



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



CARTA CIENTÍFICA

Obesidad e hipogonadismo en paciente con diabetes tipo 2

Obesity and hypogonadism in a patient with type 2 diabetes

Sr. Editor:

Presentamos el caso de un paciente de 54 años, sin antecedentes familiares de interés, remitido a consultas de endocrinología para valoración de diabetes y obesidad. Entre sus antecedentes personales destaca diabetes tipo 2 en tratamiento insulínico, hipertensión arterial de larga evolución en tratamiento con olmesartán 20 mg/día, insuficiencia renal crónica estadio III en tratamiento con furosemida 40 mg/día e hiperuricemia en tratamiento con alopurinol 300 mg/día. Presenta además antecedente de linfedema en ambos miembros inferiores y ha sido intervenido de cataratas y gonartrosis. El paciente negaba consumo de tóxicos y no presentaba antecedentes de retinopatía diabética ni de enfermedad cardiovascular conocida. No refería parestesias o dolor en miembros inferiores, si bien presentaba disfunción eréctil «desde joven». No tiene pareja ni hijos.

El paciente está diagnosticado de diabetes tipo 2 desde hace más de 10 años (sin precisar fecha de inicio) en tratamiento con insulina glargina 20 UI/día e insulina asparta antes de las comidas, precisando un máximo de 30 UI/día. El paciente mantiene en los últimos años un aceptable control metabólico, con cifras de glucemia antes de las comidas habitualmente inferiores a 150 mg/dl y de hemoglobina glucosilada (HbA1c) inferiores a 7,5%. No se determina la glucemia posprandial y habitualmente no presenta hipoglucemias. Refiere realizar alimentación variada, sin cuantificar raciones, restringida en alimentos grasos e hipercalóricos, y acude al gimnasio una hora casi todos los días.

A la exploración física destaca la presencia de obesidad grado III (consenso SEEDO) de predominio troncular (talla: 178 cm, peso: 149,5 kg, IMC: 47 kg/m² y perímetro de cintura de 152 cm), ausencia de dismorfia facial, ginecomastia bilateral grado III, escaso vello facial y corporal, cuello sin bocio ni adenopatías y auscultación cardiorrespiratoria normal. En la exploración genital se evidencia gran cantidad de grasa infraabdominal y púbica, micropene y testículos en bolsa de 5 ml de volumen. Presenta linfedema bilateral

moderado en ambos miembros inferiores, sin alteraciones en la fuerza ni sensibilidad y con pulsos pedios presentes.

En el estudio analítico realizado se evidenciaba: glucosa: 102 mg/dl; HbA1c 6,2%; colesterol total: 177 mg/dl; cLDL: 107 mg/dl; cHDL: 37 mg/dl; triglicéridos: 166 mg/dl; ácido úrico: 7,14 mg/dl; urea: 43 mg/dl; creatinina: 1,68 mg/dl; aclaramiento de creatinina: 46,11 cc/min; albúmina en orina de 24 h: 0,88 g/24 h. Estudio hormonal: TSH: 3,32 μ UI/ml (valor normal [VN]: 0,27-4,2); T4 libre: 0,959 ng/dl (VN: 0,93-1,7); T3 libre: 0,33 ng/dl (VN: 0,2-0,44); Ac anti-TPO: 58,84 UI/ml (VN: 0-34); FSH: 33,64 UI/l; LH: 30,47 UI/l; testosterona total: 0,18 ng/ml (VN: 0,16-99); prolactina: 9,22 ng/ml; estradiol: 23,37 pg/ml (VN: < 50); progesterona: 0,217 ng/ml (VN: 0,02-14,9). Ante la presencia de un hipogonadismo hipergonadotrópico se solicita un cariotipo de sangre periférica, en el que se evidencia la presencia de una polisomía 48,XXY en las 20 metafases analizadas, compatible con síndrome de Klinefelter. Tras ser evaluado por urología, descartándose patología prostática, se inicia tratamiento con undecanoato de testosterona 1.000 mg cada 12 semanas.

El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente de hipogonadismo hipergonadotrópico congénico y se origina por un trastorno cromosómico en el cual existe al menos un cromosoma X extra en los varones. La forma clásica (cariotipo 47,XXY) se presenta aproximadamente en uno de cada 660 varones nacidos, existiendo otras variantes más infrecuentes como las causadas por las aneuploidías 48,XXYY, 49,XXXXY y 48,XXYY^{1,2}.

Los pacientes con síndrome de Klinefelter presentan una serie de alteraciones clínicas comunes como son talla alta, dismorfia facial, aspecto eunucoide, micropene, testículos pequeños, hipogonadismo hipergonadotrópico con infertilidad asociada (a diferencia de la obesidad que se asocia habitualmente a hipogonadismo hipogonadotrópico), ginecomastia bilateral, alteraciones conductuales y en las habilidades del lenguaje en rango variable, con o sin patología psiquiátrica asociada, y diversas malformaciones congénitas. Además, existe un aumento de la comorbilidad de estos pacientes con mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide), trombosis venosas, disminución de la densidad ósea y la masa muscular, obesidad, diabetes mellitus, hipotiroidismo primario e hipoparatiroidismo, entre otras^{2,3}. También se ha descrito que los pacientes con síndrome de Klinefelter presentan una mayor mortalidad debido, sobre

todo, a un incremento en el riesgo de padecer diversos tipos de cáncer entre los que se encuentran el de mama, el de pulmón y el linfoma no Hodgking, si bien en estos pacientes también se ha descrito un aumento en el riesgo de mortalidad asociado a la diabetes mellitus^{4,5}.

Comparado con la forma clásica del síndrome de Klinefelter (47,XXY), la polisomía 48,XXXY hallada en nuestro paciente se caracteriza por ser menos frecuente (1:50.000 varones nacidos) y cursar con alteraciones clínicas más marcadas. De esta forma, los pacientes con polisomía 48,XXXY suelen presentar una talla más alta, alteraciones dismórficas más evidentes (hipertelorismo, fisura palatina), malformaciones congénitas más frecuentes (clinodactilia, sinostosis, hernia inguinal), mayor retraso del aprendizaje y habilidades motoras y del lenguaje, comportamiento inmaduro y mayor riesgo de padecer diabetes que las formas clásicas⁶.

En los pacientes con síndrome de Klinefelter se ha descrito una prevalencia elevada de diabetes y síndrome metabólico, que oscila entre el 15 y el 50% de los casos^{7,8}. El mayor riesgo de padecer diabetes y obesidad en el síndrome de Klinefelter parece ser debido, en gran parte, a que la disminución de la concentración plasmática de testosterona ocasiona un aumento de la adiposidad abdominal con un incremento de la resistencia insulínica asociada⁹. No obstante, también se ha descrito que algunos pacientes con síndrome de Klinefelter pueden presentar datos de autoinmunidad frente a determinados antígenos pancreáticos, lo que no descarta un posible mecanismo de autoinmunidad asociado al desarrollo de diabetes. En los pacientes con síndrome de Klinefelter que presentan diabetes se ha comunicado un comportamiento de la enfermedad muy variable, describiéndose un peor control glucémico y mayor desarrollo de complicaciones en pacientes japoneses en comparación con pacientes de series de países occidentales^{7,8}.

Por último, algunos estudios no aleatorizados sugieren que el tratamiento con testosterona en pacientes con síndrome de Klinefelter mejora la composición corporal, la resistencia a la insulina y diversos parámetros metabólicos y de control de la diabetes⁷. Por el contrario, también se ha comunicado que el tratamiento sustitutivo con testosterona no se asocia a un mejor control glucémico en pacientes con síndrome de Klinefelter⁹, por lo que es necesario disponer

de estudios aleatorizados orientados a evaluar el impacto del tratamiento sustitutivo sobre los diversos parámetros de control metabólico y de la diabetes, así como el efecto para reducir la elevada morbimortalidad que presentan los pacientes con síndrome de Klinefelter.

Bibliografía

1. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:622–6.
2. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet.* 2004;364:273–83.
3. Visootsak J, Graham Jr JM. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:42.
4. Bojesen A, Gravholt CH. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Paediatr.* 2011;100:807–13.
5. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1204–10.
6. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, d'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr.* 2011;100:851–60.
7. Bojesen A, Høst C, Gravholt CH. Klinefelter's syndrome, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: the impact of body composition. *Mol Hum Reprod.* 2010;16:396–401.
8. Ota K, Suehiro T, Ikeda Y, Arii K, Kumonand Y, Hashimoto K. Diabetes mellitus associated with Klinefelter's syndrome: a case report and review in Japan. *Internal Medicine.* 2002;41:842–7.
9. Pei D, Sheu WH, Jeng CY, Liao WK, Fuh MM. Insulin resistance in patients with Klinefelter's syndrome and idiopathic gonadotropin deficiency. *Formos Med Assoc.* 1998;97:534–40.

Daniel Cabo Navarro, Florentino Carral San Laureano*, María del Carmen Ayala Ortega, Ana Isabel Jiménez Millán, Antonia Piñero Zaldivar y Concepción García Calzado

Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Endocrinología y Nutrición, Hospital Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: florencarral@hotmail.com (F. Carral San Laureano).