

## TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD EN EL HOMBRE CON DIABETES TIPO 1 Y 2<sup>1</sup>

### FERTILITY ALTERATIONS IN MEN WITH TYPE 1 AND 2 DIABETES<sup>1</sup>

Alberto Burruchaga (coordinador), Pablo Avila, Matías Ré (secretarios), Pablo Costanzo, Sebastián Suárez (expertos invitados)

Integrantes: Daniel Dionisi, Martín Maraschio, Julieta Méndez, Carolina Muratore, Ana Laura Ordax, Pablo Retamoso, Darío Torres Traba, Abel Weinmester, Gabriela Rosende, Alejandro De Dios, María Laura Pomares

#### 1) INTRODUCCIÓN

#### 2) Etiopatogenia. Causas de infertilidad en el hombre con diabetes

2.1. Daños directos producidos por las alteraciones endocrino-metabólicas:

a) Pobre respuesta de las gonadotropinas hipofisarias (FSH, LH) a GnRH.

b) Pobre respuesta testicular.

2.2. Calidad del semen.

2.3. Disfunción eréctil y diabetes.

2.4. Aneyaculación y eyaculación retrograda.

2.5. Disminución de los valores de testosterona.

#### 3) Causas de infertilidad más frecuentes en las distintas etapas de la vida en hombres con diabetes tipo 1 y 2

3.1. Infancia.

3.2. Hombre adulto.

#### 4) Drogas para el tratamiento de la diabetes y su impacto sobre la fertilidad en el hombre

#### 5) Tratamiento farmacológico de la infertilidad masculina y su impacto metabólico

#### 6) Factores de riesgo cardiovascular e infertilidad masculina

#### 1) INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las mayores amenazas para la Salud Pública en las sociedades modernas. Si bien durante varios años se sugirió que la DM no tenía efecto significativo en la función reproductiva masculina, esta visión fue cambiando. La creciente incidencia de la DM a nivel mundial afectará a cada vez más hombres y de menor edad, y por lo tanto podría afectar su potencial reproductivo<sup>1</sup>.

La DM se asocia con cambios en la salud reproductiva<sup>2-5</sup>, siendo los mecanismos implicados ampliamente debatidos. Estudios en roedores y en humanos sugieren que podrían estar implicados varios mecanismos como el estrés oxidativo y el consecuente daño en el ADN espermático, la alteración de los perfiles hormonales y los trastornos de la espermatogénesis, entre otros<sup>6,7</sup>.

Los datos clínicos in vitro muestran que el semen de pacientes diabéticos es capaz de fecundar ovocitos a tasas similares en comparación con pacientes sin DM. No obstante, las tasas de embarazo son mucho más bajas cuando se trasplantan embriones de hombres que presentan diabetes con pobre control metabólico, sugiriendo que la hiperglucemia produciría un daño espermático y de este modo alteraría los diferentes parámetros espermáticos<sup>3</sup>.

Si bien se sabe que la DM produce una gran variedad de complicaciones sistémicas, no ha sido ampliamente reconocida como causa de infertilidad masculina; en consecuencia existe poca información en cuanto a su prevalencia entre los hombres infértiles. Existe mayor evidencia de su relación con disfunción eréctil (DE), trastornos eyaculatorios e hipogonadismo. Aún no está claro si la DM afecta la espermatogénesis en sus estadios iniciales o directamente a los espermatozoides maduros. Se demostró la expresión de insu-

<sup>1</sup> XV Jornada de Graduados en Diabetes 2013. Comité de Graduados. Sociedad Argentina de Diabetes. Mesa 2: Trastornos de la fertilidad en el hombre con diabetes tipo 1 y 2.

Coordinadora: María Laura Pomares, Médica Especialista en Nutrición (UBA), Especializada en Diabetes (SAD). Hospital Pediátrico Juan Pablo II.

Secretario: Alejandro de Dios

Contacto del autor: María Laura Pomares

E-mail: pomares1@hotmail.com

Correspondencia: Centro Médico Cegym. Av. San Martín 569, Corrientes, Corrientes (CP 3400), Argentina. Tel.: 4429254

Fecha de trabajo recibido: 27/10/14

Fecha de trabajo aceptado: 07/11/14

lina en células de Leydig y en espermatozoides inmaduros, generando dudas si los trastornos de la fertilidad masculina en pacientes diabéticos son producidos por defectos en la acción de la insulina a nivel testicular o por los efectos sistémicos de la diabetes<sup>8</sup>.

En la siguiente revisión se analizarán las evidencias que existen acerca de los distintos aspectos relacionados con la DM y la infertilidad masculina.

## **2) Etiopatogenia. Causas de infertilidad en el hombre con diabetes**

### **2.1. Modificaciones producidas por las alteraciones endocrino-metabólicas sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal**

#### **a) Pobre respuesta de las gonadotropinas hipofisarias, hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)**

La función testicular está controlada por el eje hipotálamo-hipofisario-testicular. Disrupciones en cualquier parte del eje pueden alterar la fertilidad.

##### *Hipotálamo-hipófisis*

El hipotálamo produce GnRH, que estimula a la glándula pituitaria para sintetizar y liberar FSH y LH. GnRH se libera en forma pulsátil, con picos cada 90-120 minutos. La amplitud y frecuencia condicionan los niveles de FSH y LH y, a la vez, la función gonadal<sup>10</sup>. LH estimula a las células de Leydig en el intersticio del testículo para producir testosterona (T) y estradiol. La T ejerce su efecto como tal y además se transforma en estradiol en tejidos periféricos (por acción de la enzima aromatasas) y en su metabolito activo dihidrotestosterona (DHT) (por acción de la enzima 5 $\alpha$ reductasa). Estas tres hormonas ejercen una acción supresora sobre el hipotálamo y la hipófisis (retroalimentación negativa) condicionando la secreción de gonadotropinas.

FSH estimula la espermatogénesis actuando en las células de Sertoli. A este nivel se produce la hormona inhibina, que ejerce un efecto inhibitorio sobre la secreción de FSH<sup>9</sup>.

El hipogonadismo hipogonadotrófico se diagnostica en un paciente con disminución de los valores de T plasmática y una concentración baja o normal de gonadotropinas. Este tipo de hipogonadismo es el que se observa comúnmente en hombres con DM tipo 2 (DM2) y obesidad, ya que la reducción de la T no se acompaña de un aumento recíproco de la LH. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos son la hiperglucemia cró-

nica, la producción de citoquinas proinflamatorias liberadas por el tejido adiposo, la resistencia a la insulina, la resistencia a la leptina y el aumento de estrógenos. Se cree que el sistema kisspeptin-GPR54 juega un rol central en la regulación del eje y la secreción de T<sup>11</sup>.

Se ha observado que tanto la insulina como la leptina pueden interactuar con el hipotálamo, regulando la liberación de GnRH<sup>11</sup>.

En pacientes con DM tipo 1 (DM1) no controlados se observan bajos niveles de leptina. Esta alteración puede impactar sobre el eje a varios niveles: afectando los pulsos de GnRH, la secreción de LH y FSH, y efectos directos sobre las células espermáticas<sup>12</sup>.

Se han realizado varios estudios en personas con DM1, donde se evaluó la respuesta de FSH y LH a la administración de GnRH. En un estudio en hombres con DM1 se encontró que la respuesta secretora de LH a un pulso de GnRH de 100  $\mu$ g (iv) era más baja en diabéticos que en controles sanos (48 $\pm$ 8 mIU/ml vs 59 $\pm$ 10 mIU/ml,  $p < 0,05$ ). En el mismo estudio, al examen microscópico de la ultraestructura espermática, los pacientes diabéticos tenían más anomalías acrosómicas<sup>13</sup>.

Otro grupo encontró que los pacientes con DM1 con disfunción sexual tienen una menor respuesta de LH a pulsos de GnRH. Demostraron que pacientes jóvenes con DM1 con mal control metabólico y sin complicaciones sistémicas (duración media de la enfermedad de 3,7 años, HbA1c 12,2mg%  $\pm$  1,6) presentaron una baja respuesta de LH y un bajo pulso endógeno de LH luego de administrar 2 pulsos de 10  $\mu$ g de GnRH versus los controles. Concluyeron que la falta de respuesta de LH es generada por un efecto agudo de la DM, incluyendo la hipoinsulinemia y la hiperglucemia, y no de las complicaciones a largo plazo de la enfermedad<sup>12</sup>.

Estos datos tomados en conjunto sugieren que la patogénesis de la DM1 afecta el eje HHG resultando en la disminución de la secreción de LH, y que esta baja respuesta puede tener efecto negativo sobre la esteroidogénesis y espermatogénesis<sup>12</sup>.

En pacientes con DM2, Costanzo y col. evaluaron el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal comparando con un grupo control y hallaron una alteración en la frecuencia de la pulsatilidad de LH, sin encontrar diferencias en la amplitud del pulso de LH. No observaron diferencias en la respuesta hipofisaria al test de estímulo con GnRH y en la respuesta testicular al test de estímulo con HCG<sup>14</sup>.

## b) Pobre respuesta testicular

Existe una compleja interacción entre la composición corporal, los niveles de andrógenos, la obesidad, la enfermedad vascular, los desórdenes del sueño y la DM2 en hombres. El hipogonadismo se relaciona con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular<sup>15-17</sup>.

La obesidad es causa de hipogonadismo<sup>11,15,16,18</sup>. Para confirmar el diagnóstico, hay que descartar otras etiologías (enfermedades hipotálamo-pituitarias, enfermedad general, fármacos, tóxicos, hemocromatosis, etc.). Las características clínicas incluyen disfunción sexual, disminución de libido, fatiga, osteoporosis, aumento de masa grasa, cambios en el humor, disminución de masa muscular y/o dislipemia.

### *Hipogonadismo secundario asociado a obesidad*

La obesidad en el hombre se asocia con una actividad aumentada de la enzima aromatasas produciendo mayor síntesis de estrógenos que actúan sobre el eje ejerciendo una retroalimentación negativa<sup>16</sup>. El tratamiento con T produce reducción de la grasa corporal total (menor producción adipocitaria), aumento en la masa muscular, sin cambios en el peso corporal. Tiene efectos heterogéneos en la fuerza muscular, mejorando sólo la extensión de la pierna/rodilla y la empuñadura del brazo dominante. Además la T mejora la densidad mineral y produce una reducción consistente de los marcadores de resorción ósea. Con respecto a los cambios metabólicos, reduce el colesterol total, sin cambios en el colesterol de baja densidad (LDL), y disminuye el colesterol de alta densidad (HDL)<sup>15</sup>.

El hipogonadismo puede empeorar la obesidad, aumentar la masa grasa y el perímetro abdominal, lo que conlleva a una disminución en la producción de T estableciéndose una relación bidireccional entre hipogonadismo y obesidad. La leptina junto a otras adipocinas jugarían un rol fundamental contribuyendo a la supresión del eje<sup>16</sup>.

### *Hipogonadismo secundario en DM2*

La prevalencia es del 25-40% y se incrementa al 50% si coexisten obesidad y DM. Los niveles plasmáticos de T en pacientes con DM2 correlacionan con insulinoresistencia (IR), IMC (índice de masa corporal), PCR (proteína C reactiva), perímetro de cintura, y no con la duración y grado de hiperglucemia<sup>14,15</sup>.

El hipogonadismo aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), la mayor enzima reguladora del metabolismo lipídico, promoviendo el almace-

namiento de triglicéridos, e inhibe a la lipasa hormonosensible (LHS) aumentando la masa grasa<sup>16</sup>. También incrementa los mediadores inflamatorios TNF alfa e interleukina 1 beta (IL-1b) generando el desarrollo de características metabólicas adversas, incluyendo IR y DM2<sup>17</sup>.

## 2.2. Calidad del semen

Existen escasos estudios sobre el impacto de la DM en la calidad seminal. La prevalencia de infertilidad en hombres con DM2 es del 35,1% (16% infertilidad primaria y 19,1% secundaria). El 50,6% de los pacientes con DM2 presentaba sobrepeso y el 29,1% obesidad<sup>20</sup>. La tasa de embarazo (luego de la transferencia de embriones) fue menor en mujeres cuya pareja era una persona que presentaba diabetes<sup>21</sup>.

La DM en ratas prepúberes provoca disminución del peso y lumen del epidídimo, cambios que se previenen con insulino terapia<sup>19</sup>. Si bien hubo una disminución de la fertilidad en las ratas adultas diabéticas macho en el apareamiento natural, la capacidad de fertilización con el uso de la inseminación intrauterina fue normal<sup>19</sup>. En humanos la DM se asocia a un descenso de los niveles plasmáticos de T que produce una disminución del recuento de espermatozoides<sup>23</sup>.

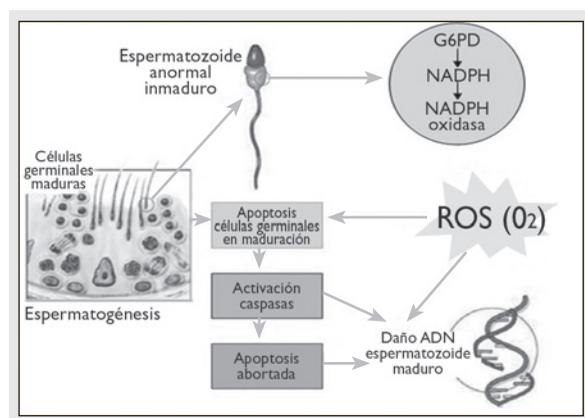
Los mecanismos propuestos para explicar las alteraciones espermáticas en pacientes con DM son:

- Alteraciones endocrinológicas: la DM se asocia a menores concentraciones de T, que cumple un rol importante en el inicio y mantenimiento de la espermatogénesis (depende de la concentración de T intratesticular).

- Neuropatía diabética: no se reportaron diferencias significativas en los parámetros espermáticos en DM1 o DM2 con y sin neuropatía<sup>19</sup>. Se observó que los pacientes con DM infértiles con neuropatía tienen características ultrasónicas de atonía funcional de las vesículas seminales<sup>20</sup>.

- Estrés oxidativo: bajas concentraciones de especies reactivas del oxígeno (ROS) son esenciales para la reacción acrosómica, hiperactivación y motilidad espermática<sup>20</sup>. Los leucocitos del plasma seminal son la fuente principal de ROS. El estrés oxidativo (EO), resultado de un desequilibrio entre ROS y antioxidantes, puede conducir a daños en los espermatozoides e infertilidad masculina. El daño es por peroxidación de la membrana espermática y la fragmentación del ADN a nivel nuclear y mitocondrial<sup>25</sup>. El espermatozoide es

particularmente susceptible al daño inducido por el EO ya que sus membranas son ricas en ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) y su citoplasma contiene bajas concentraciones de enzimas antioxidantes<sup>20</sup>. Los varones diabéticos tienen un porcentaje significativamente mayor de espermatozoides con daño en el ADN nuclear y mitocondrial vs hombres sin diabetes<sup>21</sup>. Además el daño del ADN inducido por ROS puede acelerar los procesos de apoptosis de las células germinales, conduciendo a un menor recuento de espermatozoides y deterioro de la calidad espermática<sup>24</sup> (Figura 1). Se observó en ratones diabéticos la presencia de niveles elevados de los productos finales de glicación avanzada (AGE) y sus receptores (RAGE) en el tracto reproductivo. Dichos AGE son producto de la hiperglucemia crónica y sostenida, y son uno de los factores causales de las complicaciones micro y macroangiopáticas de la enfermedad. En hombres con DM la cantidad de AGE en plasma seminal fue significativamente mayor, esto sugiere que estos compuestos pueden desempeñar un rol en la infertilidad masculina<sup>22</sup>. La DM asociada con infecciones de las glándulas accesorias masculinas causa leucocitospermia y aumento de la producción de ROS. La DM parece favorecer la extensión y el mantenimiento del proceso inflamatorio<sup>22</sup> con el consiguiente aumento de radicales libres del O<sub>2</sub>, aumento del daño de membranas plasmáticas de los espermatozoides y la consiguiente alteración de la calidad seminal. Todo esto sumado a la acción de los AGE hace suponer que el daño a nivel seminal de la DM es multifactorial.



**Figura 1:** Daño en el espermatozoide inducido por estrés oxidativo. Adaptado de Agarwal et al.<sup>24</sup>.

Los agentes antioxidantes (vitaminas E y C, ácido alfa-lipoico), la pioglitazona y la glimepirida reducen la apoptosis de células germinales y mejoran la calidad espermática<sup>22</sup>. Podrían disminuir el EO y mejorar la calidad de los espermatozoides, pero carecen de evidencia científica para su utilización. La dosis y la duración de estos antioxidantes deben ser determinados y estandarizados<sup>25</sup>.

En la DM1 la autoinmunidad puede ser una causa de trastorno en la espermatogénesis y la apoptosis de células germinales, debido a un daño local inmuno-mediado<sup>22</sup>.

### 2.3. Disfunción eréctil (DE) y DM

Para que se produzca una erección, el óxido nítrico (ON) desencadena una cascada molecular que produce la relajación del músculo liso y la afluencia de sangre arterial hacia el cuerpo cavernoso. Esto es seguido por la compresión del retorno venoso, el cual mantiene la erección. En condiciones fisiológicas, la insulina tiene acción vasodilatadora a través de la síntesis de ON en las células endoteliales debido a que estimula directamente la expresión y la activación de la ON sintetasa (ONS). La IR secundaria a la obesidad visceral podría resultar en DE a través de la disfunción endotelial generada en el cuerpo cavernoso<sup>27,29,31,38</sup>. El deterioro de la biodisponibilidad de ON resulta de la disminución de la expresión o la actividad de la ONS, o el aumento del barrido de ON. En efecto, esto conduce a una atenuada reactividad vascular dependiente del endotelio, con el concomitante aumento de endotelina-1 que es un predictor independiente de DE y, a su vez, un marcador de disfunción endotelial<sup>32</sup>. La DE se define como la incapacidad de conseguir y/o mantener una erección satisfactoria. Ésta puede resultar de causas orgánicas (vascular, neurogénica, hormonal, anatómica, inducida por fármacos), psicológicas, o de una combinación de ambas<sup>27</sup>.

La DM es uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de DE. La etiología es multifactorial. Entre las causas que se mencionan aparecen las complicaciones vasculares, neuropáticas y causas hormonales. Por otra parte, la insuficiencia renal, la dislipemia, la obesidad, la hipertensión arterial y la enfermedad hepática crónica pueden conducir a la aparición de DE en pacientes con DM<sup>27,30</sup>.

La prevalencia de la DE en pacientes con DM difiere entre el 20 y el 85%, según el estudio ana-

lizado<sup>33</sup>. Paralelamente la duración de la DM aumenta la posibilidad de desarrollar DE un 10% por año<sup>30,36</sup>. La edad de la aparición de DE en este tipo de pacientes es 10 a 15 años antes que en la población general<sup>33</sup>. Según un estudio italiano, la DE se produce en el 32% de los pacientes con DM1 y en el 46% de los hombres con DM2; en particular entre las edades de 30 a 34 años, esta cifra aumenta al 55% a la edad de 60 años<sup>32</sup>. Probablemente esto se relacione con la disminución progresiva de la producción de T, la IR y el aumento del perímetro abdominal. La caída de las concentraciones de T se asocia con pérdida de la libido y la reducción en la frecuencia de las erecciones<sup>32</sup>.

La obesidad es otro factor relacionado con la DE. Las probabilidades de desarrollarla son más altas en hombres con IMC 25 a 30 kg/m<sup>2</sup> y aún mayor en los hombres con un IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>, en comparación con los hombres con IMC menor a 25 Kg/m<sup>2</sup>. El índice cintura-cadera y el perímetro de la cintura también se asocian de forma independiente con el riesgo de DE. Mientras tanto el sedentarismo, que se asocia a menudo con la obesidad, imparte un riesgo adicional. Independiente del IMC, los hombres físicamente activos (más de 16 horas MET por semana de ejercicio) tienen un 30% menos de riesgo de desarrollar DE que aquellos sedentarios.

La DE comparte factores de riesgo importantes con la enfermedad cardiovascular (CV). En promedio, los síntomas de DE se presentan tres años antes de la enfermedad coronaria. También predice la aparición de síndrome metabólico (SM) y DM en hombres con un IMC inferior a 25 kg/m<sup>2</sup>, un grupo considerado de otro modo con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>34</sup>.

Aunque la neuropatía es una característica subyacente predominante de la DE en modelos animales de DM1, el papel de la disfunción neurogénica no adrenérgica no colinérgica en DM2 aún se debate. Las principales causas son las enfermedades vasculares, en los pacientes mayores la disminución del flujo de sangre al pene debido a lesiones ateroscleróticas de la arteria ilíaca interna, pudendas, y las arterias cavernosas el factor más común<sup>32</sup>.

La obesidad (frecuentemente presente en pacientes con DM2) determina la disminución de los niveles de testosterona por múltiples mecanismos (IR, leptinorresistencia, citoquinas, mayor conversión de estrógenos, cambios en los niveles

de SHBG)<sup>34,35</sup>. La privación androgénica altera la salida de sangre del pene en ratas, lo que resulta en una reducción de la veno-oclusión, la base de la erección del pene. Los estudios sugieren que la veno-oclusión se modula por el equilibrio entre el contenido de músculo liso y de tejido conjuntivo del cuerpo cavernoso. La privación de andrógenos podría iniciar la degeneración y la apoptosis del músculo liso trabecular, lo que provoca un desequilibrio en la relación de músculo liso-matriz extracelular, llevando a la disfunción veno-oclusiva<sup>41</sup>. Luego del tratamiento de reemplazo con testosterona, se restaura el contenido de músculo liso y la función eréctil. La privación de testosterona produce profundos cambios ultra estructurales en el nervio dorsal del pene (diámetro e integridad de axones mielinizados y no mielinizados) y la túnica albugínea. Además produce disminución de la síntesis de ON con la consiguiente disfunción endotelial<sup>41</sup>.

Los principales predictores del éxito del tratamiento de la disfunción eréctil son la presencia de pocas complicaciones de la DM y un buen control glucémico<sup>39</sup>. La pérdida de peso también puede mejorar la DE a través de otros mecanismos, tales como la disminución de la inflamación endotelial, el aumento de los valores plasmáticos de T, y por mejorar el estado de ánimo y la autoestima<sup>32</sup>. Con el uso de metformina se recupera la expresión de la ONS en el endotelio vascular de ratas obesas<sup>28</sup>. Un estudio desarrollado en Argentina demostró un aumento de la efectividad del tratamiento con sildenafil al adicionar metformina a pacientes masculinos con IR más DE<sup>43</sup>.

Gran expectativa han generado los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) en el tratamiento de la DE. A pesar de ello aproximadamente un tercio de los hombres no responde a la terapia con estas drogas. Los tres inhibidores de la enzima son relativamente similares en eficacia, pero hay diferencias en la dosificación, inicio de la acción y la duración del efecto terapéutico. Son generalmente bien tolerados, con leves efectos adversos transitorios como cefalea (10%), enrojecimiento facial, dispepsia, rinitis y visión anormal. Efectos secundarios raros pero importantes incluyen mareos, síncope y neuropatía óptica anterior no arterítica (predominantemente por inhibición cruzada de la fosfodiesterasa tipo 6). Estos fármacos no se deben tomar concomitantemente con nitratos ni bloqueantes  $\alpha$  adrenérgicos debido a que pueden conducir a un efecto sinérgico, dando como

resultado hipotensión arterial potencialmente grave, incluso fatal. Su uso en pacientes con retinitis pigmentosa se halla contraindicado.

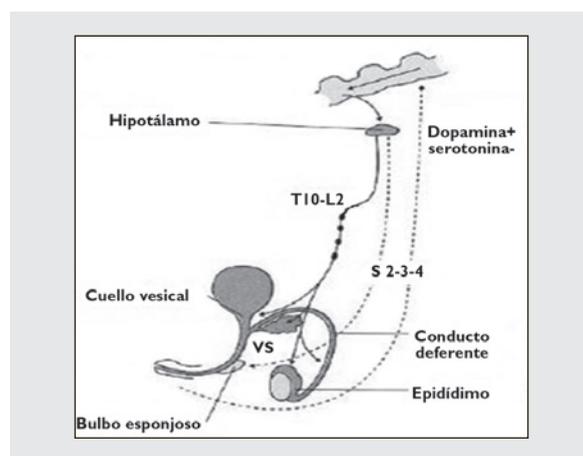
De Young et al. demostraron que la administración diaria de inhibidores de la PDE5 puede conducir a mejoras en el funcionamiento del tejido eréctil en un modelo de animal diabético. Inicialmente, el uso a largo plazo de los inhibidores de la PDE5 se recomienda en pacientes que no respondieron al tratamiento a demanda. Una proporción significativa de pacientes que antes se consideraba como no respondedora a tadalafil a demanda, luego de recibir 10 mg tadalafil cada tres días fue capaz de lograr el coito 58% de las veces que lo intentó<sup>42</sup>. El tadalafil diario en dosis de 2,5 y 5 mg fue eficaz y bien tolerado, lo que lo convierte en una alternativa que elimina la necesidad de planear la relación sexual<sup>44</sup>. Debido a su perfil farmacocinético, tadalafil podría ser uno de los más adecuados para el uso a largo plazo<sup>45</sup>.

Los hombres con hipogonadismo que no responden al uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 tienen significativa mejora de la función eréctil con la adición de T. Los suplementos de T pueden causar eritrocitosis, exacerbación de apnea del sueño no tratada e hiperplasia prostática benigna. En aquellos pacientes bajo tratamiento de reemplazo con T, se deben monitorear periódicamente el hematocrito, las transaminasas séricas y el PSA. Se ha logrado una mejora de las erecciones nocturnas, tumescencia y rigidez, y erecciones espontáneas en hombres con deficiencia de andrógenos tras el tratamiento con T en circunstancias eugonadales<sup>46</sup>. También mejoraron los varones con IR y disfunción bajo tratamiento con metformina<sup>43</sup>.

Los hombres hipogonádicos con DM2 que recibieron tres meses de suplementación con T disminuyeron la glucemia en ayunas, la glucemia postprandial y la HbA1c. Kapoor (2006) informó que el tratamiento con esta hormona en pacientes que reciben insulina reduce las dosis de ésta en una media de 7 unidades. Otro trabajo demostró que mejora la sensibilidad a la insulina a largo plazo y disminuye la masa grasa corporal en aquellos pacientes bajo tratamiento de reemplazo hormonal<sup>46</sup>. En la publicación TIMES 2 Study se demostró que la terapia de reemplazo hormonal transdérmico mejoró la IR, aunque no hay reducción de la HbA1c a seis meses de tratamiento<sup>47</sup>.

## 2.4. Aneyaculación y eyaculación retrógrada

La eyaculación requiere la coordinación de varios componentes del sistema nervioso. El cerebro recibe estímulos eróticos visuales y sensoriales. Las señales de los centros superiores descienden por los nervios simpáticos toracolumbares y provocan la contracción de las vesículas seminales y del conducto deferente. Los nervios efectores que provocan la emisión del semen y el cierre del cuello vesical son fibras simpáticas que salen de los niveles raquídeos T10-L2 (Figura 2)<sup>48</sup>. Durante la eyaculación normal tienen lugar la emisión seminal, la contracción del cuello vesical y la eyaculación anterógrada.



**Figura 2:** Proceso de eyaculación normal. Adaptado de Ralph D, 2005.

Los trastornos eyaculatorios que pueden presentarse en DM y que representan causa de infertilidad son:

### *Aneyaculación (AE)*

Se define como la ausencia de eyaculación<sup>49</sup>. Las causas de AE pueden clasificarse en orgánicas, farmacológicas y psicogénicas. Cualquier enfermedad, procedimiento quirúrgico o traumatismo que interfiera con la inervación aferente o eferente de las vesículas seminales, conductos deferentes, cuello vesical o uretra posterior, pueden resultar potencialmente en una AE. Las etiologías orgánicas de esta patología incluyen la DM, la lesión del cordón espinal, la mielitis transversa, la esclerosis múltiple y la lesión del sistema nervioso autónomo. La principal causa es la disecación de nódulos linfáticos retroperitoneales<sup>50</sup>.

### *Eyaculación retrógrada (ER)*

En la eyaculación retrógrada funcionan todos los componentes del reflejo eyaculatorio, excepto el cierre del cuello vesical. Cuando no se contrae oportunamente el esfínter interno, el semen emitido sigue la vía de menor resistencia y fluye hacia la vejiga<sup>48</sup>. La ER puede ser:

- Parcial: representada por un bajo volumen eyaculado.
- Completa: se caracteriza por la ausencia absoluta de eyaculación.

Representa sólo entre el 0,3-2% de infertilidad<sup>51</sup>. A pesar de que la incidencia de ER en diabéticos ha sido estimada en un 6%, la verdadera incidencia de AE/ER clínicamente significativa es desconocida debido a que muchos ancianos que desarrollan DM no están interesados en la fertilidad y por lo tanto pasa desapercibida<sup>50</sup>.

En los hombres con bajo volumen eyaculatorio o ausencia del mismo, la ER y la obstrucción del conducto eyaculador comprenden los diagnósticos diferenciales. Los pacientes con ER frecuentemente describen un aspecto turbio de la orina post-orgasmo. El diagnóstico es confirmado por la orina post-eyaculatoria que revela espermatozoides al ser evaluada en las condiciones apropiadas<sup>50</sup>. Cuatro etiologías son las que marcan en más del 80% de los casos: la DM, el antecedente de la disección de nódulos linfáticos retroperitoneales, la cirugía del cuello de vejiga y la resección transuretral de la próstata.

La DM es una causa bien conocida de neuropatía autonómica, que afecta numerosos nervios periféricos incluyendo aquellos que son responsables tanto de la función eréctil como eyaculatoria. La ER se debe a la neuropatía, la cual puede ser causada por la DM, trastornos neurológicos o terapéuticos<sup>53</sup>. Las manifestaciones de la neuropatía diabética en la función eyaculatoria varían, pero la mayoría de los casos se presenta como ER secundaria a un cierre incompleto del cuello vesical. Los casos más severos de neuropatía diabética se asocian a la ausencia de peristalsis de los conductos y vesículas seminales, y resultan en la falla de la emisión seminal<sup>50</sup>.

Fedder J et al.<sup>53</sup>, en un estudio controlado prospectivo que incluyó a 26 pacientes con diabetes y 18 controles sin diabetes, demostraron lo siguiente:

- De los 26 pacientes diabéticos, en 9 se encontró ER.
- La duración media de la DM fue mayor en los

pacientes diabéticos con ER en comparación con los pacientes diabéticos en quienes no se pudo demostrar ER; esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

- La ER no se asoció significativamente con la insulinodependencia ni con complicaciones de la diabetes tales como retinopatía, enfermedad renal, neuritis o pie diabético.

- La circunferencia de cintura, la concentración de HDL y de triglicéridos no fueron significativamente diferentes entre los grupos de estudio y de control.

### **Tratamientos**

#### **a) Farmacológico**

- Sulfato de efedrina, 25 mg vía oral, dos veces al día (\*).

- Hidroclorato de imipramina, 25 mg vía oral, tres veces al día (\*).

- Hidroclorato de midodrina, 7,5 mg vía oral, aumentando hasta un máximo de 30 mg (\*\*).

- Hidroclorato de pseudoefedrina, 120 mg vía oral, dos veces al día (\*).

*\*) Se recomienda seguir todas las pautas durante siete días antes de la ovulación o del día previsto para la donación.*

*\*\*\*) Pauta recomendada hasta 120 minutos antes de un intento de estimulación vibratoria del pene.*

Mohamad et al.<sup>52</sup>, en un estudio egipcio que incluyó 33 pacientes diabéticos con ER completa y parcial (23 y 10 respectivamente), demostraron que el uso concomitante de imipramina y pseudoefedrina indujo con mayor eficiencia a una eyaculación anterógrada comparado con el uso individual de estas drogas.

#### **b) Inseminación artificial en casos de ER**

El contacto con la orina es tóxico para los espermatozoides debido a su acidez y osmolaridad, por lo que debe realizarse una preparación vesical. Los autores recomiendan administrar 500 mg de bicarbonato sódico entre 12 y 2 horas antes de la recogida de los espermatozoides para contrarrestar la acidez. Para obtener el mayor número posible de espermatozoides móviles se puede sondear la vejiga antes de la eyaculación para vaciarla e instilar un medio favorable para los mismos. La muestra debe ser lavada inmediatamente en el laboratorio y preparada según las técnicas habituales para la inseminación intrauterina<sup>48</sup>.

#### **c) Estimulación vibratoria del pene**

Un vibrador aplicado sobre el pene puede crear

un estímulo suficiente para producir una eyaculación anterógrada en algunos varones con infertilidad por aneyaculación<sup>48</sup>.

**d) Electroeyaculación**

Con esta técnica, mediante sonda rectal, se obtiene una muestra de semen. La eyaculación anterógrada se capta durante la estimulación y la fracción retrógrada se recoge mediante sondaje después del procedimiento<sup>48</sup>.

**2.5. Disminución de los valores de testosterona**

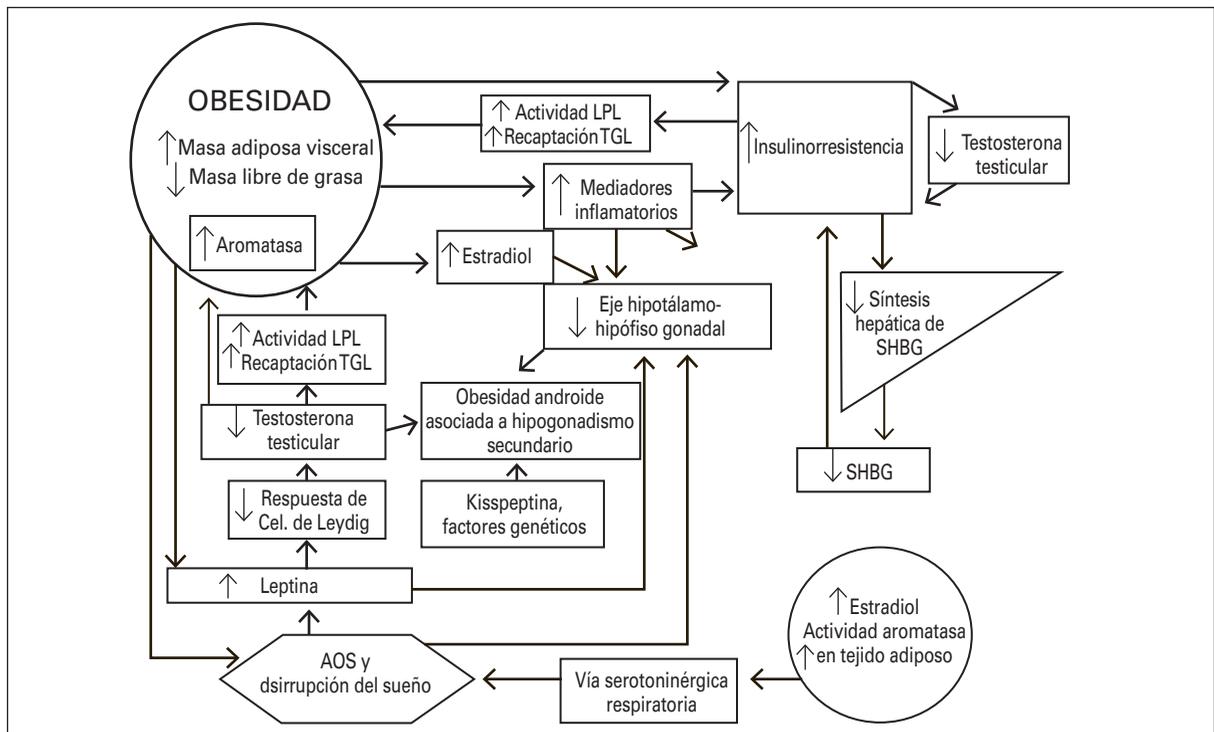
Como se mencionó anteriormente, la prevalencia de disminución en los niveles de T en hombres con DM2 aumenta a 50% si se asocia a obesidad. Debido al incremento en la prevalencia de DM2 y obesidad, es que esta variedad de hipogonadismo secundario en hombres podría llegar a ser más prevalente en el futuro. Más común en DM2 por su relación con IR, IMC y marcadores inflamatorios como proteína C reactiva. Esta relación se resume en la Figura 3<sup>55,56</sup>. Los niveles de estos mediadores también se encuentran aumentados en la obesidad, así proveen una asociación posible entre obesidad, DM2 e hipogonadismo secundario en hombres<sup>56</sup>.

El rol de SHBG en la patogénesis del hipogonadismo secundario masculino en DM2 no es claro,

a pesar que concentraciones bajas de las mismas son fuertes predictoras del desarrollo de DM2, y altas concentraciones parecen ser protectoras, están inversamente correlacionadas con el IMC y el grado de IR. La SHBG (proteínas transportadoras de esteroides sexuales) es producida por el hígado, transporta la T con alta afinidad y es un importante regulador de la homeostasis androgénica, como modulador de la llegada a los tejidos periféricos. En resumen la IR suprime la producción de SHBG, con una consiguiente distribución reducida de T a los tejidos. El incremento de la T libre es sustrato de la aromatasa para la conversión a estradiol que genera una retroalimentación negativa de LH hipofisiaria, suprimiendo el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal<sup>55,58,59,60</sup>.

Se ha encontrado una correlación inversa entre la T y la leptina, tanto como con la IR en hombres obesos. La concentración de leptina aumenta exponencialmente con el incremento del tejido adiposo en el cuerpo. La leptinorresistencia con el consiguiente aumento relativo de leptina podría estar involucrada en la reducción de los niveles séricos de testosterona<sup>55,58</sup>.

Como se señaló anteriormente, diferentes estudios evaluaron los efectos del reemplazo con T sobre la IR, los factores de riesgo cardiovascular



**Figura 3:** Mecanismo posible en la relación de hipogonadismo secundario masculino, obesidad e IR. Modificado de Dandona et al. <sup>56</sup>.

y los síntomas en hombres con DM2 y SM. La terapia de reemplazo se asoció a efectos beneficiosos en la IR (reducción de HOMA-IR), el colesterol total y LDL, lipoproteína a (Lpa), y salud sexual en hombres hipogonádicos con DM2 y/o SM<sup>61</sup>. La adición de testosterona a la dieta y la actividad física resultaron en una mejoría terapéutica del control glucémico y reversibilidad del SM luego de 52 semanas de tratamiento en pacientes con hipogonadismo, SM y DM2 de reciente diagnóstico<sup>41,63</sup>.

### 3) Causas de infertilidad más frecuentes en las distintas etapas de la vida en hombres con diabetes tipo 1 y 2

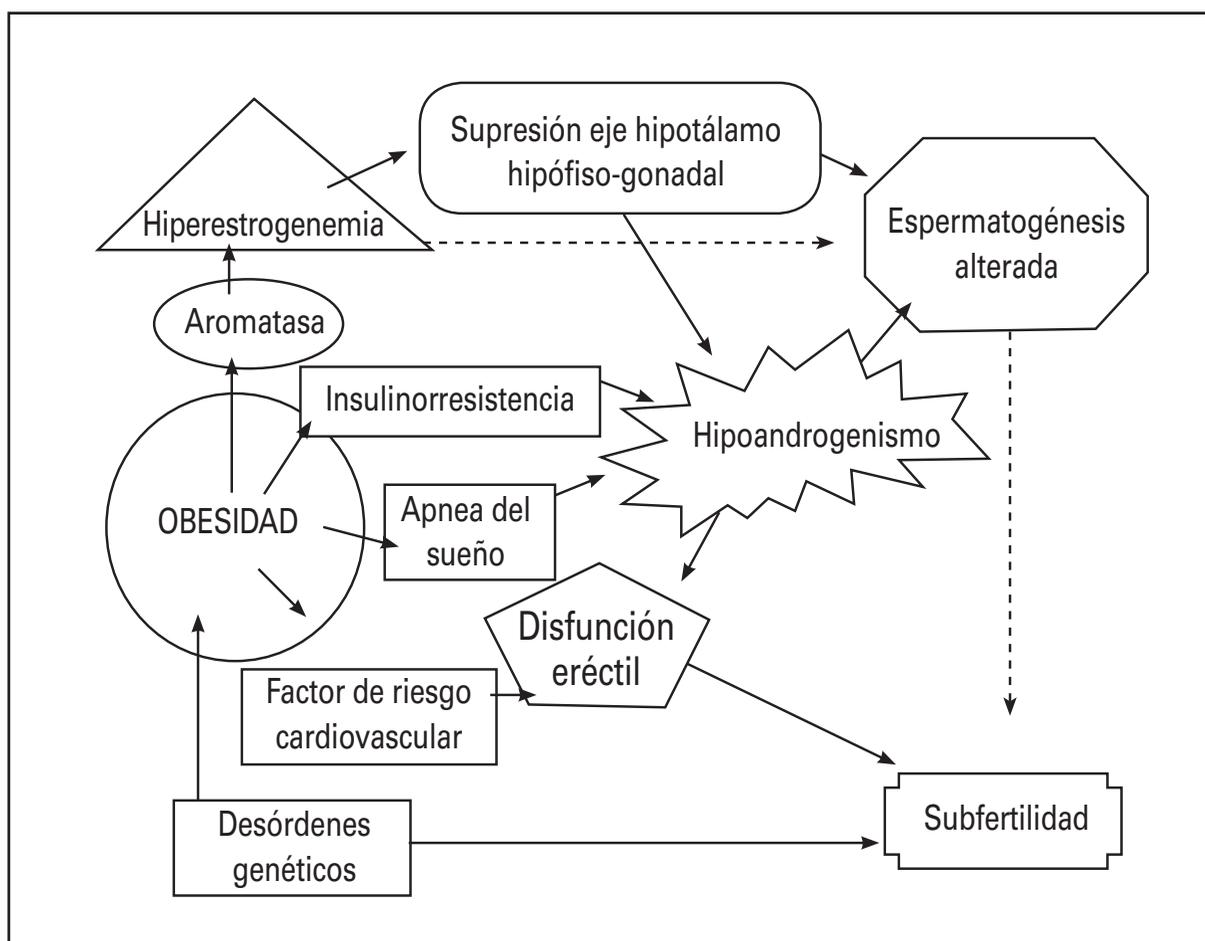
#### 3.1. Infancia

Los hombres con DM1, especialmente en aquellos con debut temprano de la enfermedad,

tienen menor éxito de paternidad<sup>64</sup>.

En la niñez, varios síndromes congénitos se asocian a DM: síndrome de Prader-Willi (SPW), síndrome de Alström (SA), síndrome de Klinefelter (SK), síndrome de Bardet-Biedl (SBB) y síndrome de Down (SD)<sup>65</sup>.

Muchos causan infertilidad secundaria a múltiples factores aún en estudio, uno de los cuales podría ser la obesidad genética, sumado al desarrollo de anomalías que afectan negativamente a la espermatogénesis independientemente de la obesidad, consecuencia de una interacción entre varios genes en asociación con factores ambientales como la nutrición y la actividad física. Hay condiciones donde los defectos causan directamente obesidad y/o infertilidad (Figura 4)<sup>66</sup>.



**Figura 4:** Fisiopatología de la infertilidad causada por obesidad. Adaptado de Hammoud et al. Obesity and male reproductive potential<sup>66</sup>.

### *Síndrome de Klinefelter (SK)*

Alteración cromosómica 47XXY o mosaicismos, caracterizada por falla testicular primaria, con testículos pequeños, deficiencia androgénica y azoospermia. Representa la alteración cromosómica más prevalente (1/660 recién nacidos masculinos)<sup>67</sup>.

Las características fenotípicas de estos pacientes son, entre otras, la talla elevada, hombros angostos, amplias caderas, presentando además hipogonadismo hipergonadotrófico de inicio post-puberal. Aunque muchos pacientes no presentan características fenotípicas particulares (el tamaño testicular pequeño está siempre presente), consultan por infertilidad primaria en ausencia de hipogonadismo. Presentan a su vez SM y DM2 asociada a acumulación de grasa corporal y sarcopenia, con una disminución en la insulinosensibilidad. El tratamiento con T mejora estos parámetros en los casos de hipogonadismo<sup>68,69</sup>.

La prevalencia de DM es del 20,5% en pacientes con SK y del 5% en controles hipogonádicos no SK. El diagnóstico fue más precoz con una media de  $27,1 \pm 4,5$  años<sup>70</sup>. Entre los factores patogénicos de DM en pacientes SK se han sugerido factores genéticos, mecanismos autoinmunes y anormalidades endocrinológicas. Con el desarrollo de nuevas estrategias ha mejorado el pronóstico de fertilidad<sup>67</sup>.

### *Síndrome de Down (SD)*

El síndrome de Down (SD) tiene una incidencia de 1/700 nacidos vivos. La prevalencia de DM en estos pacientes, diagnosticada antes de los 20 años, es seis veces superior que la esperada<sup>71</sup>. Particularmente la incidencia de DM1 es 4,2 veces superior a la población normal. La mayor prevalencia en ambos tipos de DM no es atribuible a trastornos en el complejo HLA. Ningún niño con SD presentó los alelos protectores contra DM, sugiriendo que otros locus genéticos de riesgo podrían estar implicados<sup>71,72,73</sup>.

La infertilidad se relacionaría a déficits hormonales, alteraciones morfológicas de las gónadas, espermatogénesis anormal, factores psicológicos y sociales<sup>74</sup>. El hipogonadismo en pacientes SD está demostrado con un marcado descenso en la espermatogénesis y con incremento en LH y FSH característico del hipogonadismo hipergonadotrófico. Los pacientes SD tienen disminuidos el recuento de espermatozoides y el volumen de eyaculación<sup>75</sup>.

### *Síndrome de Prader-Willi (SPW)*

El SPW es un desorden del neuro-desarrollo y es la causa genética de obesidad más común, sin embargo es un desorden genético raro y complejo<sup>76</sup>. Clínicamente se caracteriza por hipotonía neonatal, retardo mental, hipogonadismo hipogonadotrófico, hipopigmentación, bajos niveles de hormona del crecimiento con estatura baja, manos y pies pequeños, obesidad severa a edad temprana secundaria a una falla en la saciedad y una excesiva activación de las vías de recompensa neural. Se ha reportado que de un 7 a un 20% de los pacientes con SPW padece DM<sup>77,78</sup>.

### *Síndrome de Bardet-Biedl (SBB)*

El SBB es un trastorno autosómico recesivo, alteraciones en al menos 15 genes que representan el 80% de los casos de SBB. La prevalencia es de 1/125.000-160.000. Produce efectos muy diversos en los sistemas orgánicos (multisistémica). Principalmente se caracteriza por manifestaciones de obesidad, retinitis pigmentosa, polidactilia, retraso mental, hipogonadismo e insuficiencia renal en algunos casos. Laurence y Moon no incluyeron en su descripción la obesidad y la polidactilia. Los criterios diagnósticos (cuatro de seis deben estar presentes) son: obesidad, distrofia de conos y bastones, anormalidades renales, polidactilia, hipogonadismo y trastornos del aprendizaje; además DM, HTA e hipercolesterolemia<sup>79,80</sup>.

La obesidad mórbida (IMC  $>40$  kg/m<sup>2</sup>) es más frecuente entre estos pacientes. Los mecanismos por los cuales los genes de SBB influyen en la adiposidad no están claros, pero estarían en conjunción con otros genes conocidos (MC4R y FTO) o bien en loci no identificados<sup>80</sup>.

### *Síndrome de Alström (SA)*

El SA es un desorden autosómico recesivo con una prevalencia de 1.4/1.000.000. La alteración primaria de este trastorno es la disfunción "ciliar" causada por la mutación de un único gen, el ALMS1. Más de 100 mutaciones de este gen han sido identificadas<sup>80,81</sup>.

El fenotipo abarca distrofia de conos y bastones, sordera, obesidad troncal, hiperinsulinemia, IR, DM2, hipertrigliceridemia, baja estatura, cardiomiopatía dilatada y disfunción multiorgánica progresiva (pulmonar, hepática, renal y urológica). La hiperfagia contribuye a obesidad, junto a trastornos obsesivos compulsivos y comportamientos psicóticos.

Los bajos niveles de T y las elevadas gonadotrofinas sugieren un fallo gonadal primario, con menor tamaño de genitales externos y atrofia testicular con fibrosis obliterante de los túbulos seminíferos. Los caracteres secundarios sexuales son normales. No se conoce que algún paciente con AS se haya reproducido<sup>82</sup>.

#### *Hiperplasia adrenal congénita (HAC)*

De los defectos hereditarios en las enzimas que regulan el metabolismo de los esteroides, la más común es el de la 21 hidroxilasa. Se ha reportado disfunción gonadal, oligospermia y pubertad precoz. Las concentraciones elevadas de andrógenos adrenales pueden conducir a hipogonadismo hipogonadotrófico, resultando en ocasiones en la azoospermia. El tratamiento con glucocorticoides puede restaurar la espermatogénesis. Del 27 al 47% de los pacientes con HAC presentan tumores benignos testiculares de restos adrenales; éstos pueden destruir el tejido testicular normal e incluso generar patología obstructiva<sup>83,84</sup>.

#### *Trastornos urológicos congénitos*

Una buena parte de las causas de infertilidad masculina se debe a condiciones urológicas congénitas como ser<sup>85</sup>:

- Varicocele: desbalances hormonales, morfología espermática alterada y déficit funcional espermático han sido demostrados en pacientes con DM y varicocele, sin embargo no explicarían totalmente el impacto negativo en la infertilidad. Estudios recientes se han enfocado en el impacto de la ciclooxigenasa (COX) en la regulación de la función testicular y la fertilidad masculina. El plasma seminal de pacientes con DM y varicocele presentó una mayor expresión de la COX 2, la cual estaría implicada en diferentes actividades espermáticas como reacción acrosómica, metabolismo y motilidad<sup>86</sup>. Sumado a ello, el varicocele puede alterar el semen por otros mecanismos: aumento de calor, ROS, etc.

- Criptorquidismo: la DM materna es un factor de riesgo para el descenso anormal de los testículos. La criptorquidia se asocia con un mayor riesgo a futuro de cáncer testicular (mayor prevalencia entre los 30-40 años de edad). Ambas patologías forman parte de lo que se conoce como síndrome de testículo disgenético junto a una baja calidad seminal e hipospadias. Un metaanálisis reportó que casi la totalidad de pacientes con criptorqui-

dia bilateral tenía menor recuento espermático, vs. sólo el 25% que la padecía unilateral<sup>88</sup>.

- Complejo extrofia vesical/epispadias: el complejo extrofia vesical-epispadias se asocia a DM durante la gestación. Resulta de un desarrollo anormal de la membrana cloacal y es fenotípicamente variable. Hay una mayor disfunción eyaculatoria y eréctil. Sólo la mitad de los pacientes tendrá una paternidad exitosa<sup>85</sup>.

- Hipospadias: se trata de una fusión incompleta de los pliegues uretrales en el desarrollo fetal y puede asociarse con otras malformaciones del tracto genital<sup>87</sup>. Se origina por al menos 14 defectos genéticos identificados y por insensibilidad parcial a los andrógenos<sup>85</sup>. La imposibilidad de lograr un embarazo en estos pacientes puede deberse a un meato uretral proximal, estenosis uretrales o divertículos postquirúrgicos. La DM materna preexistente representa un factor de riesgo para esta alteración<sup>89</sup>.

### **3.2. Hombre adulto**

La infertilidad se define como la incapacidad para concebir luego de 12 meses de haber mantenido relaciones sexuales regulares sin protección. Afecta a un 15% de las parejas. El factor masculino se encuentra en el 45-50% de los casos, un 30% sólo relacionado con el hombre y el 20% asociado tanto a factores femeninos y masculinos<sup>89,91,92</sup>.

El estudio del hombre infértil se realiza a través de la historia clínica, examen físico, espermograma (donde se evalúa la movilidad, morfología y concentración espermática, entre otros parámetros) y perfil hormonal. En casos determinados (por ejemplo, azoospermia) se solicita un cariotipo en linfocitos periféricos y microdeleciones del gen AZF ubicado en el cromosoma Y<sup>91</sup>.

La infertilidad masculina puede clasificarse en tres grandes grupos:

- *Infertilidad no obstructiva o disfunción testicular*: con inadecuada producción de espermatozoides, es la causa más frecuente (aproximadamente un 60%). Dentro de estas causas se encuentran:

. Hipogonadismo hipogonadotrófico: desorden hipotálamo hipofisario, caracterizado por bajos niveles de testosterona y LH, y usualmente bajos niveles de FSH. Puede ser congénito (por ejemplo, síndrome de Kallmann) o adquirido (tumores, trauma, radioterapia, enfermedades infiltrativas de la región hipotálamo-hipofisaria, etc)<sup>91</sup>.

. Causas endocrinas: algunos desórdenes tiroi-

deos (no están aún fehacientemente comprobados) y la hiperprolactinemia podrían ser factores responsables de infertilidad en hombres, si bien serían causa no frecuente de infertilidad.

. Causas genéticas: anomalías cromosómicas numéricas y/o estructurales se encuentran en el 5% de los hombres infértiles y en el 15% de aquellos con azoospermia. El riesgo de anomalías cromosómicas aumenta con la severidad del deterioro de la espermatogénesis<sup>90</sup>. El análisis del cariotipo debe realizarse en casos de azoospermia u oligospermia severa.

. Estrés oxidativo: las especies reactivas del oxígeno a través de mecanismos tales como la oxidación de proteínas y el daño peroxidativo de membranas alteran las funciones espermáticas, pudiendo producir un daño oxidativo en el ADN y su fragmentación que desencadena la apoptosis celular. Esta alteración tiene una correlación con la motilidad espermática, el recuento espermático y la integridad de la membrana plasmática. Diversos trabajos en la literatura demuestran la mejoría de los parámetros seminales con el uso de diferentes sustancias que actúen como agentes antioxidantes, como así también el impacto que genera en detrimento de la calidad espermática la contaminación ambiental y el cigarrillo, con la consiguiente mejoría al realizar cambios en el estilo de vida<sup>93</sup>.

- *Infertilidad obstructiva*: la forma más frecuente es la obstrucción a nivel del epidídimo. Las principales causas de esta patología son de origen infeccioso y/o traumático. La obstrucción ductal eyaculatoria mecánica puede ocurrir por quistes prostáticos y post-prostatitis y obstrucción funcional por neuropatía por atonía o hipertonía del conducto eyaculatorio<sup>91,96</sup>. Otras causas son vasectomía y ausencia congénita de vasos deferentes que se asocia con fibrosis quística<sup>91</sup>.

- *Infertilidad coital*: se define como la imposibilidad de llevar adelante el coito por factores mecánicos, llevando al 2% de las causas de infertilidad. Son aquellas causas asociadas a disfunción eréctil, eyaculación precoz, deformidades peneanas (enfermedad de La Peyronie) y eyaculación retrógrada<sup>97,98</sup>.

Recientemente se han logrado importantes avances en el campo de la infertilidad masculina en las técnicas de diagnóstico y tratamiento. Las pruebas genéticas, el estudio de integridad del ADN y especies reactivas del oxígeno han permitido clasificar correctamente los casos de infertilidad previamente llamados idiopáticos<sup>99</sup>.

#### **4) Drogas para el tratamiento de la DM y su impacto sobre la fertilidad en el hombre**

En este apartado se analizarán los efectos de los cambios del estilo de vida y el tratamiento farmacológico de la enfermedad, y como éstos pueden actuar en el proceso de fertilidad<sup>100</sup>.

Las estrategias terapéuticas se basan en la sensibilidad a la insulina, la cual mejora con los cambios de estilo de vida, tales como pérdida de peso o el ejercicio físico. Estas intervenciones, sin embargo, podrían ser difíciles de aplicar debido a las dificultades en la adhesión a estos cambios durante un prolongado período. La terapia con medicamentos puede ser apropiada cuando estas intervenciones son ineficaces o inviables<sup>101</sup>.

Actualmente hay poca evidencia sobre los efectos de las modificaciones del estilo de vida y las intervenciones de pérdida de peso en la fertilidad a corto y largo plazo del hombre diabético. Algunos estudios, sin embargo, han informado de los efectos de los programas de pérdida de peso o cirugía bariátrica en la fertilidad masculina, en su perfil hormonal, parámetros del espermograma y la función sexual. Estudios en hombres obesos sometidos a una dieta muy baja en calorías mostraron aumentos de SHBG y T (libre y total)<sup>102,103</sup>. Otros estudios encontraron que la pérdida de peso secundaria a cirugía bariátrica en hombres obesos se asoció con un aumento en los niveles de SHBG y de T total, T libre y T biodisponible, mejorando la erección, además de reducir los niveles de estradiol plasmático y aumentar los niveles de inhibina B<sup>104,105,106</sup>. Sin embargo hay casos descritos en los que luego de la cirugía de Y de Roux presentaron azoospermia no obstructiva. Se sugiere que la causa sería la malabsorción de nutrientes esenciales para la espermatogénesis. Las hormonas sexuales no se verían afectadas<sup>107</sup>.

Håkonsen et al. describieron el efecto de un programa de pérdida de peso de 14 semanas en el perfil hormonal y en los parámetros del semen en hombres obesos. La pérdida de peso promedio fue de 22 kg. Aquellos que presentaron mayor pérdida de peso (15% del peso inicial) mostraron un aumento en el recuento total de espermatozoides, volumen eyaculatorio, T, SHBG, y hormona anti-Mülleriana<sup>108</sup>. Kaukua et al. demostraron que la pérdida de peso intencional con dieta baja en calorías disminuye la insulina en suero, aumenta la leptina, HDL-colesterol, SHBG y T (total y libre), manteniendo los cambios después de seis meses

con el mismo peso, a pesar de que los sujetos permanecieran obesos<sup>110</sup>.

Özata et al. estudiaron el efecto de una dieta baja en calorías (1.200 a 1.400 kcal/día) y metformina (850 mg dos veces al día) durante tres meses en el perfil hormonal de hombres obesos con y sin DM2. Luego de la intervención, hubo un aumento en los valores de T total y libre en los pacientes sin DM. En aquellos obesos con DM sólo se observó aumento en el valor de T total pero no en su forma libre<sup>111</sup>.

En un artículo más reciente, Casulari et al. mostraron una mejoría en la T libre y total en hombres con SM eugonádicos o con hipogonadismo luego de cuatro meses de tratamiento con metformina 850 mg dos veces al día<sup>112</sup>.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con metformina en ratas con disfunción eréctil e IR causó un mayor síntesis de NO a nivel de las arterias cavernosas y una mejora en la disfunción<sup>101,113</sup>. A su vez se comprobó en humanos que el tratamiento con metformina en pacientes con disfunción eréctil y mala respuesta al sildenafil reduce la IR y mejora la función eréctil.

Se necesitan más estudios que se centren en el impacto de la metformina en la fertilidad masculina.

Algunos autores sugieren que los agentes antioxidantes, como las vitaminas E y C, ácido  $\alpha$  lipoi-co, pioglitazona y glimepirida reducen la apoptosis de las células germinales, disminuyen anormalidades en los espermatozoides (en particular alteraciones morfológicas) y mejoran los parámetros seminales convencionales<sup>114</sup>.

En la DM, la hiperglucemia crónica, la inflamación de bajo grado y el estrés oxidativo reducen la calidad espermática, disminuyen el tamaño testicular y la concentración de T en el testículo; sin embargo, estudios en roedores diabéticos Akita demostraron que el tratamiento con insulina restaura el eje hipotálamo hipófiso gonadal y además tiene un rol directo en la espermatogénesis<sup>115</sup>.

### **5) Tratamiento farmacológico de la infertilidad masculina y su impacto metabólico**

El tratamiento médico de la infertilidad masculina se divide en específico (causa etiológica conocida) y no específico o empírico (etiología desconocida). El tratamiento médico específico es exitoso en el 20% de los hombres, sobre todo para ciertas etiologías, como infecciones urogenitales, hipogonadismo hipogonadotrópico (trata-

miento con gonadotrofinas, no con testosterona), hiperprolactinemia y DE.

Las causas idiopáticas representan un reto médico, ya que muchos de los medicamentos disponibles tienen poco o ningún efecto comprobado en estudios poblacionales. La terapia hormonal de reemplazo con gonadotrofinas (en aquellos pacientes que no tienen un hipogonadismo hipogonadotrópico y azoospermia secundaria a éste), los tratamientos anti-oxidantes, anti-inflamatorios, anti-estrógenos e inhibidores de la aromatasa se utilizan en forma empírica con el fin de aumentar la concentración o calidad espermática. La testosterona está estrictamente contraindicada en el tratamiento para los hombres con infertilidad idiopática ya que su uso exógeno (en cualquiera de sus formas) conlleva a una disminución de los diferentes parámetros seminales<sup>116</sup>.

#### *Consideración sobre el uso de corticoides*

Los anticuerpos anti-espermatozoides (ASA) interfieren con la motilidad del espermatozoides y con su función, y reducen las chances de un embarazo espontáneo. Los corticoides han sido utilizados como terapia específica para la infertilidad masculina asociada con ASA. Sin embargo no hay esquemas aprobados que especifiquen qué corticoide utilizar ni tampoco la dosis ni el tiempo de tratamiento. Su uso en la actualidad es aún de manera empírica. Los beneficios de la terapia con prednisona son modestos y sólo cuando se usan más de tres meses. Aunque es raro, el riesgo potencial de efectos adversos serios como ganancia de peso, infecciones generalizadas, necrosis avascular de la cabeza femoral hace que la prednisona sea una droga menos elegible como opción para el tratamiento de los hombres infértiles con ASA o aquellos con DM<sup>116</sup>.

### **6) Factores de riesgo cardiovascular e infertilidad masculina**

Como se describió anteriormente, el exceso de tejido graso se asocia con una disminución de los niveles de T libre y total, así como una elevación en los niveles de estradiol. Este fenómeno puede conducir a una disminución del conteo de espermatozoides<sup>117</sup>.

Hay una correlación negativa entre la obesidad y los diferentes parámetros seminales en la población general. La incidencia de oligozoospermia y la prevalencia de un bajo recuento de espermatozoi-

des se asocian con un elevado IMC. En pacientes con obesidad se sugieren como factores nocivos, la temperatura testicular elevada que se presenta en este tipo de pacientes, además de factores procedentes de la alimentación.

Las enfermedades como DM, obesidad, dislipemia e hipertensión arterial junto con un inadecuado estilo de vida (alcohol, cigarrillo) pueden contribuir a una marcada disminución de la calidad espermática<sup>117</sup>.

La insulina y la glucosa desempeñan un papel crucial en la modulación de la liberación de GnRH y en la función endocrina del testículo en animales. Aumenta la T libre secundaria a una menor unión a la SHBG. Los andrógenos bajos contribuyen a IR mientras que los andrógenos elevados contribuyen a insulino sensibilidad<sup>118</sup>.

El tabaquismo se asocia a aumento de la actividad de la lipasa hepática, IR, dislipemia y aterosclerosis temprana. En los individuos fumadores la producción de espermatozoides es normal, sin embargo, la fragmentación del ADN altera su capacidad de reproducción<sup>119</sup>.

La DM en los varones tiene efecto directo sobre la fertilidad ya que aumenta la fragmentación del ADN espermático, el cual es muy susceptible dada la ausencia de un mecanismo reparador de ADN. Se observó una disminución de la expresión de una proteína llamada ornitina decarboxilasa que es responsable de la producción de espermina y espermidina, ambas responsables del crecimiento celular que ayudan a estabilizar la estructura del ADN<sup>120,121</sup>. El aumento en la fragmentación del ADN espermático se asocia a una menor calidad embrionaria, a una menor tasa de implantación, a una mayor incidencia de abortos espontáneos y a algunas enfermedades infantiles graves. También se han encontrado AGEs en el tracto reproductivo de hombres con DM<sup>121</sup>.

Por último, un interesante punto que merece nombrarse es el hecho de considerar a la disfunción eréctil como un factor de riesgo cardiovascular. Está demostrado que aquellos pacientes que consultan por disfunción eréctil tienen más factores de riesgo CV y síndrome metabólico, y que si no se detectan, evolucionan a diabetes y ECV. Este hecho está demostrado en el seguimiento de varones con DE versus sin DE siendo esto de gran importancia ya que muchas de estas personas consultan directamente al urólogo, que en ocasiones no detecta todos estos factores de

riesgo, por lo cual es importante que dichos pacientes sean derivados de manera oportuna para prevenir el desarrollo de otras enfermedades cardiometabólicas.

## CONCLUSIONES

La fertilidad es la capacidad fisiológica de una pareja para producir un hijo vivo. Múltiples factores pueden interferir en este complejo proceso. La DM se asocia con infertilidad y trastornos en la calidad espermática mediante varios procesos que se desarrollaron en esta revisión. Estas complicaciones se agravan cuando se suman factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y tabaquismo. Se demostró una compleja interacción entre IMC, andrógenos, obesidad, descenso de T, enfermedad vascular, desordenes del sueño y DM2 en hombres. El hipogonadismo se relaciona con obesidad, IR y DM, consecuentemente con enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, pero ¿cuál de ellas ocurre primero? Probablemente exista una relación bidireccional entre el déficit de T y la enfermedad metabólica.

Se han desarrollado diversos tratamientos específicos, sin embargo el adecuado control metabólico con un plan de alimentación saludable, actividad física y tratamiento farmacológico de la DM siguen siendo los pilares fundamentales para obtener el éxito terapéutico y disminuir la tasa de infertilidad masculina.

## REFERENCIAS

1. Alves MG, et al. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochimica et Biophysica Acta* 1832 (2013) 626-635.
2. Agbaje IM, Rogers DA, Mc Vicar CM, et al. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum. Reprod.* 2007; 22:1871-1877.
3. Mulholland J, et al. Male diabetes mellitus and assisted reproduction treatment outcome. *Reprod. Biomed. Online* 2011;22: 215-219.
4. Pacey AA. Environmental and lifestyle factors associated with sperm DNA damage. *Hum. Fertil (Camb)* 2010;13:189-193.
5. Amaral S, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Curr. Diabetes Rev.* 2008;4:46-54.
6. Navarro Casado L, Juncos Tobarra MA, Cháfer Rudilla M, de Onzoño LI, Blázquez Cabrera JA, Miralles García JM. Effect of experimental diabetes and STZ on male fertility capacity. Study in rats. *J. Androl.* 2010;31:584-592.
7. Cameron DF, et al. Sustained hyperglycemia results in testicular dysfunction and reduced fertility potential in BBWOR diabetic rats. *Am. J. Physiol.* 1990;259: E881-E889.
8. Gómez O, Ballester B, Romero A, et al. Expression and regulation of insulin and the glucose transporter GLUT8 in the testes of diabetic rats. *Horm. Metab. Res.* 2009; 41:343-349.

9. Pages G, Aller J. Infertilidad: fisiología, diagnóstico y tratamiento. Ed. Amolca. Espermatogenesis, pág. 15-33, 2006.
10. Pellicer A, Simón C. Neuroendocrinología reproductiva. Vol. 9 N°1, 2003. Pág. 47-60.
11. George J, Millar R, Anderson R. Hypothesis: kisspeptin mediates male hypogonadism in obesity and type 2 diabetes. *Neuroendocrinology* 2010;91:302-307.
12. Schoeller E, Schon S, Moley K. The effects of type 1 diabetes on the hypothalamic, pituitary and testes axis. *Cell Tissue Res.* 2012; 349: 839-847.
13. Baccetti B, La Marca A, Piomboni P, et al. Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Hum. Reprod.* 2002; 17:2673-2677.
14. Costanzo PR, Suárez SM, et al. Evaluation of the hypothalamic pituitary gonadal axis in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus. *Andrology* 2 (1):117-24, 2014.
15. Isidori AM, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 63, 280-293, 2005.
16. Mammi C, et al. Androgens and adipose tissue in males: a complex and reciprocal interplay. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 789653.
17. Kapoor D, et al. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clinical Endocrinology*, 63, 239-250, 2006.
18. Cohen PG. The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt a major factor in the genesis of morbid obesity. *Medical Hypotheses*, 52, 49-51, 1999.
19. Mallidis C, Agbaje I, Mc Clure N, Kliesch S. The influence of diabetes mellitus on male reproductive function: a poorly investigated aspect of male infertility. *Urologie A.* 2011; 50:33-37. Abstract.
20. Bener A, Al-Ansari AA, Zirie M, Al-Hamaq AO. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *Int. Urol. Nephrol.* 2009; 41:777-784.
21. Mulholland J, Mallidis C, Agbaje I, et al. Male diabetes mellitus and assisted reproduction treatment outcome. *Reprod. Biomed. Online.* 2011;22:215-219.
22. Jelodar G, Khaksar Z, Pourahmadi M. Endocrine profile and testicular histomorphometry in adult rat offspring of diabetic mothers. *J. Physiol. Sci.* 2009; 59:377-382.
23. La Vignera S, Condorelli R, Vicarie E, et al. Diabetes mellitus and sperm parameters. *J. Androl.* 2012;33:145-153.
24. Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *Am. J. of Reprod. Immunol.* 59 (2008) 2-11.
25. Amaral S, Oliveira PJ, Ramalho-Santos J. Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Curr. Diab. Rev.* 2008; 4: 46-54.
26. Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM, et al. Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum. Reprod.* 2007;22:1871-1877.
27. Heidelbaugh JJ. Management of erectile dysfunction. *Am. Fam. Physician.* 2010; 81(3):305-312,313.
28. Habibi A, Kalbasi S, Saadatjoo SA, Gholamian Arefi M. Evaluation of erectile dysfunction and associated factors in type-II diabetic patients in Birjand, Iran in 2008-2009. *JRHS.* 2011;11(2):97-102.
29. Nassir A. Erectile dysfunction risk factors for patients entering dialysis programme. *Andrologia.* 2010;42(1):41-47.
30. Knoblovits P, Costanzo P, Rey Valzacchi G, Gueglio G, Layus A, Kozak A, Balzaretti M, Litwak L. Erectile dysfunction, obesity, insulin resistance, and their relationship with testosterone levels in eugonadal patients in an andrology clinic setting. *Journal of Andrology*, 2010;31(3):263270.
31. Chitaley K, Kupelian V, Subak L, Wessells H. Diabetes, obesity and erectile dysfunction: field overview and research priorities. *J. Urol.* 2009; 182(6 Suppl): S45-S50.
32. Derosa G, Tinelli C, D'Angelo A, Ferrara G, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Fogari E, Maffioli P. Glyco-metabolic profile among type 2 diabetic patients with erectile dysfunction. *Endocrine Journal* 2012, 59 (7), 611-619.
33. Hidalgo Tamola J, Chitaley K. Review type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction. *J. Sex. Med.* 2009;6(4):916-926.
34. Shabsigh R, Arver S, Channer S, et al. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62(5):791-798.
35. Knoblovits P, Costanzo P, Valzacchi G, et al. Erectile dysfunction, obesity, insulin resistance, and their relationship with testosterone levels in eugonadal patients in an andrology clinic setting. *Journal of Andrology*, 2010;31: 263-270.
36. Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J. Sex Med.* 2009; 6(5):1232-1347.
37. Awad H, Salem A, Gadalla A, El Wafa NA, Mohamed OA. Erectile function in men with diabetes type 2: correlation with glycemic control. *Int. J. Impot. Res.* 2010;22(1):36-39.
38. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Erectile dysfunction and diabetes mellitus. *Insulin.* 2009; 4(2):114-122.
39. Lewis R, Fugl Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED Jr, Rellini AH, Segraves T. Definitions, epidemiology, risk factors for sexual dysfunction. *J. Sex Med* 2010; 7:1598-1607.
40. Sharifi, F, Asghari M, Jaberiy, Salehi O, Mirzamohammadi F. Independent predictors of erectile dysfunction in type 2 diabetes mellitus: Is it true what they say about risk factors? *ISRN Endocrinology* 2012; Vol. 2012, Article ID 502353, 5 p.
41. Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone review deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance. *J. Androl.* 2009;30:23-32.
42. De Young L, Yu D, Freeman D, Brock GB. Effect of PDE5 inhibition combined with free oxygen radical scavenger therapy on erectile function in a diabetic animal model. *Int. J. Impot. Res.* 2003;15:347-352.
43. Rey Valzacchi G, Costanzo P, Finger L. Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal non-diabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double-blind pilot study. *Journal of Andrology*, (2012)33: 608-614.
44. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabetic Medicine*, 2008;25: 138-146.
45. Vardi Y. Microvascular complications in diabetic erectile dysfunction. Do we need other alternatives? *Diabetes Care.* 2009; 32, suppl 2, S420-422.
46. 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; 154:899-902.
47. Jones H, Arver S, Hermann N, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care* 2011;34:828-837.
48. Ohl DA, et al. Division of Andrology and Microsurgery, Department of Urology, University of Michigan; Department of Urology, Herlev Hospital, University of Copenhagen; The Miami Project to Cure Paralysis, University of Miami Miller School of Medicine; and Department of Urology, University of Miami Miller School of Medicine. Anejaculation and retrograde ejaculation. *Urol. Clin. N. Am.* 2008, 35:211-220.
49. London Ralph D, Wylie K. Ejaculatory disorders and sexual function. *British Journal of Urology International* 2005, 95: 1181-1186.

50. Yagil Barazani, et al. Beth Israel Medical Center and the Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, New York, USA and Department of Urology, Columbia University Medical Center, New York, USA. Management of ejaculatory disorders in infertile men. *Asian Journal of Andrology* 2012, 14: 525-529.
51. Taylor CT. Diabetes and assisted reproductive technology. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2002 2: 247.
52. Mohamad Arafa MD, et al. Eini Hospital, Cairo University, Department of Andrology, Cairo, Egypt; Students Hospital, Department of Urology, Cairo, Egypt. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J. Sex Med.* 2008;5:194-198.
53. Fedder MD, et al. Laboratory of Reproductive Biology, Scientific Unit, Horsens Hospital, and Fertility Clinic, Odense University Hospital, Institute of Biomedicine, Aarhus University, Department of Clinical Biochemistry, Vejle Hospital, and Sexualogical Clinic, Faculty of Medicine, Aalborg University, Denmark. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. *Andrology*, 2013, 1: 602-606.
54. Kapoor D, Malkin C, Channer K, Jones T. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clinical Endocrinology*. 2005; 63(3) 239-250.
55. Saboor Aftab S, Kumar S, Barber T. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2013 Mar;78(3):330-337.
56. Dandona P, Dhindsa S. Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 Sep; 96(9):2643-2651.
57. Osuna JA, Gómez-Pérez R, Arata-Bellabarba G, Villaroel V. Relationship between BMI, total testosterone, sex hormone-binding globulin, leptin, insulin and insulin resistance in obese men. *Arch. Androl.* 2006 Sep-Oct; 52(5):355-61.
58. Betancourt Albrecht M, Cunningham GR. Hypogonadism and diabetes. *International Journal of Impotence Research*. 2003;15 (Suppl 4) S14-S20.
59. Kapoor D, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes care*. 2007; 30:911-917.
60. Chandel A, et al. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:2013-2017.
61. Wu XY, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin sensitivity and decreases high sensitivity C-reactive protein levels in hypogonadotropic hypogonadal young male patients. *Clin. Med. J. (Engl)*. 2009 Dec 5;122(23):2846-2850.
62. Jones TH, et al. TIMES 2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care*. 2011;34:828-837.
63. Heufelder AE, Saad F, Mathijs C, et al. Fifty two week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J. Androl.* 30:726-733.2009.
64. Sjöberg L, Pitkääniemi J, Haapala L, Kaaja R, Toumilehto J. Fertility in people with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(1):78-81.
65. Schmidt F, Kapellen TM, Wiegand S. Diabetes mellitus in children and adolescents with genetic syndromes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2012;120(10):579-85.
66. Hammoud A, Gibson M, Peterson C, Blake D, Douglas T. Obesity and male reproductive potential. *Journal of Andrology*, 2006; 27 (5):619-626.
67. Aksglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168(4):R67-76.
68. Gravholt C, Jensen A, Høst C, Bojesen A. Body composition, metabolic syndrome and type 2 diabetes in Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011;100(6):871-7.
69. Bojesen A, Høst C, Gravholt C. Klinefelter's syndrome, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: the impact of body composition. *Molecular Human Reproduction*, 2010; 16(6): 396-401.
70. Jiang-Feng M, Hong-Li X, Xue-Yan W. Prevalence and risk factors of diabetes in patients with Klinefelter syndrome: a longitudinal observational study. *Fertil Steril*. 2012; 98(5):1331-5.
71. Gillespie K, Dix R, Williams A. Islet autoimmunity in children with Down's Syndrome. *Diabetes*, 2006; 55:3185-3188,
72. Nazer J, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Rev. Chil. Pediatr.* 2011; 82(2): 105-112.
73. Kota S, Meher L, Jammula S. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab. Syndrome*. 2012;6(2):70-76.
74. Stefanidis K, Belitsos P, Fotinos A. Causes of infertility in men with Down syndrome. *Andrologia*. 2011; 43(5):353-357.
75. Lu G, Edwards J, Withman-Elia G. Constitutional mosaic trisomy 21 and azoospermia: a case report. *Journal of Pekin University (Health Sciences)* 2005; 37(1):94-95.
76. Cortés F, Alliende M, Barrios A, Curotto B, Santa María L, Barraza X, Troncoso L, Mellado C, Pardo R. Caracterización clínico-genético-molecular de 45 pacientes chilenos con síndrome de Prader Willi. *Rev. Med. Chile* 2005;133: 33-41.
77. Krochik A, Ozuna B, Torrado M, Chertkoff L, Mazza C. Characterization of alterations in carbohydrate metabolism in children with Prader-Willi syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006;19(7):911-918.
78. Mc Allister C, Whittington J, Holland A. Development of the eating behaviour in Prader-Willi Syndrome: advances in our understanding. *Int. J. Obes. (Lond)* 2011;35(2):188-197.
79. Nagail T, Mori M, Prader Willi. Syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. *Biomed & Pharmacother* 1999; 53:452-454.
80. Klysik M. Ciliary syndromes and treatment. *Pathol. Res. Pract.* 2008;204(2):77-88.
81. Sherafat Kazemzadeh R, Ivey L, Kahn SR, Sapp JC, Hicks MD, Kim RC, Krause AJ, Shomaker LB, Biesecker LG, Han JC, Yanovski JA. Hyperphagia among patients with Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr. Obes.* 2013 Jun 18, Epub ahead of print.
82. Citton V, Favaro A, Bettini V, Gabriellij MG, Greggio N, Marshall J, Naggert J, Manara R, Maffei P. Brain involvement in Alström syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:24.
83. Bettini V, Maffei P, Pagano C, Romano S, Milan G, Favaretto F, Marshall JD, Paisey R, Scolari F, Greggio NA, Tosetto I, Naggert JK, Siculo N, Vettor R. The progression from obesity to type 2 diabetes in Alström syndrome. *Pediatr. Diabetes*. 2012 February ; 13(1): 59-67.
84. Jermendy G, Szabolcs I, Szilágyi G, Dömötör L, Kárpáti P. Diabetes mellitus associated with late onset congenital adrenal hyperplasia: coincidence or causality? *Diabetes Med.* 1991;8(5):489-91.
85. Reichman D, Withe P, New M. Fertility in patients with congenital adrenal hiperplasia. *Fertility and sterility*, 2014;101(2):301-309.
86. Hsieh M, Hollander A, Lamb D, et al. The genetic and phenotypic basis of infertility in men with pediatric urologic disorders. *Urology*. 2010;76(1): 25-31.
87. Perrotta I, Santoro M, Guido C, Avena P, Tripepi S, De Amicis F, Gervasi M, Aquila S. Expression of cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-2 in human male gametes from normal patients, and those with varicocele and diabetes: a potential molecular marker for diagnosing male infertility disorders. *J. Anat.* 2012 Sep; 221(3):209-20.
88. Chen M, Macias C, Gunn S, et al. Intrauterine growth restriction and hypospadias: is there a connection? *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2014(1): 20.1-9.

89. Virtanen HE, Tapanainen AE, Kaleva MM, Suomi AM, Main KM, Skakkebaek NE, Toppari J. Mild gestational diabetes as a risk factor for congenital cryptorchidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006 Dec; 91(12):4862-4865.
90. Porter M, Faizan M, Grady R. et al. Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics.* 2005 Apr; 115(4):e495-9.
91. World Health Organization. WHO. Manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000.
92. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update.
93. Raheem AA, Ralph D, Minhas S. *British Journal of Medical and Surgical Urology* 2012 5: 254.
94. Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki S. Genetics of human male infertility, Singapore. *Med. J.* 2009; 50(4):336.
95. Hwang K, Lipshultz LI, Lamb DJ. Use of diagnostic testing to detect infertility. *Curr. Urol. Rep.* 2011 February ; 12(1): 68-76.
96. Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Human Reproduction* Vol. 13, Supplement 1, 1998.
97. Jarow JP. Effect of varicocele on male fertility. *Human reproduction update.* Vol. 7, Nº 1, pp. 59-64, 2001.
98. Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *The Journal of Urology* 2002;167(5):2138-44.
99. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *Journal of Urology* 1989; 142(1):62-5.
100. Hamadaa A, Esteves SC, Agarwal A. Unexplained male infertility: potential causes and management. *Human Andrology* 2011, 1:2-16.
101. Aboua G, et al. Can lifestyle factors of diabetes mellitus patients affect their fertility?. Chapter 6. Licensee In Tech.
102. Valzacchi R, et al. Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal nondiabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double-blind pilot study. *J. Androl.* 2012;33:608-614.
103. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes. Res.* 2003; 11 (6) 689-694.
104. Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.* 2004; 6 (3) 208-215.
105. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94 (4) 1329-1332.
106. Bastounis EA, et al. Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *Eur. Surg. Res.* 1998; 30 (1) 43-47.
107. Globerman H, et al. Inhibin B in men with severe obesity and after weight reduction following gastroplasty. *Endocr. Res.* 2005; 31 (1) 17-26.
108. Scotto di Frega A, Dale B, Di Matteo L, et al. Secondary male factor infertility after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case report. *Hum. Reprod.* (April 2005) 20 (4): 997-998.
109. Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod. Health* 2011; 8:24.
110. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (24) 2978-2984.
111. Kaukua J, et al. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes. Res.* 2003;11:689-694.
112. Ozata M, et al. The effects of metformin and diet on plasma testosterone and leptin levels in obese men. *Obesity research* 2001; 9 (11) 662-667.
113. Casulari LA, et al. Effects of metformin and short-term lifestyle modification on the improvement of male hypogonadism associated with metabolic syndrome. *Minerva endocrinologica* 2010; 35 (3) 145-151.
114. Rabbani SI, Devi K, Khanam S. Inhibitory effect of glimepiride on nicotinamide-streptozotocin induced nuclear damages and sperm abnormality in diabetic Wistar rats. *Indian J. Exp. Biol.* 2009;47:804-810.
115. La Vignera S, et al. Diabetes mellitus and sperm parameters. *J. Androl.* 2012;33:145-153.
116. Schoeller EL, Albanna G, Frolova AI, Moley KH. Insulin rescues impaired spermatogenesis via the hypothalamic pituitary gonadotropin axis in Akita diabetic mice and restores male fertility. *Diabetes* 2012; 61:1869-1878.
117. Hamada AJ, Montgomery B, Agarwal A. Male infertility: a critical review of pharmacologic management. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Dec; 13(17):2511-31. Epub 2012 Nov. 3.
118. Goulis DG, Tarlatzis BC. Metabolic syndrome and reproduction: I. Testicular function. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24: 33-9.
119. Bosman E, Esterhuizen AD, Rodrigues FA, Becker PJ, Hoffmann WA. Prevalence of hyperinsulinaemia among normozoospermic donors at Medfem Clinic, South Africa. *Andrologia.* 2013 Feb;45(1):18-25.
120. Kong C, Nimmo L, Elatrozy T, Anyaoku V, Hughes C, Robinson S, Richmond W, Elkeles R. Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidaemia and early atherosclerosis in Type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 2001;156(2) 373-378.
121. Bobjer J, Naumovska M, Giwercman YL, Giwercman A. High prevalence of androgen deficiency and abnormal lipid profile in infertile men with non-obstructive azoospermia. *Int. J. Androl.* 2012; 35 (5):688-694.
122. Mallidis C, Agbaje IM, Rogers DA, Glenn JV, Pringle R, Atkinson AB, Steger K, Stitt AW, McClure N. Advanced glycation end products accumulate in the reproductive tract of men with diabetes. *Int. J. Androl.* 2009;32(4):295-305.