observat un efecte favorable³².

HIPÒTESI SOBRE LA FISIOPATOLOGIA DE L'HIPOGONADISME EN EL PACIENT AMB OBESITAT I/O DIABETIS

Actualment, existeixen diverses hipòtesis per explicar la relació entre la testosterona, la resistència a la insulina i l'obesitat.

La testosterona es metabolitza a 17-beta-estradiol mitjançant l'enzim aromatassa localitzada als adipòcits. En individus obesos, l'excés de teixit adipós té com a conseqüència un augment de l'aromatització, i per tant existeixen uns nivells més baixos de testosterona que permeten un increment de l'activitat de la lipoproteinlipasa donant com a resultat una major captació i emmagatzematge d'àcids grassos i triglicèrids als adipòcits. El resultat final és un major increment de massa grassa que es relaciona amb un increment de la resistència a la insulina i a la vegada amb un major descens dels nivells de testosterona³³.

Inicialment, es va postular que els nivells d'estradiol resultants de l'aromatització de la testosterona en el teixit adipós produïen una supressió de l'eix hipotàlem hipofisari-gonadal, no obstant, dades obtingudes d'un treball publicat al 2011 en individus amb DM2 apunten a que els nivells d'estradiol són

més baixos en individus amb hipogonadisme comparat amb individus sense hipogonadisme, de manera que els autors hipotetitzen que l'hipogonadisme en individus amb DM2 correspon a una manifestació de la resistència a la insulina a nivel neuronal resultant en una secreció anormal de GnRH³⁴.

Morelli *et al* van confirmar aquesta teoria en un estudi *in vitro* en el qual es va observar que concentracions elevades dels nivells de glucosa en sang produïen un efecte inhibitori en l'expressió de gens rellevants sobre la funció de neurones humanes fetals secretores de GnRH³⁵.

Existeix també una altra hipòtesi que proposa que les adipocitoquines interleuquina-6 (IL-6), TNF α i leptina produïdes en el teixit adipós, inhibeixen la resposta de l'eix hipotàlem-hipofiso-testicular en resposta a nivells disminuïts de testosterona. Aquesta alteració de la resposta homeostàtica, explicaria perquè alguns varons amb obesitat presenten una situació d'hipogonadisme hipogonadotrop amb nivells normals o baixos de gonadotropines en presència de nivells baixos de testosterona. A més la IL-6 estimula la producció hepàtica de PCR i de TNF α contribuint a una alteració en la regulació entre la endotelina-1 i l'òxid nítric que promou la vasoconstricció. A més l'alliberació d'adipoquines en el teixit adipós en el pacient amb obesitat produeix una migració dels monòcits cap als vasos sanguinis on es converteixien en macròfags. Tots aquests canvis recolzen un paper directe de la testosterona en la sensibilitat a la insulina i la disfunció endotelial, factors que alhora comporten un increment de la malaltia cardiovascular i de disfunció erèctil³⁶.

DIAGNÒSTIC BIOQUÍMIC DE L'HIPOGONADISME

El consens de la *International Society of Andrology*, la *International Society for the Study of the Aging*, la *European Association of Urology*, la *European Academy of Andrology* i la *American Society of Andrology* reconeix el diagnòstic d'hipogonadisme en varons, davant la presència repetida de nivells de testosterona total inferiors a 8 nmol/L (2,3 ng/mL). Quan la concentració de testosterona total està entre 8 i 12 nmol/L (2,3 i 5,21 ng/mL) resulta útil la quantificació de la testosterona lliure. Així, uns nivells de testosterona lliure per sota de 225 pmol/L (65 pg/mL) es consideren diagnòstics i davant la presència de símptomes d'hipogonadisme, recolzen la indicació de tractament substitutiu³⁷.

La testosterona circula en el plasma lligada a la albúmina en un 54%, a SHBG en un 44% i només el 2% és lliure, per tant la seva concentració total inclou aquestes tres formes i està condicionada a variacions en els nivells d'albúmina i SHBG, essent un índex poc real de la testosterona biodisponible. Com que l'afinitat de la testosterona per l'albúmina és 1.000 vegades més dèbil que l'afinitat de la testosterona per la SHBG, la testosterona lligada a l'albúmina pot dissociar-se fàcilment als capil·lars. Per tant, definim com a testosterona biodisponible la no lligada a la SHBG. De totes maneres, el mètode òptim per a la quantificació de la testosterona lliure és per equilibri de diàlisi, un procediment difícil i no disponible en la majoria de laboratoris clínics. Actualment, la forma més acceptada d'estimar la testosterona lliure és mitjançant l'aplicació de la fórmula de Vermeulen³⁸ que inclou els nivells de SHBG, l'albúmina i la testosterona total, amb una excel·lent correlació amb la determinació directa.

Així, un estudi que va avaluar la prevalença d'hipogonadisme en 103 pacients amb DM2 va observar que un 24% tenien hipogonadisme segons nivells de testosterona lliure mesurats per equilibri de diàlisi i un 36% el presentaven segons nivells de testosterona lliure calculats amb la fórmula de Vermeulen, indicant els autors una bona correlació entre ambdós mètodes en pacients amb DM2³⁹.

PREVALENÇA D'HIPOGONADISME EN EL PACIENT AMB DIABETIS MELLITUS

En la població general la prevalença d'hipogonadisme és del 5-12,3% en varons entre 30 i 79 anys, amb una incidència de 12,3 per 1.000 habitants/any^{40,41}. Les concentracions de testosterona es modifiquen amb l'edat, amb un descens de 3,5 nmol/L (1 ng/mL) entre els 20 i 80 anys⁴². En aquest sentit disposem de dades de l'estudi *European Male Aging Study* (EMAS) que va incloure 3.220 varons entre 40 i 79 anys d'edat i va observar que la concentració de testosterona total disminueix un 0,4% anual i la de testosterona lliure un 1,3%⁴³.

Cal distingir l'hipogonadisme comú del d'inici tardà causat aquest últim per una supressió funcional de l'eix hipotàlem-hipofisari-testicular degut a comorbilitats relacionades amb l'edat, especialment l'obesitat. En el *European Male Aging Study* es va observar que un 11,8% presentaven hipogonadisme secundari (testosterona baixa i LH normal/baixa), un 2% hipogonadisme primari (testosterona baixa amb LH elevada) i un 9,5% hipogonadisme compensat (testosterona normal amb LH elevada). L'IMC ≥ 30 Kg/m² es va associar de

foma significativa amb l'hipogonadisme secundari, mentre que l'edat avançada es va associar amb l'hipogonadisme primari i compensat⁴⁴.

En pacients amb DM2 s'ha descrit una prevalença d'hipogonadisme franc (testosterona total inferior a 8 nmol/L) d'entre el 4,4% i 17,7% i d'hipogonadisme límit (testosterona total entre 8-12 nmol/L) d'entre el 25% i 32,1%^{4,45}.

Pel que fa a la relació entre els nivells de testosterona baixos i els símptomes a nivell de l'esfera sexual en el pacient amb diabetis, podem dir que la disfunció erèctil, com a complicació de la diabetis, s'associa freqüentment a altres factors de risc cardiovascular. En l'estudi *Look Ahead*, realitzat en individus amb DM2, es va observar que entorn un 50% dels varons tenien disfunció erèctil, i que aquesta s'associava amb l'edat, la HbA_{1c}, la HTA i la síndrome metabòlica⁴⁶.

En el *European Male Aging Study*, es van avaluar tres símptomes de l'esfera sexual (disminució de la freqüència d'ereccions matinals, disminució de pensaments en l'esfera sexual i disfunció erèctil) que es van relacionar amb nivells baixos de testosterona, a més els individus amb nivells baixos de testosterona eren més obesos i amb una major prevalença de síndrome metabòlica o diabetis⁴⁷.

Entorn un 50% de pacients amb DM2 presenten disfunció erèctil^{46,48,49}. En aquest grup de pacients, un 22% presenten nivells de testosterona total < 8 nmol/L i fins a un 54% tenen nivells de testosterona lliure baixa. Addicionalment, la puntuació segons l'Índex Internacional de Funció Erèctil (IIFE) es correlaciona amb els nivells de testosterona total i lliure en pacients amb DM2⁵⁰.

Dos metaanàlisi que avaluen l'efecte de la testosterona sobre la funció sexual han observat que els efectes més consistents són sobre la libido més que no pas en la funció erèctil, millorant aquesta última si s'associa un fàrmac inhibidor de la 5-fosfodiesterasa^{51,52}.

Entre individus amb DM1 i que reporten disfunció erèctil, un 14% presenten nivells de testosterona baixos comparat amb un 7% en els pacients sense disfunció erèctil, essent la odds ratio ajustada de nivells de testosterona baixa per presentar disfunció erèctil de 2 (IC 95% 1,1-3.7)¹⁸.

En individus amb DM1 disposem de molts pocs estudis que avaluin la prevalença d'hipogonadisme. S'ha descrit que un 20% presenten nivells de testosterona lliure calculada inferiors a 225 pmol/L (65 pg/mL); aquest percentatge és superior al descrit en varons sans i inferior al dels pacients amb DM2. En DM1 s'ha observat que l'edat és la major predictora de nivells baixos de testosterona lliure, de forma que per a cada dècada de la vida la prevalença d'aquesta situació es duplica¹⁰. Dades més recents de l'estudi UroEDIC indiquen que fins a un 9,5% dels pacients amb DM1 tenen nivells de testosterona total < 10,4 nmol/L¹⁸.

DIABETIS MELLITUS TIPUS 1 I SÍNDROME METABÒLICA

Tot i que la resistència a la insulina i la síndrome metabòlica són condicions clàssicament associades al pacient amb DM2, també s'ha observat aquesta característica en alguns pacients amb DM1, fent referència al terme "diabetis doble" en múltiples publicacions.

El terme “diabetis doble” va ser utilitzat per primera vegada al 1991 per Teupe *et al* que va observar que els pacients amb DM1 i antecedents familiars de DM2 presentaven un major IMC, majors requeriments de insulina i pitjor control metabòlic⁵³ que aquells que no tenien antecedents familiars.

Amb els resultats dels estudis *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) i *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) que van demostrar una reducció de l'aparició de complicacions cròniques micro i macrovasculars en el grup de pacients en tractament insulínic intensiu^{54,55,56}, aquest tractament, s'ha generalitzat en la pràctica clínica habitual amb un clar benefici sobre les complicacions cròniques de la diabetis, però també amb alguns efectes perjudicials com una major incidència de hipoglucèmies greus, l'augment de pes, la resistència a la insulina i una major freqüència de síndrome metabòlica en aquest grup de pacients. Aproximadament, un 50% de pacients amb DM1 tenen sobrepès o obesitat, de fet en el seguiment de la cohort del DCCT un 25,6% presentaven un IMC ≥ 25 Kg/m² en el grup de tractament intensiu a l'inici de l'estudi, augmentant aquest percentatge a un 61% en aquest mateix grup als 9 anys de seguiment⁵⁷. A més l'augment ponderal en el grup de tractament intensiu es va associar amb un augment de l'adipositat visceral⁵⁸ i va tenir un impacte negatiu sobre el perfil lipídic, la pressió arterial⁵⁹ i els paràmetres de inflamació⁶⁰.

La prevalença de síndrome metabòlica en pacients amb DM1 oscil·la entre un 20-40%; en aquests pacients s'ha descrit una taxa estimada de disposició de glucosa (eGDR) més baixa reflexant una major resistència a la insulina⁶¹, que a la vegada es relaciona amb un risc més elevat de desenvolupar complicacions tant micro com macrovasculars^{57,62-67}.

Paral·lelament, cal destacar que la hipertrigliceridèmia també s'ha relacionat amb un increment de complicacions tan microvasculars⁶⁸ com macrovasculars⁶⁹. En el 2004 dades de l'estudi *EURODIAB* on es va avaluar durant 7 anys a 3.250 pacients amb DM1 d'entre 15 i 60 anys, es va observar una incidència anual de malaltia cardíaca coronària de l'1%, essent la trigliceridèmia un dels factors predictors en el sexe femení⁷⁰. Dades recentment publicades de la cohort de pacients de l'estudi DCCT amb un seguiment a 27 anys, apunten que l'edat i la HbA_{1c} són els dos factors més fortament associats al risc de qualsevol malaltia cardiovascular i episodis cardiovasculars majors en pacients amb DM1; altres factors de risc identificats són la HTA i els triglicèrids, destacant que aquesta darrera associació s'ha observat amb trigliceridèmies normals (triglicèrids de 80 mg/dL en el grup amb qualsevol malaltia cardiovascular comparat amb 72 mg/dL sense malaltia cardiovascular)⁶⁹.

Finalment, en aquest grup de pacients amb DM1 però amb un fenotip que comparteix característiques amb la DM2, també s'ha descrit una associació directa entre les concentracions de testosterona lliure i total amb la sensibilitat a la insulina¹⁰.

HIPÒTESI DE TREBALL

Els pacients amb DM1 que comparteixen característiques clàssicament associades a la DM2 com resistència a la insulina, obesitat abdominal i síndrome metabòlica, podrien presentar una prevalença major d'hipogonadisme hipogonadotrop.

En aquest grup de pacients amb DM1 i hipogonadisme hipogonadotrop, el tractament amb undecanoat de testosterona podria millorar la sensibilitat a la insulina, el control metabòlic, els paràmetres antropomètrics, els nivells de pressió arterial i el perfil lipídic.

OBJECTIUS

OBJECTIUS PRIMARIS

Determinar la prevalença d'hipogonadisme hipogonadotrop en una cohort de pacients diagnosticats de DM1 i els factors relacionats.

Avaluar l'eficàcia del tractament substitutiu amb undecanoat de testosterona en pacients amb DM1 i hipogonadisme hipogonadotrop sobre la sensibilitat a la insulina quantificada mitjançant eGDR.

Avaluar l'eficàcia del tractament substitutiu amb undecanoat de testosterona en pacients amb DM1 i hipogonadisme hipogonadotrop sobre el control glucèmic (HbA_{1c}, glucosa plasmàtica en dejú), els paràmetres antropomètrics (IMC, circumferència abdominal, índex cintura/maluc), la pressió arterial i el perfil lipídic.

Avaluar l'associació entre la prevalença de cintura hipertriglicèridèmica i els factors de risc cardiovasculars, així com la presència d'hipogonadisme en varons amb DM1.

OBJECTIUS SECUNDARIS

Analitzar els canvis en l'IIFE a les 22 setmanes de tractament amb undecanoat de testosterona en pacients amb DM1 i hipogonadisme hipogonadotrop.

PUBLICACIONES

Age, Insulin Requirements, Waist Circumference, and Triglycerides Predict Hypogonadotropic Hypogonadism in Patients with Type 1 Diabetes

Chillarón JJ, Fernández-Miró M, Albareda M, Vila L, Colom C, Fontserè S, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA; TEST-DM1 Study Group.

Age, Insulin Requirements, Waist Circumference, and Triglycerides Predict Hypogonadotropic Hypogonadism in Patients with Type 1 Diabetes

J Sex Med. 2015;12:76-82.

Factor de impacte (2015): 2,844

Testosterone undecanoate improves lipid profile in patients with type 1 diabetes and hypogonadotropic hypogonadism

Chillarón JJ, Fernández-Miró M, Albareda M, Fontserè S, Colom C, Vila L, Pedro-Botet J, Flores Le-Roux JA.

Endocr J. 2016;63:849-855.

Factor de impacte (2016): 1,895

NOTE

Testosterone undecanoate improves lipid profile in patients with type 1 diabetes and hypogonadotropic hypogonadism

Juan J. Chillarón^{1), 2), 3)}, Mercè Fernández-Miró^{3), 4)}, Mercè Albareda⁵⁾, Sara Fontserè^{3), 6)}, Cristina Colom⁴⁾, Lluís Vila⁵⁾, Juan Pedro-Botet^{1), 2), 3)} and Juana A. Flores Le-Roux^{1), 2), 3)}

¹⁾ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

²⁾ IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain

³⁾ Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Spain

⁴⁾ Department of Internal Medicine-Endocrinology and Nutrition, Centre d'Atenció Integral Dos de Maig, Barcelona, Spain

⁵⁾ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain

⁶⁾ Department of Medicine, Universitat Pompeu Fabra

Abstract. Testosterone deficiency (Td) has been associated with the metabolic syndrome. Few studies have evaluated this condition in type 1 diabetes (T1D). The primary aim of this study was to evaluate the effectiveness of testosterone undecanoate (TU) on insulin sensitivity, glycemic control, anthropometric parameters, blood pressure and lipid profile in patients with Td and T1D. We performed a randomized placebo-controlled multicenter study. Inclusion criteria: a) age \geq 18 years; b) autoimmune diabetes; c) Td (total testosterone <10 nmol/L or calculated free testosterone <225 pmol/L and low/normal LH); d) ability to sign informed consent; e) comply with the study protocol. Exclusion criteria: a) pituitary tumor, empty sella, hyperprolactinemia, panhypopituitarism or secondary hypogonadism; b) contraindications for treatment with testosterone undecanoate (TU); c) patients who did not agree to sign their informed consent. Six patients were randomly assigned to testosterone undecanoate (TU) treatment and 7 to placebo with the following dosing schedule: baseline, 6 weeks and 16 weeks. Blood test, anthropometric parameters, blood pressure and insulin sensitivity were determined at baseline, 6, 16 and 22 weeks. No differences were observed regarding insulin sensitivity, HbA_{1c} or basal glucose, anthropometric parameters or blood pressure. At 22 weeks, the decrease in total cholesterol was 37.4 ± 27.5 mg/dL in the TU group compared with an increase of 13.2 ± 17.8 mg/dL in the placebo group ($P=0.005$), and LDL cholesterol concentration decreased 30.2 ± 22.1 mg/dL, compared with an increase of 10.5 ± 13.4 mg/dL in the placebo group ($P=0.004$). We conclude that treatment with TU in patients with T1D and Td improves lipid profile, with no effects on metabolic control or anthropometric parameters.

Key words: Type 1 diabetes, Metabolic syndrome, Lipid profile, Testosterone deficiency

TESTOSTERONE deficiency has been associated in adults with several components of the metabolic syndrome [1, 2]. In this respect, patients with type 2 diabetes or obesity had a 3-fold higher probability of having hypogonadism than the general population [3]. The few studies conducted in patients with type 1 diabetes (T1D) revealed testosterone deficiency in 8.3% to 9.5% of these patients [4, 5], and its prevalence bears

a direct relationship with age, waist circumference, triglyceride levels and insulin requirements [4].

Testosterone replacement therapy in type 2 diabetes patients with hypogonadism produced a significant reduction in insulin resistance and glycosylated hemoglobin [6-8] as well as an improvement in anthropometric parameters and a drop in blood pressure [9, 10], being controversial the impact on lipid profile [6, 7, 9, 11-14].

Submitted Apr. 20, 2016; Accepted Jun. 11, 2016 as EJ16-0195
Released online in J-STAGE as advance publication Jul. 11, 2016
Correspondence to: Juan José Chillarón, Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital del Mar, Passeig Marítim, 25-29, E-08003 Barcelona, Spain.
E-mail: JChillarón@parcdesalutmar.cat

Abbreviations : CUN-BAE, Clinica Universitaria de Navarra-Body Adiposity Estimator; eGDR, estimated glucose disposal rate; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; IIEF-5, International Index of Erectile Function; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; LH, luteinizing hormone; MRI, magnetic resonance imaging; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes; Td, testosterone deficiency; TU, testosterone undecanoate

In patients with T1D, the initial cause of abnormal carbohydrate metabolism is autoimmune and not due to excess adipose tissue, as occurs in T2D. However, in recent years the rising prevalence of overweight and obesity in patients with T1D has been highlighted, reaching over 50% in some studies [15], and has been particularly associated with a higher percentage of metabolic syndrome [16] and microvascular complications [16, 17].

Given the relationship among testosterone deficiency, metabolic syndrome and type 2 diabetes, the increased frequency of “double diabetes” and the lack of studies in patients with T1D, we conducted a randomized clinical trial in male T1D patients with hypogonadotropic hypogonadism, the primary aim of which was to evaluate the effectiveness of testosterone replacement therapy on insulin sensitivity, glycaemic control, anthropometric parameters, blood pressure and lipid profile. The secondary objective was to analyze changes in the International Index of Erectile Function (IIEF-5) after testosterone undecanoate (TU) therapy in these patients.

Materials and Methods

A randomized placebo-controlled multicenter study, which enrolled T1D patients with hypogonadotropic hypogonadism treated at diabetes units of 3 urban hospitals in Barcelona between July 2013 and December 2014, was conducted. A single 1:1 randomization list was generated for the three centers and patients were centrally assigned to one of the two arms, consecutively. Both, researchers and patients, were blinded. Inclusion criteria were: a) age ≥ 18 years; b) diagnosis of autoimmune diabetes; c) hypogonadotropic hypogonadism (total testosterone levels <10 nmol/L (< 2.99 ng/mL) or calculated free testosterone levels < 225 pmol/L (< 65 pg/mL), all associated with low or normal gonadotropin levels (luteinizing hormone [LH] < 8.6 mIU/mL) on two separate early-morning days at least 1 week apart); d) ability to sign their informed consent; and e) comply with the study protocol. The study protocol was approved by the local Ethics Committee and the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS), and it was registered in the European Clinical Trials database (EUDRA-CTe number: 2012-000291-42).

Magnetic resonance imaging (MRI) focused on the pituitary was performed in all candidate patients.

Exclusion criteria were: a) presence of pituitary tumor, empty sella, hyperprolactinemia, panhypopituitarism or secondary hypogonadism; b) patients with contraindications for treatment with TU; and c) failure to agree to sign the informed consent form.

Measurements

Patients who met the inclusion criteria were randomized to receive TU 1,000 mg or placebo at baseline, 6 weeks and 16 weeks. At each visit and 6 weeks after the last TU administration, extractions were made for analysis and anthropometric parameters, blood pressure and insulin sensitivity were determined. Prior to randomization and at week 22, the International Index of Erectile Function (IIEF-5), a self-administered questionnaire consisting of 5 items with five response options each and a score of 5-25, was completed [18].

Weight, height, waist-hip circumference and blood pressure were measured by standard methods. Diabetes complications were assessed by a specialist in diabetology. Fasting glucose, HbA_{1c}, lipid profile, albumin, microalbumin/creatinine ratio, total testosterone, LH, follicle-stimulating hormone and sex hormone-binding globulin concentrations were measured. Free serum testosterone level was calculated using the Vermeulen formula.

Insulin resistance was calculated using the estimated glucose disposal rate (eGDR) according to the following equation: $24.31 - (12.22 \times \text{waist to hip ratio}) - (3.29 \times \text{hypertension}) - (0.57 \times \text{HbA}_{1c})$; units are expressed in milligrams per kilogram⁻¹ per minute⁻¹. Hypertension was = 1 if blood pressure was $\geq 140/90$ mm Hg (or on medications) and HbA_{1c} the percentage of HbA_{1c} [19]. The metabolic syndrome was diagnosed in accordance with the modified criteria of the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, and the percentage of body fat was calculated using the CUN-BAE formula (body fat (%) = $-44.988 + (0.503 \times \text{age}) + (10.689 \times \text{gender}) + (3.172 \times \text{BMI}) - (0.026 \times \text{BMI}^2) + (0.181 \times \text{BMI} \times \text{gender}) - (0.02 \times \text{BMI} \times \text{age}) - (0.005 \times \text{BMI}^2 \times \text{gender}) + (0.00021 \times \text{BMI}^2 \times \text{age})$, where male = 0; BMI was expressed as kg/m² and age in years), validated in the Spanish population [20].

Statistical analysis

Sample size calculation: Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a two-sided test, 6 sub-

jects are necessary in each group to recognize as statistically significant a difference in eGDR greater than or equal to $1.5 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. The common standard deviation was assumed to be $1.5 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ and the correlation coefficient between the baseline and final measurement as 0.85. A drop-out rate of 10% was anticipated.

Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation and categorical variables as percentages and frequencies. Student's t-test was used to evaluate differences between two means. When data were not normally distributed, the Mann-Whitney U test was applied. The chi-square test was performed to assess the degree of association between categorical variables. A *p* value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows, v. 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Screening was performed in 202 T1D patients of whom 21 had hypogonadotropic hypogonadism, constituting a prevalence of 10.4% (95% CI: 6.2-14.6%). Six patients were excluded owing to contraindications for TU treatment (5 benign prostatic hyperplasia, 1 polyglobulia), one had an empty sella on MRI and one refused to give his consent. Of the total number of patients, one in each group left the study due to causes unrelated to the treatment. The data analysis was made on an intention-to-treat basis.

Mean patient age was 46.3 ± 9.8 years and mean duration of T1D 21.2 ± 12.4 years. Eighty-four per cent of patients with hypogonadism had the metabolic syndrome and 92.3% were overweight or obese. No differences were found in baseline characteristics between groups (Table 1).

As expected, at 22 weeks, total and free testosterone were higher in TU group than in the placebo group ($15.5 \pm 5.7 \text{ nmol/L}$ vs. $9.3 \pm 5.1 \text{ nmol/L}$ and $450.3 \pm 157.7 \text{ pmol/L}$ vs. $182.8 \pm 87.2 \text{ pmol/L}$, respectively). No differences were found in SHBG, insulin sensitivity, HbA_{1c} or basal glucose, anthropometric parameters, blood pressure or daily insulin requirements (Table 2). Regarding lipid profile, the TU group showed a reduction in total and LDL cholesterol concentrations from the second treatment dose. At 22 weeks, the drop in total cholesterol was $37.4 \pm 27.5 \text{ mg/dL}$ in the TU group compared with an

increase of $13.2 \pm 17.8 \text{ mg/dL}$ in the placebo group ($P=0.005$). In the same week, LDL cholesterol concentration decreased $30.2 \pm 22.1 \text{ mg/dL}$, compared with an increase of $10.5 \pm 13.4 \text{ mg/dL}$ in the placebo group ($P=0.004$). A greater reduction in total cholesterol/HDL cholesterol ratio, and triglycerides was observed in the TU group versus the placebo group (Table 2). Interestingly, a greater reduction in triglycerides/HDL cholesterol ratio, a known surrogate marker of insulin resistance [21], was also observed in the TU group (Table 2). All patients except one in each group received statin therapy, without dose modifications during the study.

With respect to the secondary endpoint, a trend towards an IIEF-5 score improvement was observed in the TU group ($+5.0 \pm 7.5$) compared to the placebo group ($+0.5 \pm 2.1$), without statistical significance. No differences in prostate-specific-antigen (PSA) were observed during the treatment period (Table 2). One patient in the placebo group reported pain at the injection site, which resolved with conventional analgesia in less than 48 hours. The group treated with TU showed an increase in hematocrit and hemoglobin levels (Table 2); however, withdrawal of the medication was not necessary in any case, and no complications occurred.

Discussion

The main findings of the present study were the neutral effect on insulin sensitivity and anthropometric parameters with TU therapy, although an improvement in lipid profile was observed.

In patients with type 2 diabetes, reductions in total cholesterol of 15-17 mg/dL with 3-6 months of testosterone administration, associated with a decrease in weight and waist circumference have been observed [6, 11]. In the present study, differences from placebo at 22 weeks were 50.6 mg/dL in total cholesterol and 40.7 mg/dL in LDL cholesterol. This important fall in LDL cholesterol levels without changes in metabolic and anthropometric parameters suggest that testosterone has an important role in regulating serum cholesterol metabolism, although, to date, the potential molecular mechanisms whereby testosterone deficiency affects cholesterol metabolism are unclear. Experimental studies have shown that testosterone deficiency induces PCSK9 expression and reduces LDLR expression in the livers of castrated male pigs

Table 1 Baseline characteristics and chronic complications in TEST-T1D patients

Characteristic	Overall (n=13)	Testosterone undecanoate (n=6)	Placebo (n=7)	<i>P</i>
Age (years ± SD)	46.3 ± 9.8	47.9 ± 7.3	45.2 ± 11.7	0.653
T1DM duration (years ± SD)	21.2 ± 12.4	21.7 ± 13.0	20.9 ± 12.9	0.922
BMI (kg/m ² ± SD)	32.7 ± 7.0	30.2 ± 3.3	34.5 ± 8.5	0.312
20-24 kg/m ² (n (%))	1 (7.7)	0 (0)	1 (14.3)	0.462
25-30 kg/m ² (n (%))	3 (23.1)	3 (50)	1 (14.3)	
> 30 kg/m ² (n (%))	9 (69.2)	3 (50)	5 (74.4)	
Metabolic syndrome, n (%)	11 (84)	5 (83.3)	6 (85.7)	0.217
HbA _{1c} (% ± SD)	8.18 ± 1.4	7.60 ± 0.5	8.6 ± 1.7	0.246
HbA _{1c} (mmol/mol)	65.8 ± 15.3	55.2 ± 4.8	74.0 ± 21.7	
eGDR (mg/kg ⁻¹ ·min ⁻¹ ± SD)	5.42 ± 1.7	6.12 ± 2.2	4.9 ± 1.3	0.959
Insulin requirements (IU/kg/d ± SD)	0.86 ± 0.1	0.91 ± 0.1	0.82 ± 0.2	0.386
Hip circumference (cm ± SD)	112.7 ± 16.0	105.8 ± 4.9	117.7 ± 19.5	0.216
Waist circumference (cm ± SD)	108.4 ± 15.8	103.0 ± 10.7	112.3 ± 18.4	0.340
Waist-to-hip ratio (ratio ± SD)	0.96 ± 0.1	0.97 ± 0.1	0.95 ± 0.1	0.643
Fat mass (% ± SD)	33.6 ± 8.5	31.2 ± 4.2	35.3 ± 10.6	0.443
Systolic BP (mm Hg ± SD)	141.9 ± 14.1	144.8 ± 12.9	139.9 ± 15.6	0.550
Diastolic BP (mm Hg ± SD)	82.6 ± 9.9	81.4 ± 1.1	83.4 ± 13.3	0.979
Total cholesterol (mg/dL ± SD)	188.1 ± 88.5	178.2 ± 18.5	195.1 ± 118.3	0.455
LDL cholesterol (mg/dL ± SD)	116.9 ± 64.6	114.2 ± 16.1	118.9 ± 86.5	0.569
HDL cholesterol (mg/dL ± SD)	41.1 ± 7.2	39.8 ± 9.1	42.0 ± 6.1	0.956
Total cholesterol/HDL cholesterol ratio (mean ± SD)	4.72 ± 2.3	4.75 ± 1.6	4.71 ± 2.8	0.976
Triglycerides (mg/dL; median (range))	105 (61-700)	105 (71-150)	105 (61-700)	1.0
Triglycerides/HDL cholesterol ratio (median (range))	2.58 (1.42-16.7)	2.39 (1.51-5.98)	2.77 (1.42-16.7)	1.0
Total testosterone (nmol/L ± SD)	10.9 ± 4.1	12.4 ± 3.5	9.9 ± 4.5	0.350
Free testosterone (pmol/L ± SD)	191.6 ± 35.2	200 ± 17.6	185.6 ± 44.3	0.510
SHBG (nmol/L ± SD)	23.6 ± 12.1	26.2 ± 3.4	22.4 ± 15.2	0.755
Neuropathy, n (%)	3 (23.0)	0 (0)	3 (42.8)	0.091
Nephropathy				0.345
No, n (%)	10 (76.9)	5 (83.3)	6 (85.7)	
Microalbuminuria, n (%)	2 (15.4)	1 (17.7)	0 (0)	
Macroalbuminuria, n (%)	1 (7.7)	0 (0)	1 (14.3)	
Retinopathy, n (%)	5 (38.5)	2 (33.3)	3 (42.3)	0.921
Stroke, n (%)	1 (7.7)	0 (0)	1 (14.3)	0.377

BP, blood pressure; eGDR, estimated glucose disposal rate; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin; HDL, high-density lipoproteins; LDL, low-density lipoproteins; T1DM, type 1 diabetes mellitus.

Table 2 Observed changes compared with baseline in TEST-T1D patients

Outcome	Testosterone undecanoate (n=6)	Placebo (n=7)	P
eGDR (mg·Kg ⁻¹ ·min ⁻¹ ± SD)			
6 weeks	+0.24 ± 0.6	+0.29 ± 1.1	0.921
16 weeks	+0.46 ± 0.8	+0.46 ± 0.8	0.573
22 weeks	+0.30 ± 0.7	-1.15 ± 0.6	0.276
HbA_{1c} (% ± SD)			
6 weeks	-0.5 ± 0.4	-0.4 ± 0.6	0.638
16 weeks	-0.4 ± 0.6	-0.7 ± 0.7	0.506
22 weeks	-0.4 ± 1.0	-0.4 ± 0.9	0.977
FPG (mg/dL ± SD)			
6 weeks	-26.2 ± 48.6	+48.8 ± 75.7	0.089
16 weeks	-37.4 ± 85.1	+32.7 ± 70.3	0.161
22 weeks	-0.6 ± 93.1	-11.7 ± 87.9	0.844
BMI (Kg·m ⁻² ± SD)			
6 weeks	+0.02 ± 1.0	-0.00 ± 0.6	0.959
16 weeks	+1.46 ± 3.2	+0.16 ± 0.4	0.352
22 weeks	+0.13 ± 1.1	+0.28 ± 0.3	0.753
Waist circumference (cm ± SD)			
6 weeks	-2.8 ± 6.8	-1.0 ± 7.4	0.686
16 weeks	-5.4 ± 5.8	-2.1 ± 6.0	0.065
22 weeks	-5.4 ± 5.1	+1.5 ± 6.3	0.081
Hip circumference (cm ± SD)			
6 weeks	-3.2 ± 3.4	-0.2 ± 5.5	0.311
16 weeks	-3.6 ± 4.6	-0.7 ± 7.9	0.483
22 weeks	-4.6 ± 4.2	-2.3 ± 4.3	0.401
Fat mass (% ± SD)			
6 weeks	+0.03 ± 1.3	+0.2 ± 0.5	0.987
16 weeks	+1.6 ± 3.5	+0.2 ± 0.4	0.347
22 weeks	+0.2 ± 1.4	+0.3 ± 0.3	0.862
Systolic BP (mm Hg ± SD)			
6 weeks	-10.6 ± 6.2	-5.0 ± 19.1	0.548
16 weeks	-5.0 ± 4.4	-1.3 ± 16.9	0.651
22 weeks	-9.6 ± 11.9	+8.8 ± 22.8	0.138
Diastolic BP (mm Hg ± SD)			
6 weeks	-5.0 ± 6.4	+2.8 ± 14.4	0.291
16 weeks	+0.0 ± 6.6	-0.2 ± 10.3	0.976
22 weeks	+1.0 ± 4.5	-1.2 ± 19.9	0.819
Total cholesterol (mg/dL ± SD)			
6 weeks	-20.0 ± 27.3	+8.0 ± 30.1	0.144
16 weeks	-33.4 ± 19.4	+0.5 ± 12.7	0.007
22 weeks	-37.4 ± 27.5	+13.2 ± 17.8	0.005

Table 2 Cont.

Outcome	Testosterone undecanoate (n=6)	Placebo (n=7)	P
LDL cholesterol (mg/dL ± SD)			
6 weeks	-17.2 ± 21.3	-0.5 ± 15.7	0.169
16 weeks	-29.6 ± 13.2	-0.0 ± 8.0	0.001
22 weeks	-30.2 ± 22.1	+10.5 ± 13.4	0.004
HDL cholesterol (mg/dL ± SD)			
6 weeks	+6.6 ± 6.5	+0.5 ± 6.7	0.165
16 weeks	+2.4 ± 7.6	-1.0 ± 2.1	0.321
22 weeks	+2.2 ± 4.3	+0.9 ± 3.1	0.567
Total cholesterol/HDL cholesterol ratio			
6 weeks	-1.2 ± 1.5	+0.1 ± 0.5	0.073
16 weeks	-1.2 ± 1.4	+0.1 ± 0.4	0.066
22 weeks	-1.3 ± 1.2	+0.2 ± 0.3	0.016
Triglycerides (mg/dL ± SD)			
6 weeks	-29.7 ± 40.6	+46.8 ± 85.3	0.101
16 weeks	-16.9 ± 58.1	+22.2 ± 58.4	0.297
22 weeks	-39.7 ± 34.6	+20.2 ± 33.0	0.017
Triglycerides/HDL cholesterol ratio			
6 weeks	-1.06 ± 1.6	+1.00 ± 1.8	0.079
16 weeks	-0.52 ± 2.5	+0.49 ± 1.3	0.409
22 weeks	-1.38 ± 1.7	+0.49 ± 0.92	0.042
IIEF-5 (points ± SD)			
22 weeks	+5.0 ± 7.5	+0.5 ± 2.1	0.800
IIEF-5			
			0.558
No changes n (%)	3 (60.0)	4 (66.7)	
Improvement n (%)	2 (40.0)	1 (16.7)	
Worsening n (%)	0 (0)	1 (16.7)	
PSA (ng/mL)			
6 weeks	+0.20 ± 0.2	+0.10 ± 0.1	0.435
16 weeks	+0.24 ± 0.3	+0.10 ± 0.0	0.228
22 weeks	+0.33 ± 0.3	+0.10 ± 0.0	0.128
Hemoglobin (g/dL)			
6 weeks	+0.50 ± 0.5	-1.30 ± 1.0	0.025
16 weeks	+1.50 ± 0.5	-0.50 ± 0.7	0.014
22 weeks	+1.63 ± 0.9	-0.30 ± 0.9	0.019
Hematocrit (%)			
6 weeks	+1.40 ± 1.5	-3.00 ± 2.6	0.082
16 weeks	+3.43 ± 1.7	-1.67 ± 2.3	0.036
22 weeks	+4.10 ± 2.7	-0.56 ± 2.6	0.039

BMI, body mass index; BP, blood pressure; eGDR, estimated glucose disposal rate; FPG, fasting plasma glucose; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin; HDL, high-density lipoproteins; IIEF, international index of erectile function; LDL, low-density lipoproteins.

following a high fat and cholesterol diet [22]. These findings suggest that increased serum cholesterol levels associated with testosterone deficiency may be attributed to impaired LDL cholesterol clearance. Furthermore, a study in testosterone deficient-LDLr^{-/-} mice suggests a functional modulator role of LDLR in processes associated with hypogonadism-induced metabolic alterations [23].

With respect to triglycerides, in type 2 diabetic patients with hypogonadism, TU therapy produced a decrease of 62 mg/dL at 12 months [7], and up to 138 mg/dL at 8 years [9]. In the present study, the drop observed at 22 weeks versus placebo was 59.9 mg/dL, a figure similar to that found in type 2 diabetes.

However, we were unable to confirm the improvement in insulin resistance, glycemic control or anthropometric changes observed in T2D patients. A trend towards an improvement in IIEF-5 was observed, without reaching statistical significance.

With respect to the adverse effects of treatment, no differences were found in PSA, although there was a rise in hematocrit in the TU treatment group. Hemoglobin levels did not exceed 17.0 g/dL in any case, or were associated with any serious adverse event.

The small sample size in the present study could have limited its power to detect significant differences in anthropometric and metabolic parameters. Furthermore, insulin sensitivity and body fat percentage were calculated based on validated formulas, with a good correlation with the hyperinsulinemic euglycemic clamp and bioimpedanciometry, respectively, but were not measured directly, which signifies that the results may not be completely accurate.

In conclusion, treatment with TU in patients with T1D and hypogonadotropic hypogonadism seems to produce a greater improvement in lipid profile than that observed in patients with type 2 diabetes or the metabolic syndrome, with no significant effects on metabolic control or anthropometric parameters. Further studies with a larger sample size and follow-up are needed to confirm these data and to clarify the pathophysiologic mechanisms.

TEST-T1D study group : Department of Endocrinology and Nutrition, Centre d'Atenció Integral Dos de Maig, Barcelona (C. Colom, M. Fernández); Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital

del Mar, Barcelona (N. Ascoeta, D. Benaiges, MJ. Carrera, JJ. Chillarón, E. Climent, JA. Flores Le-Roux, A. Goday, G. Llauradó, L. Mañé, A. Más, J. Pedro-Botet, J. Puig, M. Renard, E. Sagarra), Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital de Sant Joan Despí-Moisès Broggi, Barcelona (M. Albareda, L. Vila), Department of Internal Medicine, Hospital de Martorell, Barcelona (M. Prados, J. Ripollés).

Statement of Authorship

Conception and design

Juan J. Chillarón; Mercè Fernández-Miró.

Data acquisition

Juan J. Chillarón; Mercè Fernández-Miró; Mercè Albareda; Sara Fontserè; Cristina Colom.

Data analysis and interpretation

Juan J. Chillarón; Mercè Fernández-Miró; Mercè Albareda; Lluís Vila; Juana A. Flores-Le Roux; Juan Pedro-Botet.

Article drafting

Juan J. Chillarón; Mercè Fernández-Miró; Juan Pedro-Botet; Juana A. Flores-Le Roux.

Revision for intellectual content

Lluís Vila; Juan Pedro-Botet; Juana A. Flores-Le Roux.

Final approval of the completed article

Juan J. Chillarón; Mercè Fernández-Miró; Mercè Albareda; Cristina Colom; Sara Fontserè; Juana A. Flores-Le Roux; Juan Pedro-Botet.

Acknowledgments

We thank Miss Christine O'Hara for review of the English version of the manuscript.

Funding

Funded by a grant of Bayer Hispania S.L.

Disclosure

The authors have nothing to disclose.

References

- Blouin K, Després JP, Couillard C, Tremblay A, Prud'homme D, *et al.* (2005) Contribution of age and declining androgen levels to features of the metabolic syndrome in men. *Metabolism* 54: 1034-1040.
- Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, *et al.* (1997) Association between plasma testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 682-685.
- Anderson SG, Heald A, Younger N, Bujawansa S, Narayanan RP, *et al.* (2012) Screening for hypogonadism in diabetes 2008/9: results from the Cheshire Primary Care cohort. *Prim Care Diabetes* 6: 143-148.
- Chillarón JJ, Fernández-Miró M, Albareda M, Vila L, Colom C, *et al.* (2015) Age, insulin requirements, waist circumference and triglycerides predict hypogonadotropic hypogonadism in patients with type 1 diabetes. *J Sex Med* 12: 76-82.
- Holt SK, Lopushnyan N, Hotaling J, Sarma AV, Dunn RL, *et al.* (2014) Prevalence of low testosterone and predisposing risk factors in men with type 1 diabetes mellitus: findings from the DCCT/EDIC. *J Clin Endocrinol Metab* 99: E1655-1660.
- Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH (2006) Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 154: 899-906.
- Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L (2009) Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycaemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 30: 726-733.
- Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, *et al.* (2011) Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 34: 828-837.
- Saad F, Yassin A, Doros G, Haider A (2016) Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes (Lond)* 40: 162-170.
- Traish AM, Haider A, Doros G, Saad F (2014) Long term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract* 68: 314-329.
- Cornoldi A, Caminiti G, Marazzi G, Vitale C, Patrizi R, *et al.* (2010) Effects of chronic testosterone administration on myocardial ischemia, lipid metabolism and insulin resistance in elderly male diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 142: 50-55.
- Bagatell CJ, Heiman JR, Matsumoto AM, Rivier JE, Bremner WJ (1994) Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 516-517.
- Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, *et al.* (2004) The Effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3313-3318.
- Senmaru T, Fukui M, Okada H, Mineoka Y, Yamazaki M, *et al.* (2013) Testosterone deficiency induces markedly decreased serum triglycerides, increased small dense LDL, and hepatic steatosis mediated by dysregulation of lipid assembly and secretion in mice fed a high-fat diet. *Metabolism* 62: 851-860.
- Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, *et al.* (2009) Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3530-3534.
- Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, *et al.* (2005) Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care* 28: 2019-2024.
- Chillarón JJ, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J (2014) Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 63: 181-187.
- Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, *et al.* (1997) The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49: 822-830.
- Williams KV, Erbev JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ (2000) Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes* 49: 626-632.
- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Catalán V, Rodríguez A, Galofré JC, *et al.* (2012) Clinical usefulness of a new equation for estimating body fat. *Diabetes Care* 35: 383-388.
- Fukuda Y, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Fukuda T, Nakamura N, *et al.* (2016) Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio is an independent predictor of incident fatty liver; a population-based cohort study. *Liver Int* 2016; 36: 713-720.
- Cai Z, Xi H, Pan Y, Jiang X, Chen L, *et al.* (2015) Effect of testosterone deficiency on cholesterol metabolism in pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Lipids Health Dis* 14: 18.
- Constantinou C, Mpsatoulis D, Natsos A, Petropoulou PI, Zvintzou E, *et al.* (2014) The low density lipoprotein receptor modulates the effects of hypogonadism on diet-induced obesity and related metabolic perturbations. *J Lipid Res* 55: 1434-1447.

Hypertrygliceridemic waist in type 1 diabetes patients. Prevalence and related factors

Fernández-Miró M, Chillarón JJ, Albareda M, Fontserè S, Colom C, Vila L, Pedro-Botet J, Flores LE-Roux JA; TEST-TD study group

Minerva Endocrinol. 2017; 42:1-7

Factor Impacte (2016): 1,118

DISCUSSIÓ

En la nostra cohort de pacients amb DM1 la prevalença d'hipogonadisme hipogonadotrop és del 8,3%, xifra similar a la descrita en altres estudis^{10,18,71}.

La prevalença és menor que l'observada en pacients amb DM2, no obstant els resultats indiquen que el fenotip dels pacients amb DM1 que presenten hipogonadisme hipogonadotrop comparteix algunes característiques observades en individus amb DM2, el que es coneix actualment com a "diabetis doble". Seguint aquesta línia, hem observat que els factors que es relacionen amb l'hipogonadisme són l'edat, l'IMC, l'obesitat abdominal, el percentatge de massa grassa, els requeriments de insulina, la sensibilitat a la insulina, la PAS i les concentracions de triglicèrids. Així, en el grup de pacients amb DM1 i hipogonadisme existeix una clara tendència a l'obesitat abdominal amb un IMC mig de $30,9 \pm 6,8$ Kg/m², una circumferència abdominal mitja de $105,8 \pm 15,3$ cm, i un percentatge mitjà de massa grassa de $32,3 \pm 8,1\%$; a més, 12 de 15 pacients (80%) compleixen criteris de síndrome metabòlica segons el criteris modificats del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*⁷². Pel que fa a la resistència a la insulina, entre els pacients de la nostra cohort amb hipogonadisme, s'ha observat una baixa sensibilitat a la insulina quantificada mitjançant eGDR ($5,41 \pm 1,7$ mg/Kg⁻¹.min⁻¹) juntament amb uns requeriments mitjos de insulina elevats ($0,85 \pm 0,3$ IU/Kg/d).

En relació a altres factors de risc cardiovascular, hem observat que els pacients amb hipogonadisme tenen uns nivells de PAS elevats amb una mitja de $146,1 \pm 14,9$ mm Hg i els nivells mitjos de triglicèrids en el grup de pacients amb hipogonadisme són de 92 mg/dL (rang 49-700 mg/dL); aquesta concentració està considerada en objectius terapèutics per a pacients amb DM1 però és significativament més elevada quan la comparem amb el grup de pacients

sense hipogonadisme, els quals tenen uns nivells mitjos de triglicèrids de 72 mg/dL (rang 31-421 mg/dL).

Els resultats de la nostra cohort concorden amb dades descrites recentment a l'estudi UroEDIC realitzat en pacients amb DM1 i hipogonadisme en els quals s'ha observat que els nivells de testosterona lliure s'associen de forma inversa amb els requeriments de insulina, amb l'edat i l'obesitat, i els nivells de testosterona total s'associen amb la presència de HTA¹⁸.

Aquests resultats exposen els canvis metabòlics descrits en els darrers anys en individus amb DM1 en relació a la optimització del control metabòlic. Dades observades en l'estudi DCCT/EDIC indiquen que l'optimització del control metabòlic s'ha associat a una menor prevalença de complicacions cròniques micro i macrovasculars tot i que a expenses de un major increment de pes, major prevalença de HTA, obesitat abdominal, perfil lipídic més aterogènic i en definitiva major prevalença de síndrome metabòlica^{57,59}.

Per tant, la prevalença d'hipogonadisme, característica fins ara més freqüentment descrita en individus amb DM2, podria estar infradiagnosticada entre individus amb "diabetis doble".

Actualment, la *Endocrine Society* recomana el cribatge de nivells baixos de testosterona en varies condicions metabòliques com la DM2 i la síndrome metabòlica⁷³. No disposem actualment de recomanacions sobre el cribatge d'hipogonadisme en pacients amb DM1.

Per el diagnòstic d'hipogonadisme en pacients amb DM1, hem elaborat el *hypogonadotropic hypogonadism Score* (HH Score), una eina que podria resultar útil en el cribatge. En el càlcul del HH Score hem inclòs les variables

que es mantenen independentment associades amb la presència d'hipogonadisme en l'anàlisi multivariant, analitzant diferents models amb diversos paràmetres clínics i bioquímics.

El model que millor prediu la probabilitat d'hipogonadisme i que es basa en variables més aplicables a la pràctica clínica inclou l'edat, la circumferència abdominal, els nivells de triglicèrids i els requeriments de insulina, de forma que un HH Score major de 242,4 té una sensibilitat del 100% i una especificitat del 53,2% per al diagnòstic d'hipogonadisme hipogonadotrop en pacients amb DM1.

Aquesta dada alhora concorda amb d'altres evidències sobre com identificar l'hipogonadisme d'inici tardà en varons amb disfunció sexual en els quals s'ha observat que l'augment de la circumferència abdominal juntament amb l'elevació de triglicèrids són les característiques clíniques més rellevants associades amb l'hipogonadisme, essent l'augment del perímetre abdominal el signe més específic i exacte, mentre que els símptomes relacionats amb disfunció sexual presenten una bona sensibilitat però una baixa especificitat⁷⁴.

Entre els factors relacionats amb l'hipogonadisme en la nostra cohort, també es descriu la presència de polineuropatia; això, pot enllaçar amb troballes descrites en diferents treballs. Dades del *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study* indiquen que en pacients amb DM1, el eGDR baix s'associa amb un increment del risc de nefropatia, vasculopatia perifèrica i malaltia coronària^{65,66,67}, en la cohort del DCCT també es va observar una associació entre nivells més baixos de eGDR i complicacions micro i macrovasculars⁵⁷. Altres estudis realitzats a Catalunya han posat de manifest

que els pacients amb DM1 i complicacions microangiopàtiques tenen una resistència a la insulina mesurada segons eGDR significativament major que aquells sense complicacions microvasculars⁶¹. En la nostra cohort s'ha associat de forma significativa el eGDR amb la presència d'hipogonadisme, pel que és probable que pacients amb DM1, resistència a la insulina i hipogonadisme, tinguin una major probabilitat de presentar complicacions microvasculars com la neuropatia. D'altra banda varis estudis han demostrat que els individus amb DM1 i síndrome metabòlica tenen també més risc de presentar complicacions micro i macrovasculars, i que aquest risc augmenta de forma paral·lela a l'increment del número de components de la síndrome metabòlica⁶⁴. Enllaçant aquestes dades amb les obtingudes al present estudi, cal destacar que en el grup de pacients amb hipogonadisme un 80% presentaven síndrome metabòlica, comparat amb un 34,3% en el grup sense hipogonadisme, això pot haver influenciat en l'associació trobada entre polineuropatia i hipogonadisme.

Segons els resultats obtinguts en la primera part del treball, hem observat que els pacients amb DM1 que presenten hipertrigliceridèmia i/o obesitat abdominal tenen una major probabilitat de tenir hipogonadisme. En una segona part, plantejem avaluar la prevalença de cintura hipertrigliceridèmica (condició amb elevada prevalença entre els pacients amb DM2), la seva relació amb l'hipogonadisme i altres factors de risc cardiovascular en la nostra cohort d'individus amb DM1.

La presència de la cintura hipertrigliceridèmica s'ha relacionat amb una major probabilitat d'aparició de diabetis⁷⁵, aterosclerosi subclínica⁷⁶ i malaltia cardiovascular^{77,78}.

Els nivells mitjos de triglicèrids en la nostra cohort de pacients amb DM1 són de 93,3 mg/dL (rang 49-700 mg/dL) i els nivells mitjos de perímetre abdominal són de 94,6 cm. Degut a que aquestes xifres mitjes són relativament baixes, no són comparables a les observades en pacients amb DM2 o població general, fenomen que es repeteix en tots els estudis realitzats en pacients amb DM1. Per tal de poder analitzar la influència conjunta d'aquestes dues variables vam crear la variable de la suma de triglicèrids i circumferència abdominal estratificada en quartils.

Els resultats del nostre estudi mostren que els pacients situats en el quartil superior del paràmetre "triglicèrids + circumferència abdominal" presenten un percentatge significativament major d'hipogonadisme respecte als pacients del quartil inferior. Cal destacar que els pacients del quartil superior també presenten un nombre significativament major de factors de risc cardiovasculars comparat amb els pacients del quartil inferior com HTA, cHDL més baix, cLDL més elevat, perímetre de maluc més elevat, més percentatge de massa grassa, HbA_{1c} més elevada, així com majors requeriments de insulina, major resistència a la insulina mesurada segons eGDR, i major nombre de components de la síndrome metabòlica. Aquestes troballes tenen importància des del punt de vista pronòstic de la DM1, ja que tant la síndrome metabòlica com la resistència a la insulina i els nivells de triglicèrids s'han relacionat amb les complicacions tardanes en pacients amb DM1^{57,61,65,69,79,80}.

D'altra banda, l'increment de pes que comporta el tractament intensiu s'ha relacionat amb uns majors requeriments de insulina, també amb un increment del gruix de la capa íntima mitja carotídia i major score calci coronari en pacients amb DM1⁸¹, tot i que no s'ha demostrat que ni el IMC ni la presència

d'obesitat *per se* siguin factors predictius de malaltia o mort d'origen cardiovascular⁶⁹.

En definitiva, els resultats d'aquesta part de l'estudi fan replantejar si els objectius terapèutics actuals pel que fa referència a les concentracions de triglicèrids en individus amb DM1 són adequats, i considerar dins del tractament global del pacient amb DM1 mesures de intervenció dietètica i exercici físic orientades a evitar l'obesitat abdominal amb l'objectiu de prevenir les complicacions tardanes de la diabetis.

El darrer objectiu del treball, consistia en avaluar si el tractament substitutiu amb undecanoat de testosterona en els pacients amb hipogonadisme hipogonadotrop millora la resistència a la insulina, el control metabòlic, l'antropometria i factors de risc cardiovascular com la hiperlipèmia i la HTA. La hipòtesi inicial es basa en que els pacients amb "diabetis doble" podrien millorar el seu perfil metabòlic global de igual manera que s'ha observat en els individus amb DM2.

S'ha triat la forma d'administració intramuscular durant un període de tractament de 16 setmanes, considerant aquest, el temps mínim necessari per a que els canvis a nivell metabòlic i antropomètric siguin valorables i es redueixi al mínim el temps de tractament amb placebo. Per altra banda, la majoria d'assaigs clínics realitzats en pacients amb DM2 utilitzen el tractament substitutiu amb testosterona en la seva forma d'administració intramuscular.

Aquest treball, és el primer assaig clínic randomitzat i comparat amb placebo que avalua el tractament substitutiu amb testosterona en una cohort diagnosticada de DM1 i hipogonadisme hipogonadotrop. Saad *et al* van

publicar un estudi prospectiu no randomitzat en el qual es va administrar tractament amb testosterona intramuscular a 9 pacients amb DM1, però el tractament administrat va ser intermitent per problemes de reemborsament, no obstant es va observar una millora en el perfil glucèmic, lipídic i millora clínica de la disfunció erèctil que es va deteriorar de nou a l'abandonar el tractament amb testosterona⁸².

Els resultats obtinguts confirmen la millora sobre el perfil lipídic que suposa el tractament amb undecanoat de testosterona. Les diferències respecte a placebo a les 22 setmanes van ser de 50,6 mg/dL en el colesterol total i de 40,7 mg/dL en el cLDL, tot i que la tendència a la millora ja s'observava amb la segona dosi de tractament. En referència als triglicèrids, a les 22 setmanes la diferència respecte a placebo va ser de 59,9 mg/dL.

Si comparem els nostres resultats sobre el perfil lipídic amb els obtinguts en pacients amb DM2 i hipogonadisme tractats amb testosterona, podem veure que en DM2 s'han observat reduccions del colesterol total de 15-17 mg/dL als 3 mesos de tractament^{26,29}, i en registres observacionals de fins a 92 mg/dL als 5 anys²⁸, i 118 mg/dL als 8 anys⁸³. En la nostra cohort el descens de colesterol total en el grup tractat amb testosterona va ser de 37 mg/dL a les 22 setmanes, concentracions superiors a les observades en subjectes amb DM2.

Sobre els canvis observats en el cLDL en pacients amb DM2, s'han observat descensos de 6 mg/dL als 12 mesos²⁷, de 54 mg/dL als 5 anys²⁸, y de 66 mg/dL als 8 anys⁸³; en nostra cohort el descens va ser de 30 mg/dL a les 22 setmanes.

En pacients amb DM2 també s'han observat elevacions del cHDL de 7,7 mg/dL als 12 mesos amb testosterona administrada via transdèrmica²³ així com elevacions de fins a 22 mg/dL als 8 anys⁸³; en la nostra cohort tan sols vam observar una discreta elevació de 2,4 mg/dL a la setmana 22, que va ser major en el grup de tractament respecte al grup placebo, però sense arribar a la significació estadística.

Pel que fa referència als nivells de triglicèrids, en pacients amb DM2 i hipogonadisme als quals s'ha administrat testosterona, als 3 mesos es poden observar descensos de 31 mg/dL²⁹, als 12 mesos de 62 mg/dL²³, de 78 mg/dL als 5 anys²⁸ i de 138 mg/dL als 8 anys⁸³. Els nostres resultats obtinguts a les 22 setmanes són comparables als descrits en pacients amb DM2 als 3 mesos de tractament.

En pacients amb DM2 i hipogonadisme també s'ha observat descensos del rati colesterol total/cHDL de fins a 2,9 als 5 anys²⁸ i de 3,1 als 8 anys de tractament amb testosterona⁸³; en la nostra cohort també vam observar un descens significatiu en el grup de tractament de 1,3 al finalitzar el tractament.

Sobre els canvis detallats en el perfil lipídic en DM2 als 5 i 8 anys, cal puntualitzar que es tracta d'estudis de registres observacionals, així l'estudi realitzat per Saad *et al* està basat en l'observació d'un grup de pacients amb obesitat dels quals un 42% presentaven DM2 i un 5,6% DM1, observant-se un major control sobre els lípids en el subgrup de pacients amb obesitat mòrbida.

El mecanisme per el qual el dèficit de testosterona modula el metabolisme del colesterol és desconegut. El fetge és un òrgan clau per al normal funcionament del metabolisme del colesterol, ja que conté nombrosos enzims i proteïnes

relacionats amb la homeòstasi del colesterol, com la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzim A reductassa (HMGCR), el receptor LDL i la 7- α -hidroxilasa (CYP7A1). En animals d'experimentació sobre els que s'indueix un hipogonadisme s'ha observat que disminueix la producció hepàtica de receptors LDL i que s'incrementa 3,4 vegades l'expressió d'ARN missatger de la proteïna convertassa subtilisina/kexina tipus 9 (PCSK9), aquesta proteïna sèrica s'uneix als receptors LDL facilitant la seva degradació. Inversament, quan s'administra testosterona s'incrementen de nou els nivells hepàtics de receptors LDL i disminueixien els nivells de PCSK9 que a la vegada es correlacionen de forma positiva amb els nivells de cLDL⁸⁴. Estudis realitzats en animals d'experimentació també han observat que la testosterona regula la producció hepàtica de la proteïna de transferència microsomal de triglicèrids (MTP) implicada en la secreció de triglicèrids i de les lipoproteïnes de molt baixa densitat del colesterol (VLDL)⁸⁵.

Els resultats del nostre estudi no han confirmat una millora en la resistència a la insulina, a diferència d'altres estudis realitzats en DM2 en els quals s'ha constatat una reducció del HOMA-IR i de la insulinèmia basal^{23,26,27,29}. Per la quantificació de la resistència a la insulina s'ha utilitzat la fórmula eGDR que tot i que té molt bona correlació amb el clamp euglicèmic hiperinsulinèmic, no es una mesura directe i els resultats poden no ser del tot exactes.

Respecte als resultats obtinguts sobre el metabolisme de la glucosa, no hem detectat descensos de la HbA_{1c} ni de la glucèmia plasmàtica en dejú respecte a placebo. A l'estudi observacional publicat per Saad *et al* en el qual es van incloure pacients amb DM1 i hipogonadisme que van realitzar tractament amb testosterona durant 6 anys per disfunció erèctil, es van descriure descensos

significatius de la glucèmia basal de fins a 78,8 mg/dL i de la HbA_{1c} de 2,6-2,8% a partir del segon any de seguiment. En la nostra cohort pot haver influenciat que el temps de tractament més curt no permeti observar canvis en el control metabòlic, tot i que en assaigs clínics amb pacients amb DM2 s'han pogut observar descensos de fins a 1,8% de HbA_{1c} als 3 mesos de tractament amb testosterona²⁵. En aquest sentit, el fet de que els pacients amb DM1 depenguin exclusivament d'insulina exògena pot haver influït en els resultats. Cal destacar que els requeriments d'insulina van ser comparables entre grups a les 22 setmanes de seguiment.

Respecte als canvis en els paràmetres antropomètrics, en la nostra cohort es va observar una disminució de la circumferència abdominal en el grup tractat amb undecanoat de testosterona respecte a placebo, tot i que aquesta diferència no va ser estadísticament significativa (-5,4 cm vs +1,5 cm, a les 22 setmanes $P = 0,065$).

Els estudis que avaluen els canvis antropomètrics en individus amb DM2 tractats amb testosterona, han observat disminucions d'entre 9 i 11 cm en la circumferència abdominal i de 15 Kg de pes als 5 anys de tractament, no obstant es tracta de registres observacionals^{24,83,86}. Disposem de pocs assaigs clínics randomitzats que avaluin els canvis en l'antropometria en pacients amb DM2; en aquest sentit, l'estudi realitzat per Boyanov *et al* al 2003 va observar una reducció significativa del pes corporal (2,66%), de l'índex cintura/maluc (-3,96%) i de la massa grassa (-5,65%) als tres mesos en el grup tractat amb testosterona²⁵. Kapoor *et al* al 2006 van observar en un assaig controlat amb placebo i creuat, un descens de la circumferència abdominal en el grup tractat amb testosterona amb una diferència de -1,63 cm respecte a placebo²⁶.

Aquesta diferència és menor que la trobada en la nostra sèrie, pel que és probable que el tamany de la mostra sigui una limitació per trobar diferències significatives en la reducció de la circumferència abdominal.

També cal considerar que els individus participants en l'estudi són diabètics tipus 1 amb obesitat, amb uns requeriments de insulina mitjos de 0,88 unitats/Kg/dia, amb pautes amb múltiples injeccions de insulina per optimitzar el control metabòlic que poden haver dificultat la pèrdua de pes, a diferència dels pacients amb DM2 en els quals el tractament farmacològic i dietètic té com a objectiu aconseguir una reducció ponderal.

En la nostra cohort de pacients amb DM1 i hipogonadisme el tractament substitutiu amb testosterona no va poder demostrar una reducció de la pressió arterial. Estudis observacionals de pacients amb obesitat i hipogonadisme han demostrat descensos mitjos de la PAS de 28 mmHg i de PAD de 21 mmHg després de 8 anys de tractament amb testosterona⁸³. En assaigs clínics randomitzats i controlats amb placebo en pacients amb DM2 i hipogonadisme, no s'han trobat diferències significatives en els nivells de pressió arterial tant amb testosterona administrada en forma de gel com amb l'administració intramuscular^{26,27}.

Respecte a l'avaluació de símptomes en l'esfera sexual, a les 22 setmanes es va observar una elevació de 5 punts en l'IIFE en el grup tractat amb testosterona amb una millora de categoria en 2 de 6 pacients; aquests canvis no van ser significatius respecte a placebo. Entre els pacients amb DM1 s'ha descrit una prevalença de disfunció erèctil de fins el 23%, essent l'edat, la HbA_{1c} i la presència de neuropatia els factors que influeixen en la seva

aparició⁸⁷. El tractament substitutiu amb testosterona en pacients amb DM2 o síndrome metabòlica ha demostrat una millora en molts dels paràmetres que avaluen la funció sexual^{25,26,27}. Tant el tamany de la mostra com el curt temps de tractament poden ser limitacions per observar una millora en aquesta simptomatologia.

Finalment, cal destacar que no vam observar efectes adversos que condicionessin una retirada del tractament. No es van observar diferències en els nivells de PSA entre ambdós grups. En el grup de tractament es va observar un increment significatiu mig de $4,10 \pm 2,7\%$ en els nivells d'hematòcrit i un increment significatiu de l'hemoglobina de 1,63 g/dL, en cap pacient els nivells d'hemoglobina van sobrepassar de 17 g/dL.

La principal limitació de l'estudi és el baix tamany de la mostra i el temps curt de tractament per a reduir el temps exposat a placebo en els pacients amb hipogonadisme. Això pot haver resultat rellevant des del punt de vista de la millora en el control glucèmic, la resistència a la insulina i els paràmetres antropomètrics.

CONCLUSIONS

- La prevalença d'hipogonadisme hipogonadotrop en la nostra cohort d'individus amb DM1 es d'un 8,3%.
- Els factors que s'associen amb l'hipogonadisme hipogonadotrop en la nostra cohort de pacients amb DM1 són l'edat, la circumferència abdominal, els requeriments de insulina, els triglicèrids, l'IMC, el percentatge de massa grassa, la resistència a la insulina mesurada per eGDR, la presència de síndrome metabòlica, la PAS i la presència de neuropatia diabètica.
- Els factors que prediuen amb major exactitud l'hipogonadisme hipogonadotrop en pacients amb DM1 són l'edat, els requeriments de insulina, la circumferència abdominal i els triglicèrids.
- La suma de triglicèrids i circumferència abdominal > 202 en individus amb DM1 s'associa amb una major probabilitat de presentar hipogonadisme i un perfil cardiometabòlic més desfavorable amb pitjor control glucèmic, perfil lipídic més aterogènic, HTA, resistència a la insulina i síndrome metabòlica.
- El tractament substitutiu amb undecanoat de testosterona en els pacients amb DM1 i hipogonadisme hipogonadotrop a les 22 setmanes produeix un descens significatiu les concentracions de colesterol total, cLDL i triglicèrids, així com un descens significatiu del rati colesterol total/cHDL i triglicèrids/cHDL comparat amb placebo.
- El tractament substitutiu amb undecanoat de testosterona en els pacients amb DM1 i hipogonadisme hipogonadotrop a les 22 setmanes produeix una tendència a la millora en l'IIFE, sense arribar a la significació estadística comparat amb placebo.

ANNEX

Testosterone deficiency, metabolic syndrome and diabetes mellitus

Fernández-Miró M, Chillarón JJ, Pedro-Botet J.

Med Clin (Barc). 2016;146:69-73

Factor de impacte (2016): 1,267

BIBLIOGRAFIA

1. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:601-8.
2. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:485-91.
3. Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism.* 1900;39:897-901.
4. Anderson SG, Heald A, Younger N, Bujawansa S, Narayanan RP, McCulloch A, et al. Screening for hypogonadism in diabetes 2008/9: results from the Cheshire Primary Care cohort. *Prim Care Diabetes.* 2012;6:143-8
5. Camacho EM, Huhtaniemi IT, o'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:445-55.
6. Luconi M, Samavat J, Seghieri G, Iannuzzi G, Lucchese M. Determinants of testosterone recovery after bariatric surgery: is it only a matter of reduction of body mass index? *Fertil Steril.* 2013;99:1872-9.
7. Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 1990;132:895-901.

8. Andersson B, Mårin P, Lissner L, Vermeulen A, Björntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care*. 1994;17:405-11.
9. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgen, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:239-50.
10. Grossmann M, Thomas MC, Panagiotopoulos S, Sharpe K, Macisaac RJ, Clarke S, et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1834-40.
11. Rodriguez A, Muller DC, Metter EJ, Maggio M, Harman SM, Blackman MR, et al. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3568-72.
12. Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, Joubert E, Papoz L, Eschwege E. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:682-5.
13. Zhang N, Zhang H, Zhang X, Zhang B, Wang F, Wang C, et al. The relationship between endogenous testosterone and lipid profile in middle-aged and elderly Chinese men. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:487-94.
14. Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D, De Backer G, Kaufman JM. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis*. 2003;166:95-102.

15. Svartberg J, von Mühlen D, Mathiesen E, Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J Intern Med.* 2006;259:576-82.
16. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: The Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3632-9
17. Svartberg J, von Mühlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø Study. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:65-71.
18. Holt SK, Lopushnyan N, Hotaling J, Sarma AV, Dunn RL, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Prevalence of low testosterone and predisposing risk factors in men with type 1 diabetes mellitus: findings from the DCCT/EDIC. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E1655-60.
19. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:68-75.
20. Tivesten A, Vandenput L, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren O, Mellström D, et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2482-8.
21. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:725-33.

22. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, Rosano G, Isidori AM, Lenzi A, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med.* 2010;7:3495-503.
23. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, Gooren L. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycaemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl.* 2009;30:726-33.
24. Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:1975-81.
25. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male.* 2003;6:1-7.
26. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:899-906.
27. Jones TH, Arver S, Behre HM, Buvat J, Meuleman E, Moncada I, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care.* 2011;34:828-37.

28. Traish AM, Haider A, Doros G, Saad F. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract.* 2014;68:314-29.
29. Cornoldi A, Caminiti G, Marazzi G, Vitale C, Patrizi R, Volterrani M, et al. Effects of chronic testosterone administration on myocardial ischemia, lipid metabolism and insulin resistance in elderly male diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2010;142:50-5.
30. Krysiak R, Gilowski W, Okopi n B. The effect of testosterone on cardiovascular risk factors in men with type 2 diabetes and late onset hypogonadism treated with metformin or glimepiride. *Pharmacol Rep.* 2016;68:75-9.
31. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3313-8.
32. Corona G, Rastrelli G, Maseroli E, Sforza A, Maggi M. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk: a review. *World J Mens Health.* 2015;33:130-42.
33. Cohen PG. The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt: a major factor in the genesis of morbid obesity. *Med Hypotheses.* 1999;52:49-51.
34. Dhindsa S, Furlanetto R, Vora M, Ghanim H, Chaudhuri A, Dandona P. Low estradiol concentrations in men with subnormal testosterone concentrations and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1854-9.

35. Morelli A, Comeglio P, Sarchielli E, Cellai I, Vignozzi L, Vannelli GB, et al. Negative effects of high glucose exposure in human gonadotropin-releasing hormone neurons. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:684659.
36. Wang C, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, Perelman MA, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1669-75.
37. 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;30:1-9.
38. 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.
39. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5462-8
40. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5920-6.
41. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4241-7.

42. Purifoy FE, Koopmans LH, Mayes DM. Age differences in serum androgen levels in normal adult males. *Hum Biol.* 1981;53:499-511.
43. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: The European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2737-45.
44. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, et al, EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1810-8.
45. Kappor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care.* 2007;30:911-7.
46. Rosen RC, Wing RR, Schneider S, Wadden TA, Foster GD, West DS, et al. Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look AHEAD trial. *J Sex Med.* 2009;6:1414-22.
47. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med.* 2010;363: 123-35.
48. Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, Guida P, Nada E; SUBITO-DE Study Group. Sexual dysfunction in type 2 diabetes at diagnosis: progression over time and drug and non-drug correlated factors. *PLoS One.* 2016;11:e0157915.

49. Furukawa S, Sakai T, Niiya T, Miyaoka H, Miyake T, Yamamoto S, et al. Self-reported sitting time and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study. *J Diabetes Complications*. 2016 Oct 18. pii: S1056-8727(16)30707-3.
50. Kapoor D, Clarke S, Channer KS, Jones TH. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. *Int J Androl*. 2007;30:500-7.
51. Boloña ER, Uraga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, et al. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:20-8.
52. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:381-94.
53. Teupe B, Bergis K. Epidemiological evidence for "double diabetes". *Lancet*. 1991; 337:361-2.
54. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
55. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342:381-9.

56. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, et al; DCCT /EDIC Research Group. Neuropathy among diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care*. 2006;29:340-4.
57. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "double diabetes" in the Diabetes and Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2007;30:707-12
58. Sibley SD, Palmer JP, Hirsch IB, Brunzell JD. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88: 3379-84.
59. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA*. 1998;280:140-6.
60. Schaumberg DA, Glynn RJ, Jenkins AJ, Lyons TJ, Rifai N, Manson JE, et al. Effect of intensive glycemic control on levels of markers of inflammation in type 1 diabetes mellitus in the Diabetes Control and Complications Trial. *Circulation*. 2005;111:2446-53.
61. Chillarón JJ, Goday A, Flores-Le-Roux J, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3530-4.
62. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. Metabolic syndrome in type 1 diabetes:

- association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005;28:2019-24.
63. The Metascreen Writing Committee, Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care*. 2006;29:2701-7.
64. Chillarón JJ, Flores-Le-Roux, Goday A, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Metabolic syndrome and type-1 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:423-9.
65. Orchard TJ, Chang Y-F, Ferrell RE, Petro N, Ellis DE. Nephropathy in type 1 diabetes: a manifestation of insulin resistance and multiple genetic susceptibilities? *Kidney Int*. 2002;62:963-70.
66. Olson JC, Erbey JR, Forrest KY, Williams K, Becker DJ, Orchard TJ. Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes. *Metabolism*. 2002;51:248-54.
67. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L et al. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study. *Diabetes Care*. 2003;26:1374-9.
68. Chillarón JJ, Flores-Le-Roux JA, Sales MP, Puig-de-Dou J, Castells I, Benaiges D et al. Prevalence and related factors with the presence of

- albuminuria and its stages in patients with type 1 diabetes mellitus. *Nefrologia*. 2013;33:231-6.
69. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65:1370-9.
70. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Toeller M, Ferriss B, Reboldi P, Michel G, et al; for the EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2004;27:530-7.
71. Chandel A, Dhindsa S, Topiwala S, Chaudhuri A, Dandona P. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:2013-7.
72. Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, et al; American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112:2735-52.
73. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2536-59.

74. Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, Manucci E, Maggi M. How to recognize late-onset hypogonadism in men with sexual dysfunction. *Asian J Androl.* 2012;14:251-9.
75. Ren Y, Luo X, Wang C, Yin L, Pang C, Feng T et al. Prevalence of hypertriglyceridemic waist and association with risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32:405-12.
76. Poirier J, Kubow S, Noël M, Dupont C, Egeland GM. The hypertriglyceridemic-waist phenotype is associated with the Framingham risk score and subclinical atherosclerosis in Canadian Cree. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25:1050-5.
77. Wang A, Li Z, Zhou Y, Wang C, Luo Y, Liu X et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype and risk of cardiovascular diseases in China: results from the Kailuan Study. *Int J Cardiol.* 2014;174:106-9.
78. Blackburn P, Lemieux I, Lamarche B, Bergeron J, Perron P, Tremblay G et al. Hypertriglyceridemic waist: a simple clinical phenotype associated with coronary artery disease in women. *Metabolism.* 2012;61:56-64.
79. Tolonen N, Forsblom C, Mäkinen VP, Harjutsalo V, Gordin D, Feodoroff M, et al; FinnDiane Study Group. Different lipid variables predict incident coronary artery disease in patients with type 1 diabetes with or without diabetic nephropathy: the FinnDiane study. *Diabetes Care.* 2014;37:2374-82.
80. Bjornstad P, Maahs DM, Wadwa RP, Pyle L, Rewers M, Eckel RH, Snell-Bergeon. Plasma triglycerides predict incident albuminuria and progression of coronary artery calcification in adults with type 1 diabetes:

- the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Study. *J Clin Lipidol*. 2014;8:576-83.
81. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD; DCCT/EDIC Research Group. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation*. 2013;127:180-7.
82. Saad F, Yassin A, Almeahadi Y, Doros G, Gooren L. Effects of long-term testosterone replacement therapy, with a temporary intermission, on glycemic control of nine hypogonadal men with type 1 diabetes mellitus - a series of case reports. *Anging Male*. 2015;18:164-8.
83. Saad F, Yassin A, Doros G, Haider A. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40:162-70.
84. Cai Z, Xi H, Pan Y, Jiang X, Chen L, Cai Y et al. Effect of testosterone deficiency on cholesterol metabolism in pigs fed a high-fat and high-cholesterol diet. *Lipids Health Dis*. 2015;14:18.
85. Senmaru T, Fukui M, Okada H, Mineoka Y, Yamazaki M, Tsujikawa M, et al. Testosterone deficiency induces markedly decreased serum triglycerides, increased small dense LDL, and hepatic steatosis mediated by dysregulation of lipid assembly and secretion in mice fed a high-fat diet. *Metabolism*. 2013;62:851-60.

86. Haider A, Yassin A, Doros G, Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with “diabesity”: results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:683515.
87. Wessells H, Penson DF, Cleary P, Rutledge BN, Lachin JM, McVary KT, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive glycemic therapy on erectile function in men with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *J Urol.* 2011;185:1828-34.