

Papel de la testosterona y el cortisol en el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2

Role of testosterone and cortisol in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus

Aimée M. Álvarez Álvarez;^I Roberto M. González Suárez;^{II} Miguel A. Marrero Falcón^{III}

^IMáster en Bioquímica. Investigadora Auxiliar. Asistente. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Ciudad de La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Profesor Consultante. INEN. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Endocrinología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. INEN. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 son trastornos metabólicos que han sido ampliamente abordados en la literatura científica por su alta incidencia, así como la alta morbilidad y mortalidad que a ellos se asocia. En los últimos años se han explorado nuevos elementos de posible impacto en su fisiopatogenia, dentro de los que se destacan los esteroides sexuales y los glucocorticoides. En este trabajo se revisaron y comentaron los conocimientos más actuales sobre el papel de la testosterona y el cortisol en la fisiopatogenia del síndrome metabólico y de la diabetes mellitus tipo 2 en los hombres.

DESARROLLO: la testosterona desempeña un papel importante en la modulación de la sensibilidad a la insulina y en la homeostasis de la glucosa, de manera que en los hombres, los niveles bajos de testosterona resultan un elemento predictor de la diabetes mellitus tipo 2 y del síndrome metabólico. Se ha establecido la existencia de una relación bidireccional y reversible entre la deficiencia de andrógenos y la adiposidad, así como entre la deficiencia de andrógenos y la resistencia a la insulina. Se sugiere que los niveles bajos de testosterona podrían predisponer a la obesidad abdominal, que provoca una alteración del metabolismo de los ácidos grasos, lo cual a la vez promovería la resistencia a la insulina. La secreción de cortisol y la de testosterona están interrelacionadas y tienen efectos inversos sobre

la resistencia a la insulina. En la obesidad abdominal el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal se hipersensibiliza lo cual provoca aumento frecuente de la secreción de cortisol y disminución de la secreción de esteroides sexuales. Por otro lado, un aumento desproporcionado de la respuesta fisiológica al estrés, induce un incremento de la secreción de cortisol que podría a su vez causar la aparición de la resistencia a la insulina y del síndrome metabólico. Uno de los mecanismos patogénicos de la resistencia a la insulina es el flujo aumentado de ácidos grasos que llega al hígado a partir del metabolismo de la grasa visceral. La relación cortisol/testosterona modula, entre otras hormonas, la acumulación de la grasa visceral; ha sido asociada, en hombres, a la mortalidad y la incidencia de enfermedades cardiovasculares isquémicas, a través de una alteración de los componentes del síndrome metabólico. Esta razón pudiera ser un indicador temprano de la resistencia a la insulina y del síndrome metabólico. Este elemento introduce una nueva dimensión dentro de la fisiopatología del síndrome metabólico que merece ser estudiada, con la finalidad de incrementar las potencialidades diagnósticas y terapéuticas en este campo.

Palabras clave: testosterona, cortisol, diabetes mellitus, síndrome metabólico, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

INTRODUCTION: metabolic syndrome and the type 2 diabetes mellitus are metabolic disorders fully approached in scientific literature due to its high incidence, as well as its association with a high morbidity and mortality. In past years new elements of potential impact in its physiopathology have been reviewed including the sexual steroids and the glucocorticoids. In present paper were reviewed and discussed the more current knowledges on the testosterone and cortisol role in the physiopathology of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in men.

DEVELOPMENT: testosterone plays a significant role in modulation of sensitivity to insulin and in glucose homeostasis because of in men the low levels of testosterone are a predictor element of type 2 diabetes mellitus and of the metabolic syndrome. A bidirectional and reversible relation between androgen deficiency and the adiposity, as well as between the androgen deficiency and insulin resistance have been established. Authors suggest that low levels of testosterone could predispose to abdominal obesity provoking an alteration of fat acid metabolism, which at the same time will promote the insulin resistance. Cortisol and testosterone secretion are interrelated and have inverse effects on insulin resistance. In abdominal obesity the adrenal-hypophyseal-hypothalamic axis is hypersensitive leading to a frequent increase of cortisol secretion and a decrease of sexual steroids secretion. Besides, a disproportionate increase of stress-physiologic response induces a cortisol secretion increase which could at the same time, to provoke the insulin resistance and the metabolic syndrome. One of the pathogenic mechanisms of insulin resistance is the increased flow of fat acids arriving to liver from the visceral fat metabolism. The cortisol/testosterone relation modulates among other hormones the visceral fat accumulation has been associated in men, with mortality and with the incidence of ischemic cardiovascular diseases through an alteration of the metabolic syndrome components. This fact could be an early indicator of insulin resistance and of metabolic syndrome. This element introduces a new dimension within the metabolic syndrome physiopathology deserving be studied to increase the diagnostic and therapeutical potentials in this field.

Key words: testosterone, cortisol, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI) y el síndrome metabólico (SM) constituyen factores de riesgo importantes de enfermedades de alta morbilidad y mortalidad como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares.^{1,2}

Existe un conjunto bien definido de trastornos clínicos y metabólicos que constituyen componentes del síndrome metabólico en la mayoría de las sistemáticas de diagnóstico, como la resistencia a la insulina, los trastornos de la tolerancia a los carbohidratos, la obesidad abdominal, la hipertrigliceridemia, los bajos niveles de HDL colesterol y la hipertensión arterial. Además de estos componentes clásicamente contemplados dentro del SM, en los últimos años se han considerado otros elementos de posible impacto en la fisiopatología de este síndrome, como son los esteroides sexuales y los glucocorticoides. Algunos autores proponen considerar el hipogonadismo masculino como una condición asociada al SM,³ así como se ha planteado que el SM es similar a un síndrome de Cushing subclínico atendiendo a los trastornos del metabolismo del cortisol que lo acompañan.^{4,5}

La resistencia a la Insulina (RI) es un factor central dentro de la fisiopatogenia del SM y de la DM2. La relación entre los andrógenos y la resistencia a la insulina constituye un tema de interés en la actualidad.

RELACIÓN DE LA TETOSTERONA CON LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA

Estudios realizados por nuestro grupo de trabajo, en modelos experimentales, han mostrado que la testosterona modula la sensibilidad a la insulina, la tolerancia a la glucosa y que además tiene efecto sobre la secreción de insulina de los islotes pancreáticos aislados.^{6,7}

Se sabe que existe dimorfismo sexual en la relación entre la testosterona y la sensibilidad a la insulina. En los hombres, el hipoandrogenismo ha sido asociado con la resistencia a la insulina, mientras que en las mujeres esta se asocia con el hiperandrogenismo.^{1-5,8-12}

En una serie de estudios transversales se ha establecido una relación inversa entre los niveles basales de testosterona y de insulina en hombres independientemente de la edad, la obesidad, el índice de masa corporal,^{8,9,13-15} y de los niveles de la proteína transportadora de esteroides sexuales (SHBG).¹³ También un estudio de caso-control, en el que se conformaron 2 grupos de hombres sanos, atendiendo al nivel de testosterona total ($\leq 11,8$ nmol/L y $> 11,8$ nmol/L) y pareados por edad y etnia, mostró que existe una asociación inversa entre los niveles séricos de testosterona y la resistencia a la insulina.¹⁶ Por otro lado, la suspensión de la administración de testosterona a hombres jóvenes con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, produce una reducción de la sensibilidad a la insulina, sin que en ello medien cambios en la composición corporal.¹⁷ Todos estos elementos sugieren que la testosterona desempeña un importante papel en la modulación de la sensibilidad a la insulina.

Un estudio transversal realizado por *Pitteloud* y otros, en el que se reclutaron hombres con edades comprendidas entre los 39 y los 69 años, con distintos niveles de tolerancia a la glucosa (45 % de sujetos con tolerancia normal, 20 % de sujetos con tolerancia alterada y 35 % de pacientes diabéticos tipo 2), mostró la existencia de una correlación positiva entre los niveles séricos de testosterona y la sensibilidad a la insulina. Esta correlación fue constatada para un amplio rango de valores de testosterona que comprendió desde 3 hasta 31 nmol/L, o sea, tanto para valores de testosterona normales como bajos.¹⁸

En estudios realizados en la década de los noventa se encontró que los hombres con DM2 presentaban niveles de testosterona inferiores a los sujetos sanos de igual peso,^{10,19} lo cual vinculó la deficiencia de testosterona y la diabetes. En concordancia con esto, se ha encontrado que en hombres con DM2 la terapia de reemplazo con testosterona produce una disminución de los niveles de hemoglobina glicosilada,²⁰ lo cual sugiere una importante función de la testosterona en los mecanismos involucrados en el control metabólico de esos pacientes; mientras que la privación androgénica en hombres con cáncer de próstata ocasiona un deterioro en la sensibilidad a la insulina y un incremento en el riesgo de padecer DM2 y enfermedad arteriosclerótica,²¹ y empeora el control glicémico en hombres con DM2.²²

Una serie de importantes estudios prospectivos y de intervención han mostrado que la deficiencia de testosterona (total o biodisponible) resulta un elemento predictor de la DM2 y del síndrome metabólico en hombres.²³⁻²⁹ En correspondencia con esto se ha descrito una asociación inversa entre los niveles de testosterona plasmática y la gravedad del síndrome metabólico.³⁰

Por otro lado, los resultados de un metanálisis, realizado en 2006, que incluyó los resultados de 43 estudios (algunos prospectivos y otros transversales), que incluían un total de 6 427 hombres, y que fueron publicados en revistas indexadas en EMBASE y MEDLINE entre 1966 y 2005, demuestran que en los hombres los niveles altos de testosterona comprendidos dentro del rango normal, se asocian a una disminución del riesgo de padecer diabetes tipo 2.³¹ Todos estos resultados demuestran que la testosterona desempeña un papel central en la homeostasis de la glucosa y sugieren que el mantenimiento de niveles adecuados de esta hormona debe ser de especial interés en la práctica médica, con el fin de prevenir y(o) retrasar la aparición de la DM2 y otros trastornos metabólicos, y que los pacientes hipogonádicos que llegan inicialmente a las consultas de reproducción deben ser sometidos a una evaluación metabólica.

RELACIÓN DE LA ADIPOSIDAD CON LOS NIVELES DE ANDRÓGENOS Y LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA

Se ha explorado el papel de la adiposidad y el metabolismo lipídico en el contexto de la androgenicidad y de la sensibilidad a la insulina. Es conocido que en los hombres los niveles de testosterona y la adiposidad se asocian inversamente,^{8,11,18,23,32-35} y que la privación androgénica incrementa la adiposidad y la resistencia a la insulina;^{36,37} mientras que la terapia de reemplazo con testosterona disminuye la adiposidad^{38,39} y mejora la sensibilidad a la insulina en hombres obesos y en hombres con niveles bajos de testosterona.^{38,40,41} De forma tal que existe una relación bidireccional y reversible entre la deficiencia de andrógenos y la adiposidad y entre la deficiencia de andrógenos y la resistencia a la insulina. Sin embargo, se discute la forma en que se vinculan estos 3 aspectos.

Algunos autores han reportado que la correlación entre los niveles de testosterona y la sensibilidad a la insulina deja de ser significativa o se atenúa cuando se controla el índice de masa corporal (IMC);¹⁸ mientras que otros autores reportan la existencia en hombres de una relación independiente de la adiposidad y la testosterona con la resistencia a la insulina y los valores de glucosa, que persiste aun cuando se tiene en cuenta el IMC,^{14,31} lo cual refuerza la idea de que la relación entre la androgenicidad y la sensibilidad a la insulina es independiente de la adiposidad.

Desde otro punto de vista, se valora la posibilidad de que la testosterona module la sensibilidad a la insulina a través de cambios en los parámetros de adiposidad (principalmente de adiposidad visceral) y(o) en el metabolismo de las grasas. Según resultados de estudios *in vitro*, se ha reportado que la testosterona es capaz de regular la vía de diferenciación de células madres ya sea en adipocitos o en células musculares;⁴² y que la testosterona promueve la lipólisis mediada por catecolaminas, mediante un aumento del número de receptores beta 3 adrenérgicos en células precursoras de adipocitos de ratas.⁴³

Así mismo se ha reportado que en ratas machos, la castración reduce la lipólisis, lo cual se revierte cuando se les suministra testosterona en dosis fisiológicas.⁴⁴ Adicionalmente, los niveles bajos de testosterona predisponen a la adiposidad central⁴⁵ y visceral.⁴⁶ En los hombres la testosterona estimula la lipólisis de los depósitos de grasa visceral⁴⁷ e inhibe la entrada de triglicéridos en los adipocitos,^{48,49} que actúa posiblemente sobre la actividad de la lipasa lipoproteica. Se ha planteado que la testosterona regula la composición corporal, que promueve la formación de masa muscular y disminuye la de masa grasa.⁵⁰ En 2 estudios han encontrado que el tratamiento con testosterona, en hombres con obesidad central, provoca una inhibición de la actividad de la lipasa lipoproteica en el tejido adiposo abdominal, lo cual hace que disminuya la captación de triglicéridos en los reservorios de grasa central.^{48,49} De esta forma, los niveles bajos de testosterona podrían predisponer a la obesidad visceral y provocar una alteración del metabolismo de los ácidos grasos, lo cual a su vez promovería la resistencia a la insulina.⁵¹

Los resultados preliminares de un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo muestran que en un grupo de hombres con alteración de la tolerancia a los carbohidratos, existe un aumento significativo de los parámetros de adiposidad (circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera, índice cintura/cadera e IMC) en los sujetos con niveles de testosterona bajos (menores de 8,4 nmol/L) con respecto a los sujetos con niveles de testosterona iguales o mayores que 8,4 nmol/L (publicación en preparación). Esta diferencia, sin embargo, no fue constatada en ausencia de trastornos de la tolerancia. Todo esto vincula al hipogonadismo, la adiposidad abdominal y los trastornos de la tolerancia a la glucosa, quizá por medio de los trastornos de la sensibilidad a la insulina.

RELACIÓN TESTOSTERONA-CORTISOL SOBRE LA REGULACIÓN DE LA GRASA VISCERAL

El cortisol es otra de las hormonas involucradas, al igual que la testosterona, en la diferenciación, función y distribución del tejido adiposo. La secreción de cortisol y la de testosterona están interrelacionadas, se sabe que estas 2 hormonas tienen efectos diferentes sobre la resistencia a la insulina. Uno de los efectos provocados por el cortisol es la inhibición de la secreción de testosterona.⁵² El cortisol promueve la síntesis de glucosa hepática y de lípidos, mientras que inhibe la

síntesis del glucógeno y la secreción de insulina.⁵³ El cortisol además interfiere a distintos niveles con la acción de la insulina, por lo que su exceso puede inhibir la efectividad de las acciones periféricas de la insulina.⁵⁴

En la obesidad abdominal, el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) se hipersensibiliza, lo cual provoca aumento frecuente de la secreción de cortisol, mientras que la secreción de esteroides sexuales y GH disminuye.^{47,55,56}

Se ha demostrado, que un aumento desproporcionado de la respuesta fisiológica al estrés provoca un incremento de la secreción de cortisol, lo cual podría dar lugar a la aparición de la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico,⁵⁷⁻⁵⁹ que a su vez podría inducir un aumento más marcado de los niveles de cortisol.

El metabolismo del cortisol se regula además al nivel de los tejidos periféricos. Las adipocinas: factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y la interleuquina 1 beta (IL-1beta) producidas en los adipocitos, en sinergismo con otros factores humorales, pueden provocar un aumento de la actividad de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa - 1 (11 beta HSD 1), que propicia la conversión de cortisona en cortisol en el hígado, con el consiguiente aumento de la concentración hepática de cortisol, y con ello un aumento de la producción de glucosa hepática.⁶⁰

Se ha establecido también que la elevación de la razón cortisol/testosterona es un indicador de estrés crónico.^{61,62} En un estudio prospectivo de base poblacional, realizado en la ciudad de Caerphilly en el Reino Unido, en el que fueron reclutados todos los hombres con edades comprendidas entre 45 y 59 años y reevaluados alrededor de 14 años después, se encontró una asociación positiva entre esta razón cortisol/testosterona (C/T) y la mortalidad y la incidencia de las enfermedades cardiovasculares isquémicas,⁵² a través de una alteración de los componentes del síndrome metabólico (presión arterial, niveles de triglicéridos, IMC, colesterol, HDL colesterol, intolerancia a la glucosa); por lo que esta relación C/T pudiera ser un indicador temprano del desarrollo de la resistencia a la insulina y del síndrome metabólico.

De acuerdo con lo anterior, se plantea que uno de los mecanismos patogénicos de la resistencia a la insulina es el flujo aumentado de ácidos grasos libres que llega al hígado a partir del metabolismo de la grasa visceral y que el proceso de acumulación de esta grasa está regulado por la relación del cortisol y de la testosterona, entre otras hormonas, al nivel del tejido adiposo.⁶³

Este elemento introduce una nueva dimensión no contemplada frecuentemente en las guías y sistemas de clasificación y diagnóstico vigentes del SM, que merece ser estudiada, para aportar información sobre este complejo sistema con vistas a incrementar las potencialidades diagnósticas y terapéuticas en este campo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malik S, Wong ND. Metabolic syndrome, cardiovascular risk and screening for subclinical atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7(3): 273-80.
2. Natali A, Pucci G, Boldrini B, Schillaci G. Metabolic syndrome: at the crossroads of cardiorenal risk. *J Nephrol.* 2009; 22(1): 29-38.

3. Corona G, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2008;11(4):193-9.
4. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:1-10.
5. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes* 2000;24:580-585.
6. Álvarez A, Díaz E, Huguez B, González RM. Glucemia, insulinemia y secreción de insulina en ratas hipoandrogenizadas e hiperandrogénicas. *Rev Cubana Endocrinol*. 1999;10(2):133-19.
7. Álvarez A, Díaz E, Castells EM, Huguez B, González RM. Glucemia, insulinemia y secreción de insulina en ratas prepúberes hiperandrogenizadas e hiperestrogenizadas. *Rev Cubana Endocrinol*. 2001;12(1):15-21.
8. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom 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*. 1990;39:897-901.
9. Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. *Diabetologia*. 1992;35:173-7.
10. Anderson B, Marin P, Lissner L, Vermeulen A, Bjorntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care*. 1994;17:405-11.
11. Haffner SM, Karhapaa P, Mykkanen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes*. 1994;43:212-9.
12. Simon D, Charles MA, Lahlou N. Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma total testosterone: a 3-month randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2001;24:2149-51.
13. Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance, influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care*. 2004;27:861-8.
14. Phillips GB. Relationship between serum sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity. *Metabolism*. 1993;42:116-20.
15. Kupelian V, Hayes FJ, Link CL, Rosen R, McKinlay JB. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across Race and Ethnic Groups. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3403-10.
16. Simon D, Charles MA. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risks factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):682-5.
17. Yialamas MA, Dwyer AA. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4254-9.

18. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care*. 2005;28:1636-42.
19. Barret-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1992;117:807-11.
20. 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.
21. Smith RM, Lee H. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1305-8.
22. Haidar A, Yassin A. Effects of androgen deprivation on glycemic control and on cardiovascular biochemical risks factors in men with advanced prostate cancer with diabetes. *Aging Male*. 2007;10(4):187-96.
23. OH JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*. 2002;25:56-60.
24. Saad F, Gooren L. The role of testosterone in the metabolic syndrome: a review. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114(1-2):40-3.
25. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin dependent diabetes mellitus in men: MRFIT Research Group Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;143:889-97.
26. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000;23:490-4.
27. Tibblin G, Adlerberth A, Lindstedt G, Bjorntorp P. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913. *Diabetes*. 1996;45:1605-9.
28. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomanen TP. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004;27:1036-41.
29. Kay-Tee K, Chir MBB. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men. *Am Heart Association*. 2007;116:2694-701.
30. Salad F, Gooren L. The role of testosterone in the metabolic syndrome: A review. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114:40-3.
31. Ding ER, Song Y, Malik V, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 Diabetes. *JAMA*. 2006;295:1288-99.
32. Endre T, Mattiasson I, Berglund C, Hulthen UL. Low testosterone and insulin resistance in hypertension-prone men. *J Hum Hypertens*. 1996;10:755-61.

33. Chang TC, Tung CC, Hsiao YL. Hormonal changes in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the hormonal relationships to abdominal adiposity. *Gerontology*. 1994;40:260-7.
34. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1821-6.
35. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:997-1000.
36. Smith JC, Bennett S, Evans LM. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4261-7.
37. Smith MR, Lee H, Natham DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1305-8.
38. Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjostrom L, Kvist H, Holm G, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Disord*. 1992;16:991-7.
39. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2647-53.
40. Pagoto U, Gambineri A, Pelusi C. Testosterone replacement therapy restores normal ghrelin in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4139-43.
41. Delev DP, Kostadinova II, Kostadinov ID, Ubenova DK. Physiological and clinical characteristics of andropause. *Folia Med (Plovdiv)*. 2009;51(1):15-22.
42. Singh E. Androgen inhibits adipogenic differentiation and stimulates muscle differentiation. *Endocrinology*. 2003;144(11):5081.
43. Xu XF, De Pergola, Bjorntorp P. The effects of androgens on the regulation of lipolysis in adipose precursor cells. *Endocrinology*. 1990;126:1229-34.
44. Xu XF, De Pergola, Bjorntorp P. Testosterone increases lipolysis and the number of the beta-adrenoreceptors in male rat adipocytes. *Endocrinology*. 1991;128:379-82.
45. Khaw KT, Barret-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol*. 1992;2:675-82.
46. 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;4:485-91.
47. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20:291-302.
48. Rebuffe-Srive M, Marin P, Bjorntorp P. Effect of testosterone on abdominal adipose tissue in men. *Int J Obes*. 1991;15:791-5.

49. Marin P, Oden B, Bjorntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:239-43.
50. Bhasim S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasim D. Testosterone dose response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:E1172-E81.
51. Boden G, Jadali F, White J, Liang Y, Mozzoli M, Chen X, et al. Effects of fat on insulin-stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *J Clin Invest.* 1991;88:960-6.
52. Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, Yarnell J, Lightman S, Elwood P. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease. Prospective evidence from the Caerphilly Study. *Circulation.* 2005;112:332-40.
53. Iwasaki Y, Takayasu S, Nishiyama M, Tsugita M, Taguchi T. Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid-activating enzyme (11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1) gene. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;285(1-2):10-8.
54. Amatruda JM, Livingston JN, Lockwood DH. Cellular mechanisms in skeletal states of insulin resistance > human obesity, glucocorticoid excess, and chronic renal failure. *Diabetes Metab Rev.* 1985;1:293-317.
55. Bjorntorp P. Visceral obesity: a civilization syndrome. *Obes Res.* 1993;1:206-22.
56. Nieuwenhuizen AG, Rutters F. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance. *Physiol Behav.* 2008;94(2):169-77.
57. Mc Ewen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med.* 1998;338:171-9.
58. Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;851:311-35.
59. Vogelzangs N, Penninx BW. Cortisol and insulin in depression and metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(7):856.
60. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2692-701.
61. Filaire E, Bernain X, Sagnol M, Lac G. Preliminary results on mood state, salivary testosterone: cortisol ratio and team performance in a professional soccer team. *Eur J Appl Physiol.* 2001;86:179-84.
62. Moya-Albiol L, Salvador A, Costa R, Martínez-Sánchez S, González-Bono E. Psycho physiological responses to the Strop Task after a maximal cycle ergometry in elite sportsmen and physically active subjects. *Int J Psychophysiol.* 2001;40:47-59.

63. Bjorntorp P, Rosemond R. Origin of the Metabolic Syndrome X. Ann NY Acad Sci. 1999;892:297-307.

Recibido: 5 de noviembre de 2009.
Aprobado: 7 de diciembre de 2009.

Dra. *Aimée M. Álvarez Álvarez*. Instituto Nacional de Endocrinología. Calle 17 No. 510 Esq. D, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: aimee@inend.sld.cu; aimee.alvarez@infomed.sld.cu