

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Rodrigo Blaya

**Associação da síndrome metabólica
e seus componentes com baixos
níveis de testosterona em homens
maiores que 40 anos**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2015**

Rodrigo Blaya

Associação da Síndrome Metabólica e seus componentes com baixos níveis de testosterona em homens maiores que 40 anos

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSCPA) como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Dr. Ernani Luis Rhoden
Co-orientador: Dra. Grazielle Halmenschlager

**Porto Alegre
2015**

Catálogo na Publicação

Blaya, Rodrigo

Associação da Síndrome Metabólica e seus componentes com baixos níveis de testosterona em homens maiores que 40 anos / Rodrigo Blaya. -- 2015.

77 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2015.

Orientador(a): Ernani Luis Rhoden ; coorientador(a): Grazielle Halmenschlager.

1. Hipogonadismo Masculino. 2. Testosterona. 3. Síndrome Metabólica. 4. Obesidade Central. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

“ São muitas as dores humanas; e variadas. A ilusão de se dar um nome é a ilusão de se estar diante de algo que conhecemos, como se soubéssemos o que é *conhecer*, ou *estar diante de*, ou mesmo a palavra *ilusão*.”

Jóse Blaya Perez Filho

Aos meus pais, José (*in memoriam*)
e Liane

À minha esposa Marina

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Ernani Luis Rhoden

À Professora Doutora Grazielle Halmenschlager

À minha irmã Professora Dra. Carolina Blaya Dreher

Aos acadêmicos da Faculdade de Medicina, Leonardo Dalla Giacomassa Rocha Thomaz, Fernanda Guilhermano e Artur de Oliveira Paludo

“ O maior inimigo do conhecimento
não é a ignorância,
mas sim a ilusão do conhecimento”

Stephen Hawking

RESUMO

Introdução: A Síndrome Metabólica (MetS) é um conjunto de fatores de risco interrelacionados de origem metabólica associados diretamente com o desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica e do diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). A obesidade central tem um papel central no desenvolvimento da MetS. Alguns estudos sugerem uma possível conexão entre os baixos níveis séricos de testosterona e o desenvolvimento de MetS. Entretanto, o mecanismo exato das associações observadas permanece incerta. Com objetivo de esclarecer essa relação, analisamos o grau e a independência da associação entre a testosterona total (TT) e MetS em homens não diabéticos com idade superior aos 40 anos.

Material e Métodos: Nesse estudos transversal, 143 homens não diabéticos com mais de 40 anos de idade referenciados para avaliação urológica de rotina foram analisados. Amostras de sangue em jejum e matinais foram obtidas para avaliar o perfil metabólico e a TT (Faixa normal: 300-800 ng/dL). A definição de MetS segundo o Associação Americana de Cardiologia (AHA) foi adotada no presente estudo e inclui a presença de 3 ou mais dos seguintes critérios: glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL, Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL, HDL colesterol < 40 mg/dL, hipertensão ou pressão sanguínea $\geq 130/85$ mmHg e circunferência da cintura > 102 cm. Indivíduos com história prévia de DM2 ou em uso de hipoglicemiantes orais foram excluídos.

Resultados: A média de idade dos homens incluídos no estudo foi de 61,5 ($\pm 8,61$) anos, e 74,5% eram caucasianos. A MetS estava presente em 47,9% dos indivíduos. Trinta e quatro homens (24%) tinham baixos níveis de TT (< 300 ng/dL) e a MetS foi observada em 23 (70%). Enquanto, naqueles com níveis normais de TT (≥ 300 ng/dL), 50 (46%) pacientes apresentavam MetS (OR 4,94 IC 1,83-13,29; $P=0,002$). O resultado foi ajustado para tabagismo, sedentarismo, idade, índice de massa corpórea (IMC) e consumo atual de álcool. O número de componentes clínicos da MetS foi moderadamente correlacionado com os níveis de TT independente de possíveis fatores de confusão (B -27,43; Beta -0,26; $P<0,001$). Triglicerídeos (Beta -0,225; $P=0,007$), glicemia (Beta -0,17; $P=0,03$), circunferência da cintura (Beta -0,34; $P<0,001$) foram inversamente correlacionados com os níveis séricos de TT. O HDL colesterol (Beta 0,235; $P=0,005$) foi diretamente correlacionado com testosterona total.

Entretanto, na análise de regressão linear múltipla, apenas a circunferência da cintura (Beta -0,395; P=0,03) e o HDL colesterol (Beta 0,19 ; P=0,04) persistiram significativamente correlacionados com níveis de TT, independente do IMC e outros fatores de confusão.

Conclusão: Os níveis subnormais de TT foram independentemente e inversamente associados com a presença de MetS. O número de componentes clínicos da MetS é independentemente e inversamente correlacionados com a TT. A obesidade central, o fator de risco essencial e predominante para MetS e resistência insulínica, também parece ser o componente da MetS mais correlacionados com os níveis subnormais de TT.

Palavras Chave: Testosterona Total, Hipogonadismo, Síndrome Metabólica, Obesidade Central

ABSTRACT

Introduction: Metabolic syndrome (MetS) is a constellation of interrelated risk factors of metabolic origin related to the development of atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 *diabetes mellitus* (DM). Central obesity plays a crucial role in MetS development. Some studies suggest a possible link between low Total Testosterone (TT) levels and the development of MetS. However, the exact nature of the observed associations remains uncertain.

Aim: To analyze the strength and independence of associations between TT and MetS in non-diabetic men.

Material and methods: In this cross sectional study, 143 non-diabetic men older than 40 referred to routine urological evaluation were analyzed. Overnight fasting blood samples taken in the morning were drawn to evaluate metabolic profile and TT serum levels. The American Heart Association (AHA) definition of MetS was adopted in the current study and included the presence of 3 or more of the following characteristics: fasting blood glucose levels ≥ 100 mg/dL, serum triglyceride ≥ 150 mg/dL, serum HDL-c < 40 mg/dL, hypertension or blood pressure $\geq 130/85$ mmHg, and waist girth >102 cm. A *P* value less than 0.05 was adopted to define statistical significance.

Results: Mean age of the study population was 61.5 ± 8.61 years old, and 74.5% were Caucasian. MetS was present in 47.9% of the individuals. Thirty-four men had low TT (<300 ng/dL) and MetS were observed in 23 (70%) against 50 (46%) in those with normal TT (≥ 300 ng/dL) (OR 4.94 IC 1.83-13.29; $P < 0.01$), adjusted to smoking, sedentary lifestyle, age, body mass index (BMI) and present alcohol consumption. The number of clinical MetS components were moderately correlated with TT levels independently of possible confounders factors (B: -27.43; Beta: -0.26; $P < 0.01$). Triglyceride (Beta -0.22; $P < 0.01$), glucose (Beta -0.175; $P = 0.03$), and waist circumference (Beta -0.347; $P < 0.01$) were inversely correlated with TT levels, whereas HDL-c (Beta 0.235; $P < 0.01$) was directly correlated with total testosterone. In multiple linear regression analysis, only waist circumference (Beta: -0.395; $P = 0.03$) and HDL-c (Beta: 0.19; $P = 0.04$) remained significantly correlated with TT, adjusted for BMI, and other confounder factors.

Conclusions: Low TT levels were independently and inversely associated with MetS diagnosis. The number of MetS components were independently and inversely

correlated with TT levels. Central obesity, the predominant and essential risk factor for MetS, and insulin resistance were the MetS component more strongly and independently correlated to low TT levels.

Key words: Testosterone; Hypogonadism; Metabolic Syndrome; Central Obesity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE	Associação Americana dos Endocrinologistas Clínicos
ADAM	<i>Androgen Deficiency in the Aging Male</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ATPIII	III Painel de Tratamento Adulto
DM2	Diabete Melito tipo 2
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IDF	Fundação Internacional do Diabetes
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio Luteinizante
MetS	Síndrome Metabólica
NCEP	Programa Nacional de Educação Colesterol
NHLBI	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PSA	Antígeno Prostático Específico
SHBG	Globulina de ligação dos hormônios sexuais
TT	Testosterona Total

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. Síndrome Metabólica: Definição, Epidemiologia e Diagnóstico.....	10
1.2. Diminuição dos Níveis de Testosterona	14
1.2.1. Definição, Epidemiologia e Diagnóstico	14
1.2.2. Fisiologia	19
1.2.3. Aspectos clínicos relacionados com níveis subnormais de testosterona	21
1.2.4. Efeitos clínicos da terapia de reposição de testosterona	23
1.3. Andrógenos e Síndrome Metabólica	25
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
3. JUSTIFICATIVAS	32
4. OBJETIVOS	33
5. ARTIGO CIENTÍFICO	34
6. CONCLUSÃO	51
7. ANEXO A - Parecer Comitê De Ética	52
8. ANEXO B - Normas de Publicação do Periódico	54
9. ANEXO C – Questionários	58
10. ANEXO D – Termo de Consentimento Informado	73
11. ANEXO E – Gráficos não incluídos na publicação	74

1. INTRODUÇÃO

1.1. Síndrome Metabólica: Definição, Epidemiologia e Diagnóstico

De acordo com o *American Heart Association* (AHA) e com o *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), Síndrome Metabólica (MetS) é um conjunto de fatores de risco interrelacionados, de origem metabólica, associados com o desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica (Grundy et al. 2005). Os indivíduos com diagnóstico de MetS apresentam ou estão sob risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular. Embora a MetS seja frequentemente reconhecida como uma entidade única, cabe ressaltar que se trata de uma síndrome, onde a mesma pode variar de apenas um par de fatores de risco independentes para um conjunto complexo de fatores de risco ligados através de um mecanismo fisiopatológico subjacente comum, a resistência insulínica. (Grundy et al. 2005; Koca et al. 2010; Lee et al. 2010).

A MetS tem se tornado alvo de constante preocupação entre os especialistas da área de saúde, devido à associação desta com diversas patologias. Segundo Balkau et al., 14% dos homens com idade inferior a 40 anos, 23% daqueles entre 40 e 55 anos e 41% daqueles com mais de 55 anos de idade apresentam o diagnóstico de MetS (Balkau et al. 2002).

As principais características da MetS são dislipidemia aterogênica (elevados níveis de colesterol, triglicerídeos, LDL-colesterol e baixos níveis de HDL-colesterol), elevação da pressão arterial e elevação da glicemia, decorrente da resistência insulínica e obesidade central (Yassin, Saad, and Gooren 2008). Os indivíduos com essas características geralmente manifestam um estado pró-trombótico e pró-inflamatório endotelial-vascular. Há evidências na literatura indicando que o sedentarismo, o envelhecimento e o desequilíbrio hormonal como o hipogonadismo também estão associados com o desenvolvimento da MetS (Reaven, 2004). Porém, apesar destas evidências, acredita-se que a obesidade central e a resistência a insulina sejam os fatores chave para o desenvolvimento da síndrome (Reaven 2004).

Apesar de sua complexidade, diversas organizações formularam critérios simples para o seu diagnóstico, a fim de introduzir a MetS à prática clínica (Tabela 1).

Estes critérios são baseados nos componentes clínicos, laboratoriais e antropométricos facilmente avaliáveis podendo variar de acordo com a organização formuladora. O primeiro critério de diagnóstico foi desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1998. Este grupo enfatizou a resistência a insulina como o principal fator de risco para Síndrome Metabólica. Segundo os critérios da OMS, o diagnóstico da síndrome pode ser firmado quando o paciente apresenta um dos diversos marcadores de resistência insulínica (glicemia de jejum alterada, tolerância a glicose alterada ou o DM2), além de dois fatores de risco adicionais. Estes outros fatores incluem obesidade, hipertensão arterial sistêmica, triglicerídeos elevados, HDL colesterol reduzido, ou microalbuminúria (Grundy et al. 2005; *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in 2002*).

Já em 2001, o Programa Nacional de Educação Colesterol (NCEP)(*Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in 2001*) e o III Painel de Tratamento Adulto (ATPIII) introduziram critérios clínicos alternativos definindo a MetS. Assim, a proposta do ATPIII foi de identificar pessoas com risco elevado no longo prazo para doença cardiovascular aterosclerótica que poderiam se beneficiar de intervenções do hábito de vida para reduzir este risco. Os critérios diagnósticos do ATP III exigem pelo menos a presença de 3 dos 5 fatores de risco (obesidade abdominal, triglicerídeos elevados, HDL colesterol reduzido, hipertensão arterial sistêmica, e glicemia de jejum alterada ou DM2), para estabelecer o diagnóstico. O ponto de corte para obesidade abdominal se originou da definição do *National Institute of Health* (NIH), Estados Unidos, de 1998: para os homens 102 cm e para as mulheres 88 cm de circunferência abdominal (*Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in 2001*).

Em 2003, a Associação Americana dos Endocrinologistas Clínicos (AACE) modificou os critérios do ATP III reafirmando a resistência insulínica como a causa primordial dos fatores de risco metabólicos, e modificando o nome da síndrome para síndrome da resistência a insulina. Além disso, acrescentou outros fatores de risco auxiliares, tais como a história familiar de doença cardiovascular aterosclerótica ou Diabetes Mellitus tipo 2, síndrome dos ovários policísticos e hiperuricemia. Pela definição da AACE, uma vez que a pessoa desenvolve o DM2, o termo síndrome da resistência a insulina não mais se aplica (Grundy et al. 2005).

Em 2005, a Fundação Internacional do Diabetes (IDF) publicou novos critérios que acabaram por modificar a definição do ATP III (IDF 2005). Este grupo considerou

que a obesidade abdominal é tão correlacionada com a resistência a insulina que outras medidas mais laboriosas da resistência a insulina são desnecessárias. A definição clínica da IDF alterou os pontos de corte para obesidade abdominal para cintura maior ou igual a 94 cm para os homens e maior ou igual 80 cm para as mulheres e considerou a presença de obesidade abdominal como condição obrigatória para o diagnóstico de MetS (IDF 2005).

Tabela 1- Descrição das características clínicas, antropométricas e laboratoriais para diagnóstico da MetS de acordo com as diferentes entidades Internacionais.

Característica	WHO ^a	ATPIII ^b	IDF ^c
Adiposidade Central	Relação: cintura/ quadril	cintura/ Circunferência Cintura	da Circunferência da Cintura
Homens	>0,90	>102cm	>94cm
Mulheres	>0,85 Ou >30kg/m ²	IMC >88 cm	>80cm
HDL colesterol			
Homens	< 35mg/dL	< 40mg/dL	< 40mg/dL
Mulheres	< 39mg/dL	< 50mg/dL	< 50mg/dL
Triglicerídeos	>150mg/dL	≥ 150mg/dL	>150mg/DI
Glicemia Jejum	≥ 110mg/dL ou DM2	≥110mg/dL ou DM2	≥ 110mg/dL ou DM2
Pressão sanguínea	Sistólica ≥140mmHg e/ou diastólica ≥ 90mmhg ou hipertenso	Sistólica ≥135mmHg e/ou diastólica ≥ 85mmHg ou Hipertenso	>130/>85mmHg ou hipertenso

a. Grupo Europeu para estudo de resistência a insulina (2006). Três dos 5 componentes são requeridos para caracterizar a Síndrome Metabólica.

b. Painel para detecção, avaliação e tratamento de colesterol sanguíneo alto em adultos (2001). Adiposidade central é requerida além de quaisquer outros dois critérios.

c. Federação Internacional de Diabetes (2006). A presença de Obesidade central é critério diagnóstico obrigatório.

1.2. Diminuição dos Níveis de Testosterona – Hipogonadismo Masculino

1.2.1. Definição, epidemiologia e diagnóstico

Por hipogonadismo de início tardio, entende-se como sendo uma síndrome clínica e bioquímica associada ao envelhecimento e caracterizada por sintomas característicos associados a níveis séricos subnormais de testosterona (níveis abaixo do valor de referência para adultos jovens) (Wang et al. 2009; Wu et al. 2010; Rhoden and Morgentaler 2004). Estes sintomas incluem fraqueza muscular, diminuição da massa muscular magra, aumento da gordura visceral, fadiga, depressão, irritabilidade, distúrbios do sono, decréscimo de pelos, osteoporose, diminuição da libido, e da frequência das ereções noturnas e matinais e DE. Embora nenhum destes sintomas seja específico, eles elevam a suspeita de deficiência androgênica (Rhoden and Morgentaler 2004; Wu et al. 2010; Wang et al. 2009). Embora o diagnóstico de hipogonadismo inclua exames clínicos e laboratoriais, questionários de rastreamento de sintomas foram desenvolvidos a fim de auxiliar no diagnóstico. Tais questionários incluem o *Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM)*, (Morley et al. 2000) e o *Aging Male's Symptoms Rating Scale* (Araujo et al. 2004) (Daig et al. 2003; Smith, Feldman, and McKinlay 2000).

A prevalência global do hipogonadismo de início tardio não é precisamente sabida, mas pode ser inferida a partir de projeções de populações estudadas. Em 2004, foi conduzido o estudo do envelhecimento masculino em Massachusetts, Boston, Estados Unidos (MMAS, do inglês *Massachusetts male aging study*) (Araujo et al. 2004), que compreende uma coorte onde foram avaliados homens de meia idade e idade avançada (40 a 70 anos). A definição utilizada para a síndrome de deficiência androgênica foi a presença de sinais e sintomas somados a medidas de TT e testosterona livre calculada, e não somente dados bioquímicos. Neste estudo foi observado uma taxa de incidência de 12,3 casos por 1000 pessoas/ano. Ou seja, 481.000 novos casos de hipogonadismo de início tardio por ano na população norte americana em homens dos 40 aos 69 anos. Outro estudo de Boston (Araujo et al. 2007) incluiu 1.475 homens entre 30 e 79 anos. Aproximadamente 24% dos indivíduos apresentaram níveis de TT inferior a 300ng/dL. Entretanto, a prevalência da deficiência androgênica sintomática, isto é, considerando a análise bioquímica (TT e testosterona livre) além de sintomas específicos e não específicos, foi de 5.6%. A prevalência de

deficiência androgênica sintomática esteve relacionada com o envelhecimento, alcançando taxas de 18,4% entre os indivíduos com mais de 70 anos de idade. Assim pode-se estimar que 6,5 milhões de americanos entre 30 e 79 anos apresentem deficiência androgênica sintomática em 2025, um aumento de 38% em relação ao ano 2000 (Araujo et al. 2007). Em um estudo no Brasil, a prevalência de níveis subnormais de testosterona foi de 20% (TT <300ng/dL) e também demonstrou diminuição progressiva dos níveis de TT com o aumento da faixa etária (Nardoza Junior et al. 2011).

O estudo europeu EMAS (*European Male Aging Study*), demonstrou a discrepância entre o diagnóstico laboratorial e o diagnóstico clínico. Nesta análise, 17% dos indivíduos apresentavam TT inferior a 320 ng/dL (11nmol/L). Entretanto, quando os autores incluíram a necessidade de pelo menos 3 sintomas sexuais associados a TT inferior a 320ng/dL, para diagnóstico da deficiência androgênica sintomática, a prevalência da referida condição foi de apenas 2,1% (Wu et al. 2010). A prevalência de hipogonadismo de início tardio se torna menos relevante quando utilizados os critérios de diagnóstico estritos para esta condição e não os inespecíficos uma vez que a mesma está frequentemente associada com achados não específicos (idade, diminuição de massa óssea, muscular e força, função física e mudanças metabólicas como obesidade abdominal, MetS, DM2 e função sexual)(Huhtaniemi 2014).

Portanto, o hipogonadismo de início tardio é uma condição comum, aumenta de prevalência com a idade e estimativas populacionais sugerem que o mesmo tende a crescer nos próximos anos, com o envelhecimento da população. Além da idade, sua prevalência crescente está relacionada com obesidade, DM2, síndrome metabólica, entre outras condições e fatores, porém ainda não está bem estabelecida a relação causa e efeito entre essas distintas condições e os níveis de andrógenos (Lee et al. 2010). Além da testosterona, outros hormônios sexuais (adrenais) e seus metabólitos como deidroepiandrosterona, sulfato de deidroepiandrosterona, androstenediona e androstenediol mostraram associação com alguns fatores, onde estes hormônios diminuíram com a idade e apresentaram clara associação inversa com IMC (Field et al. 1994).

Em um estudo realizado em nosso meio, a obesidade e adiposidade central exibiram forte influência na associação de pacientes com DM2 e níveis subnormais de TT e livre (Rhoden et al. 2005). A prevalência de homens com DM2 e baixos níveis de testosterona apresenta-se alta e tende a aumentar com a idade. Fatores como idade,

IMC, renda e neuropatia foram indicados como fatores de risco independentes para baixos níveis de testosterona. Sendo assim, alguns autores recomendam o rastreamento em todos pacientes DM2 para níveis androgênicos nos serviços de saúde de referência (Al Hayek et al. 2013).

Os estudos que analisam a condição de hipogonadismo vêm considerando como diagnóstico alguns sintomas, específicos e não específicos, e não somente parâmetros bioquímicos como a dosagem de TT (Bhasin et al. 2006; Gurbuz, Mammadov, and Usta 2008; Wu et al. 2010; Huhtaniemi 2014). Alguns autores recomendam, a presença de pelo menos 3 sintomas sexuais somados a níveis de TT e livre, porém é sugerido contemplar a situação da saúde geral do indivíduo (Wu et al. 2010). A inespecificidade dos sintomas relacionados com baixos níveis de testosterona mostra a importância de realizar este tipo de diagnóstico, já que é mostrada uma fraca associação entre níveis de testosterona e sintomas na população (Wu et al. 2010; Dandona and Rosenberg 2010). O resultado da associação entre níveis de TT, comparado aos resultados da testosterona livre, com sintomas relacionados a baixos níveis desses hormônios mostra que a TT pode ser utilizada como o primeiro critério bioquímico no diagnóstico no hipogonadismo de início tardio. A avaliação de testosterona livre pode ser útil quando a TT está no limite entre valores eugonádicos e hipogonádicos, sendo assim duvidosos (Wu et al. 2010). A medida de TT pode ser suficiente para identificar baixos níveis de testosterona, exceto em condições que alterem a concentração de SHBG, por exemplo, como a idade. Homens de idade mais elevada são suscetíveis a muitas condições que dividem sintomas similares ao hipogonadismo, podendo mascarar um hipogonadismo oculto (Mulligan et al. 2006).

Não há um consenso geral que defina deficiência de testosterona. Existe uma ampla variação na definição dos valores limítrofes de testosterona, portanto é importante levar em conta a diferença nos valores de referência entre os laboratórios e as técnicas empregadas na sua determinação (Dandona and Rosenberg 2010; Pantalone and Faiman 2012; Paduch et al. 2014). Por exemplo, um estudo realizado nos Estados Unidos com homens com idade superior a 45 anos e que visitavam as práticas de atenção primária, foram encontrados valores de TT entre 50 a 1573 ng/dL mostrando a ampla variação existente em uma população (Mulligan et al. 2006). O uso inflexível do ponto de corte de TT (300 ng/dL) pode levar a um tratamento desnecessário em homens assintomáticos e um subtratamento para quem apresenta sinais e sintomas (Paduch et al. 2014). Segundo os estudos revisados por Pantalone e

Faiman em 2012, valores de TT podem ser considerados baixos quando menores que 200-250 ng/dL, enquanto que valores entre 250-350ng/dL podem ser considerados limítrofes (Pantalone and Faiman 2012). As diretrizes médicas da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos, em 2002, consideraram que homens com níveis de TT entre 200-400ng/dL são potencialmente hipogonádicos (Petak et al. 2002).

A concentração de testosterona pode variar devido a muitos fatores como atividade sexual, horário da coleta, ingestão/dieta (triglicerídeos, sacarose, medicações), variação diurna, variação interpessoal, concentração de SHBG, estado de saúde, entre outros (Paduch et al. 2014). A testosterona ligada a SHBG tem ampla variação já que muitos fatores alteram sua concentração, como por exemplo a idade. Sendo assim, como está testosterona não é biodisponível deve-se dar atenção aos valores desta proteína em relação aos valores de testosterona (Paduch et al. 2014). Além dos fatores relacionados ao indivíduo que podem alterar a mensuração de testosterona, existem variáveis no método/ensaio que podem dificultar esta avaliação, como a padronização na calibração de testosterona, diferenças nos métodos de mensuração (imunoensaio, cromatografia) e até diferenças observadas quando utilizado o mesmo método, dificultando assim o estabelecimento de uma faixa normal nos valores de testosterona entre os laboratórios. Recomenda-se que no diagnóstico de níveis baixos de TT considere-se o uso de um ensaio com variação normal e local (Bhasin et al. 2006). Devido a todas as considerações mencionadas, seria aconselhável a criação de uma faixa normal de concentração sérica utilizando pacientes saudáveis em variadas idades com funções reprodutivas e sexuais normais. Também a calibração de metodologias e faixas de referência de testosterona livre deveria ser baseada na população. A TT e SHBG podem ter melhor acurácia se os cálculos de testosterona biodisponível e livre forem realizados (Paduch et al. 2014).

As investigações bioquímicas incluem TT e testosterona biodisponível ou livre calculada, devendo a prolactina sérica ser considerada quando o hipogonadismo for documentado (Morales et al. 2004). Outras medidas podem se fazer necessárias, como hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), albumina, TSH, T4, ferritina e avaliação completa da hipófise, sempre dependendo do quadro clínico encontrado no paciente (Gurbuz, Mammadov, Usta 2008; Pantalone and Faiman 2012). As dosagens de LH e FSH ajudam a decifrar a etiologia do hipogonadismo,

caracterizando se o mesmo é central ou periférico (Pantalone and Faiman 2012). Quando os níveis de testosterona se apresentarem baixos é importante confirmar o resultado com segundo exame em laboratório confiável (Pantalone and Faiman 2012).

As amostras para análise hormonal devem ser coletadas próximo às 8h da manhã, sempre avaliando o estado de saúde na hora da coleta, pois doenças agudas, tratamento com opióides, esteroides anabólicos ou corticosteroides podem alterar os níveis de TT (Pantalone and Faiman 2012).

1.2.2. Fisiologia

O hormônio luteinizante (LH) modula a síntese da testosterona pela de célula de Leydig e também controla a sua população. Estudos experimentais, sugerem que o processo de envelhecimento leva a uma diminuição de produção de gonadotrofinas pelo hipotálamo(Morales and Heaton 2003). Além disso, as células de Leydig diminuem em número nos testículos de homens idosos e estes homens tem menos secretada por ciclo, e um declínio no número de ciclos secretores em resposta ao LH, sugerindo um processo de dessensibilização parcial das células de Leydig ao LH com o envelhecimento(Morales and Heaton 2003).

A testosterona circula no sangue em diferentes frações: ligada fortemente à globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG), em aproximadamente 60%, fracamente ligada à albumina, em aproximadamente 38% e em média de 1 a 2% livre. Estas três frações juntas representam a TT, e a soma das frações de testosterona livre e ligada à albumina representa a testosterona biodisponível, ou disponível para ação biológica(Dandona and Rosenberg 2010; Pantalone and Faiman 2012). A porcentagem das frações de testosterona varia amplamente, tanto fisiologicamente entre indivíduos quanto por fatores que alterem as concentrações de SHBG e albumina, afetando assim os níveis séricos de testosterona (Pantalone and Faiman 2012; Paduch et al. 2014).

A testosterona e a dihidrotestosterona são os principais andrógenos atuantes no homem. Para o efeito androgênico é necessário que o andrógeno chegue ao local de ação, penetre na célula e se ligue ao receptor androgênico no genoma. Os níveis de testosterona são determinados pela relação entre as taxas de produção e metabolismo. A testosterona pode ser aromatizada para 17β -estradiol ou reduzida para dihidrotestosterona.

A testosterona e a dihidrotestosterona agem através do receptor androgênico, o qual é um fator de transcrição ligando-induzível. A estrutura do receptor androgênico inclui o domínio de conexão ao ligante COOH-terminal, um domínio ligante ao DNA, uma região de repetição de CAG de comprimento variável, e um domínio de transativação NH_2 -terminal. A testosterona é transportada através da membrana celular, se liga ao complexo receptor androgênico inativado e então é translocada para o núcleo. A conexão da testosterona ao DNA ativa a transcrição de genes específicos. O receptor androgênico pode ser ativado sem a presença do ligante, por exemplo por

uma proteína C kinase, um fator de grande importância na interação androgênica com células do câncer de próstata. Modificações no receptor androgênico podem desempenhar um importante papel na manifestação sintomática em resposta a testosterona e potencialmente explicam um pouco em relação a grande variabilidade na apresentação clínica de homens com níveis similares de testosterona sérica (Zitzmann, Gromoll, and Nieschlag 2005; Huhtaniemi 2014).

Os androgênios são importantes para o desenvolvimento e manutenção da reprodução e da vida sexual no homem. No desenvolvimento fetal, os androgênios iniciam a diferenciação das estruturas genitais em forma e tamanho. Na infância, ocorre um estado fisiológico de secreção diminuída de gonadotrofinas e androgênios, caracterizando esta fase como um estado hipogonádico. Na puberdade, ocorre aumento em amplitude e frequência do pulso de gonadotrofinas, e assim consequente aumento de testosterona circulante, além da maturação das células relacionadas com a reprodução (Rey et al. 2013). Fisiologicamente, os efeitos da testosterona compõem a manutenção dos tecidos reprodutores, estimulação da espermatogênese, estimulação e manutenção da função sexual, aumento do peso corporal e retenção de nitrogênio, aumento da massa magra corporal, manutenção da massa óssea, estimulação da eritropoiese, promoção da produção de secreção sebácea e crescimento dos pelos corporais (Dandona and Rosenberg 2010).

1.2.3. Aspectos clínicos relacionados com níveis subnormais de testosterona

Segundo as diretrizes da Associação Europeia de Urologia (EAU, do inglês *European Association of Urology*), são considerados manifestações clínicas associados a deficiência androgênica: atraso na puberdade, testículos de volume diminuído, infertilidade, diminuição dos pelos corporais, ginecomastia, diminuição de massa magra e força muscular, obesidade visceral, diminuição da densidade mineral óssea, redução do desejo e atividade sexual, disfunção erétil, diminuição de ereções noturnas, alterações de humor, fadiga, síndrome metabólica, resistência à insulina, DM2 e diminuição da função cognitiva.

O estudo no envelhecimento masculino europeu (EMAS, do inglês *European Male Aging Study*) envolveu 3369 participantes com idade entre 40 a 79 anos para caracterizar a presença de sintomas clínicos associados com baixos níveis de

testosterona. Nove sintomas foram relacionados com baixos níveis de TT e livre, classificados em sintomas sexuais (diminuição da frequência de ereções matinais, pensamentos sexuais e DE), sintomas físicos (dificuldades em atividades vigorosas, levantamento de peso, corridas com mais de 1 km) e fracamente relacionados com sintomas psicológicos (perda de energia, tristeza/desânimo e fadiga) (Wu et al. 2010). Neste estudo foram estabelecidos critérios mínimos para o diagnóstico de hipogonadismo de início tardio em homens de idade, sendo estes a presença de pelo menos três sintomas sexuais com níveis de TT menor que 11nmol/L e testosterona livre menor que 220 nmol/L.

Considerando a definição para deficiência androgênica sintomática segundo o Guia de Prática Clínica da Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos (Bhasin et al. 2006) como sintomas de baixos níveis de testosterona, divididos em dois conjuntos: mais específicos (ou sugestivos) como libido, disfunção erétil, osteoporose/fratura osteoporótica e menos específicos (ou associados) como letargia, distúrbios do sono, humor depressivo e baixa performance física, usados juntamente com parâmetros bioquímicos. Araujo e col. avaliaram a associação entre sintomas de deficiência androgênica e baixos níveis de TT e livre, e observaram porcentagens relativas de baixo libido, DE e 2 ou mais sintomas não específicos elevados em homens com baixos níveis de TT comparado aos normais. A presença de sintomas foi fortemente relacionada com os níveis de testosterona em homens mais idosos (Araujo et al. 2007). A ocorrência de diminuição da habilidade para realizar o ato sexual, do desejo sexual ou libido, exaustão física e declínio no bem-estar geral são encontrados aumentados em homens hipogonádicos (Mulligan et al. 2006; Lejeune, Huyghe, and Droupy 2013).

1.2.4 Efeitos clínicos da terapia de reposição de testosterona

No hipogonadismo há diminuição de massa magra (ou livre de gordura) e aumento da massa gorda. A reposição fisiológica de testosterona reverte esses efeitos em homens hipogonádicos jovens e saudáveis com aumento de força muscular, e em doses supra fisiológicas há aumento de massa magra, tamanho muscular, força e diminuição de massa gorda, efeitos potencializados com treino de força muscular concomitante. A reposição hormonal em homens mais velhos também mostra o efeito de troca de massa gorda para magra. Administração de testosterona para homens idosos com baixos níveis de testosterona estimula síntese muscular proteica, além de aumento na expressão do receptor androgênico na musculatura esquelética (Ferrando et al. 2002). Além disso, a suplementação androgênica em pacientes com doenças crônicas promove melhora muscular nestes indivíduos (Bhasin et al. 2006).

Muitos destes efeitos da testosterona na musculatura se mostram dependentes de concentrações dos níveis de testosterona ou dose-resposta dependente. Bhasin e colab. (2001) mostraram que diferentes níveis de TT, através da administração de um agonista GnRH em diferentes doses, provocaram alterações dependentes de concentrações de testosterona na musculatura, nos parâmetros do perfil lipídico, sanguíneo e metabólico. A massa magra aumentou significativamente com crescentes doses de testosterona. Força de pressão e potência da perna, volume muscular do quadríceps e coxa, hemoglobina e IGF-1 correlacionaram positivamente com os níveis de testosterona. Por outro lado, o HDL e massa gorda correlacionaram negativamente. Antígeno Prostático Específico, função sexual, cognição espacial e visual e humor não foram alterados com os diferentes níveis do hormônio. Portanto, concluiu-se que as relações de diferentes processos dependentes de androgênios tem diferentes doses-resposta de testosterona (Bhasin et al. 2001).

Os mecanismos dos efeitos anabólicos da testosterona podem estar relacionados com a síntese proteica muscular e aumento do tamanho da fibra (hipertrofia), além de outros efeitos (Bhasin et al. 2001). Estudos mostraram que testosterona e dihidrotestosterona regulam a diferenciação de células pluripotentes de origem mesenquimal, estimulando sua diferenciação na linhagem miogênica (observado pelo aumento de marcadores miogênicos), enquanto inibem a

diferenciação adipogênica (notados através da diminuição da expressão de fatores de diferenciação desta via). Estes efeitos foram mediados através de mecanismos dependentes do receptor androgênico e apresentaram uma relação dose-dependente destes androgênios. Esta hipótese de regulação pode ser uma explicação, em parte, para a ação destes hormônios na diminuição de massa livre de gordura e aumento de massa magra, porém, não exclui outros efeitos da testosterona na indução de miogênese (como aumento de síntese proteica). Apesar de ambos os hormônios mostrarem influência na regulação destas vias, a dihidrotestosterona apresentou maior potência do que a testosterona (Singh et al. 2003).

1.3. Andr6genos e Sindr6me Metab6lica

A MetS e o hipogonadismo est1o frequentemente associados (Santeusanio 2008). Segundo estudo realizado por Laaksonen *et al.* (2005), homens com MetS t6m de 2,6 a 2,9 vezes mais chances de desenvolver hipogonadismo, independente de fatores de confus1o, como tabagismo e consumo alco6lico (Laaksonen *et al.* 2005). De acordo com Seftel (2006), 33% dos homens com DM2 tem hipogonadismo (Seftel 2006). Al6m disso, um estudo realizado por Rhoden (2005), demonstrou que baixos n6veis de testosterona livre est1o diretamente associados com DM2, enquanto os n6veis de TT parecem estar fortemente associados com a obesidade e com a adiposidade central mais do que com a Diabete Mellitus tipo 2 (Rhoden *et al.* 2005).

O estudo *Healthy In Men Study (HIMS)*, realizado na Austr1lia, que incluiu 2470 pacientes n1o diab6ticos com mais de 70 anos evidenciou que baixos n6veis de TT e testosterona livre est1o independentemente associados com altos n6veis de resist6ncia a insulina. Em contraste, SHBG n1o est1o associado com os escore HOMA2-IR ap6s o ajuste para poss6veis fatores de confus1o (Yeap *et al.* 2009). Outro estudo com a mesma coorte de pacientes evidenciou que baixos n6veis de SHBG e TT estavam associados com a s6ndrome metab6lica, sendo que o SHBG demonstrou uma associa71o mais forte (Chubb *et al.* 2008).

Ainda no que se refere 1 s6ndrome metab6lica em geral, h1 diversos estudos na literatura apontando que a obesidade est1 fortemente associada com altera71es nos n6veis de andr6genos (Abate *et al.* 2002; Haffner *et al.* 1993). Por exemplo, no estudo realizado por Abate *et al.* (2002), com 57 pacientes (24 controles e 33 com diabete), encontrou-se uma forte associa71o entre os n6veis de SHBG com a obesidade, al6m da constata71o de que a testosterona livre est1 inversamente correlacionada com a obesidade e que, a medida que aumenta a gordura corporal, os n6veis de testosterona livre diminuem (Abate *et al.* 2002). Estes resultados corroboram estudos anteriores, publicados entre 1990 e 1993, os quais encontraram correla71o inversamente significativa entre o IMC e os valores de TT, testosterona livre e testosterona biodispon6vel, al6m da correla71o inversa entre rela71o cintura-quadril (adiposidade visceral) e os n6veis de testosterona livre (Haffner *et al.* 1993; Zumoff *et al.* 1990).

Embora se desconhe7a o mecanismo respons1vel pela diminui71o dos n6veis de testosterona em indiv6duos obesos, acredita-se que a obesidade visceral rompa com o

equilíbrio endócrino, reduzindo os níveis de LH e testosterona, por aumentar a atividade da aromatase, enzima responsável pela conversão de testosterona em estradiol. Assim, homens com adiposidade visceral entrariam em um círculo vicioso, onde a deficiência de testosterona leva a reduzida lipólise, diminuindo a taxa metabólica, o que, conseqüentemente, contribui para a deposição de mais gordura visceral, reduzindo os níveis de LH e testosterona, com progressivo hipogonadismo e aumento da obesidade (Traish et al. 2009).

Apesar dessa relação clara entre a TT, SHBG e MetS, a exata natureza da associação observada permanece incerta, devido à grande variabilidade na força das associações reportadas. Evidências recentes sugerem que a associação pode diferir de acordo com a idade e o IMC, já que associações mais fortes foram descritas em pacientes jovens não obesos (Haring et al. 2009; Kupelian et al. 2008). Nos estudos transversais, associações mais fortes foram reportadas para obesidade abdominal e hipertrigliceridemia. Entretanto, resultados conflitantes foram apresentados na relação aos outros componentes da MetS. Estudos prospectivos também sugerem que os baixos níveis de TT estão mais associados com a incidência de obesidade central e hipertrigliceridemia e que baixos níveis de SHBG estão associados com a incidência de todos os componentes da MetS (Brand et al. 2014). Apesar de os baixos níveis de TT estarem mais associados com a prevalência do que a incidência de MetS, sugerindo que os baixos níveis de TT sejam uma consequência e não a causa da MetS, uma conclusão causal definitiva não pode ser firmada (Figura 1). Além disso, a perda de peso e a sua manutenção estão associadas ao aumento das concentrações da TT e do SHBG em homens obesos com MetS (Niskanen et al. 2004; Kaukua et al. 2003). Estudos experimentais demonstraram o efeito supressivo da gordura e da resistência insulínica na produção de testosterona (Pitteloud et al. 2005; Isidori et al. 1999).

Por outro lado, TT e SHBG parecem influenciar a etiologia da MetS. Uma meta-análise de estudos com suplementação de testosterona em homens demonstrou que o grupo de tratamento com testosterona exógena apresentou uma redução significativa da glicemia em jejum, HOMA-IR, triglicérides e circunferência da cintura, assim como um aumento do HDL-colesterol (Corona et al. 2011). Estudos observacionais e experimentais apontam para uma relação bidirecional entre os hormônios sexuais e a MetS (Figura 2) (Brand et al. 2014).

Além de estar associada com a MetS como um entidade, os hormônios masculinos também apresentam uma associação inversa com o número de

componentes da MetS. No estudo *Boston Area Community Health (BACH survey)*, a maior diferença foi encontrada entre homens com um versus dois componentes da MetS, sugerindo um declínio nos hormônios sexuais antes do início da MetS (Kupelian et al. 2008). Uma meta-análise recentemente publicada, identificou que ocorre uma diminuição gradual dos hormônios sexuais com o aumento do número de componentes da MetS, e que entre os cinco componentes da MetS, a TT está mais fortemente associada com o aumento da circunferência abdominal e com a hipertrigliceridemia (Brand et al. 2014).

No Brasil, a obesidade e adiposidade central exibiram forte influência na associação de pacientes com DM2 e níveis subnormais de TT e livre. A prevalência de homens com DM2 e baixos níveis de testosterona apresenta-se alta e tende a aumentar com a idade. Fatores como idade, IMC, renda e neuropatia foram indicados como fatores de risco independentes para baixos níveis de testosterona (Rhoden et al. 2005).

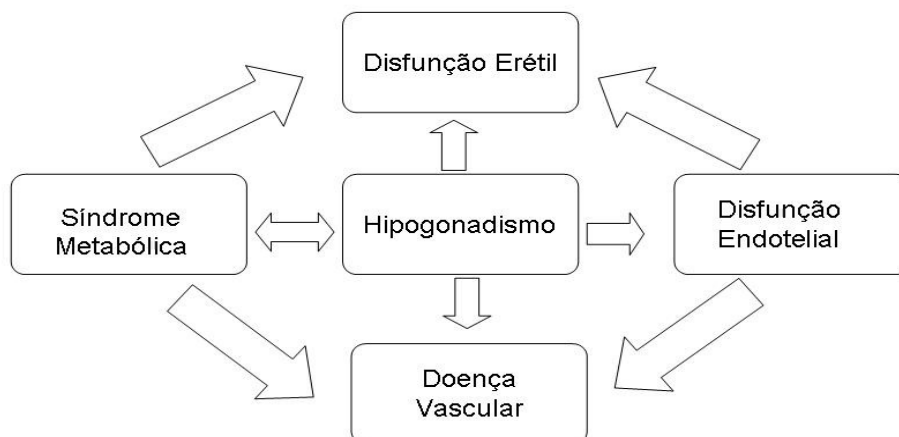


Figura 1. Associação entre Hipogonadismo, Disfunção Endotelial e Síndrome Metabólica.

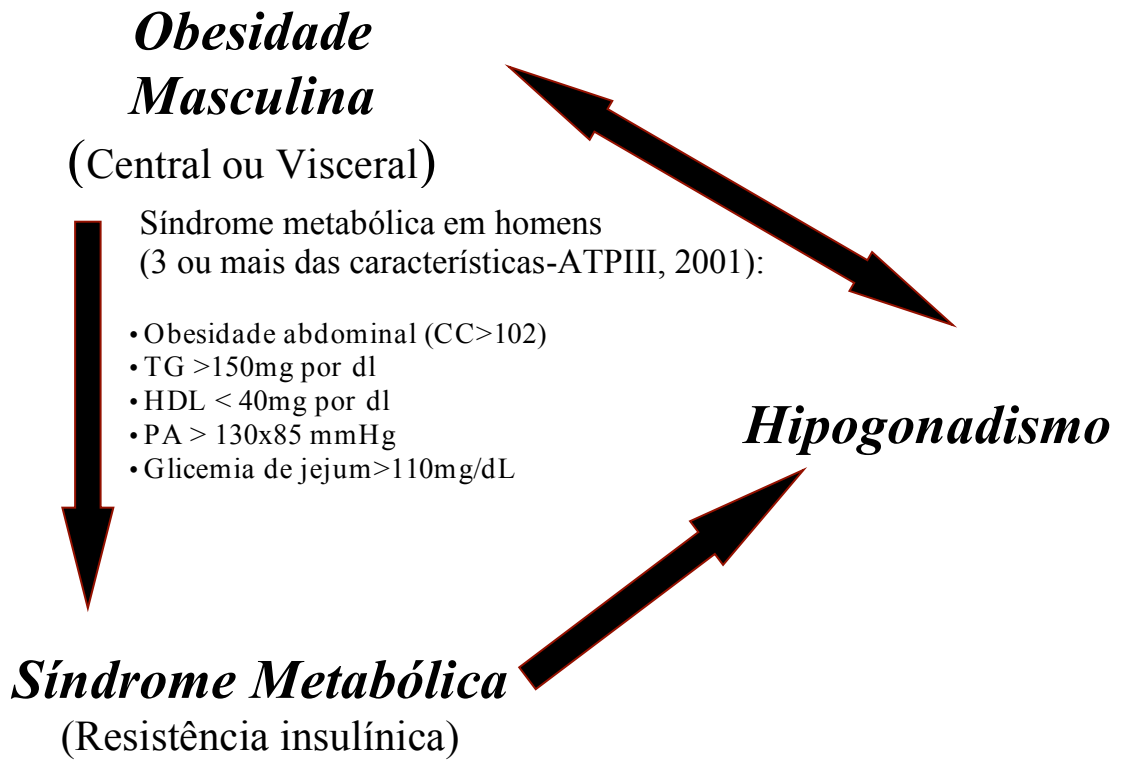


Figura 2. Relação entre obesidade, Síndrome Metabólica e hipogonadismo.

2. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Abate, N., S. M. Haffner, A. Garg, R. M. Peshock, and S. M. Grundy. 2002. 'Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance', *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 4522-7.
2. Al Hayek, A. A., Y. S. Khader, S. Jafal, N. Khawaja, A. A. Robert, and K. Ajlouni. 2013. 'Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study', *J Family Community Med*, 20: 179-86.
3. Araujo, A. B., G. R. Esche, V. Kupelian, A. B. O'Donnell, T. G. Travison, R. E. Williams, R. V. Clark, and J. B. McKinlay. 2007. 'Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men', *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 4241-7.
4. Araujo, A. B., A. B. O'Donnell, D. J. Brambilla, W. B. Simpson, C. Longcope, A. M. Matsumoto, and J. B. McKinlay. 2004. 'Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study', *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 5920-6.
5. Balkau, B., M. A. Charles, T. Drivsholm, K. Borch-Johnsen, N. Wareham, J. S. Yudkin, R. Morris, I. Zavaroni, R. van Dam, E. Feskens, R. Gabriel, M. Diet, P. Nilsson, B. Hedblad, and Resistance European Group For The Study Of Insulin. 2002. 'Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome', *Diabetes Metab*, 28: 364-76.
6. Bhasin, S., G. R. Cunningham, F. J. Hayes, A. M. Matsumoto, P. J. Snyder, R. S. Swerdloff, and V. M. Montori. 2006. 'Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline', *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 1995-2010.
7. Bhasin, S., L. Woodhouse, R. Casaburi, A. B. Singh, D. Bhasin, N. Berman, X. Chen, K. E. Yarasheski, L. Magliano, C. Dzekov, J. Dzekov, R. Bross, J. Phillips, I. Sinha-Hikim, R. Shen, and T. W. Storer. 2001. 'Testosterone dose-response relationships in healthy young men', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 281: E1172-81.
8. Brand, J. S., M. M. Rovers, B. B. Yeap, H. J. Schneider, T. P. Tuomainen, R. Haring, G. Corona, A. Onat, M. Maggio, C. Bouchard, P. C. Tong, R. Y. Chen, M. Akishita, J. A. Gietema, M. H. Gannage-Yared, A. L. Uden, A. Hautanen, N. P. Goncharov, P. Kumanov, S. A. Chubb, O. P. Almeida, H. U. Wittchen, J. Klotsche, H. Wallaschofski, H. Volzke, J. Kauhanen, J. T. Salonen, L. Ferrucci, and Y. T. van der Schouw. 2014. 'Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies', *PLoS One*, 9: e100409.
9. Chubb, S. A., Z. Hyde, O. P. Almeida, L. Flicker, P. E. Norman, K. Jamrozik, G. J. Hankey, and B. B. Yeap. 2008. 'Lower sex hormone-binding globulin is more strongly associated with metabolic syndrome than lower total testosterone in older men: the Health in Men Study', *Eur J Endocrinol*, 158: 785-92.
10. Corona, G., M. Monami, G. Rastrelli, A. Aversa, Y. Tishova, F. Saad, A. Lenzi, G. Forti, E. Mannucci, and M. Maggi. 2011. 'Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study', *J Sex Med*, 8: 272-83.
11. Daig, I., L. A. Heinemann, S. Kim, S. Leungwattanakij, X. Badia, E. Myon, C. Moore, F. Saad, P. Potthoff, and M. Thai do. 2003. 'The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics', *Health Qual Life Outcomes*, 1: 77.

12. Dandona, P., and M. T. Rosenberg. 2010. 'A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting', *Int J Clin Pract*, 64: 682-96.
13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Adults Treatment of High Blood Cholesterol in. 2001. 'Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)', *JAMA*, 285: 2486-97.
14. Ferrando, A. A., M. Sheffield-Moore, C. W. Yeckel, C. Gilkison, J. Jiang, A. Achacosa, S. A. Lieberman, K. Tipton, R. R. Wolfe, and R. J. Urban. 2002. 'Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms', *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282: E601-7.
15. Field, A. E., G. A. Colditz, W. C. Willett, C. Longcope, and J. B. McKinlay. 1994. 'The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men', *J Clin Endocrinol Metab*, 79: 1310-6.
16. Grundy, S. M., J. I. Cleeman, S. R. Daniels, K. A. Donato, R. H. Eckel, B. A. Franklin, D. J. Gordon, R. M. Krauss, P. J. Savage, S. C. Smith, Jr., J. A. Spertus, F. Costa, Association American Heart, Lung National Heart, and Institute Blood. 2005. 'Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement', *Circulation*, 112: 2735-52.
17. Gurbuz, N., E. Mammadov, and M. F. Usta. 2008. 'Hypogonadism and erectile dysfunction: an overview', *Asian J Androl*, 10: 36-43.
18. Haffner, S. M., R. A. Valdez, M. P. Stern, and M. S. Katz. 1993. 'Obesity, body fat distribution and sex hormones in men', *Int J Obes Relat Metab Disord*, 17: 643-9.
19. Haring, R., H. Volzke, S. B. Felix, S. Schipf, M. Dorr, D. Roskopf, M. Nauck, C. Schofl, and H. Wallaschofski. 2009. 'Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania', *Diabetes*, 58: 2027-31.
20. Huhtaniemi, I. 2014. 'Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment', *Asian J Androl*, 16: 192-202.
21. Isidori, A. M., M. Caprio, F. Stollo, C. Moretti, G. Frajese, A. Isidori, and A. Fabbri. 1999. 'Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels', *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 3673-80.
22. Kaukua, J., T. Pekkarinen, T. Sane, and P. Mustajoki. 2003. 'Sex hormones and sexual function in obese men losing weight', *Obes Res*, 11: 689-94.
23. Koca, O., S. Caliskan, M. I. Ozturk, M. Gunes, G. Kilicoglu, and M. I. Karaman. 2010. 'Vasculogenic erectile dysfunction and metabolic syndrome', *J Sex Med*, 7: 3997-4002.
24. Kupelian, V., F. J. Hayes, C. L. Link, R. Rosen, and J. B. McKinlay. 2008. 'Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups', *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 3403-10.
25. Laaksonen, D. E., L. Niskanen, K. Punnonen, K. Nyyssonen, T. P. Tuomainen, V. P. Valkonen, and J. T. Salonen. 2005. 'The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study', *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 712-9.

26. Lee, Y. C., C. C. Liu, C. N. Huang, W. M. Li, W. J. Wu, H. C. Yeh, C. J. Wang, C. H. Huang, and S. P. Huang. 2010. 'The potential impact of metabolic syndrome on erectile dysfunction in aging Taiwanese males', *J Sex Med*, 7: 3127-34.
27. Lejeune, H., E. Huyghe, and S. Droupy. 2013. '[Hypoactive sexual desire and testosterone deficiency in men]', *Prog Urol*, 23: 621-8.
28. Morales, A., J. Buvat, L. J. Gooren, A. T. Guay, J. M. Kaufman, H. M. Tan, and L. O. Torres. 2004. 'Endocrine aspects of sexual dysfunction in men', *J Sex Med*, 1: 69-81.
29. Morales, A., and J. P. Heaton. 2003. 'Hypogonadism and erectile dysfunction: pathophysiological observations and therapeutic outcomes', *BJU Int*, 92: 896-9.
30. Morley, J. E., E. Charlton, P. Patrick, F. E. Kaiser, P. Cadeau, D. McCready, and H. M. Perry, 3rd. 2000. 'Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males', *Metabolism*, 49: 1239-42.
31. Mulligan, T., M. F. Frick, Q. C. Zuraw, A. Stemhagen, and C. McWhirter. 2006. 'Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study', *Int J Clin Pract*, 60: 762-9.
32. Nardoza Junior, A., S. Szelbracikowski Sdos, A. C. Nardi, and J. C. Almeida. 2011. 'Age-related testosterone decline in a Brazilian cohort of healthy military men', *Int Braz J Urol*, 37: 591-7.
33. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Adults Treatment of High Blood Cholesterol in. 2002. 'Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report', *Circulation*, 106: 3143-421.
34. Niskanen, L., D. E. Laaksonen, K. Punnonen, P. Mustajoki, J. Kaukua, and A. Rissanen. 2004. '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*, 6: 208-15.
35. Paduch, D. A., R. E. Brannigan, E. F. Fuchs, E. D. Kim, J. L. Marmar, and J. I. Sandlow. 2014. 'The laboratory diagnosis of testosterone deficiency', *Urology*, 83: 980-8.
36. Pantalone, K. M., and C. Faiman. 2012. 'Male hypogonadism: more than just a low testosterone', *Cleve Clin J Med*, 79: 717-25.
37. Petak, S. M., H. R. Nankin, R. F. Spark, R. S. Swerdloff, L. J. Rodriguez-Rigau, and Endocrinologists American Association of Clinical. 2002. 'American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients--2002 update', *Endocr Pract*, 8: 440-56.
38. Pitteloud, N., M. Hardin, A. A. Dwyer, E. Valassi, M. Yialamas, D. Elahi, and F. J. Hayes. 2005. 'Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men', *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 2636-41.
39. Reaven, G. 2004. 'The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals', *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33: 283-303.
40. Rey, R. A., R. P. Grinspon, S. Gottlieb, T. Pasqualini, P. Knoblovits, S. Aszpis, N. Pacenza, J. Stewart Usher, I. Bergada, and S. M. Campo. 2013. 'Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach', *Andrology*, 1: 3-16.
41. Rhoden, E. L., and A. Morgentaler. 2004. 'Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring', *N Engl J Med*, 350: 482-92.

42. Rhoden, E. L., E. P. Ribeiro, C. Teloken, and C. A. Souto. 2005. 'Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men', *BJU Int*, 96: 867-70.
43. Santeusano, F. 2008. 'Hypogonadism and the metabolic syndrome in men: an association to be considered', *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 18: 253-5.
44. Seftel, A. D. 2006. 'Male hypogonadism. Part I: Epidemiology of hypogonadism', *Int J Impot Res*, 18: 115-20.
45. Singh, R., J. N. Artaza, W. E. Taylor, N. F. Gonzalez-Cadavid, and S. Bhasin. 2003. 'Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway', *Endocrinology*, 144: 5081-8.
46. Smith, K. W., H. A. Feldman, and J. B. McKinlay. 2000. 'Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men', *Clin Endocrinol (Oxf)*, 53: 703-11.
47. Traish, A. M., A. Guay, R. Feeley, and F. Saad. 2009. 'The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction', *J Androl*, 30: 10-22.
48. Wang, C., E. Nieschlag, R. Swerdloff, H. M. Behre, W. J. Hellstrom, L. J. Gooren, J. M. Kaufman, J. J. Legros, B. Lunenfeld, A. Morales, J. E. Morley, C. Schulman, I. M. Thompson, W. Weidner, and F. C. Wu. 2009. 'ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males', *Int J Impot Res*, 21: 1-8.
49. Wu, F. C., A. Tajar, J. M. Beynon, S. R. Pye, A. J. Silman, J. D. Finn, T. W. O'Neill, G. Bartfai, F. F. Casanueva, G. Forti, A. Giwercman, T. S. Han, K. Kula, M. E. Lean, N. Pendleton, M. Punab, S. Boonen, D. Vanderschueren, F. Labrie, I. T. Huhtaniemi, and Emas Group. 2010. 'Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men', *N Engl J Med*, 363: 123-35.
50. Yassin, A. A., F. Saad, and L. J. Gooren. 2008. 'Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone', *Andrologia*, 40: 259-64.
51. Yeap, B. B., S. A. Chubb, Z. Hyde, K. Jamrozik, G. J. Hankey, L. Flicker, and P. E. Norman. 2009. 'Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: the Health In Men Study', *Eur J Endocrinol*, 161: 591-8.
52. Zitzmann, M., J. Gromoll, and E. Nieschlag. 2005. 'The androgen receptor CAG repeat polymorphism', *Andrologia*, 37: 216.
53. Zumoff, B., G. W. Strain, L. K. Miller, W. Rosner, R. Senie, D. S. Seres, and R. S. Rosenfeld. 1990. 'Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity', *J Clin Endocrinol Metab*, 71: 929-31.

3. JUSTIFICATIVA

Um grande número de estudos epidemiológicos relacionam baixos níveis de TT e SHBG a MetS e DM2 em homens. Apesar da relação sugerida, a exata natureza dessa associação permanece incerta, dada a grande variabilidade da força das associações reportadas, a avaliação em diferentes populações e a inclusão de pacientes diabéticos na grande maioria dos estudos. Estudos recentes sugerem que a associação pode diferir de acordo com a idade e o índice de massa corpórea, e associações mais fortes foram encontradas em pacientes jovens e não obesos. Considerando estes fatos, é necessário aprofundar o estudo da associação entre os baixos níveis de TT, a MetS e seus componentes, pela potencial implicação clínica dessa relação.

4. OBJETIVOS

Geral:

O objetivo geral deste é estudar a associação entre o perfil androgênico e os parâmetros da Síndrome Metabólica em homens com idade igual ou superior a 40 anos.

Específicos:

Os objetivos específicos deste estudo são:

1. Avaliar a associação entre o perfil androgênico em pacientes não diabéticos com e sem diagnóstico de síndrome metabólica;
2. Avaliar o efeito da idade nas associações entre hipogonadismo e os critérios diagnóstico para síndrome metabólica;
3. Avaliar a correlação entre a circunferência abdominal e os níveis de testosterone total;
4. Avaliar a correlação entre o número de componentes da síndrome metabólica e os níveis de testosterone total.

5. ARTIGO CIENTÍFICO

Total testosterone levels are correlated to Metabolic Syndrome components in non-diabetic patients.

Authors

Rodrigo Blaya¹, Leonardo Dalla Giacomassa Rocha Thomaz², Fernanda Guilhermano², Artur de Oliveira Paludo², Luiza Rhoden³, Grazielle Halmenschlager⁴, Ernani Luis Rhoden⁵

Affiliation

1. Universidade Federal de Ciocha Thomaz to Metabolic Syndrome components and R. S. Rosenfeld. 1990. 'Plasma free and non-sex-hormone-binding-gIAlegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Urologist at Irmandade Santa Casa de Porto Alegre (ISCOMPA) and Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre (HMOV).
2. Universidade Federal de CiCasa de Porto Alegre (ISCOMPA) and Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre (HMOV).
3. Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil
4. Universidade Federal de Cil, BrazilPorto Alegre (ISCOMPA) and Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre (HMOV).ee and non-sex-hormone-binding-gIAlegre, Rio Grande do Sul, B Rio Grande do Sul, Brazil.
5. Professor of Urology at Universidade Federal de CiCil, BrazilPorto Alegre (ISCOMPA) and HospiUrologist at Irmandade Santa Casa de Porto Alegre (ISCOMPA) and Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre (HMOV).

Corresponding Author:

Rodrigo Blaya

912, Freire Alem Autho ap 702, Porto Alegre, RS, Brazil

Zip-code: 90450-060

Phone Number: 55 51 35199402; Fax: 55 51 32259744;

E-mail: rblaya@terra.com.br

Conflict of Interest: None

Runninghead: total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components in non-diabetic patients

Total testosterone levels are correlated to Metabolic Syndrome components in non-diabetic patients

ABSTRACT

Introduction: Metabolic syndrome (MetS) is a constellation of interrelated risk factors of metabolic origin related to the development of atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 *diabetes mellitus* (DM). Central obesity plays a crucial role in MetS development. Some studies suggest a possible link between low Total Testosterone (TT) levels and the development of MetS. However, the exact nature of the observed associations remains uncertain, specifically in non-diabetic patients.

Aim: To analyze the strength and independence of associations between TT and MetS in non-diabetic men.

Material and methods: In this cross sectional study, 143 non-diabetic men older than 40 referred to routine urological evaluation were analyzed. Overnight fasting blood samples were collected in the morning to evaluate metabolic profile and TT serum levels. The American Heart Association (AHA) definition of MetS was adopted in the current study and included the presence of 3 or more of the following characteristics: fasting blood glucose levels ≥ 100 mg/dL, serum triglyceride ≥ 150 mg/dL, serum HDL-c < 40 mg/dL, hypertension or blood pressure $\geq 130/85$ mmHg, and waist girth >102 cm. A *P* value less than 0.05 was adopted to define statistical significance.

Results: Mean age of the study population was 61.5 ± 8.61 years old, and 74.5% were Caucasian. MetS was present in 47.9% of the individuals. Thirty-four men had low TT (<300 ng/dL) and MetS were observed in 23 (70%) against 50 (46%) in those with normal TT (≥ 300 ng/dL) (OR 4.94 IC 1.83-13.29; $P < 0.01$), adjusted to smoking, sedentary lifestyle, age, body mass index (BMI) and present alcohol consumption. The number of clinical MetS components were moderately correlated with TT levels independently of possible confounders factors (B: -27.43; Beta: -0.26; $P < 0.01$). Triglyceride (Beta -0.22; $P < 0.01$), glucose (Beta -0.175; $P = 0.03$), and waist circumference (Beta -0.347; $P < 0.01$) were inversely correlated with TT levels, whereas HDL-c (Beta 0.235; $P < 0.01$) was directly correlated with total testosterone. In multiple linear regression analysis, only waist circumference (Beta: -0.395; $P = 0.03$) and HDL-c (Beta: 0.19; $P = 0.04$) remained significantly correlated with TT, when adjusted for BMI, and other confounder factors.

Conclusions: Low TT levels were independently and inversely associated with MetS diagnosis in non-diabetic men. The number of MetS components were independently

and inversely correlated with TT levels. Central obesity, the predominant and essential risk factor for MetS, and insulin resistance were the MetS component more strongly and independently correlated to low TT levels.

Key words: Testosterone; Hypogonadism; Metabolic Syndrome; Central Obesity.

INTRODUCTION

Metabolic Syndrome (MetS) is a constellation of interrelated risk factors of metabolic origin that appears to directly promote the development of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and type 2 diabetes mellitus (DM)[1]. MetS affects approximately 25% of the adult population[2, 3]. MetS is often referred to be a discrete entity with a single cause. However, available data suggest that MetS is truly a syndrome, i.e. a cluster of atherosclerotic cardiovascular risk factors, probably with more than one cause[2]. Studies in literature have suggested that insulin resistance is the essential cause of the MetS [4]. Although insulin-resistant individuals are not necessarily obese, they commonly have an abnormal fat distribution that is characterized by predominant upper body fat[2]. Abdominal obesity is highly correlated with insulin resistance, thus other laborious measures of insulin resistance are unnecessary for the diagnosis of MetS[5].

A large number of epidemiological studies have linked low total testosterone (TT) levels and its carrier protein, sex hormone-binding globulin (SHBG), to MetS and DM in men[6-9]. However, the exact nature of the observed associations remains uncertain, given the wide variability of the strength of the reported associations, evaluation in different populations and the inclusion of diabetic patients in most studies [8]. Recent evidence suggests that associations may differ according to age and Body Mass Index (BMI), and stronger associations have been reported in young[10] and non-obese[11] men. In older non-diabetic men, low TT is associated with insulin resistance independently of central obesity[9].

AIMS

Considering these facts, the current study aims to evaluate the association between MetS diagnosis and low TT levels. Aside from that, correlations of the number of MetS components and TT levels and between the five individual clinical MetS components and TT levels were also explored. For this purpose, we analyzed the strength and independence of the associations between TT and MetS in groups of non-diabetic men older than 40.

MATERIAL AND METHODS

Study population

The current study presents a cross-sectional design and included 143 men older than 40 who were referred to routine urological evaluation. The study protocol was approved by our local ethical committee, and all patients signed the written informed consent. Exclusion criteria included the presence of DM, heart failure, previous or present cancer, liver disease, previous pelvic surgery, testosterone replacing therapy and drugs that may influence the hypothalamic-pituitary-testis axis. Blood samples were drawn for biochemical and hormonal analysis. Height, weight, waist, hip circumference and blood pressure were measured using standard procedures.

Traditional cardiovascular risk factors, socioeconomic status, demographic data, lifestyle and previous morbidity were assessed using standardized questionnaires. The studied variables were age, smoking (more than 100 cigarettes in a lifetime period), present alcohol consumption and physical activity (determined by using the *International Physical Activity Questionnaire – IPAC short version*) [12].

Standardized blood pressure measurements were obtained with the patient sitting down and the average of three measurements were used in the analysis. Hypertension was defined by systolic blood pressure equal or above 135 mmHg, or diastolic blood pressure equal or above 85 mmHg, even the use of blood pressure-lowering drugs. Anthropometric assessment was performed with the patient wearing light clothing, no shoes, and the average of three measurements were used in the analysis.

Laboratory Assays

Fasting blood samples were collected between 08 AM and 11 AM. Biochemical and hormone assays were performed at the Central Laboratory of Santa Casa de Misericórdia in Porto Alegre. TT was analyzed by chemiluminescent immunoassays (Elecys 2010; Roche-Diagnostic), Glucose, total cholesterol, HDL-c and triglyceride were analyzed by enzymatic assay. The normal range for the exams considered in this study were: glucose (70-99 mg/dL), total cholesterol (<200mg/dL), triglyceride (<150mg/dL), HDL-c (>40 mg/dL) and TT (300 – 800 ng/dL). Triglyceride and HDL-c levels were adjusted for patients using statin respectively, +15% and -5%[13].

Definition of Metabolic Syndrome

Metabolic syndrome was defined according to the American Heart Association (AHA) and consisted in having three or more of the following characteristics: fasting blood glucose levels ≥ 100 mg/dL, serum triglyceride ≥ 150 mg/dL, serum HDL < 40 mg/dL, hypertension or blood pressure $\geq 130/85$ mmHg, and waist girth >102 cm [2].

Definition of low TT levels

Serum TT levels below which symptoms of androgen deficiency emerge and adverse health outcome ensue in older men remains unclear, and the use of arbitrary thresholds is not appropriate[14]. Further analyses revealed nonlinear threshold relationships between sexual symptoms and TT at levels around or below the lower limit of eugonadal reference range for young men. [15] Wu et. al. suggest that the presence of at least three sexual symptoms and TT levels of less than 11 nmol per liter (320 ng/dL) can be defined as Late-onset hypogonadism[15]. In this study, low testosterone levels were defined as TT lower than 300 ng/dL.

Statistical analysis and Sample Size

All the studied variables had normal distribution. Data is presented as mean \pm standard deviation of the mean, unless otherwise stated. The sample was stratified into two groups, according to TT levels. Student T-test was used to compare continuous variables between low and normal TT groups. Chi-square test was used to compare categorical data. Multiple logistic regression analysis was used to control possible confounders.

Simple linear regression was used to measure correlation among continuous variables of metabolic syndrome components and TT levels. Two multivariate linear regressions were carried out. The first multivariate linear regression was undertaken to explore TT levels and correlation with waist circumference, HDL-c, triglyceride, glucose and hypertension. The second multivariate linear regression was undertaken to evaluate the effect of MetS clinical components. Covariates included age, BMI, alcohol consumption, smoking and physical activity profile.

All statistical analyses were performed with IBM SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). All statistical tests were two-sided and P values <0.05 were considered statistically significant. This study was designed to detect statistically significant Pearson Correlation Coefficients of 0.3 or higher (moderated correlation), considering an alpha error of 0.05% and power of 90% and the sample size was calculated of at least 113 patients[16]

RESULTS

A total of 143 patients were enrolled in this study. Mean age was 61.49 ± 8.61 , 74.5% were caucasian, 65.5% had already smoked more than 100 cigarettes in lifetime, 67.8% had diagnosis of hypertension or had high blood pressure at the time of evaluation, 47.9% had metabolic syndrome, 41% were presently alcohol consumers, 62% were considered sedentary. Mean BMI was $28.36 \text{ kg/m}^2 \pm 4.60$, mean TT was $413.71 \text{ ng/dL} \pm 147.60$, HDL-c $49.86 \text{ mg/dL} \pm 13.25$, triglycerides $140.49 \text{ mg/dL} \pm 73.58$, and glucose $96.75 \text{ mg/dL} \pm 14.40$. Table 1 depicts the clinical characteristics of the sample comparing those with low and normal testosterone.

Men with low TT levels were more likely to have prevalent MetS compared to men with normal TT levels (OR 6.03 ; IC 2,43-14,99; $P < 0.01$), adjusted for smoking, sedentary, age and present alcohol consumption. Association of presence of MetS with low TT levels was attenuated but still statistically significant after including BMI in the multivariate regression (OR 4.94; IC 1,83-13,29; $P < 0.01$).

The number of clinical MetS components was inversely correlated with TT ($R = 0.28$; $P = 0.001$)(Figure 1). In a multiple linear regression analysis, the correlation between the number of MetS components and TT was independent of possible confounders factors (B -27.43; Beta -0.26; $P < 0.001$). Moreover, each MetS components aggregation was associated with a reduction in TT levels of 27 ng/dL (Table 2).

When MetS components were analyzed separately, all but hypertension was correlated with TT levels. Triglyceride, glucose and waist circumference were inversely correlated with TT levels. HDL-c was directly correlated with TT levels. In the multiple linear regression analysis, only waist circumference and HDL-c persisted significantly correlated with TT (Table 3). Furthermore, each increased cm in waist circumference was associated with a reduction in TT levels of 5.25 ng/dL, independently of all other MetS components and BMI.

DISCUSSION

In this analysis of 143 non-diabetic men above 40, low TT levels were independently associated with MetS. Besides that, the number of MetS components was inversely correlated with TT levels. Considering the MetS components individually, waist circumference seems to be the strongest correlated factor to lower TT levels as demonstrated by multivariate analysis. The findings in this study corroborate the results found in previous studies[17]. Previous studies have shown that associations of TT levels with MetS were strongest in non-overweight men and abdominal obesity and insulin resistance were the main drivers of the overall associations found[9, 18]. Although insulin-resistant individuals do not need to be clinically obese, they nevertheless commonly have an abnormal fat distribution that is characterized by predominant upper body fat. A pattern of abdominal (or upper-body) obesity correlated more strongly to insulin resistance and MetS than did lower-body obesity[19, 20].

The current study sought to specifically evaluate the linear correlation of MetS components individually with TT levels. Chubb et al [8] conducted a study that included 2502 older men (>70) with and without MetS and they demonstrated that TT levels were associated with all MetS components, but for hypertension, in univariate analysis. In the current study, we have also found that all MetS components, but hypertension, were associated with lower TT levels in univariate analysis. These results confirm outcomes of previous studies[8, 18]. However, in multivariate analysis only waist circumference and HDL-c persisted significantly correlating with TT levels. Furthermore, we observed that TT levels were reduced in 5.25 ng/dL for each increase in waist circumference.

The cross-section design of the current study cannot draw definitive conclusions on the causal relationship of the observed associations. Interestingly, Brand et al[18], in a Meta-Analysis of cross-sectional and prospective studies, demonstrated a stronger association of sex hormones with prevalent than with incident MetS, suggesting that low TT levels are merely a result rather than a cause of MetS. Indeed, weight loss and maintenance have been associated with an increase in TT and SHBG levels in

obese men with MetS[22, 23]. Besides that, a prospective study with eugonadal patients showed that the presence of MetS had a 2.6 fold increased risk of developing TT levels lower than 11 mol/L on an 11 year follow-up period[24].

On the other hand, prospective cohort studies suggested that low TT levels were a strong predictor for MetS incidence, particularly in non-overweight, middle-aged men[10, 25]. Aside from that, some recent long term uncontrolled prospective studies demonstrated that Testosterone Replacement Therapy (TRT) improves MetS parameters [26] and a meta-analysis of the few available testosterone supplementation studies confirmed that TRT was associated with a significant reduction of fasting glucose, HOMA-IR, triglycerides and waist circumference as well as an increase of HDL-cholesterol[17]. Based in the above discussion, observational and experimental data suggest bidirectional relationship between TT levels and MetS in men.

The current study has certain limitations. The results are based on a single blood sample. Sex Hormone Binding Globulin and Bioavailable Testosterone Levels were not analyzed in this study. Although, the current study presents an adequate sample, from the perspective of statistics, this sample is small if compared to the huge collaborative studies[8, 10, 21]. The patient profile analyzed in these study often use medications that might alter the values of some laboratory exams. Therefore, the full clinical information set allowed an analysis adjusted for statin use in the present study.

In conclusion, this cross-sectional study demonstrated a moderated correlation between TT levels and MetS components, especially the central feature of waist circumference in TT levels determination in non-diabetic patients. Apparently, a complex net links androgens, central adiposity and MetS. Therefore, the male hormone profile assessment should be performed in patients with abdominal obesity, regardless of fill diagnostic criteria for MetS.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study population stratified for low (<300 ng/dL) and normal (≥300 ng/dL) total testosterone.

	All Patients	Low TT	Normal TT	P
Number (N)	143	34	109	
Clinical and Demographic Variables				
Age (Years)	61.49 ±8.61	59.38 ±8.49	62.15 ±8.57	0.10
Caucasian	74% (105)	72% (24)	75% (80)	0.64
Sedentary	61% (82)	65% (21)	60% (61)	0.52
Alcohol Consumption	58% (84)	73% (25)	54% (59)	0.05
Smoking	65% (93)	67% (23)	64% (70)	0.44
Hypertension	67% (97)	73% (25)	66% (72)	0.52
Metabolic Syndrome	52% (73)	70% (23)	46% (50)	0.02
Waist circumference (cm)	99.33 ±10.57	104. 48 ±10.72	97.80 ±10.13	<0.01
BMI (Kg/m ²)	28.36 ±4.61	30.52 ±4.97	27.69 ±4.28	<0.01
Glucose (mg/dL)	96.83 ±14.46	103.12 ±17.80	94.90 ±12.75	<0.01
Triglyceride (mg/dL)	139.53 ±72.77	171.18 ±94.49	129.77 ±61.97	<0.01
HDL -c (mg/dL)	49.92 ±13. 33	45.39 ±10.40	51.31 ±13.85	0.02
Medications				
Alfa blocker	22% (32)	21% (7)	23%(25)	0.829
Alfa redutase inhibitor	9% (13)	9% (3)	9% (10)	0.857
Beta Blocker	13%(18)	24% (8)	9% (10)	0.025
Calcium Channel Blocker	5% (7)	12% (4)	3% (3)	0.032
Angiotensin blockers	10% (14)	15% (5)	8% (9)	0.259
ACE inhibitor	23%(33)	24% (8)	22% (24)	0.828
Statins	9% (13)	14% (5)	7% (8)	0.192

Note. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation. Categorical variables expressed in percent and absolute number (AN). Continuous variables were compared using Student t-test and categorical variables using chi-square test.
Abbreviations: TT = Total Testosterone; BMI = Body Mass Index;

Table 2. Multivariate correlation model between total testosterone and the number of metabolic syndrome components, adjusted to age, smoking, alcohol consumption, sedentary and BMI

	B	Beta	P
MetS Components	-28.41	-0.26	<0.01
Age	0.70	0.04	0.65
Smoking	22.44	0.07	0.37
Alcohol Consumption	-48.47	-0.16	0.05
Sedentary	1.19	0.01	0.91
BMI	-3.83	-0.12	0.23

Abbreviations: MetS = Metabolic Syndrome; BMI = Body Mass Index

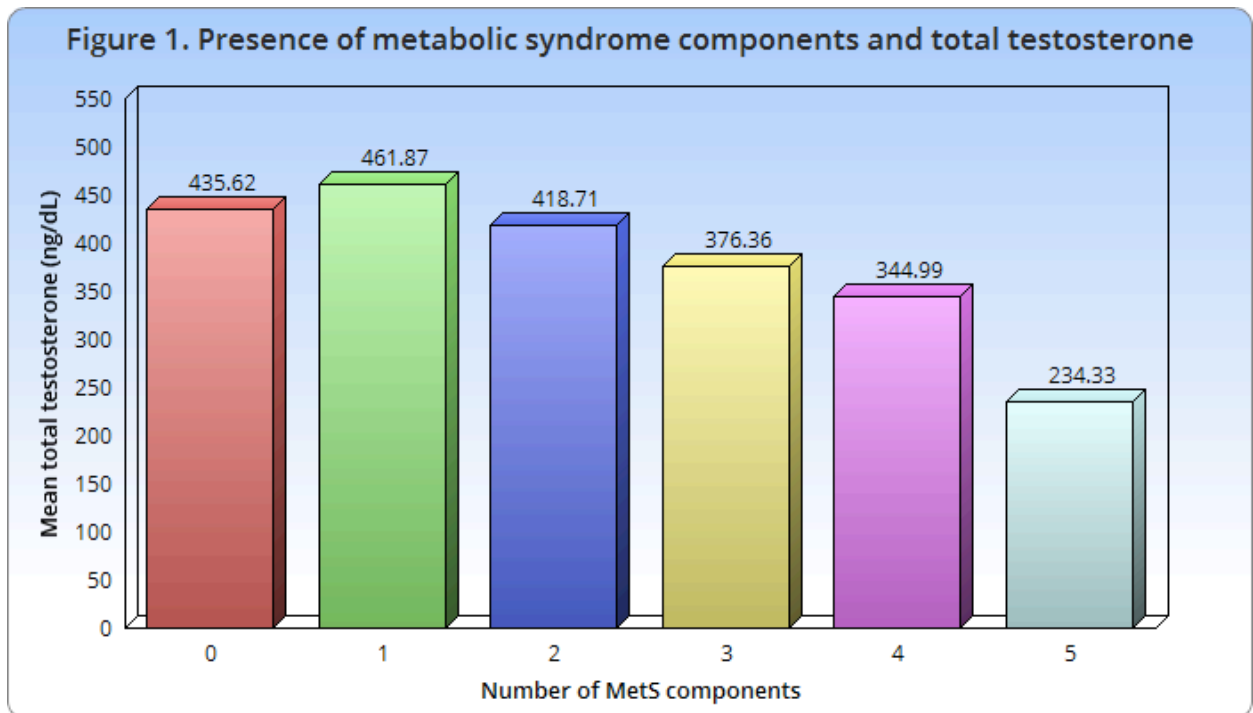
Table 3. Univariate and multivariate correlation between Total Testosterone levels and Individual Metabolic Syndrome components and BMI.

	Univariate		Multivariate ^a		
	Beta	P	B	Beta	P
Waist circumference	-0.35	<0.01	-5.25	-0.39	0.03
Glucose	-0.17	0.03	-0.98	-0.10	0.26
Triglyceride	-0.22	<0.01	0.02	0.01	0.91
HDL-c	0.23	<0.01	2.01	0.19	0.04
BMI	-0.28	<0.01	3.69	0.12	0.49
Hypertension	-0.06	0.5	8.63	0.03	0.75

^a Age, sedentary, alcohol consumption, smoking, waist circumference, glucose, trygliceride, HDL-c, BMI, hypertension were entered into the multivariate model.

Abbreviations: BMI= Body Mass Index

Figure 1. Presence of metabolic syndrome components and mean total testosterone



Reference

1. Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in, *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA, 2001. 285(19): p. 2486-97.
2. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. Circulation, 2005. 112(17): p. 2735-52.
3. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz, *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. JAMA, 2002. 287(3): p. 356-9.
4. Reaven, G., *The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2004. 33(2): p. 283-303.
5. Carr, D.B., et al., *Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome*. Diabetes, 2004. 53(8): p. 2087-94.
6. Santeusano, F., *Hypogonadism and the metabolic syndrome in men: an association to be considered*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2008. 18(4): p. 253-5.
7. Rhoden, E.L., et al., *Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men*. BJU Int, 2005. 96(6): p. 867-70.
8. Chubb, S.A., et al., *Lower sex hormone-binding globulin is more strongly associated with metabolic syndrome than lower total testosterone in older men: the Health in Men Study*. Eur J Endocrinol, 2008. 158(6): p. 785-92.
9. Yeap, B.B., et al., *Lower serum testosterone is independently associated with insulin resistance in non-diabetic older men: the Health In Men Study*. Eur J Endocrinol, 2009. 161(4): p. 591-8.
10. Haring, R., et al., *Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania*. Diabetes, 2009. 58(9): p. 2027-31.
11. Kupelian, V., et al., *Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups*. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(9): p. 3403-10.
12. Craig, C.L., et al., *International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity*. Med Sci Sports Exerc, 2003. 35(8): p. 1381-95.
13. LaRosa, J.C., J. He, and S. Vupputuri, *Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA, 1999. 282(24): p. 2340-6.
14. Bhasin, S., et al., *Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(6): p. 1995-2010.
15. Wu, F.C., et al., *Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men*. N Engl J Med, 2010. 363(2): p. 123-35.
16. Hulley, S.B., *Designing clinical research*. 4th ed. 2013, Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. p. 108.

17. Corona, G., et al., *Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study*. J Sex Med, 2011. 8(1): p. 272-83.
18. Brand, J.S., et al., *Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies*. PLoS One, 2014. 9(7): p. e100409.
19. Jensen, M.D., et al., *Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity*. J Clin Invest, 1989. 83(4): p. 1168-73.
20. Amati, F., et al., *Lower thigh subcutaneous and higher visceral abdominal adipose tissue content both contribute to insulin resistance*. Obesity (Silver Spring), 2012. 20(5): p. 1115-7.
21. Araujo, A.B., et al., *Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(11): p. 4241-7.
22. Niskanen, L., et al., *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): p. 208-15.
23. Kaukua, J., et al., *Sex hormones and sexual function in obese men losing weight*. Obes Res, 2003. 11(6): p. 689-94.
24. Laaksonen, D.E., et al., *The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(2): p. 712-9.
25. Kupelian, V., et al., *Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(3): p. 843-50.
26. Yassin, A.A., F. Saad, and L.J. Gooren, *Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone*. Andrologia, 2008. 40(4): p. 259-64.

6. CONCLUSÃO

Neste estudo transversal, uma correlação clara entre a TT e os componentes da MetS foi demonstrado. Em especial, o papel central do aumento da circunferência abdominal na determinação de baixos níveis de TT. Portanto, a avaliação do perfil hormonal masculino deve ser realizada em pacientes com aumento da circunferência abdominal, independentemente de preencherem critério diagnóstico para MetS.

7. ANEXO A – PARECER DO COMITE DE ÉTICA

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA, registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número 075/05 em 23/07/04, analisou o Projeto:

Projeto: 10-672

Título: Avaliação da Efeito da Síndrome Metabólica Sobre a Função Erétil, Níveis de Testosterona e Sintomas Miccionais em Homens com mais de 40 anos de Idade

Esse Projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos conforme as Resoluções 196/09 e demais resoluções complementares, no dia 17 de setembro de 2010.



COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
UFCSA

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSA, registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o nº 075/05 em 23/07/04, analisou o Projeto:

Projeto: 10-672

Versão do Projeto:

Versão do TCLE:

Pesquisadores:

ERNANI LUIS RHODEN

GRAZIELE HALMENSCHLAGER

CHARLES EDISON RIEDNER

GABRIELA ALMEIDA MOTTA

RODRIGO BLAYA

ALEXANDRE FORNARI

Título: AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SÍNDROME METABÓLICA SOBRE A FUNÇÃO ERÉTIL, NÍVEIS DE TESTOSTERONA E SINTOMAS MICCIONAIS EM HOMENS COM MAIS DE 40 ANOS DE IDADE.

Esse projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos conforme as Resoluções 196/09 e demais Resoluções complementares. Toda e qualquer alteração do projeto, assim como eventos adversos graves, deverão ser comunicados a este CEP. Os TCLE, quando necessários, somente poderão ser utilizados após prévia e explícita aprovação (carimbo) de sua redação por este CEP".

Porto Alegre, 17 de setembro de 2010.

CEP/UFCSA
TCLE
APROVADO
09/09/10
JOSÉ G. V. TABORDA
COORDENADOR

8. ANEXO B – Normas de Publicação do periódico *The Journal of Sexual Medicine*



Author Guidelines

EDITOR-IN-CHIEF

John Mulhall, MD
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Director, Male Sexual and Reproductive Medicine Program
New York, NY, USA
Email: jsmeditorinchief@gmail.com

Address correspondence to the Editorial Office:

Jason Roberts, PhD
Managing Editor, *The Journal of Sexual Medicine (JSM)*

Donna Schena
Assistant Managing Editor, *The Journal of Sexual Medicine (JSM)*

Denise Gibson
Peer Review Manager, *The Journal of Sexual Medicine (JSM)*

36 Old Mill Lane
Plymouth, MA 02360, USA
Fax: (1) 508-242-1184
Phone: (1) 617-417-6269
Email: jsm@issm.info

SUBMISSION

The Journal of Sexual Medicine requires that authors submit electronically via the ScholarOne Manuscripts online submission site at <http://mc.manuscriptcentral.com/jsm>. Complete, detailed instructions on uploading your manuscript are detailed below.

First click on the "Check for Existing Account" button on the opening page of the website (the bottom of the two buttons). If you do not already have an account, then create an account for yourself by clicking on the "Create an Account" button. You will then be able to submit and monitor the progress of your manuscripts. Follow the submittal instructions carefully.

At the end of a successful submission, a confirmation screen with manuscript number will appear and you will receive an E-mail confirming that the manuscript has been received by the journal. If this does not happen, please check your submission and/or contact the editorial office at jsm@issm.info. Through individual Author Centers on this website, authors can view the status of their manuscripts as they progress through the review process.

Any major word processor software may be used, and both DOS-based and Macintosh operating systems are acceptable.

REFERRALS TO SEXUAL MEDICINE

The Journal of Sexual Medicine works together with the ISSM's new Open Access Journal, *Sexual Medicine*, to enable rapid publication of good quality research that we are unable to accept for publication in our journal. Authors, whose papers are rejected by *The Journal of Sexual Medicine*, may be offered the option of having the paper, along with any related peer reviews, automatically transferred for consideration by the Editors of *Sexual Medicine*. Publication decisions will be made a short time after the transfer takes place. The Editors of *Sexual Medicine* will accept submissions that report well-conducted research which reaches the standard acceptable for publication. *Sexual Medicine* is an Open Access journal and article publication fees apply. For more information please go to www.sm.issm.info.

Please note that if you are an author or reviewer for *The Journal of Sexual Medicine*, you automatically have an account with *Sexual Medicine* and you should use the same login information for submission to that journal that you use for the other journal.

AIMS AND SCOPE

The Journal of Sexual Medicine publishes multidisciplinary basic science and clinical research to define and understand the scientific basis of male, female, and couple's sexual function and dysfunction. As an official journal of the International Society for Sexual Medicine and the International Society for the Study of Women's Sexual Health, it provides healthcare professionals in sexual medicine with essential educational content and promotes the exchange of scientific information generated from experimental and clinical research.

The Journal of Sexual Medicine includes basic science and clinical research studies in the psychologic and biologic aspects of male, female, and couple's sexual function and dysfunction, and highlights new observations and research, results with innovative treatments and all other topics relevant to clinical sexual medicine.

The objective of *The Journal of Sexual Medicine* is to serve as an interdisciplinary forum to integrate the exchange among disciplines concerned with the whole field of human sexuality. The journal accomplishes this objective by publishing original articles, as well as other scientific and educational documents that support the mission of the International Society for Sexual Medicine.

International Society for Sexual Medicine Mission

Specifically, the ISSM aims:

To establish a scientific Society to benefit the public by encouraging the highest standards of practice, education and research in the field of human sexuality;

To develop and assist in developing scientific methods for the diagnosis, prevention and treatment of conditions affecting human sexual function;

To promote the publication and encourage contributions to the medical and scientific literature in the field of sexual function.

MANUSCRIPT TYPES

The Journal of Sexual Medicine publishes several types of manuscripts. A brief description of each type follows:

- Original Research
- Reports and Brief Reports
- Reviews
- Editorials
- Continuing Medical Education
- Calendar

Original Research

Original research papers are scientific reports from original research in sexual medicine. As a general guideline, manuscripts should be 3,000 words in length; more extensive manuscripts will be considered and judged on merit; however, authors are urged to be as concise as possible. All manuscripts must include an abstract, a maximum of 7 tables and figures (total), and up to 50 references. More may be accepted if justified.

Manuscript Structure

Each manuscript must contain the following structured headings:

- Abstract
- Introduction
- Aims
- Methods
- Main Outcome Measures
- Results
- Conclusions
- References

Statistical Guidelines

All submitted manuscripts containing data analyses will be evaluated for the integrity of the statistical methods as well as a sufficient description of the methodological approach. This will entail evaluation of the study design, statistical analysis and presentation and interpretation of study results. As a general guideline, readers of the manuscript should be able to replicate the analysis with the same data based on the description given in the Methods section. Authors are encouraged to carefully select language in the Discussion that is appropriate given the study design and refrain from causal inferences from observational (nonrandomized) studies.

Authors should also be explicit about the limitations of the study. Failure to disclose important limitations upon submission will be viewed with greater scrutiny than those clearly discussed. Key elements which should be consistent for all submitted manuscripts include the following:

- Report the sample size n for each study and each analysis
- Describe the power analysis to justify the sample size if appropriate

Identify all statistical methods and verify the assumptions for all statistical tests

Provide alpha (the probability of a Type I error) for all statistical tests

Specify whether tests are one- or two-sided

Report the descriptive statistics (n, mean, median, and standard deviation) for all continuous variables

Report n and the sample proportion for binary variables

Adequately explain complex statistical procedures such as multivariate logistic regression and the Cox proportional hazards regression model and verify the assumptions of each such procedure

Report the actual P-values and explain what is meant by statistical significance

Discuss and describe adjustments for multiple testing

Ethics

All manuscripts must conform to the policies outlined in the [ISSM Publication Guidelines](#).

Informed Consent

The Journal of Sexual Medicine requires that all appropriate steps be taken in obtaining informed consent of any and all human and/or experimental animal subjects participating in the research comprising the manuscript submitted for review and possible publication. A statement indicating that the protocol and procedures employed were reviewed and approved by the appropriate institutional review committee must be included in the Methods section of the manuscript. For research involving recombinant DNA, containment facilities and guidelines should conform to those of the National Institutes of Health or corresponding institutions. For those investigators who do not have formal ethics review committees, the principles outlined in the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983, should be followed. A statement is required with any report of investigations involving human subjects confirming that informed consent was obtained from the subject(s) and/or guardian(s). It should be stated clearly in the manuscript that informed consent was obtained.

Disclosure Statement

The Journal of Sexual Medicine requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise, which might be perceived as influencing an author's objectivity, is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or directly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to, patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication in any ISSM journals. If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to list on the cover letter to the Editor-in-Chief, in the manuscript (under the Acknowledgements section), and in the online submission system ALL pertinent commercial and other relationships.

Authors' Professional and Ethical Responsibilities

Should possible scientific misconduct or dishonesty in research submitted for review be suspected or alleged, *The Journal of Sexual Medicine* reserves the right to forward any submitted manuscript to the sponsoring or funding institution or to other appropriate authorities for

investigation. The journal also screens manuscripts for incidents of plagiarism; please ensure that manuscripts present original data written in unique language.

Authorship

The Journal of Sexual Medicine requires that all authors complete an authorship statement. All persons designated as authors should qualify for authorship. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Authorship credit should be based only on substantial contributions to Category 1: a) conception and design, b) analysis of data, and c) interpretation of data; and Category 2: a) drafting the article, or b) revising it critically for important intellectual content; and on Category 3) final approval of the version to be published. Categories 1, 2, and 3 must all be met. Participation solely in the acquisition of funding or the collection of data does not justify authorship. General supervision of the research group is not sufficient for authorship. Any part of an article critical to its main conclusions must be the responsibility of at least one author.

Editors may ask authors to describe what each contributed; this information may be published. Increasingly, multicenter trials are attributed to a corporate author. All members of the group who are named as authors, either in the authorship position below the title or in a footnote, should fully meet the above criteria for authorship. Group members who do not meet these criteria should be listed, with their permission, in the Acknowledgments or in an appendix. The order of authorship should be a joint decision of the coauthors. Because the order is assigned in different ways, its meaning cannot be inferred accurately unless it is stated by the authors. Authors may wish to explain the order of authorship in a footnote. In deciding on the order, authors should be aware that many journals limit the number of authors listed in the table of contents and that the U.S. National Library of Medicine (NLM) lists in MEDLINE only the first 24 plus the last author when there are more than 25 authors.

Drugs and Devices

Use of generic drug names (or generic name followed by trade name in parentheses) may be used. Include manufacturer and their location (city and country) for drugs and devices.

Permissions

Information reproduced from another source must be properly cited. The corresponding author is responsible for obtaining written permission from the appropriate authors and/or copyright holders to use previously published or copyrighted material. Signed permission statements from the copyright holder for both print and online reproduction must be sent to *The Journal of Sexual Medicine* Editorial Office upon manuscript submission. Permission statements also must be obtained from at least one author when citing unpublished data, in press articles, and/or personal communications.

9. Anexo – C – Questionários

Questionário de Avaliação Clínica e Demográfica

1. Data da entrevista: |_|_| / |_|_| / 20|_|_|

2. Nome: _____

3. Dados de Identificação:

Endereço: _____

Cidade: _____ Telefone(s): Res: () _____ Cel: () _____

4. Contatos: Nome: _____ Identificação (ex. irmão, amigo): _____

Endereço: _____ Cidade: _____ Telefone: _____

5. Qual é a sua data de nascimento? |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

6. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino

7. Você poderia me dizer qual é a raça ou cor dos seus pais e avós naturais?

USAR OS CÓDIGOS: 1. Branca 2. Mista/mulata 3. Negra 4. Oriental
5. Índia 6. Negro+Índio 7. Mulata+Índio 8. Índio+Branco
77. Outra: _____ 99. Não sabe

Pai: |_|_|_| Avô paterno: |_|_|_| Avó paterna: |_|_|_|

Mãe: |_|_|_| Avô materno: |_|_|_| Avó materna: |_|_|_|

8. Qual é a sua situação conjugal: solteiro, casado, com companheiro, viúvo ou separado?

1. Solteiro/Nunca casou 2. Casado 3. Companheira(o)
4. Divorciado/Separado 5. Viúvo 7. Outro: _____

9. Até que série você estudou na escola? Passou de ano? |_|_|_| anos completos

10. No mês passado, você estava trabalhando? (Não inclua Dona-de-casa)

1. Sim 2. Não

11. SE NÃO ESTÁ TRABALHANDO: qual é a sua situação?

1. Desempregado 2. Desempregado que não está procurando emprego
3. Dona de casa 4. Estudante 5. Aposentado
6. Pensão/Benefício 7. Não trabalha 8. Não sabe

12. Onde você trabalha, qual é a sua ocupação? [se aposentado, última ocupação] 88. Não sabe

AGORA, VAMOS LHE PERGUNTAR SOBRE DOENÇAS QUE TALVEZ VOCÊ TENHA

13. Algum médico disse que você teve ou tem diabetes mellitus ?

1. Sim 2. Não 9. Não sabe

14. Há quantos anos você sabe que tem diabetes? |__|__| anos

15. Qual o tratamento que você faz para diabetes?

Dieta 1. Sim 2. Não

Medicação oral 1. Sim 2. Não

Insulina 1. Sim 2. Não

Outros: 7. Não faço tratamento 8. Não sabe

16. Algum médico disse que você teve ou tem hipertensão arterial?

1. Sim 2. Não 9. IGN

17. Há quantos anos você sabe que tem hipertensão? |__|__| anos [Não sabe]

18. Qual o tratamento que você faz para hipertensão?

Dieta com pouco sal 1. Sim 2. Não

Medicação 1. Sim 2. Não

Outros: 7. Não faço tratamento 8. Não sabe

19. Algum médico disse que você teve infarto do miocárdio?

1. Sim 2. Não 8. Não sabe

20. Você tem ou teve dor no peito?

1. Sim 2. Não

21. Já fez cateterismo cardíaco?

22. Algum médico disse que você teve ou tem impotência ou disfunção erétil?

1. Sim 2. Não 9. Não sabe

23. Se tem impotência, há quantos anos você sabe que tem ? |__|__| anos [Não sabe]

24. Já fez algum tratamento para impotência?

1. Sim 2. Não

Medicação 1. Não 2. Sim e qual : _____

Outros: 7. Não faço tratamento 8. Não sabe

25. Que outras doenças você sabe que possui, e há quanto tempo? [Não sabe]

26. Você toma algum remédio atualmente ?

1. Sim 2. Não 3. Não sabe

27. Qual o nome das medicações que você usa?

AGORA, VOU LHE PERGUNTAR SOBRE HÁBITOS E COMPORTAMENTOS DE VIDA

PENSE NO TEMPO QUE VOCÊ CAMINHOU PARA IR A QUALQUER LUGAR NA ÚLTIMA SEMANA (ÚLTIMOS 7 DIAS, SEM CONTAR O DIA DA ENTREVISTA)

28. Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos, em casa, no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, no lazer, por prazer ou como forma de exercício?

|_|_| dias por semana () Nenhum à PULE 24

29. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando POR DIA?

|_|_| horas |_|_| minutos

PENSE NAS ATIVIDADES FÍSICAS MODERADAS QUE VOCÊ FEZ NA ÚLTIMA SEMANA (ÚLTIMOS 7 DIAS).
CHAMAMOS DE ATIVIDADES FÍSICAS MODERADAS AQUELAS QUE PRECISAM DE ALGUM ESFORÇO FÍSICO E QUE FAZEM VOCÊ RESPIRAR UM POUCO MAIS FORTE DO QUE O NORMAL, DEIXANDO A CAMISETA ÚMIDA

30. Em quantos dias da última semana você fez atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, como compras, criança pequena, serviços domésticos na casa ou no quintal como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar MODERADAMENTE sua respiração ou batimentos do coração. **Não inclua caminhar.**

|_|_| dias por semana () Nenhum à PULE 26

31. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo NO TOTAL você gastou fazendo essas atividades POR DIA?

|_|_| horas |_|_| minutos

PENSE NAS ATIVIDADES FÍSICAS VIGOROSAS QUE VOCÊ FEZ NA ÚLTIMA SEMANA (ÚLTIMOS 7 DIAS).
CHAMAMOS DE ATIVIDADES FÍSICAS VIGOROSAS AQUELAS QUE PRECISAM DE UM GRANDE ESFORÇO FÍSICO E QUE FAZEM RESPIRAR MUITO MAIS FORTE DO QUE O NORMAL DEIXANDO A CAMISETA ENXARCADA

32. Em quantos dias da **última semana** você fez atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo carregar pesos pesados, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa ou no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados, ou qualquer atividade que aumente MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

___ dias por semana () Nenhum à PULE 28

33. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades POR DIA?

___ horas ___ minutos

PENSE NO TEMPO QUE VOCÊ FICOU SENTADO NA ÚLTIMA SEMANA (ÚLTIMOS 7 DIAS). CONTE O TEMPO SENTADO NO ÔNIBUS, NO TRABALHO, EM CASA, VISITANDO AMIGOS, NO CINEMA, LENDO, E VENDO TV SENTADO OU DEITADO.

34. Na **última semana**, em média quanto tempo você passou sentado POR DIA em um dia de semana?

___, ___ horas ___ minutos

35. No **último fim-de-semana**, quanto tempo você passou sentado POR DIA no:

Sábado? ___ horas ___ minutos

Domingo? ___ horas ___ minutos

36. Você já fumou 100 cigarros ou mais na vida? 1. Sim 2. Não

37. Você continua fumando? 1. Sim, fumo 2. Não, parei 8. NSA 9. IGNORADO

38. Com que idade você começou a fumar? ___ anos [NSA=88]

39. Quantos cigarros você fuma(va) por dia? ___ cigarros [NSA=888]

40. Alguma vez parou de fumar? 1. Sim 2. Não

8. NSA 9. IGN

41. Por quanto tempo parou de fumar no total? ___ anos ___ meses
[NSA=88]

42. Você toma ou tomava bebidas alcoólicas?

1. Sim, tomo 2. Tomava, mas parei de beber

3. Não 9.IGN

42. Nos últimos 12 meses, que tipo de bebida, que quantidade e com que frequência você tomou? [NÃO BEBEU=00]

Código	1	2	3	4	5	6
Unidade	Martelo Cálice-aperitivo	Copo comum cálice de vinho	Dose	½ garrafa ½ litro	1 garrafa 1 litro	Lata Garrafa peq.
Volume	100 ml	200 ml	60 ml			350 ml

Tipo de bebida	Código de unidade	Quantidade	Dias	Por: 1.semana 2. mês 3. ano	Meses do ano
Cerveja	L__	____	____	__	____
Cachaça	L__	____	____	__	____
Vinho	L__	____	____	__	____
Whisky	L__	____	____	__	____
Vodka	L__	____	____	__	____
Outro:	L__	____	____	__	____

43. Nas últimas duas semanas, em pelo menos uma ocasião você tomou bebidas alcoólicas?

1. Sim 2. Não 8. NSA 9. IGN

44. Nas últimas duas semanas, na ocasião que tomou mais quantos copos tomou?

____ copos [NSA=88]

AVALIAÇÃO FÍSICA

1. Pressão arterial (mmHg):

PAS1 :|_|_|_|_|

PAD1: |_|_|_|_|

COM PACIENTE EM PÉ

Peso (kg) :

PESO1: |_|_|_|_|, |_| kg

PESO2: |_|_|_|_|, |_| kg

PESO3: |_|_|_|_|, |_| kg

Altura (cm):

ALT1: |_|_|_|_|, |_| cm

ALT2: |_|_|_|_|, |_| cm

ALT3: |_|_|_|_|, |_| cm

Circunferência abdominal máxima:

CAM1: |_|_|_|_|, |_| cm

CAM2: |_|_|_|_|, |_| cm

CAM3: |_|_|_|_|, |_| cm

Circunferência da cintura:

CICIN1: |_|_|_|_|, |_| cm

CICIN2: |_|_|_|_|, |_| cm

CICIN3: |_|_|_|_|, |_| cm

Circunferência do quadril:

CIQUA1: |_|_|_|_|, |_| cm

CIQUA2: |_|_|_|_|, |_| cm

CIQUA3: |_|_|_|_|, |_| cm

Toque retal :

NORMAL ()

ALETARADO (NÓDULOS, ASSIMETRIA: ()

VOLUME ESTIMADO DA GLÂNDULA PROSTÁTICA:

Exames Laboratoriais

Exame	Valor	Valor de Referência e Unidade
Glicemia		(70–99 mg/dL)
Coletosrol total		(<200 mg/dL)
Triglicerídeos		(<150 mg/dL)
HDL-colesterol		(≥35 mg/dL)
LDL-colesterol		(<130 mg/dL)
Testosterona total		(280 - 800 ng/dL)
Testosterona livre		(2,62 – 16,7) ng/dL
Prolactina sérica		(4,04 -15,20 ng/mL)
Hormônio luteinizante (LH)		(0,8 – 7,6) mIU/mL
Hormônio foliculo estimulante (FSH)		(0,7 – 11,1 mIU/mL)
Globulina carreadora dos hormônios masculinos (SHBG)		(13 - 71 nmol/L),
Sulfato de Dehidroepiandrosterona (SDHEA)		(80-560ng/dL)
Albumina		(3,5 – 5,5 g/dL)
Proteína C-Reativa ultrasensível		(0 a 1mg/dL)
Antígeno prostático específico		(0-4ng/mL)

Questionário Índice Internacional da Função Erétil

Marcar somente uma das respostas para cada uma das seguintes perguntas, referente as últimas 4 semanas:

1) Com que frequência você consegue uma ereção durante a atividade sexual?

- = Quase nunca / nunca.
- = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
- = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
- = Na maioria das vezes (muito mais que a maioria das vezes).
- = Quase sempre / sempre.

2) Quando você tem ereções após o estímulo sexual, com que frequência suas ereções são suficientemente rígidas para a penetração?

- (0) = Nenhuma atividade sexual.
- (1) = Quase nunca / nunca.
- (2) = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
- (3) = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
- (4) = Na maioria das vezes (muito mais que a maioria das vezes).
- (5) = Quase sempre / sempre.

3) Quando você tentou ter uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetrar sua companheira?

- (1) = Quase nunca / nunca.
- (2) = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
- (3) = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
- (4) = Na maioria das vezes (muito mais que a maioria das vezes).
- (5) = Quase sempre / sempre.

4) Durante a relação sexual, com que frequência você consegue manter a ereção depois de ter penetrado sua companheira?

- (0) = Não tentei ter relação sexual.
- (1) = Quase nunca / nunca.
- (2) = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
- (3) = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
- (4) = Na maioria das vezes (muito mais que a maioria das vezes).
- (5) = Quase sempre / sempre.

5) Durante a relação sexual, qual seu grau de dificuldade para manter a ereção até completar a relação sexual?

- (0) = Não tentei ter relação sexual.
- (1) = Extremamente difícil.
- (2) = Muito difícil.
- (3) = Difícil.
- (4) = Um pouco difícil.
- (5) = Não é difícil.

6) Quantas vezes você tentou ter relações sexuais?

- (1) = Não tentei.
- (2) = Uma a duas tentativas.
- (3) = Três a quatro tentativas.
- (4) = Cinco a seis tentativas.
- (5) = Sete a dez tentativas.

(6) = Onze ou mais tentativas.

7) Quando você tentou ter relações sexuais, com que frequência foi satisfatória para você?

- (1) = Não tentei ter relação sexual.
- (2) = Quase nunca/nunca.
- (3) = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
- (4) = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
- (5) = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
- (6) = Quase sempre/sempre.

8) Qual seu grau de prazer na relação sexual?

- (1) = Nenhuma atividade sexual.
- (2) = Nenhum prazer.
- (3) = Não muito prazerosa.
- (4) = Razoavelmente prazerosa.
- (5) = Muito prazerosa.
- (6) = Extremamente prazerosa.

9) Quando você foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que frequência ejaculou?

- (1) = Quase nunca/ nunca.
- (2) = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
- (3) = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
- (4) = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
- (5) = Quase sempre/ sempre.

10) Quando você foi sexualmente estimulado ou teve uma relação sexual, com que frequência você teve a sensação de orgasmo ou clímax?

- (1) = Sem estimulação sexual ou relação sexual.
- (2) = Quase nunca/ nunca.
- (3) = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
- (4) = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
- (5) = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
- (6) = Quase sempre/ sempre.

11) Com que frequência você sentiu desejo sexual?

- (1) = Quase nunca / nunca.
- (2) = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
- (3) = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
- (4) = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
- (5) = Quase sempre / sempre.

12) Como você classificaria seu nível de desejo sexual?

- (1) = Muito baixo / nenhum.
- (2) = Baixo.
- (3) = Moderado.
- (4) = Alto.
- (5) = Muito alto.

13) Qual seu grau de satisfação com sua vida sexual de maneira geral?

- (1) = Muito baixo.
- (2) = Baixo.
- (3) = Moderado.
- (4) = Alto.

(5)= Muito alto.

14) Qual seu grau de satisfação com o relacionamento sexual com sua companheira?

- (1)= Muito insatisfeito.
- (2)= Moderadamente insatisfeito.
- (3)= Nem satisfeito, nem insatisfeito.
- (4)= Moderadamente satisfeito.
- (5)= Muito satisfeito.

15) Qual seu grau de confiança de que você pode conseguir e manter uma ereção?

- (1)= Muito baixo.
- (2)= Baixo.
- (3)= Moderado.
- (4)= Alto.
- (5)= Muito alto.

**Questionários de avaliação de hipogonadismo
PADAM (*Androgen Deficiency in the Aging Male*)**

Marcar “sim” ou “não” para cada uma das questões abaixo

Perguntas	Sim	Não
1.O seu desejo sexual (vontade de ter relações sexuais) está diminuído?		
2.Você notou diminuição da sua energia ou disposição para as suas atividades?		
3.Você notou diminuição de sua força e capacidade de trabalho?		
4.Você observou diminuição de sua altura?		
5.Você observou uma diminuição no prazer de viver?		
6.Você está triste ou seu humor está diminuído?		
7.Você acha que suas ereções estão menos rígidas?		
8.Durante a relação sexual você tem percebido que é mais difícil manter sua ereção para completar a mesma?		
9.Você tem sentido muito sono após o jantar?		
10.Você notou redução da sua capacidade de trabalho?		

AMS (Aging Male's Symptoms Rating Scale)

Quais dos seguintes sintomas se aplicam neste momento ao seu caso pessoal? Por favor assinale o quadrado apropriado para cada sintoma. Para os sintomas que não se aplicam ao seu caso, por favor assinale o quadrado "nenhum".

Sintomas	Nenhum	Ligeiro	Moderado	Grave	Muitíssimo Grave
1. Declínio da sua sensação de bem estar geral (estado geral de saúde, sensação subjetiva)					
2. Dores nas articulações e dores musculares, (dor na base das costas, dor nas articulações, dor em um membro, dores nas costas em geral)					
3. Sudorese excessiva (episódios inesperados/ súbitos de sudorese, independente de esforço físico)					
4. Problemas de sono (dificuldades em adormecer, dificuldades em dormir toda a noite, acordar cedo e sentir-se cansado, sono agitado, insônia)					
5. Aumento da necessidade de dormir, sentir-se frequentemente cansado					
6. Irritabilidade (sentir-se agressivo, facilmente perturbado com pequenas coisas, com humor instável)					
7. Nervosismo (tensão, agitação, sentir-se desassossegado)					
8. Ansiedade (sentimento de pânico)					
9. Exaustão física / Falta de vitalidade (diminuição geral de desempenho, atividade reduzida, falta de interesse em atividades de lazer, sensação de produzir menos, de se esforçar para fazer atividades).					
10. Diminuição da força muscular (sensação de fraqueza)					
11. Estado de espírito depressivo (sentir-se em baixa, com falta de energia, alterações de humor, sensação de que nada vale a pena)					

12.Sensação de que já passou o seu ponto máximo					
13.Sentir-se esgotado / sentir que chegou ao ponto mais baixo					
14.Diminuição do crescimento da barba					
15.Diminuição da capacidade / frequência do desempenho sexual					
16.Diminuição do número de ereções matinais					
17.Diminuição do desejo sexual / do libido (ausência de prazer no sexo, ausência de desejo de relações sexuais)					
Tem mais alguns sintomas importantes? Se sim, por favor descreva-os					

Questionário de Avaliação de Sintomas Miccionais (IPSS)

Favor assinalar no quadro que corresponde a sua resposta para a pergunta formulada

PROTOCOLO IPSS

	Nenhuma vez	Menos de 1 vez em cada 5	Menos que a metade das vezes	Cerca de metade das vezes	Mais que a metade das vezes	Quase sempre
1. No último mês, quantas vezes você ficou com a sensação de não esvaziar completamente a bexiga após urinar?	0	1	2	3	4	5
2. No último mês, quantas vezes você teve que urinar novamente antes de 2 horas depois de urinar?	0	1	2	3	4	5
3. No último mês, quantas vezes você teve o jato urinário interrompido várias vezes enquanto urinava?	0	1	2	3	4	5
4. No último mês, quantas vezes você teve dificuldade em controlar e evitar o desejo de urinar?	0	1	2	3	4	5
5. No último mês, quantas vezes você teve o jato urinário fraco?	0	1	2	3	4	5
6. No último mês, quantas vezes você teve que fazer força para iniciar o ato de urinar?	0	1	2	3	4	5
	Nenhuma	1 vez	2 vezes	3 vezes	4 vezes	5 vezes
7. No último mês, quantas vezes, em média, você teve que levantar da cama à noite para urinar?	0	1	2	3	4	5

QUALIDADE DE VIDA

	Feliz	Muito Satisfeito	Satisfeito	Regular	Insatisfeito	Muito insatisfeito	Infeliz
Se vocznsatisfeitoda cama inar? evitar o desejo de sua condi a pergunta formuladazer, sensasado quadrado apropriado	1. 0	2. 1	2	3	4	5	6

10. ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SÍNDROME METABÓLICA SOBRE A FUNÇÃO ERÉTIL E DISTÚRBIOS ANDROGÊNICOS E MICCIONAIS MASCULINOS

O senhor está sendo convidado a participar de um estudo que tem o objetivo de avaliar se algumas características suas (peso, idade, medidas corporais, níveis de hormônios, colesterol e suas frações) são diferentes naqueles homens que apresentam concomitantemente problemas de ereção (“impotência sexual”) e sintomas de dificuldade para urinar. Procura-se com isto identificar possíveis motivos para estas condições clínicas ocorrerem com frequência nas mesmas pessoas. Isto tem o objetivo de ajudar na prevenção destas doenças e na melhoria da qualidade de vida dos homens.

O estudo envolve algumas perguntas sobre a qualidade de sua relação sexual e de sua ereção, dificuldade para urinar assim como perguntas sobre alguns hábitos e medicações que esteja usando. Após, será realizada uma série de medidas corporais utilizando fita métrica e balança, além da medida da pressão arterial. Na seqüência irão ser solicitados alguns exames de sangue como colesterol, glicose, hormônios (testosterona, hormônio luteinizante e folículo estimulante, e sulfato de dehidroepiandrosterona) e proteínas (proteína C reativa, e globulina carreadora dos hormônios masculinos e albumina).

No dia do exame que o senhor vier a agendar não haverá qualquer alteração em virtude do estudo, sendo executado o exame da mesma maneira que é feito em quaisquer outros pacientes. Apenas depois de realizado é que o exame será analisado para saber se há alguma relação entre todas estas características. Estes dados serão anotados para a pesquisa, sendo que o laudo do seu exame será entregue ao senhor da maneira usual, não sofrendo qualquer mudança em decorrência de sua participação neste estudo.

Todas as informações serão mantidos em sigilo, garantindo a confidencialidade devida.

A decisão de participar ou não do estudo é voluntária e não lhe trará nenhum prejuízo à sua assistência médica caso opte por não participar.

Durante o estudo, em qualquer momento, será garantida a possibilidade de desistir, bastando comunicar sua decisão, não precisando qualquer justificativa.

No caso de qualquer dúvida ou necessidade, poderá entrar em contato com: Dr. Ernani Luis Rhoden (pesquisador responsável) – Fone: 51-99616891/51-33333144.

Caso o senhor decida participar do estudo, declarando que o acima exposto lhe foi devidamente explicado e as dúvidas eventuais solucionadas, assine a linha abaixo, após colocar seu nome por extenso.

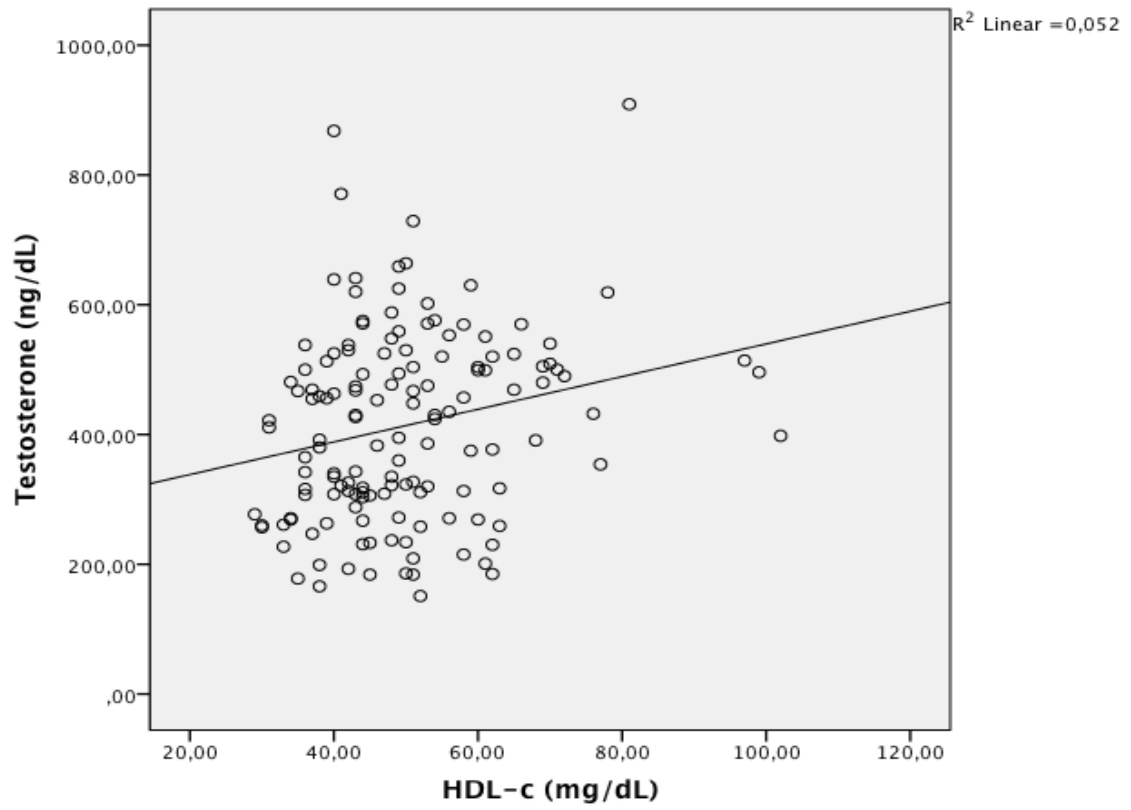
NOME DO PARTICIPANTE: _____ Ass: _____

NOME DO PESQUISADOR: _____
Ass: _____

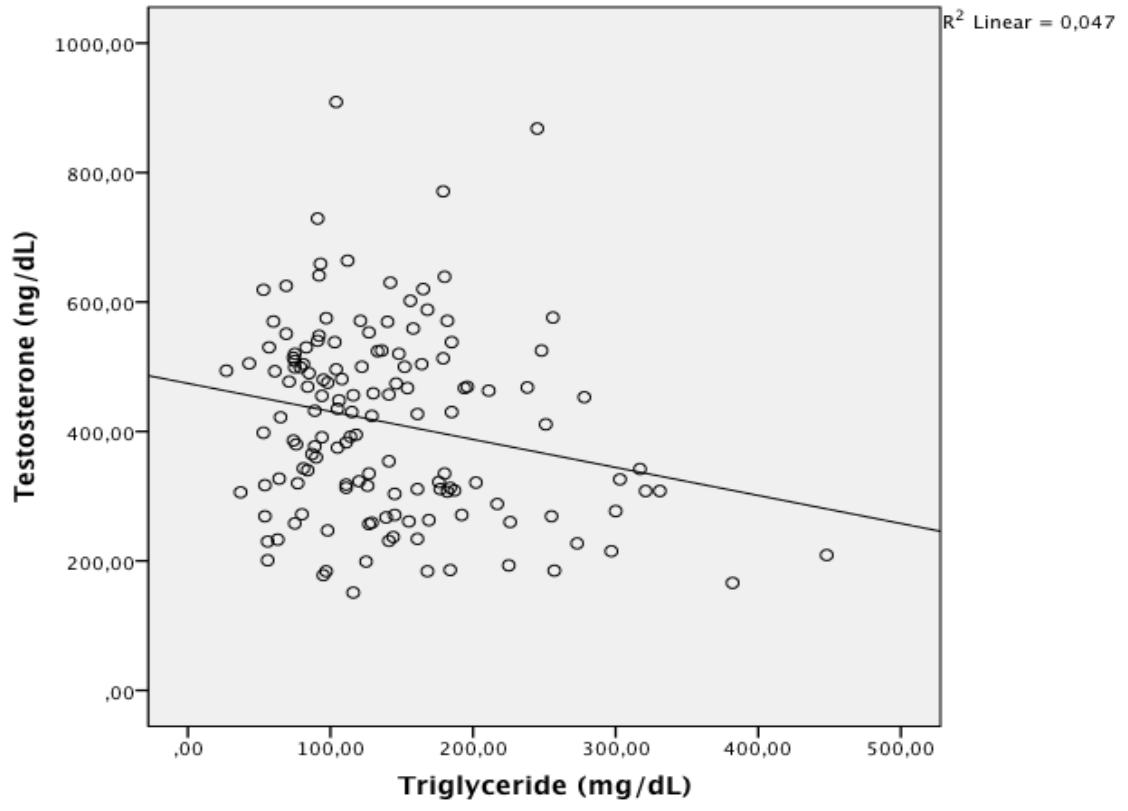
DATA: ____ / ____ / ____

11. ANEXO E - Gráficos não incluídos na publicação

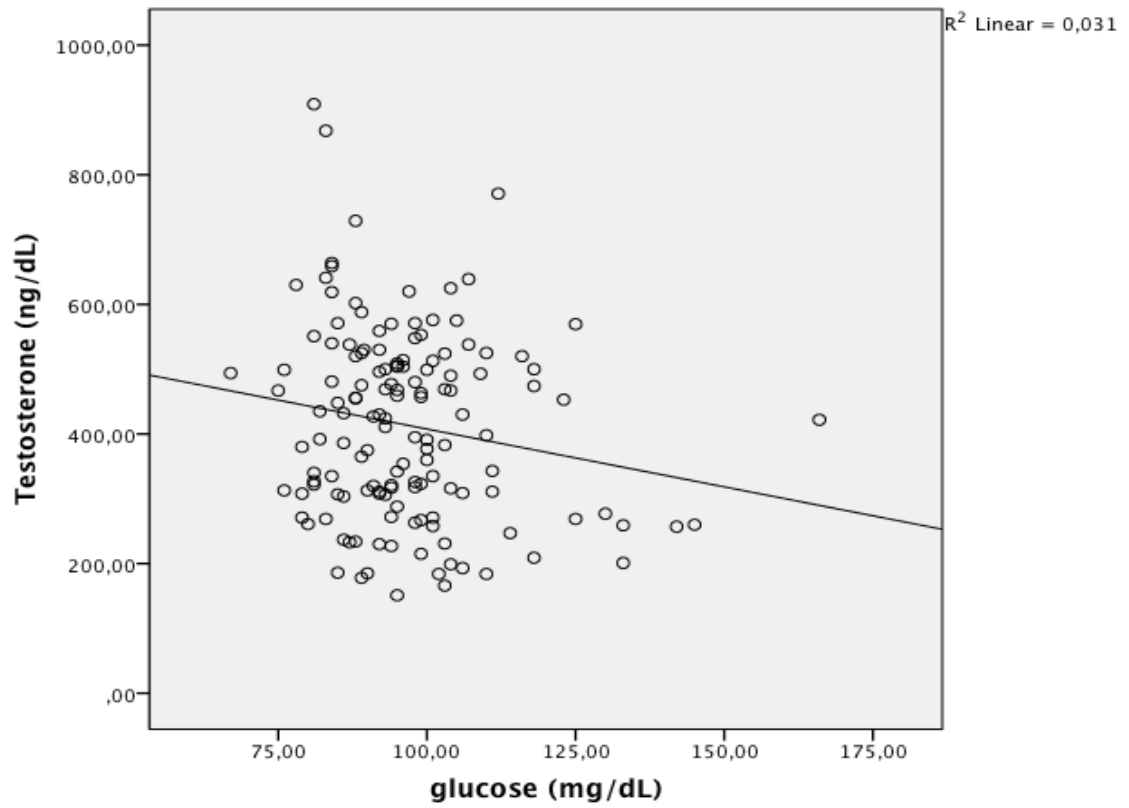
Simple linear correlation between TT levels and HDL-c levels



Simple linear correlation between TT levels and serum triglyceride levels



Simple linear correlation between TT levels and glucose levels



Simple linear correlation between TT levels and Waist Circumference

