

Efectos metabólicos y hormonales post orquiectomía en caninos y felinos

Ana Suárez Ortega¹

Recibido: 26 marzo 2015 / Aceptado: 29 junio 2015

■ Resumen

La cirugía de castración es uno de los procedimientos más realizados por los médicos veterinarios, ya que ayuda al control de la población y previene la reproducción al eliminar las células germinales y las hormonas sexuales gonadales. La testosterona, y en general los andrógenos, ejercen amplios y variados efectos sobre el organismo, tanto sobre los órganos sexuales como sobre los no sexuales. Los efectos benéficos de la orquiectomía en el tracto genital son terapéuticos y profilácticos de enfermedades andrógeno-dependientes. También se encuentran efectos colaterales como el aumento en la ingesta de comida y la obesidad que producen alteraciones en el metabolismo de las grasas, y se presenta en dislipemias e insulino-resistencia, debido a la ausencia de andrógenos.

Palabras clave: andrógenos, orquiectomía, machos, obesidad, insulino resistencia, dislipemias.

¹ Médica Veterinaria de la Universidad de la Salle. M.Sc (c) en Endocrinología
Correspondencia: ana_suarez8@hotmail.com



Hormonal and metabolic effects post orchiectomy in canines and felines

■ Abstract

Neutering surgery is a common procedure in veterinary practice, since it controls the animal population and prevents reproduction by the elimination of germ cells and gonadal sex hormones. Testosterone, and androgens in general, have several effects on the organism, as well as on the sexual and not sexual organs. The beneficial effects of orchiectomy in the genital tract are therapeutic and preventive of androgen dependent diseases. There are also adverse effects such as increase of food intake and obesity, which leads to alterations in fat metabolism that generate dyslipidemias and insulin resistance, due to the absence of androgens.

Key words: Androgens, orchiectomy, males, obesity, insulin resistance, dyslipidemia.

Efeitos metabólicos e hormonais pós-orquiectomia em caninos e felinos

■ Resumo

A cirurgia de castração é um dos procedimentos mais realizados pelos médicos veterinários, pois ajuda ao controle da população e previne a reprodução pela eliminação das células germinais e os hormônios sexuais das gônadas. A testosterona e em geral os andrógenos, exercem amplos e variáveis efeitos sobre o organismo, tanto nos órgãos sexuais como nos não sexuais. Os efeitos benéficos da orquiectomia no trato genital são terapêuticos e profiláticos de doenças andrógeno-dependentes. Também se encontram efeitos colaterais como o aumento do consumo de alimento e obesidade, causando alterações no metabolismo das gorduras, apresentando-se dislipemias e resistência à insulina devido à ausência de andrógenos.

Palavras importantes: Andrógenos, orquiectomia, machos, obesidade, Resistência à Insulina, dislipidemias.

■ Introducción

La castración es uno de los procedimientos más comunes realizados por los médicos veterinarios. Una ventaja es el control de la población de animales callejeros, ya que la sobrepoblación es un problema con grandes consecuencia y debido a esto a millones de animales se les aplica la eutanasia anualmente en todo el mundo (Kirpensteijn, 2008).

La castración temprana es una de las mejores opciones para controlar la población de perros y gatos. La mayoría de médicos veterinarios recomiendan la castración para sus clientes en mascotas ya adquiridas o en animales que serán dados en adopción (Spain y col., 2002).

La orquiectomía previene la reproducción debido a la eliminación de las células germinales y las hormonas sexuales masculinas. Las consecuencias de la gonadectomía incluyen alteraciones en el metabolismo, el fenotipo y el comportamiento (Reichler, 2010).

Para comprender los efectos metabólicos y hormonales que trae la eliminación de las gónadas sexuales masculinas, es importante conocer la fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-testículo.

Eje hipotálamo- hipófisis- testículo

La GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) es una hormona peptídica que se sintetiza fundamentalmente en neuronas del núcleo arcuato y área preóptica del hipotálamo (Tresguerres y col., 2000). La GnRH promueve la liberación episódica de las gonadotropinas, la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) a nivel hipofisario (Cingolani y Houssay, 2002).

La FSH y la LH son hormonas glucoproteicas formadas por dos subunidades diferentes unidas

en forma no covalente. Una de las subunidades (la subunidad α) es común para FSH, LH, hormona estimulante de tiroides (TSH) y gonadotropina coriónica humana (hCG), mientras que la subunidad β es diferente (Narayan y col, 2002).

Las acciones fundamentales de estas gonadotropinas (LH y FSH) se llevan a cabo sobre el testículo (Guyton y Hall, 2006).

La FSH estimula la espermatogénesis promoviendo el desarrollo de las células germinales a través de sus acciones sobre las células de sertoli que se encuentran en el túbulo seminífero (Walker y col, 2005). Las células de sertoli bajo el estímulo de FSH producen sustancias biológicamente activas que incluyen intermediarios energéticos, como el lactato, transferrina y ceruloplasmina donde las células germinales los utilizan para llevar a cabo su metabolismo de una manera efectiva (Dolores y Cheng, 2013). Las células de sertoli producen también proteína ligadora de andrógenos (ABP), la cual actúa como transportadora a través de la barrera hematotesticular introduciendo en el interior del túbulo seminífero las grandes cantidades de testosterona necesarias para la espermatogénesis (Roberts y Griswold, 2013).

La LH estimula a las células de Leydig, incrementando la esteroidogénesis (Tresguerres y col., 2000). Los andrógenos testiculares producidos en las células de Leydig ejercen una acción predominantemente negativa sobre la secreción de ambas gonadotropinas (Schally y col., 2013). La unión de la LH a la porción extracelular de su receptor activa la proteína G, y la producción de AMP cíclico estimulando la vía de la fosfoquinasa A, iniciando así la síntesis de colesterol que terminará en la producción de andrógenos testiculares (Guoquan y col., 1999). Solamente las células de Leydig poseen todos los sistemas enzimáticos necesarios para la biosíntesis de testosterona, mientras que los túbulos seminíferos, al carecer de los sistemas enzimáticos iniciales, no juegan ningún papel (Martínez, 2005).



La testosterona y la dihidrotestosterona (DHT), metabolito activo de esta, formado en la periferia a partir de la testosterona por la acción de la enzima 5- α reductasa (Randall, 1994), ejercen amplios y variados efectos sobre el organismo, tanto sobre los órganos sexuales como sobre los no sexuales (Snyder y col., 2013).

La testosterona y la DHT estimulan el crecimiento en general, incrementando la masa corporal y la estatura. El crecimiento ejercido sobre los huesos largos se acompaña de un incremento en los niveles de hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), de un adelantamiento de la edad ósea y el consiguiente cierre de los huesos (Tresguerres y col., 2000), estimulan la síntesis de eritropoyetina en el riñón y de esta forma regulan la síntesis de hemoglobina (González, 2011). Cuando se inicia la pubertad, las concentraciones de hemoglobina suelen incrementarse gracias al efecto hematopoyético de los andrógenos (Murphy, 2014). Los tejidos no sexuales con mayor respuesta a los andrógenos son los músculos y huesos, aunque los riñones y la laringe son también relativamente sensibles (Tresguerres y col., 2000).

Efecto de la ausencia de andrógenos

Efectos en glándula prostática

La glándula prostática es la mayor glándula accesoria sexual en el perro; su propósito es producir fluido prostático como medio de transporte para el esperma durante el eyaculado (Romagnoli, 2007).

Las patologías de la próstata canina incluyen agrandamiento benigno (hiperplasia), prostatitis (aguda o crónica), abscedación, quistes prostáticos, neoplasias, hemorragia idiopática y hernias (Holt, 2006).

Normalmente, es adecuado mantener un balance entre la pérdida de células prostáticas

y la regeneración, para que no ocurra un sobrecrecimiento de la glándula. En la hiperplasia prostática benigna, este balance se encuentra a favor del aumento del número de células prostáticas (Parsons y col., 2013), presentándose un agrandamiento no inflamatorio debido a la proliferación de estructuras epiteliales y mesenquimales (Renggli y col., 2010).

Los andrógenos tienen un importante rol en el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna. La próstata de los perros adultos es crónicamente dependiente de andrógenos para mantener su función (Lai y col., 2006). El principal andrógeno prostático es la DHT (Chang y col., 2013), debido a la acción de la 5 α reductasa tipo 2, isoenzima dominante en tejidos genitales, incluida la próstata (Bartsch G. y col., 2002).

La orquiectomía, además de prevenir patologías prostáticas, tiene otros efectos terapéuticos y profilácticos en las enfermedades andrógeno dependientes, como adenomas perineales, hernias perineales, desórdenes testiculares y epididimales como neoplasias, torsión del cordón espermático, orquitis y epididimitis. Esto es especialmente importante en perros, debido a que los testículos son el segundo sitio anatómico más común para desarrollar cáncer. Estas enfermedades son raras en gatos (Reichler, I, 2010).

Obesidad

La obesidad canina y la felina se caracteriza por un excesivo depósito de grasa que lleva a serias alteraciones en varias funciones del organismo y reduce su longevidad (Graves, 2010). La obesidad es el resultado de un consumo dietario excesivo o de una inadecuada utilización de energía (German, 2006).

La obesidad se puede presentar en animales castrados o enteros, y está influenciada por un número de factores como la dieta y el nivel

de actividad. Hay datos que sugieren que los animales castrados ganan más peso que aquellos enteros, incrementando así la frecuencia de obesidad (Howe y col., 2000).

Las hormonas sexuales no son los primeros reguladores del metabolismo, pero tienen un impacto directo sobre el peso corporal a nivel del sistema nervioso, o indirectamente modificando el metabolismo celular (Díez y col., 2007).

Ante la ausencia de andrógenos, la distribución de la grasa torácica y abdominal tiene una tendencia a incrementar, además de favorecer el acúmulo de grasa intravisceral presentándose así el aumento de la condición corporal (Kapoor y col., 2008).

La obesidad incrementa el riesgo de enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática grasa y algunas formas de cáncer. La acumulación de grasa visceral, hepática y esquelética afecta la función de los órganos y contribuye al desarrollo de insulinoresistencia e hígado graso (German, 2006).

Resistencia a la Insulina

En cuanto a los efectos de los andrógenos en la función endocrina del páncreas, se ha demostrado que la testosterona regula positivamente la expresión del gen promotor de la insulina y de su RNA mensajero, y que existe un efecto trófico sobre las células pancreáticas (Morales y col., 2007).

Los niveles de andrógenos determinan la función adecuada de la insulina; a concentraciones fisiológicas se mantiene de forma adecuada la insulino-sensibilidad (Livingstone y Collison, 2002) que ejerce su acción al nivel periférico en el tejido muscular y adiposo, que son los responsables del mantenimiento de la

homeostasis normal de la glucosa (Rutter y col., 2015).

Además de la ausencia de andrógenos, la presentación de obesidad en animales castrados se asocia también con insulino-resistencia (Davidson, y col, 2006).

La obesidad no es solo el acumulo de grandes cantidades de tejido adiposo; también está asociada con importantes cambios metabólicos y hormonales en el organismo (Zoran, 2010). Estas anomalías endocrinas se caracterizan por un desbalance en su secreción o resistencia (Kil y col., 2010).

Existen múltiples evidencias de la asociación entre la obesidad y la disminución de la captación de glucosa (Gayet y col., 2004). La obesidad está asociada con un bajo grado de inflamación del tejido adiposo blanco, resultado de una activación crónica del sistema inmune innato, lo cual tiene como consecuencia insulino-resistencia, tolerancia a la glucosa alterada e, incluso, diabetes (Kahn y col., 2006). Anteriormente solo se pensaba que el tejido adiposo era un reservorio para el exceso de calorías que eran almacenadas en los adipocitos como triglicéridos (Fain, 2006). Se ha encontrado que participa en varios procesos fisiopatológicos. En la obesidad hay una producción y secreción incrementada de moléculas inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleuquina-6 (IL-6) e interleuquina 1 beta (IL-1 beta) que tiene efectos locales en el tejido adiposo, y también efectos sistémicos. El tejido adiposo en obesos es infiltrado por macrófagos que son una gran fuente de citoquinas proinflamatorias producidas localmente (Bastard y col., 2006). Otros productos con acciones inmunológicas incluyen productos del sistema de complemento y factores estimuladores de colonia de macrófagos (Coppack, 2001).



Este incremento de TNF alfa, IL-6 e IL-1 beta se relaciona con concentraciones elevadas de insulina y resistencia a esta, debido a que estas moléculas inflamatorias tienen un efecto directo sobre la cascada de señales de insulina que afecta su adecuada función y disminuye su sensibilidad, lo que lleva a alteraciones en la captación de glucosa periférica, insulino-resistencia y aumento de glicemia (Greenberg y col., 2002).

Dislipidemias

El colesterol cumple una función fundamentalmente estructural en el nivel celular y se encuentra formando parte de la arquitectura de las membranas y organelas celulares. Resulta también un precursor inevitable en la cadena de síntesis de los ácidos biliares, de las hormonas esteroideas sexuales y suprarrenales y de algunas otras, como la vitamina D (Tabas, 2002).

La función fundamental de los triglicéridos está relacionada con la gran cantidad de energía acumulada en estas moléculas y que es aprovechada durante su catabolismo. También están implicados en la formación de los fosfolípidos, de los cuales juegan un papel esencial en la estructura y en la función de las membranas de cualquier organela intracelular (Jaworski y col., 2006).

De esta forma, el colesterol y los triglicéridos cumplen importantes funciones para el organismo, pero si su eliminación es insuficiente y su concentración plasmática se mantiene elevada de forma muy prolongada, el colesterol se acumula y se deposita en distintos lugares del organismo, como el espacio subendotelial (Schenck, 2005) con riesgo de enfermedad cardíaca (Kreisber y col., 2013).

Los receptores androgénicos están presentes en los adipocitos, por lo que la testosterona también puede afectar el metabolismo de las grasas por

efecto directo sobre un incremento de la lipólisis (O'Reilly y col., 2014); por tanto, la reducción de los valores traerá como consecuencia una disminución en la fuerza y la masa muscular con un incremento en la distribución del tejido adiposo (Tajar, 2013).

El colesterol y los triglicéridos son insolubles en agua, no existiendo en el plasma en forma libre, para esto deben ser transportados interviniendo así tres grupos principales de lipoproteínas: alta densidad-HDL, baja densidad-LDL y muy baja densidad VLDL (rica en triglicéridos) (Sherlock y Dooley, 1996).

Los andrógenos, al interferir sobre el metabolismo de los lípidos, confieren una acción cardioprotectora, ya que reduce los valores de colesterol LDL y triglicéridos (Srinivasan y col., 2013). En cambio, si hay un descenso en la concentración de colesterol HDL, se relaciona con el aumento de riesgo de padecer cardiopatía isquémica (Barter y col., 2013).

■ Conclusiones

Debido a que la castración es una cirugía comúnmente realizada en la práctica veterinaria, no solo se deben tener en cuenta los beneficios para el dueño (reducción del marcaje y agresividad) y para la mascota (evitar la presentación de tumores y enfermedades andrógeno dependientes) sino también los efectos metabólicos y hormonales que trae la ausencia de las hormonas sexuales que aumentan la posibilidad de desarrollar obesidad, insulino-resistencia y dislipidemias.

Se debería realizar un control médico a las mascotas sometidas a castración, para prevenir los efectos poscirugía, como medición de glicemia y lípidos en sangre. La medición de glucosa debería ser parte de la clínica diaria, así no se presenten síntomas relacionados,

que puede prevenir la futura presentación de insulino-resistencia y en casos extremos diabetes mellitus tipo 2.

La obesidad en animales de compañía debería ser un signo alarmante, de manejo por parte del veterinario, ya que muchas veces el propietario asocia mayor masa corporal con bienestar, sin saber las consecuencias del alto grado de tejido adiposo en sus mascotas.

La prevención y el reconocimiento temprano de obesidad para su manejo adecuado son importantes para la salud de las mascotas, incrementando así la calidad de vida de estas.

■ Referencias

Barter, P.; McPherson, R.; Song, K.; Kesäniemi A. y Mahley, R. (2013). Serum insulin and inflammatory markers in overweight individuals with and without dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*; 92(6):2041-5.

Bartsch, G.; Rittmaster, R. y Klocker, H. (2002). Dihydrotestosterone and the concept of 5 α -reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *World J. Urol.* 19(6):413-25.

Bastard, J.; Maachi, M. y Lagathu, C. (2006). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 17(1):4-12.

Coppack, S. (2001). Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nut Soc.* 60(3):349-56.

Chang, K.; Li, R.; Kuri, B.; Lotan, Y.; Roehrborn, C.; Liu, J.; Vessella, R.; Nelson, P.; Kapur, P.; Guo, X.; Mirzaei, H.; Auchus, R. y Sharifi, N. (2013). A gain-of-function mutation in DHT synthesis in castration-resistant prostate cancer. *Cell.* 154(5):1074-84.

Davidson, M. y Yannicelli, H. (2006). New concepts in dyslipidemia in the metabolic syndrome and diabetes. *Metab Syndr Related Disord.*4(4):299-314.

Díez, M. y Nguyen, P. (2007). Obesity: epidemiology, pathophysiology and management of the obese dog. *Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition.* Royal Canin. Disponible en: <http://www.ivis.org>.

Dolores, D. y Cheng Y. (2013). Sertoli-Sertoli and Sertoli-Germ Cell Interactions and Their Significance in Germ Cell Movement in the Seminiferous Epithelium during Spermatogenesis. *Endoc Rev.* Volume: 25 Issue: 5pp. 747-806.

Fain, J. (2006). Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm.*74:443-77.

Gayet, C.; Bailhache, E.; Dumon, H.; Martin, L.; Siliart, B. y Nguyen P. (2004). Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF α , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. *J Anim Physiol Anim Nutr.*88(3-4):157-65.

German, A. (2006). The growing problem of obesity in dogs and cats. *J. Nutr.* 136(7):1940S-1946S.

Graves, T. (2010). The endocrinology of obesity. *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians.* Disponible en: <http://www.ivis.org>.

Greenberg, A. y McDaniel, M. (2002). Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 32(3):24-34.

González, G. (2011). Hemoglobin and testosterone: importance on high altitude



acclimatization and adaptation *Rev Perú Med. Exp. Salud Pública*. 28(1):92-100.

Guoquan, L.; Duranteau, L.; Carel, J.; Monroe, J.; Doyle, D. y Shenker, A. (1999). Leydig-Cell Tumors Caused by an Activating Mutation of the Gene Encoding the Luteinizing Hormone Receptor. *N. Engl J. Med.* 341: 1731-1736.

Guyton, A. & Hall, J. (2006). *Tratado de Fisiología médica* (11.ª Ed.). Barcelona: Editorial Elsevier.

Holt, P. (2006). Diagnosis and management of canine prostatic disorders. *World Congress WSAVA*. Disponible en: <http://www.ivis.org>.

Houssay, A. & Cingolani, H. (2002). *Fisiología humana* (7.ª Ed.). Buenos Aires: Editorial el Ateneo.

Howe, L. y Olson, P. (2000). Prepuberal Gonadectomy - Early-Age Neutering of Dogs and Cats. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. Disponible en: <http://www.ivis.org>.

Jaworski, K.; Sarkadi-Nagy, E.; Duncan, R.; Ahmadian, M. y Sook, H. (2006). Regulation of triglyceride metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 293(1)1-4.

Kahn, S; Hull, R. y Utschneider, K. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 14; 444(7121):840-6.

Kapoor, D. y Jones, T. (2008) Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? *Drugs and Aging*. 2008; 25(5):357-69.

Kil, D. y Swanson, K. (2010). Endocrinology of obesity. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 40(2):205-19.

Kirpensteijn, J. (2008). Preventing is better than curing, neutering the female dog and cat.

International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians. Disponible en: <http://www.ivis.org>.

Kreisberg, R. y Reusch, J. (2013). Hyperlipidemia (high blood fat). *J Clin Endocrinol Metab*. 90 (3) 0-0.

Lai, C.; L'Eplattenier, H.; van den Ham, R.; Mol, J. y Teske, E. (2006). Genes, Dogs and Cancer: Fourth Annual Canine Cancer Conference. Disponible en: <http://www.ivis.org>.

Livingstone, C. y Collison, M. (2002). Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci*. 102:151-166.

Martínez, C. & Guzmán, A. (2005). *Endocrinología clínica* (2.ª Ed.). México: Editorial el Manual Moderno.

Morales, A.; Robles, G. y Díaz, V. (2007). Las hormonas esteroides y el páncreas. Un nuevo paradigma. *Revi Invest Clin*. 59(2):124-129.

Murphy, WG. (2014). The sex difference in haemoglobin levels in adults - mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev*. 28(2):41-7.

Narayan, P.; Gray, J. y Puett, D. (2002). Yoked complexes of human choriogonadotropin and the lutropin receptor: evidence that monomeric individual subunits are inactive. *Mol Endocrinol*. 16:2733-2745.

O'Reilly, M.; House, P. y Tomlinson, J. (2014). Understanding androgen action in adipose tissue. *J. Steroid Biochem. Mol*. 143:277-84.

Parsons, J.; Carter, B.; Partin, A.; Windham, G. y Metter, J. (2013). Metabolic factors associated with benign prostatic hiperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 91(7):2562-8.

Randall, V. (1994). Role of 5 alpha-reductase in health and disease. *Baillieres. J. Clin. Endocrinol. Metab*. 8(2):405-31.



Reichler, I. (2010). Pros and cons of gonadectomy in female and male cats. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 152(6):273-8.

Renggli, M.; Padrutt, I.; Michel, E. y Reichler, I. (2010). Benign prostatic hyperplasia: treatment options in the dog. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 152(6):279-84.

Roberts, K. y Griswold, M. (2013). Testosterone Induction of Cellular Proteins in Cultured Sertoli Cells from Hypophysectomized Rats and Rats of Different Ages. *Endocrinology.* 125(3):1174-1179.

Romagnoli, S. (2007) The canine Prostate: what it does and why does it grow so much. Congreso Nacional AVEPA. Disponible en: <http://www.ivis.org>.

Rutter, G.; Pullen, T.; Hodson, D. y Martínez, A. (2015). Pancreatic β -cell identity, glucose sensing and the control of insulin secretion. *Bioch J.* 466(2):203-18.

Schally, A.; Redding, T. y Arimura, A. (2013). Effect of Sex Steroids on Pituitary Responses to LH- and FSH-Releasing Hormone In Vitro. *Endocrinology.* 93(4): 893-902.

Schenck, P. (2005). Canine Hyperlipidemia. Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference. Disponible en: <http://www.ivis.org>.

Sherlock, S. & Dooley, J. (1996). Enfermedades del hígado y vías biliares. (9^a Ed.). Madrid: Editorial Marbán.

Snyder, P.; Peachey, H. y Berlin, J. (2013). Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(8):2670-7.

Spain, V.; Scarlett, J. y Cully, S. (2002). When to Neuter Dogs and Cats: A Survey of New York State Veterinarians' Practices and Beliefs. *J. Am Anim Hosp Assoc.* 38(5): 482-488.

Srinivasa, M; Irving, B. y Frye, R. (2013). Effects on lipoprotein particles of long-term dehydroepiandrosterone in elderly men and women and testosterone in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(4):1617-1625.

Tabas, I. (2002). Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest.* 110(5): 905-11.

Tajar, A. (2013). Characteristics of secondary, primary and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the european male ageing study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(4):1810-8.

Tresguerres, J.; Benítez, E.; Devesa, J. & Moreno, B. (2000). Tratado de endocrinología básica y clínica. Madrid: Editorial Síntesis.

Walker, W. y Cheng, J. (2005). FSH and testosterone signaling in Sertoli cells. *Reproduction.* 130(1):15-28

Zoran, D. (2010). Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 40(2):221-39