UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Ricardo Kunde Minuzzi

AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL E SUA RELAÇÃO COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL EM HOMENS OBESOS EM PRÉ-OPERATÓRIO DE CIRURGIA BARIÁTRICA

Porto Alegre
2022

Ricardo Kunde Minuzzi

AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL E SUA RELAÇÃO COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL EM HOMENS OBESOS EM PRÉ-OPERATÓRIO DE CIRURGIA BARIÁTRICA

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

Orientadora: Profª Drª Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima

Porto Alegre
2022

Catalogação na Publicação

Kunde Minuzzi, Ricardo
AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL E SUA RELAÇÃO COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL EM HOMENS OBESOS EM PRÉ-OPERATÓRIO DE CIRURGIA BARIÁTRICA / Ricardo Kunde Minuzzi. -- 2022.
117 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2022.

Orientador(a): Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima.

1. obesidade. 2. hipogonadismo. 3. cirurgia bariátrica. 4. composição corporal. 5. ADAM. I. Título.

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

Agradecimentos

À minha esposa, Gabriela, pelo amor, carinho, apoio, paciência e compreensão em todos os momentos desta jornada.

Aos meus queridos pais, Antônio Carlos e Lyane, meu porto seguro, pelo amor incondicional e estímulo para alcançar e realizar meus sonhos.

Aos meus irmãos, Antônio Carlos e Bárbara, pela amizade, amor e confiança.

Aos meus amigos da vida inteira, pelo carinho e compreensão.

À minha orientadora, Profª Drª Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-Lima, pelo incentivo, apoio, disponibilidade, ensinamentos e orientações incansáveis.

À minha colega e orientadora de TCC, Dra Carolina Petry, pela parceria e estímulo para realização deste trabalho.

Ao Centro de Tratamento de Obesidade da Santa Casa de Porto Alegre/UFCSPA, Clinobeso, Clínica Sonora e Clinoson, pela oportunidade de engrandecer meus conhecimentos, no ambulatório, nas reuniões, disciplinas e eventos.

Aos pacientes que possibilitaram a realização deste trabalho.

Aos profissionais da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, pela competência e excelência no ensino da pós-graduação.

Resumo

Introdução: Obesidade e hipogonadismo estão ligados em um ciclo vicioso, níveis baixos de testosterona favorecem o ganho de peso e a adiposidade induz ao hipogonadismo.

Objetivos: Descrever características clínicas, perfil hormonal e composição corporal de homens obesos em pré-operatório de cirurgia bariátrica. Comparar dados entre hipogonádicos e eugonádicos, considerando TT<264ng/dL (*Endocrine Society*) e TT<164ng/dL (abaixo do limite da normalidade).

Material e Métodos: Estudo realizado de junho 2019 a dezembro 2021 em dois centros de referência de tratamento de obesidade. Pacientes foram submetidos à avaliação clínica, rastreamento de deficiência androgênica pelo questionário ADAMq (*Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire*), avaliação hormonal e avaliação da composição corporal através do índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA) e percentual de gordura corporal (PGC) e massa de gordura (MG) aferidos por bioimpedância elétrica e absorciometria de raios X de dupla energia.

Resultados: Trinta pacientes, média de 35,6±8,8 anos, 129,4±14,0 kg e IMC 42,3±4,7 kg/m^2. Dislipidemia foi a comorbidade mais prevalente (33,3%). Considerando TT<264ng/dL, 22 pacientes (73%) apresentavam hipogonadismo, média TT 198,9±68,7ng/dL e eugonádicos 357,0±59,5ng/dl (p<0.001). Utilizando TT<164ng/dL, 7 pacientes (23%) apresentavam hipogonadismo, média TT 116,6±28,9ng/dL e eugonádicos 279,0±75,0ng/dL (p<0.001). No ADAMq 93,3% apresentaram rastreamento positivo, média 4,9±1,4, sem diferença significativa entre hipogonádicos e eugonádicos. Na composição corporal, com critério de hipogonadismo TT<264ng/dL não houve diferença estatisticamente significativa

em relação aos eugonádicos. Considerando hipogonadismo TT<164 ng/dL, os hipogonádicos apresentaram valores significativamente mais altos de peso (139,0x126,5kg p=0,036), IMC (46,1x41,2kg/m^2 p=0,014), PGC (48,0x42,8% p=0,010) e MG (66,3x53,9kg p=0,007) que eugonádicos.

Conclusão: O hipogonadismo é importante e prevalente condição relacionada à obesidade masculina, em nossa amostra, presente em no mínimo 23% dos pacientes. A ausência de diferença significativa no ADAMq entre hipogonádicos e eugonádicos, sugere que os sintomas apresentados são mais influenciados pelo excesso de peso do que pelo hipogonadismo. Considerando TT abaixo do limite inferior da normalidade para caracterização de hipogonadismo, identificamos significativa piora nos parâmetros de composição corporal.

Palavras-chave: obesidade; hipogonadismo; cirurgia bariátrica; composição corporal; ADAM.

Abstract

Introduction: Obesity and hypogonadism are linked in a vicious cycle, low testosterone levels favor weight gain and adiposity induces hypogonadism.

Aim of study: To describe clinical characteristics, hormonal profile and body composition of obese men in the preoperative period of bariatric surgery. To compare data between hypogonadal and eugonadal, considering TT<264ng/dL (Endocrine Society) and TT<164ng/dL (below the normal limit).

Materials and methods: Study carried out from June 2019 to December 2021 in two obesity treatment referral centers. Patients underwent clinical evaluation, androgen deficiency screening using ADAMq (Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire), hormonal assessment and assessment of body composition through body mass index (BMI), waist circumference (WC), body fat percentage (BFP) and fat mass (FM) measured by electrical bioimpedance and dual energy X-ray absorptiometry.

Results: Thirty patients, mean age 35.6±8.8 years, 129.4±14.0 kg and BMI 42.3±4.7 kg/m^2. Dyslipidemia was the most prevalent comorbidity (33.3%). Considering TT<264ng/dL, 22 patients (73%) had hypogonadism, mean TT 198.9±68.7ng/dL and eugonadal 357.0±59.5ng/dl (p<0.001). Using TT<164ng/dL, 7 patients (23%) had hypogonadism, mean TT 116.6±28.9ng/dL and eugonadal 279.0±75.0ng/dL (p<0.001). In ADAMq, 93.3% had positive screening, mean 4.9±1.4, with no significant difference between hypogonadal and eugonadal patients. In body composition, with hypogonadism criterion TT<264ng/dL there was no significant statistically difference compared to eugonadal. Considering hypogonadism TT<164 ng/dL, hypogonadal had significantly higher values of weight (139.0x126.5kg p=0.036), BMI

(46.1x41.2kg/m^2 p=0.014), BFP (48.0x42.8% p=0.010) and FM (66.3x53.9kg p=0.007) than eugonadals.

Conclusion: Hypogonadism is an important and prevalent condition related to male obesity, in our sample, present in at least 23% of patients. The absence of a significant difference in ADAMq between hypogonadal and eugonadal suggests that the symptoms presented are more influenced by excess weight than by hypogonadism. Considering TT below the lower limit of normality for characterization of hypogonadism, we identified a significant worsening in body composition parameters.

Keywords: obesity; hypogonadism; bariatric surgery; body composition; ADAM.

Lista de abreviaturas

ADAMq: do inglês, *Androgen Deficiency in the Aging Male Questionnarie*

AHEAD: do inglês*, Action for Health in Diabetes*

ALM: massa magra apendicular

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVC: acidente vascular cerebral

BG: banda gástrica

BGYR: *Bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR)

BIA: bioimpedância elétrica

CA: circunferência abdominal

CBG: globulina ligadora do cortisol

CC: circunferência da cintura

CFM: Conselho Federal de Medicina

cm: centímetros

CMO: conteúdo mineral ósseo

CQ: circunferência do quadril

CYP450: do inglês, *cytochrome P450*

DAC: doença arterial coronariana

DBP: derivações biliopancreáticas

DBP-S: cirurgia de Scopinaro

DBP-DS: do inglês, *Duodenal Switch*

DCV: doenças cardiovasculares

DEXA: absorciometria de raios X de dupla energia

DHT: dihidrotestosterona

DM2: diabete melito tipo 2

EASO: Associação Europeia para o Estudo da Obesidade

EUA: Estados Unidos da América

FDA: do inglês, *Food and Drug Administration*

FMI: do inglês, *Fat Mass Index*

FSH: hormônio folículo estimulante

g: gramas

GET: gasto energético total

GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon 1

GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas

GV: gastrectomia vertical

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HIV: vírus da imunodeficiência humana

IAM: infarto agudo do miocárdio

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMC: Índice de Massa Corporal

Kcal: quilocaloria

kg: quilogramas

KHz: kilohertz

LH: hormônio luteinizante

mA: miliampere

MG: massa de gordura

MM: massa magra

MOSH: do inglês, *Male Obesity-related Secondary Hypogonadism*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PA: pressão arterial

PNS: Pesquisa Nacional de Saúde

POUNDS LOST: do inglês, *Preventing Obesity Using Novel Dietary Strategies*

PSA: antígeno prostático específico

RCQ: relação cintura e quadril

RNM: ressonância nuclear magnética

SCOUT: do inglês, *Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*

SHBG: globulina ligadora dos hormônios sexuais

SIDA: síndrome da imunodeficiência adquirida

SUS: Sistema Único de Saúde

TC: tomografia computadorizada

TL: testosterona livre

TMB: taxa metabólica basal

TRT: terapia de reposição de testosterona

TT: testosterona total

US: ultrassonografia

Lista de Figuras

Figura 1. Prevalência brasileira de obesidade conforme faixas etárias..... 18

Figura 2. Bypass gástrico em Y de Roux.....34

Figura 3. Gastrectomia Vertical.....35

Figura 4. Duodenal Switch..... 36

Figura 5. Banda Gástrica..... 37

Figura 6. Modelo de análise da composição corporal com cinco níveis de organização.....55

Figura 7. Medida da estatura em estadiômetro vertical de parede..... 57

Figura 8. Medida de peso em balança digital de plataforma..... 58

Figura 9. Medida da circunferência da cintura realizada com trena métrica metálica..... 59

Figura 10. Medida da dobra cutânea bicipital realizada com adipômetro científico..... 61

Figura 11. Demonstração de emissão da corrente elétrica por meio da bioimpedância elétrica..... 64

Figura 12. Estudo de composição corporal através de DEXA.....66

Lista de Tabelas

Tabela 1: Classificação da adiposidade segundo o IMC e risco de comorbidades associadas ao excesso de peso.....19

Tabela 2: Estratégia proposta pela OMS para estimar a TMB e GET.....23

Tabela 3: Perda de peso associada ao uso de orlistat e liraglutida.....30

Tabela 4: Critérios de indicação da cirurgia bariátrica no Brasil.....32

Lista de Quados

Quadro 1: Principais comorbidades associadas à obesidade.....20

Quadro 2: Tipos de dietas de acordo com a distribuição de macronutrientes.....25

Quadro 3: Principais Causas de Hipogonadismo Masculino.....41

Quadro 4. Questionário ADAM (traduzido para português) 44

Quadro 5. Condições em que é recomendado avaliar a testosterona livre.....46

Quadro 6. Pontos de corte de testosterona para diagnóstico de hipogonadismo, de acordo com as diferentes diretrizes.....47

Quadro 7. Contraindicações para a TRT.....50

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 17

1.1 OBESIDADE 17

1.1.1 Definição 17

1.1.2 Epidemiologia 17

1.1.3 Classificação 19

1.1.4 Complicações 20

1.1.5 Tratamentos 21

1.1.5.1 Tratamento comportamental 21

1.1.5.2 Tratamento medicamentoso 26

1.1.5.2.1 Sibutramina 27

1.1.5.2.2 Orlistate 28

1.1.5.2.3 Liraglutida 29

1.1.5.3 Tratamento cirúrgico 31

1.1.5.3.1 Bypass gástrico em Y de Roux 33

1.1.5.3.2 Gastrectomia Vertical 34

1.1.5.3.3 Derivações biliopancreáticas 35

1.1.5.3.4 Banda Gástrica 36

1.2 HIPOGONADISMO 37

1.2.1 Fisiologia da produção de andrógenos 37

1.2.2 Hipogonadismo masculino 39

1.2.3 Diagnóstico de hipogonadismo masculino 42

1.2.3.1 Avaliação clínica do hipogonadismo 42

1.2.3.2 Avaliação do hipogonadismo por questionários 43

1.2.3.3 Avaliação laboratorial do hipogonadismo 44

1.2.3.4 Diagnóstico laboratorial do hipogonadismo 47

1.2.4 Tratamento do hipogonadismo masculino 48

1.2.4.1 Terapia de reposição de testosterona 49

1.2.5 Hipogonadismo masculino relacionado à obesidade 51

1.2.5.1 Diagnóstico do Hipogonadismo masculino relacionado à obesidade (MOSH) 52

1.2.5.2 Tratamento do Hipogonadismo masculino relacionado à obesidade (MOSH) 52

1.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL 54
1.3.1 Definição 54
1.3.2 Avaliação da composição corporal 55
1.3.2.1 Avaliação antropométrica 56
1.3.2.2 Pesagem Hidrostática (Hidrodensitometria) 61
1.3.2.3 Bioimpedância Elétrica 62
1.3.2.4 Absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA) 64
1.3.2.5 Métodos de imagem 66
1.3.2.5.1 Ultrassonografia 66
1.3.2.5.2 Tomografia computadorizada e Ressonância nuclear magnética 67
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 68
3. OBJETIVOS 80
4. ARTIGO CIENTÍFICO 81
5. CONCLUSÕES 116
6. ANEXOS 118
6.1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA 119

1. INTRODUÇÃO

1.1 OBESIDADE

1.1.1 Definição

A obesidade é uma doença crônica e progressiva, que quando não controlada adequadamente, pode evoluir para comorbidades mais graves[1]. É caracterizada pelo excesso de gordura corporal e é apontada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo[2].

Ocorre quando há um desequilíbrio positivo entre o consumo e o gasto de energia e é causada por uma complexa interação de ambiente, predisposição genética e comportamento[3].

1.1.2 Epidemiologia

A prevalência da obesidade está aumentando, com efeitos cada vez mais prejudiciais à saúde. Em revisão sistemática publicada em 2017 (com dados de 1980 a 2015), foi constatada prevalência mundial de obesidade de 603,7 milhões de adultos (12% da população)[4]. Nos Estados Unidos (EUA), entre 2017-2018, a prevalência de obesidade foi de 42,4%[5]. Análises recentes indicam que a prevalência continuará a aumentar, sugerindo que em 2030 quase um em cada dois adultos norte-americanos terá obesidade[6].

Com base nas últimas estimativas dos países da União Europeia, a obesidade afeta 10-30% dos adultos. Malta, Hungria e Lituânia são os países mais afetados

por esta epidemia, com 28,9%, 26,4% e 26,3%, respetivamente[7]. Se as tendências atuais continuarem, projeta-se que até 2025, 33 países da Europa terão uma prevalência de obesidade de 20% ou mais[8].

Em âmbito nacional o cenário não é diferente. Em dados levantados recentemente pela Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) e publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), constatou-se que o percentual de brasileiros obesos em idade adulta mais do que dobrou em 17 anos, de 12,2%, entre 2002 e 2003, para 25,9%, correspondendo a 41,2 milhões de obesos em 2019[9]. Quando estratificados em subgrupos de idade, foi identificado que a população entre 40 e 50 anos é a mais acometida por obesidade, atingindo 34,4%[9], conforme ilustrado na Figura 1.

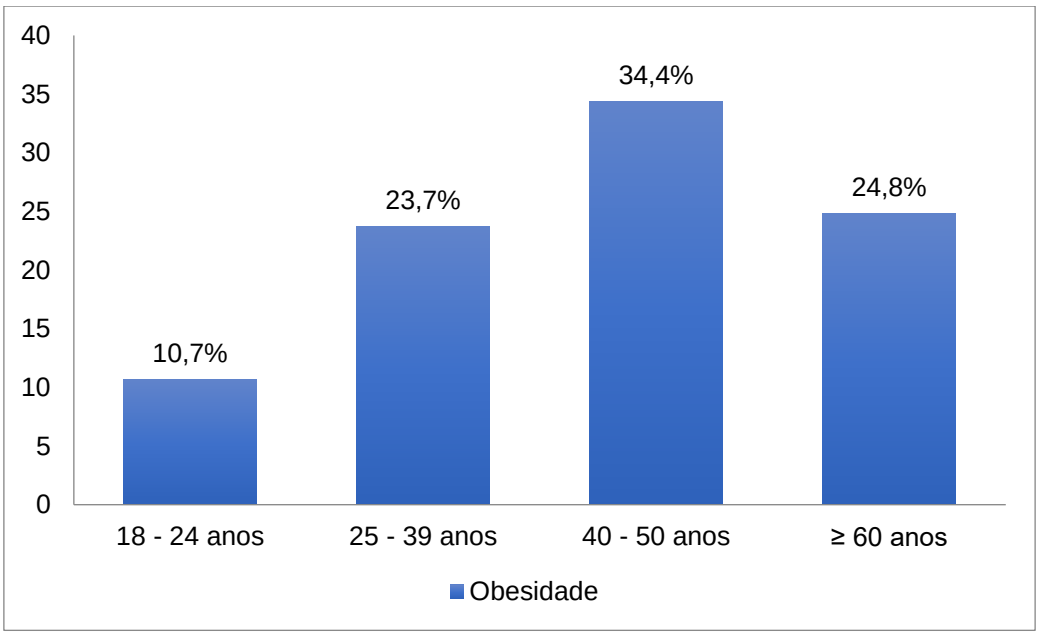


Figura 1. Prevalência brasileira de obesidade (%) conforme faixas etárias. (Adaptado do IBGE – Pesquisa Nacional de Saúde 2019[9]).

1.1.3 Classificação

Atualmente, a forma mais utilizada para classificar a adiposidade é através do Índice de Massa Corporal (IMC), que é calculado dividindo-se o peso em quilogramas pela altura em metros, ao quadrado. De acordo com o IMC os indivíduos adultos são classificados em normais (18,5 a 24,9 kg/m^2), com sobrepeso (25 a 29,9 kg/m^2), obesidade grau I (30 a 34,9 kg/m^2), obesidade grau II (35 a 39,9 kg/m^2) e obesidade grau III (≥ 40 kg/m^2). Quanto maior grau de obesidade, mais alto será o risco de desenvolver comorbidades[10], conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação da adiposidade segundo o IMC e risco de comorbidades associadas ao excesso de peso.

IMC (kg/m^2)	**Classificação**	**Grau de obesidade**	**Risco de comorbidades**
< 18,5	Baixo peso	-	Baixo
18,5 a 24,9	Peso normal	-	Habitual
25 a 29,9	Sobrepeso	-	Aumentado
30 a 34,9	Obesidade	I	Moderado
35 a 39,9	Obesidade	II	Grave
≥ 40	Obesidade	III	Muito grave

(Adaptado de Garwey, 2016[10])

1.1.4 Complicações

A obesidade é um dos principais fatores de risco para doenças não transmissíveis[11], conforme descrito no Quadro 1. Quanto maior o IMC, maior o risco de complicações[12].

Quadro 1: Principais comorbidades associadas à obesidade.

Metabólicas	Diabete melito tipo 2 (DM2), diabete gestacional, dislipidemia, hiperuricemia, gota, doença hepática gordurosa não alcoólica, deficiência de vitamina D.
Cardiovasculares	Hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca.
Cerebrovasculares	Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorrágico.
Gonadais	Em homens: hipogonadismo, disfunção erétil, redução da espermatogênese, infertilidade. Em mulheres: anovulação crônica, distúrbios menstruais, infertilidade.
Digestivas	Refluxo gastroesofágico, esofagite, esôfago de Barrett, cirrose, pólipos colorretais.
Respiratórias	Apneia obstrutiva do sono, asma brônquica.
Neoplasias	Em homens: câncer de cólon, reto, próstata. Em mulheres: câncer de mama, endométrio, vesícula biliar.
Neuropsiquiátricas	Ansiedade, depressão, demência.
Outras	Osteoartrite, síndrome do túnel do carpo, hiperplasia prostática.

(Adaptado de Vilar, 2021[11]).

A obesidade está associada a uma redução expressiva da expectativa de vida, cerca de 5 a 20 anos e aumento das taxas de mortalidade[13]. Em âmbito econômico, acarreta significativo incremento de gastos com assistência médica e compra de

medicamentos. No Brasil, segundo os dados do Ministério da Saúde, em 2018 foram registradas 12.438 internações por obesidade no Sistema Único de Saúde (SUS), o que representou R$ 64,3 milhões em gastos públicos[14].

1.1.5 Tratamentos

O tratamento da obesidade requer uma abordagem multidisciplinar que obrigatoriamente exige mudanças no estilo de vida, as quais implicam em reeducação alimentar e implementação de exercício físico. Para muitos pacientes, a terapia medicamentosa também se faz necessária, proporcionando assim, uma perda ponderal maior e mais duradoura. Além das alternativas já mencionadas, tratamentos cirúrgicos também podem ser indicados em casos não responsivos aos tratamentos clínicos[15].

1.1.5.1 Tratamento comportamental

Independentemente da modalidade de tratamento estabelecida, todas incluirão mudanças comportamentais, primordialmente direcionadas a estratégias dietéticas e aumento do gasto energético por meio de exercício físico[16].

Em relação às estratégias dietéticas, é fundamental que elas sejam sustentáveis a longo prazo. A adesão à dieta é o preditor mais importante da perda de peso, sendo mais importante do que o tipo de dieta em si. Uma dieta planejada individualmente para criar um déficit de 500 a 1.000 kcal por dia deve ser parte integrante de programas de perda de peso, objetivando uma diminuição de 0,5 a 1 kg por semana. Dietas com baixas calorias, com 1.000 a 1.200 kcal por dia,

reduzem em média 8% do peso corporal em três a seis meses. Dietas de muito baixas calorias, com 400 a 800 kcal por dia, produzem perda de peso maior em curto prazo, em comparação às dietas de baixas calorias, mas em longo prazo, no período de um ano, a perda de peso é similar. Estas dietas muitos restritivas, devem ser feitas apenas sob rígida supervisão[16].

Para que haja um balanço energético negativo, essencial para o processo de emagrecimento, é importante realizar o planejamento alimentar de acordo com o gasto energético estimado. Há diversos métodos para essa estimativa, como a calorimetria indireta e a bioimpedância. Devido à sua praticidade e acessibilidade, é muito comum utilizar-se fórmulas para calcular a taxa metabólica basal (TMB), que é definida como o mínimo de energia necessária para manter as funções do organismo em repouso. A combinação da TMB com o nível de atividade física irá estimar o gasto energético total (GET) de cada indivíduo. A estratégia mais utilizada é a da OMS, conforme descrito na Tabela 2. Para alcançar o déficit calórico necessário para o emagrecimento, objetiva-se uma redução média de 500 kcal por dia do GET[17,18].

Tabela 2: Estratégia proposta pela OMS para estimar a TMB e GET.

Primeiro passo: estimar a TMB	
- Homens de 18 a 30 anos de idade = (0,0630 x peso em kg + 2,8957) x 24 kcal/dia	
- Homens de 31 a 60 anos de idade = (0,0484 x peso em kg + 3,6534) x 24 kcal/dia	
- Mulheres de 18 a 30 anos de idade = (0,0621 x peso em kg + 2,0357) 240 kcal/dia	
- Mulheres de 31 a 60 anos de idade = (0,0342 x peso em kg + 3,5377) 240 kcal/dia	
Segundo passo: determinar o fator de atividade física	
Nível de atividade	Fator
- Leve (sedentário)	1,3
- Intermediário (alguma atividade física regular)	1,5
- Intenso (atividade física ou trabalho intenso)	1,7
Terceiro passo: estimar o GET	
GET = TMB x fator de atividade física	

(Adaptado de Vilar, 2021[19]).

Em 2013, o *New England Journal of Medicine* publicou o estudo *Look AHEAD* (*Action for Health in Diabetes)*, que visava avaliar os efeitos cardiovasculares de intensa mudança de estilo de vida em pacientes com DM2. O estudo demonstrou que a intervenção intensiva com atividade física (mínimo de 175 min/sem) e dieta (limitada a 1200-1800 kcal/dia) se mostrou eficaz para perda de peso no primeiro ano de seguimento (perda de peso de 8,6% *versus* 0,7% no grupo controle)[20].

Estudos indicam que apenas fornecer orientações motivacionais em dieta é pouco eficaz, o ideal é que o planejamento alimentar seja realizado por profissionais especializados, por escrito, e que haja seguimento frequente do paciente[21,22]. Outro ponto é que há algumas estratégias em comum entre os indivíduos que perdem peso e têm menor chance de reganho de peso, como: pesagens frequentes (pelo menos 2 vezes por semana), prática frequente de atividade física, controle alimentar rigoroso, pouca ingestão de *fast food*, ter o café da manhã como refeição importante[22].

Em relação aos tipos de dieta com objetivo de perda de peso, todas têm um objetivo em comum, que é a restrição calórica. Podem ser classificadas de acordo com a distribuição de macronutrientes[23], ver Quadro 2. Um estudo sobre diferentes tipos de dietas, o POUNDS LOST (*Preventing Obesity Using Novel Dietary Strategies*), avaliou diferentes composições de dietas em termos de macronutrientes: de 15 a 25% de proteína, 20 a 40% de gordura e quatro proporções diferentes de carboidratos: entre 35 e 65% do valor calórico total diário. O resultado observado foi a ocorrência de perda de massa magra (2,1 $\pm$ 0,3 kg) e de gordura (4,2 $\pm$ 0,3 kg) semelhante entre os grupos no período de 6 meses, constatando que qualquer restrição calórica é eficaz, independente da composição de macronutrientes[24].

Quadro 2: Tipos de dietas de acordo com a distribuição de macronutrientes.

Tipos de dietas	**Dietas populares**	**Carboidratos (%kcal)**	**Proteínas (%kcal)**	**Gorduras (%kcal)**
Macronutrientes moderados	Jejum intermitente, Flexitariana, Mediterrânea, DASH, *Portfolio*	45 a 65	10 a 35	20 a 35
LowCarb	Cetogênica, Atkins, South Beach, Zone, Dukan	< 40	30	30 a 55
Low Fat	Ornish	60	10 a 15	< 30

(Adaptado de Dansinger, 2005[23]).

Sobre o exercício físico, sabemos que quando associado à dieta agrega diversos benefícios à saúde, como redução do risco de doenças cardiovasculares, melhora da composição corporal e ganho de massa muscular[25]. A prescrição do exercício físico para tratamento da obesidade deve ser considerada, especialmente para alcançar três finalidades: suspensão do ganho de peso, emagrecimento e manutenção do peso perdido[26].

Especialistas da Associação Europeia para o Estudo da Obesidade (EASO) resumiram, em documento publicado em 2021, diversas recomendações sobre o uso do exercício físico no combate à obesidade. Alguns conceitos são de fundamental importância para o entendimento do tema[27]:

- Atividade física: qualquer movimento corporal produzido por músculos esqueléticos que requeira gasto de energia.
- Exercício físico: o exercício é uma subcategoria de atividade física: planejada, estruturada, repetitiva e proposital, com o objetivo principal de melhorar ou manter a aptidão física, o desempenho físico ou a saúde.

- Exercício aeróbico: programas baseados em atividades físicas com tempo e intensidade suficientes para manter ou melhorar a aptidão cardiorrespiratória de um indivíduo.
- Exercício com intensidade moderada: pode ser avaliado com base na frequência de batimentos cardíacos por minuto, atingindo 50 a 70% da frequência cardíaca máxima do indivíduo, de acordo com a sua idade.

Em relação à perda de peso, sugere-se treinamento aeróbico de intensidade moderada, com cerca de 150 a 200 minutos por semana. No entanto, a atividade física isolada resulta, em média, nas reduções de dois a três quilos e a maioria dos estudos aponta que, quando associado a uma dieta equilibrada, tende a promover perdas de peso mais expressivas. Sobre a manutenção do peso e prevenção de reganho de peso, é aconselhada a realização de alto volume de exercícios aeróbicos de intensidade moderada, 200 a 300 minutos por semana[27]. Lesões musculoesqueléticas são os efeitos colaterais negativos mais frequentes do exercício[28].

1.1.5.2 Tratamento medicamentoso

O tratamento farmacológico da obesidade deve ser recomendado de acordo com uma avaliação criteriosa de eficácia e segurança. As diretrizes mais recentes recomendam o uso de medicações para indivíduos com IMC > 30 kg/m^2 ou ≥ 27 kg/m^2 associado a pelo menos uma comorbidade relacionada com a obesidade, como DM2, HAS, dislipidemia e apneia obstrutiva do sono[29,30].

Idealmente, um fármaco antiobesidade deve ter as seguintes características: perfil de segurança para uso a longo prazo, boa tolerabilidade, viabilidade econômica para tratamento a médio e longo prazo e impacto positivo nas comorbidades associadas à obesidade[29,30]. No Brasil, apenas três medicações estão liberadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento da obesidade: sibutramina, orlistate e liraglutida[31].

1.1.5.2.1 Sibutramina

A sibutramina é um inibidor de recaptação da serotonina e noreprinefrina. Atua na regulação do apetite, principalmente através do aumento da saciedade. A dose atualmente recomendada é de 10 a 20 mg, através de comprimido por via oral, 1 vez por dia[32]. O seu uso é contraindicado em gestante e indivíduos com conhecida hipersensibilidade ao medicamento.

Em relação à sua eficácia, em ensaios clínicos controlados, a sibutramina proporciona perda de peso significativamente superior à do placebo, variando de -2,9 a -9,4%[32]. Nos estudos com duração entre 16 e 52 semanas, a perda ponderal média variou entre 3,4 e 6 kg[33]. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, boca seca, constipação intestinal e insônia. Devido ao seu efeito adrenérgico, a sibutramina pode determinar elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca[33].

Em 2010, foi publicado o estudo de segurança cardiovascular SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial)*, que demonstrou um aumento de 16% no risco relativo para desfechos cardiovasculares não fatais, como AVC e infarto agudo do miocárdio (IAM)[34]. Tais resultados resultaram na suspensão de

comercialização do fármaco na Europa e nos EUA. A ANVISA manteve o uso da sibutramina em nosso país, mas com restrições, estipulando IMC mínimo de 30 kg/m^2 para início do tratamento, dose máxima de 15 mg por dia e prazo máximo de 2 anos de tratamento[35]. A prescrição deve ser realizada por meio da Notificação de Receita "B2" e estar acompanhada de Termo de Responsabilidade do Prescritor, a ser preenchido em três vias, devendo uma via ser arquivada no prontuário do paciente, uma via ser arquivada na farmácia ou drogaria dispensadora e uma via mantida com o paciente[35].

O seu uso está contraindicado em pacientes com as seguintes condições: histórico de DAC, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular (AVC ou ataque isquêmico transitório), HAS controlada inadequadamente, idade acima de 65 anos, crianças e adolescentes, histórico ou presença de transtornos alimentares (bulimia e anorexia), uso de outros medicamentos de ação central para redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos, ou DM2 com outro fator de risco (HAS, dislipidemia, prática atual de tabagismo, nefropatia diabética com microalbuminúria)[35].

1.1.5.2.2 Orlistate

O orlistate é um inibidor de lipases do trato gastrointestinal. Tem como principal efeito a não digestão e absorção de aproximadamente 30% dos triglicerídeos provenientes da dieta. A dose recomendada é de 120 mg antes de cada refeição, através de comprimido por via oral[36].

Em ensaios clínicos controlados, a média de perda ponderal foi de aproximadamente 2,8 a 3,2 kg[37]. Estudos também demostram significativa melhora da pressão arterial (PA), perfil lipídico e controle metabólico do DM2 com o uso[37,38].

Os efeitos adversos mais comuns são os gastrointestinais, como dor abdominal, fezes oleosas, incontinência fecal e flatos com descarga oleosa. Deve ser prescrito com dieta pobre em gorduras. O orlistate está associado à diminuição na absorção intestinal de vitaminas lipossolúveis, fármacos antiepilépticos, varfarina, ciclosporina e levotiroxina[39].

1.1.5.2.3 Liraglutida

A liraglutida é um agonista do receptor de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1) que foi inicialmente desenvolvido para o tratamento de DM2[40]. Os mecanismos da redução de peso pela liraglutida são relacionados com a combinação de efeitos no trato gastrointestinal e cérebro, gerando aumento da saciedade e diminuição do apetite[41].

Deve ser iniciada na dose de 0,6 mg/dia, por injeção subcutânea, 1 vez por dia. A dose deve ser aumentada até um máximo de 3 mg/dia, de acordo com a tolerabilidade do paciente e sua resposta clínica[41].

Em relação à eficácia, em estudo duplo-cego controlado com placebo, conduzido durante 56 semanas, os pacientes que receberam liraglutida perderam, em média, 8,4 kg, contra 2,8 kg do grupo placebo (uma diferença de -5,6 kg; $p < 0,001$)[40]. Em metanálise, a perda de peso máxima foi de -7,68 kg e metade do efeito máximo ocorreu em 12,7 semanas[42]. O *Food and Drug Administration* (FDA)

recomenda que a liraglutida 3 mg seja descontinuada após 16 semanas, caso o paciente não tenha perdido, pelo menos, 5% do peso corporal inicial[43].

As reações adversas mais comuns são náuseas, diarreia, constipação intestinal, vômitos e cefaleia. O uso de liraglutida 3 mg é contraindicado diante de história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide, em pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo 2, bem como na gestação. Também recomenda-se evitar o seu uso em pacientes com história ou suspeita de pancreatite[43].

Na Tabela 3, estão resumidos os resultados dos principais estudos clínicos com orlistate e liraglutida, em monoterapia para obesidade[42].

Tabela 3: Perda de peso associada ao uso de orlistat e liraglutida.

Fármaco	**Nº de estudos**	**Perda de peso máxima (kg)**	**Nº de semanas para atingir metade da perda de peso máxima**
Orlistate	31	- 6,65	35,4
Liraglutida	3	- 7,68	12,7
Placebo	34	-2,71	12,3

(Adaptado de Dong, 2017[42]).

Recentemente, a semaglutida, outro agonista do receptor de GLP-1, foi liberada pelo FDA para tratamento de sobrepeso e obesidade nos EUA, mas em território nacional sua indicação segue apenas para o tratamento de DM2[44].

Além dos fármacos já citados, outros medicamentos de ação central têm sido empregados, mas trata-se de indicações *off-label*: fluoxetina, bupropiona e topiramato. Outros fármacos, como anfepramona e lorcaserina, foram retirados do mercado brasileiro por conflito de dados sobre segurança com o seu uso[31,45].

1.1.5.3 Tratamento cirúrgico

A cirurgia bariátrica teve início há mais de meio século, com estudos experimentais em cães que eram submetidos a diferentes tipos de desvios intestinais, de modo a provocar emagrecimento intenso por diminuição da absorção de nutrientes. Desde então, essa modalidade de tratamento evoluiu muito, com o avanço de técnicas e tecnologias, desde a laparoscopia até, ultimamente, a robótica[46].

A cirurgia bariátrica e metabólica se consolidou como uma das melhores opções terapêuticas para a obesidade grave, especialmente quando há comorbidades, tendo alto grau de eficácia[47]. Nos EUA, o número de cirurgias vem crescendo progressivamente, em 2017 o número de cirurgias realizadas foi de 228.000 e em 2018 aumentou para 252.000[48]. No Brasil, o crescimento também é semelhante, com um aumento de 84% no número de cirurgias realizadas entre os anos de 2011 e 2018. Nesse período, foram realizadas aproximadamente 424.000 cirurgias no país[49].

As indicações atualmente reconhecidas de cirurgia bariátrica são limitadas à obesidade grau III, ou seja, IMC > 40 kg/m^2, ou IMC ≥ 35 kg/m^2 associado a comorbidades, como doenças cardiovasculares (DCV) e DM2 que são significativamente melhoradas após a intervenção[50]. Recentemente, o Conselho Federal de Medicina (CFM) reconheceu a cirurgia metabólica como opção terapêutica para pacientes com DM2 que apresentem IMC ≥ 30 kg/m^2, desde que não tenham obtido bom controle da doença com o tratamento clínico[51], conforme descrito na Tabela 4.

Tabela 4: Critérios de indicação da cirurgia bariátrica no Brasil.

IMC	Elegíveis à cirurgia bariátrica
≥ 40 kg/m²	Todos
≥ 35 kg/m²	Pacientes com comorbidades: DM2, HAS, dislipidemia, doença cardiovascular (DAC, IAM, angina, insuficiência congestiva, AVC, fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, *cor pulmonale)*, síndrome de hipoventilação, asma grave não controlada, osteoartroses, hérnias discais, refluxo gastroesofágico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatite aguda de repetição, esteatose hepática, incontinência urinária de esforço na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas e doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor *cerebri*), estigmatização social e depressão.
Entre 30 e 34 kg/m²	Idade mínima de 30 anos e máxima de 70 anos + diagnóstico definido de DM2 há menos de 10 anos + refratariedade ao tratamento clínico.

(Adaptado do Conselho Federal de Medicina, 2016[51]).

Além dos critérios citados, avaliação e preparo por equipe multidisciplinar (endocrinologista, cardiologista, pneumologista, psicólogo e/ou psiquiatra, nutricionista e/ou nutrólogo, etc.) são essenciais. Cada profissional deve solicitar e analisar exames específicos, avaliando a indicação de cirurgia bariátrica e alguma possível contraindicação. Também é necessário que sejam emitidos pareceres favoráveis ao ato cirúrgico. Além da avaliação do IMC e comorbidades, só devem ser considerados para a cirurgia os pacientes maiores de 16 anos de idade e com tratamento clínico insatisfatório por pelo menos dois anos. Pacientes usuários de drogas ilícitas, com evidência de alcoolismo, com quadros psicóticos ou demenciais graves e moderados deverão ser avaliados com cautela pela equipe[52].

A cirurgia bariátrica constitui uma mudança anatômica do sistema digestório,

diminuindo o aporte calórico ao organismo mediante restrição mecânica e possíveis desvios de segmentos variáveis do intestino delgado[53]. As técnicas podem ser classificadas em restritiva (restrição mecânica), disabsortiva (desvio do intestino delgado, com diminuição da absorção de alimentos) e mista. Atualmente, existem quatro procedimentos principais para a cirurgia bariátrica: *Bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR), Gastrectomia Vertical (GV) ou *Sleeve*, Banda Gástrica (BG) e as derivações biliopancreáticas (DBP), que são divididas em *Duodenal Switch* (DBP-DS) e Cirurgia de Scopinaro (DBP-S)[54,55]. No Brasil, destacam-se a BGYR e a GV que atualmente são as mais utilizadas[56].

1.1.5.3.1 Bypass gástrico em Y de Roux

Por muitos anos, a DGYR foi a cirurgia mais realizada no mundo, atualmente, fica atrás apenas da GV[48]. Se trata de uma técnica mista, em que o componente restritivo se constitui na confecção de uma bolsa gástrica, a partir da secção do estômago paralela à pequena curvatura, com volume aproximado de 30 mL. O componente disabsortivo é caracterizado pelo desvio intestinal, em que o duodeno e a porção do jejuno não participam mais do trânsito alimentar, assim como o estômago é excluso. A anastomose gastrojejunal é confeccionada de maneira a dispor de um diâmetro adequado para que se mantenha o componente restritivo[54]. Ver Figura 2.

Tem ação metabólica tanto por seu componente restritivo, quanto pelo desvio intestinal, que causa maior secreção de incretinas (hormônios que estimulam a secreção se insulina) pelas células L intestinais[54,55]. Esse efeito metabólico leva à remissão do DM2 em cerca de 70% dos casos[57]. As complicações

pós-operatórias precoces mais comuns são estenose e ulceração gástrica, já as tardias são colelitíase e má absorção de vitaminas e minerais[55].

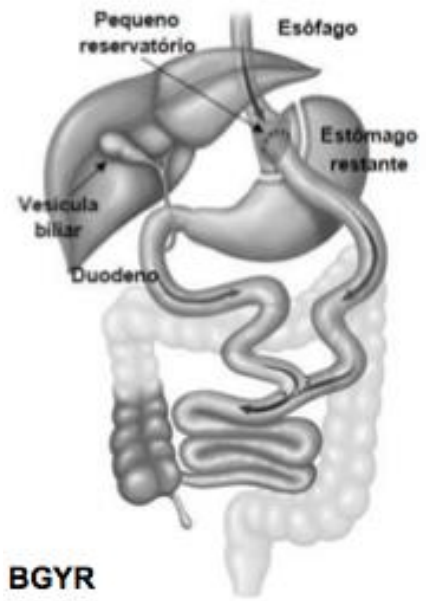


Figura 2. Bypass gástrico em Y de Roux (BGYR) (Adaptado de de Mattos, 2012[55]).

1.1.5.3.2 Gastrectomia Vertical

Atualmente, a GV representa o procedimento mais realizado nos EUA e seu uso vem crescendo bastante nos outros países, inclusive no Brasil[48,58]. Consiste na confecção de um tubo vertical por meio da retirada da grande curvatura e do fundo gástrico. O estômago remanescente passa a ter volume entre 150 e 200 mL[54,55]. Ver Figura 3.

Além da restrição mecânica, há evidências de que essa técnica diminua os níveis de grelina (hormônio estimulante do apetite, produzido no fundo gástrico), mantendo-os consistentemente baixos por pelo menos 5 anos. A perda de excesso de peso após a GV é um pouco menor quando comparada à DGYR, assim como a

taxa de resolução de DM2, HAS e dislipidemia. A complicação mais temida são as fístulas, que apesar de raras, geralmente acontecem de forma precoce, em até 7 dias da cirurgia. O refluxo gastresofágico costuma ser mais comum após a realização de GV que DGYR[53].

Figura 3. Gastrectomia Vertical (GV) (Adaptado de de Mattos, 2012[55]).

1.1.5.3.3 Derivações biliopancreáticas

Consiste em duas técnicas distintas com predominância disabsortiva. O *Duodenal Switch* é caracterizado pela realização de gastrectomia vertical acompanhada de derivação biliopancreática, sendo realizada anastomose proximal com o duodeno[55]. Ver Figura 4.

Tem efeito metabólico por elevar a secreção de hormônios intestinais, como o GLP-1, o peptídeo YY e a oximodulina, todos com ação anorexígena e efeitos

benéficos sobre a homeostase da glicose, o que contribui para a remissão do DM2[57]. A Cirurgia de Scopinaro consiste em gastrectomia vertical com retirada de dois terços do estômago, associada a derivação biliopancreática a 50 cm da válvula ileocecal. Ambas técnicas são bastante eficazes na perda de peso, porém devido ao maior risco de complicações e desnutrição proteica, vêm caindo em desuso[54,55].

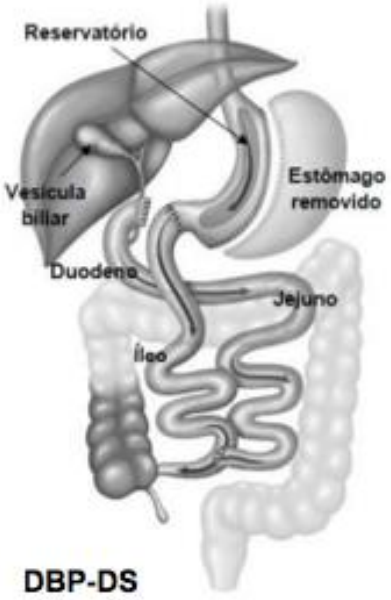


Figura 4. *Duodenal Switch* (DBP-DS) (Adaptado de de Mattos, 2012[55]).

1.1.5.3.4 Banda Gástrica

Consiste no implante de um dispositivo que envolve o estômago proximal e forma um reservatório gástrico de 20 a 30 mL, com uma via de saída ajustada por um portal de insuflação, que é situado no subcutâneo abdominal do paciente[55]. Ver Figura 5.

Essa técnica causa uma sensação de plenitude gástrica, levando a uma perda média de 30% do excesso de peso. Apresenta elevada taxa de reganho de peso e recidiva de obesidade, além de complicações a longo prazo[59].

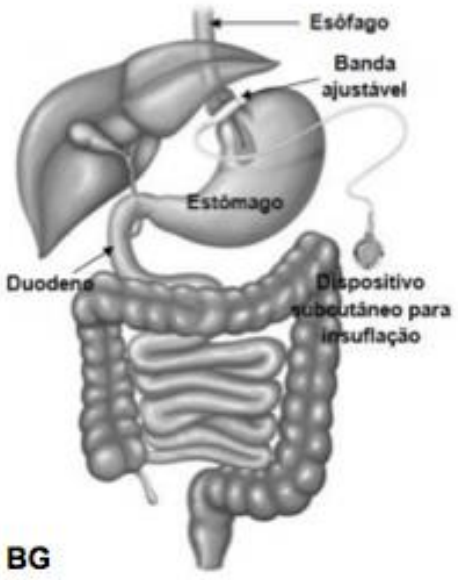


Figura 5. Banda Gástrica (BG) (Adaptado de de Mattos, 2012[55]).

1.2 HIPOGONADISMO

1.2.1 Fisiologia da produção de andrógenos

Os testículos são controlados por mecanismos de estimulação positiva e retroalimentação negativa. Os principais reguladores positivos são as gonadotrofinas, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), cuja produção através das células gonadotróficas da hipófise anterior (adeno-hipófise) é estimulada pelo hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), originário

de neurônios hipotalâmicos. O GnRH é liberado em pulsos, a cada 60 a 90 minutos, o que estimula a liberação pulsátil de LH e FSH na circulação[60].

O LH estimula a produção testicular de testosterona pelas células de Leydig. A enzima 5α-redutase converte a testosterona encontrada nos testículos, adrenais, próstata e folículo piloso em dihidrotestosterona (DHT). Em um ciclo de retroalimentação negativa, a adeno-hipófise detecta altos níveis de DHT e diminui a secreção de LH[60]. O FSH atua sobre os túbulos seminíferos, estimulando as células de Sertoli para iniciar e manter a espermatogênese, junto com a testosterona. O FSH também estimula as células de Sertoli a produzirem inibina B, hormônio peptídeo que atua como *feedback* negativo sobre a secreção hipofisária de FSH[60].

Uma pequena parte da testosterona será convertida em estradiol, pela enzima aromatase CYP450 (citocromo P450). A testosterona, direta ou indiretamente, via conversão a estradiol, exerce retroalimentação negativa sobre a secreção de LH. No hipotálamo, testosterona e estradiol inibem indiretamente a secreção de GnRH, através da inibição da kisspeptina, neuropeptídeo que também regula a secreção de GnRH[60].

A testosterona circula ligada principalmente a duas proteínas plasmáticas: a albumina e a globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), ambas produzidas no fígado. Em homens adultos jovens, 50 a 68% da testosterona está ligada à albumina, 30 a 45 % está ligada à SHBG, 4% à transcortina (globulina ligadora do cortisol - CBG) e uma quantidade mínima à orosomucoide (α-1-glicoproteína ácida). A fração não ligada ou livre (testosterona livre), que é biologicamente ativa, representa apenas 1 a 4% da testosterona circulante[61].

1.2.2 Hipogonadismo masculino

O hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica que resulta da incapacidade de produzir concentrações fisiológicas de testosterona, quantidades normais de espermatozoides, ou ambas[62]. Pode ocorrer em qualquer momento da vida, em decorrência de alterações testiculares, hipofisárias ou mistas. Sua incidência e prevalência na população geral são desconhecidas, embora existam estimativas através de estudos epidemiológicos e práticas ambulatoriais[62].

Nos EUA, a prevalência gira em torno de 6 a 38%. A grande variação destes dados representa principalmente as distintas populações estudadas, os múltiplos ponto de corte da testosterona para definição de hipogonadismo e a avaliação ou não da sintomatologia[63]. Estudos recentes demonstram que a prevalência vem aumentando nos últimos 10 anos, principalmente em indivíduos com comorbidades específicas como obesidade, DM2 e vírus da imunodeficiência humana (HIV)[64,65].

O hipogonadismo pode ser primário (ou hipergonadotrófico), com diminuição dos níveis de testosterona e elevação das gonadotrofinas, em que a origem do distúrbio está localizada nos testículos, os quais produzem quantidades insuficientes de testosterona; ou secundário (hipogonadotrófico), com redução dos níveis de testosterona e gonadotrofinas inadequadamente normais ou baixas, em que a origem do distúrbio é a nível hipotalâmico e/ou hipofisário, havendo secreção insuficiente de gonadotrofinas. Em algumas situações, pode haver associação entre o hipogonadismo primário e secundário, como no envelhecimento e em algumas doenças sistêmicas, como anemia falciforme e hepatopatias[66]. Existem

também formas raras de hipogonadismo resultantes de mutação nos receptores androgênicos, ou deficiência da enzima 5α-redutase[66]. Ver Quadro 3.

Quadro 3: Principais Causas de Hipogonadismo Masculino.

Hipogonadismo Hipergonadotrófico	**Hipogonadismo Hipogonadotrófico**
<u>Doenças congênitas</u> • Distúrbios cromossômicos: síndrome de Klinefelter. • Distúrbios do desenvolvimento: criptorquidismo. <u>Defeitos adquiridos</u> • Orquite, parotidite e outras viroses, doenças granulomatosas (tuberculose), doenças infiltrativas (hemocromatose), síndrome da imunodeficiência adquirida, lesões cirúrgicas ou traumáticas e torção de testículo, irradiação, toxinas (álcool, metais pesados), fármacos (antiandrogênicos, citotóxicos), drogas ilícitas (heroína), falência testicular autoimune e varicocele. <u>Síndromes de resistência androgênica</u> • Síndrome de feminização testicular (síndrome de Morris) e síndrome de Reifestein.	<u>Doenças congênitas</u> • Deficiência de GnRH (síndrome de Kalmann, síndrome de Prader-Willi), deficiência múltipla de hormônios hipotalâmicos/ hipofisários, aplasia ou hipoplasia hipofisária, defeitos na ação ou secreção do GnRH, defeitos na ação ou secreção das gonadotrofinas. <u>Defeitos adquiridos</u> • Traumatismo craniano, pós-cirurgia, pós-irradiação, neoplasias (craniofaringioma, adenoma hipofisário), infarto hipofisário, hipofisites, anemia falciforme, doenças infiltrativas (sarcoidose, tuberculose, histoplasmose). • Hipogonadismo funcional: estresse, perda de peso excessiva, doenças sistêmicas (hiperprolactinemia, anorexia nervosa, DM2, obesidade), fármacos (análogos de GnRH, esteroides anabolizantes e drogas ilícitas).

(Adaptado de Vilar, 2021[60]).

O hipogonadismo hipogonadotrófico funcional é caracterizado pela ausência de anormalidade estrutural ou genética, sendo resultante da redução da secreção pulsátil do GnRH[67]. Pode ocorrer pela perda de peso excessiva e realização de atividade física intensa, sendo mais comum em mulheres, mas também pode ocorrer por distúrbios metabólicos, como DM2, síndrome metabólica e obesidade, nestes casos, sendo mais frequente no sexo masculino[68].

1.2.3 Diagnóstico de Hipogonadismo Masculino

Segundo o Consenso para Terapia de Testosterona em Síndromes de Deficiência Androgênica da Sociedade Americana de Endocrinologia (*Endocrine Society)* de 2018[69], o rastreamento da deficiência androgênica não é recomendado na população geral. A pesquisa laboratorial, através da dosagem de testosterona, é indicada em pacientes com sinais e sintomas sugestivos, como diminuição da libido, redução das ereções espontâneas, disfunção erétil, diminuição da massa muscular e aumento da gordura corporal[69]. Sendo assim, o diagnóstico é feito através da associação de sinais e sintomas consistentes com hipogonadismo e baixos níveis séricos de testosterona[70].

1.2.3.1 Avaliação clínica do hipogonadismo

Sintomas:

- Alteração na função sexual, como redução da libido, disfunção erétil, dificuldade em atingir o orgasmo, ejaculação reduzida durante o orgasmo;
- Redução na energia, vitalidade ou resistência física;
- Alteração de humor: humor deprimido ou diminuição da sensação de bem-estar e/ou aumento da irritabilidade;
- Dificuldade de concentração;
- Sintomas vasomotores, como fogachos.

Sinais:

- Anemia;
- Perda muscular (sarcopenia);
- Massa óssea ou densidade mineral óssea reduzida;
- Ausência ou regressão de características sexuais secundárias;
- Adiposidade abdominal;
- Oligospermia ou azoospermia.

1.2.3.2 Avaliação do hipogonadismo por questionários

Existem questionários amplamente utilizados na identificação dos pacientes com maior probabilidade de apresentar níveis reduzidos de testosterona. A aplicação destes questionários costuma ser indicada na triagem de possíveis pacientes hipogonádicos[71].

O questionário ADAM ou ADAMq (*Androgen Deficiency in the Aging Male Questionnarie*) é baseado em sintomas de hipogonadismo. Consiste em 10 perguntas relacionadas a sintomas comumente observados em pacientes com baixos níveis de testosterona[72]. Ver Quadro 4.

Quadro 4. Questionário ADAM (traduzido para português).

	SIM	NÃO
1) Tem observado diminuição da libido?		
2) Tem observado falta de energia?		
3) Percebe redução na força muscular?		
4) Diminuiu de altura?		
5) Notou se vem perdendo a alegria de viver?		
6) Fica triste ou rabugento com frequência?		
7) Percebe se as ereções são menos vigorosas?		
8) Tem diminuído as atividades esportivas?		
9) Sente sonolência após o jantar?		
10) Tem percebido piora no desempenho profissional?		

(Adaptado de Morley, 2000[72]).

O resultado positivo no ADAMq, indicativo de hipogonadismo é definido como uma resposta “sim” nas questões de número 1 ou 7, ou em três das outras perguntas. Este questionário demonstra alta sensibilidade e razoável especificidade, sendo uma ferramenta importante, principalmente em homens acima dos 40 anos[72].

1.2.3.3 Avaliação laboratorial do hipogonadismo

Em relação à avaliação laboratorial, sabemos que a concentração sérica de testosterona exibe variação ao longo do dia, com pico matutino, sendo assim, idealmente deve ser dosada em jejum, pela manhã, entre 8h e 10h. No caso de

indivíduos que trabalham à noite, é recomendada a dosagem dentro de 3h após acordar[69,73]. A dosagem de testosterona não deve ser realizada em homens que estejam em vigência ou recuperação de uma doença aguda. O mesmo se aplica ao uso de medicamentos que possam interferir no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, como glicocorticoides, opiáceos, citrato de clomifeno, anastrazol, terapia com testosterona ou esteróides anabolizantes[69].

Como já mencionado, a testosterona total (TT) reflete a soma das frações livre (testosterona livre - TL) e ligada a proteínas plasmáticas. Em algumas situações, os níveis de SHBG e albumina poderão estar alterados e consequentemente, os de TT. Nesses casos, e quando os níveis de TT estiverem próximos ao limite inferior do intervalo de referência, é recomendado avaliar os valores da TL[69]. Ver Quadro 5.

Quadro 5. Condições em que é recomendado avaliar a testosterona livre.

1. Condições associadas a baixos níveis de SHBG	• Obesidade • Diabete Melito • Uso de glicocorticoides, esteroides anabolizantes e algumas progestinas • Síndrome nefrótica • Hipotireoidismo • Acromegalia • Polimorfismo no gene do SHBG
2. Condições associadas a altos níveis de SHBG	• Envelhecimento • Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) • Cirrose e hepatite • Hipertireoidismo • Uso de alguns anticonvulsivantes • Uso de estrogênios • Polimorfismo do gene do SHBG
3. Concentração total de testosterona no limite inferior do valor de referência.	

(Adaptado de Bhasin, 2018[69]).

Idealmente, a dosagem de TL e testosterona biodisponível (fração não ligada à SHBG) deve ser realizada pelo método de diálise em equilíbrio ou ultrafiltração e por precipitação com sulfato de amônio ou por concanavalina A, respectivamente[74]. Como esses métodos são de difícil acesso e geralmente não estão disponíveis, a TL e a fração biodisponível devem ser calculadas a partir das concentrações de TT, SHBG e albumina, por meio de fórmulas, como a descrita por Vermeulen et al. (1999)[75].

1.2.3.4 Diagnóstico laboratorial do Hipogonadismo

O diagnóstico laboratorial de hipogonadismo apresenta divergências na literatura, com uma quantidade substancial de variação nos intervalos de referência devido à falta de padronização dos ensaios de testosterona e diferenças nas populações de referência usadas para gerar os intervalos[69]. É baseado primordialmente na dosagem de testosterona total[69,74,76].

Os pontos de corte que definem níveis baixos de testosterona diferem entre as diretrizes[74], ver Quadro 6.

Quadro 6. Pontos de corte de testosterona para diagnóstico de hipogonadismo, de acordo com as diferentes diretrizes.

Diretriz	Testosterona Total (ng/dL)	Testosterona Livre (ng/dL)
***International Society for the Study of the Aging Male* (2015)[77]**	350	6,5 a 7
***European Association of Urology* (2016)[78]**	350	7
***British Society for the Sexual Medicine* (2017)[79]**	231	-
***American Urological Association (2018)*[80]**	300	-
***Endocrine Society* (2018)[69]**	264	Limite inferior de referência estabelecido pelo laboratório.
***International Society for Sexual Medicine* (2019)[81]**	350	6,5 a 10

(Adaptado de Salter 2019[74]).

Recentemente, foram desenvolvidos valores de referência harmonizados de testosterona, com base em dados de quatro grandes coortes dos EUA e Europa[76]. Valores inferiores ao percentil 5 (303 ng/dL) são indicados para o diagnóstico de hipogonadismo[82].

1.2.4 Tratamento do Hipogonadismo Masculino

O tratamento visa principalmente: alívio dos sintomas, restauração de níveis normais de testosterona, melhora na qualidade de vida e redução da morbimortalidade, a qual se mostra elevada em comparação à população geral[83]. No manejo de indivíduos hipogonádicos é fundamental a restauração e manutenção da função sexual e das características sexuais secundárias[84].

A *Endocrine Society* preconiza a terapia de reposição de testosterona (TRT) como o tratamento padrão para homens hipogonádicos sintomáticos, visndo manter as características sexuais secundárias, melhorar a função sexual, composição corporal, sensação de bem-estar e densidade mineral óssea[69]. Em casos de hipogonadismo hipogonadodrófico, também pode ser tentada a indução da espermatogênese, caso haja desejo de fertilidade, através do uso de gonadotrofinas exógenas ou do GnRH exógeno administrado de forma pulsátil[85]. Também deve-se atuar, sempre que possível, na causa subjacente do hipogonadismo, como hiperprolactinemia, tumores hipofisários, obesidade, DM2 ou uso de esteroides anabolizantes[86].

1.2.4.1 Terapia de Reposição de Testosterona

Nos últimos anos, diferentes sociedades médicas publicaram diretrizes sobre o diagnóstico e manuseio do hipogonadismo, porém existem diversas divergências: em relação ao ponto de corte de testosterona e início da TRT, às indicações e contraindicações para o uso da TRT, além de diferenças nas metas dos níveis de testosterona a serem atingidos com o tratamento[69,87].

O objetivo principal da TRT é atingir níveis normais de testosterona e proporcionar alívio de sinais e sintomas. Pacientes com baixos níveis de testosterona, sob TRT, demostraram melhoras estatisticamente significativas da função erétil, libido, anemia, densidade mineral óssea, massa corporal magra e sintomas depressivos[69,88].

Em relação aos riscos, os andrógenos, por intermédio da DHT, facilitam o desenvolvimento de hiperplasia prostática benigna e potencialmente estimulam o crescimento de câncer de próstata preexistente, porém não existem dados que indiquem que a TRT esteja associada a risco aumentado de neoplasia prostática[89]. Em relação à doença cardiovascular, os dados são controversos e insuficientes, mas as evidências disponíveis não apoiam uma relação causal entre reposição de testosterona e eventos adversos cardiovasculares[90]. As contraindicações à TRT estão listadas no Quadro 7.

Quadro 7. Contraindicações para a TRT.

<u>Condições com risco muito alto de desfechos adversos:</u> • Câncer de próstata metastático • Câncer de próstata localmente avançado • Câncer de mama
<u>Condições com risco moderado a alto de desfechos adversos:</u> • Pacientes sem avaliação urológica adicional que apresentem: ✓ Nódulo ou endurecimento na próstata ✓ Antígeno Prostático Específico (PSA) > 4 ng/mL ou > 3 ng/mL em indivíduos com alto risco para câncer de próstata (negros e história de câncer de próstata em parentes de 1º grau) • Hematócrito > 48% ou > 50% em homens vivendo em elevada altitude • Apneia obstrutiva do sono grave não tratada • Hiperplasia prostática benigna muito sintomática • Insuficiência cardíaca congestiva grave não controlada

(Adaptado de Bhasin, 2018[69]).

Como já mencionado, a TRT é o tratamento padrão para o hipogonadismo, mas tem algumas desvantagens e contraindicações[69]. Se houver causas reversíveis, as intervenções não farmacológicas podem ser terapêuticas, como é o caso do emagrecimento em homens obesos. As gonadotrofinas são uma boa alternativa quando a fertilidade é desejada em um futuro próximo. Citrato de clomifeno e tamoxifeno parecem ser uma alternativa para o tratamento do hipogonadismo central funcional[91].

1.2.5 Hipogonadismo masculino relacionado à obesidade

O hipogonadismo masculino relacionado à obesidade, *Male Obesity-related Secondary Hypogonadism* (MOSH), apresenta prevalência estimada entre 45,0 a 57,5% da população obesa masculina[92,93]. É um subtipo de hipogonadismo funcional, sendo assim, para se chegar ao diagnóstico outras causas devem ser excluídas[60], ver Quadro 3. As alterações nos hormônios sexuais mais frequentemente associadas são níveis baixos de TT e TL, na presença de gonadotrofinas reduzidas ou inapropriadamente normais e níveis elevados de estrogênio[94].

A obesidade e o hipogonadismo estão ligados em um ciclo vicioso, no qual os baixos níveis de testosterona favorecem o ganho de peso e a adiposidade induz a propagação do hipogonadismo. Tanto a obesidade, quanto o hipogonadismo estão associados ao aumento da morbimortalidade, principalmente por DCV[95]. A origem do MOSH é multifatorial, no entanto podemos citar quatro mecanismos fisiopatológicos principais[96].

O primeiro, relacionado ao aumento da leptina sérica associado à redução dos níveis séricos de testosterona. Enquanto a leptina estimula fisiologicamente a secreção de GnRH via kisspeptina, a obesidade está associada à resistência à leptina e à supressão do gene hipotalâmico da kisspeptina. Portanto, é possível que a resistência hipotalâmica à estimulação da leptina combinada com a sensibilidade testicular preservada à inibição da leptina possa contribuir para a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-testículo na obesidade masculina[97]; o segundo, relacionado ao estado pró-inflamatório da obesidade sobre a produção de testosterona; o terceiro, relacionado ao excesso de estradiol que desempenha *feedback* negativo sobre o

eixo hipotálamo-hipófise-testículo e o quarto, relacionado à redução da SHBG associada ao estado de hiperinsulinemia[96,98]. Além destes, outras vias também foram descritas recentemente, como a endotoxemia metabólica, relacionada à quebra da integridade da mucosa intestinal secundária a dietas ricas em calorias e gorduras e apneia obstrutiva do sono, devido à fragmentação, má qualidade do sono e hipoxemia noturna[86].

1.2.5.1 Diagnóstico do Hipogonadismo masculino relacionado à obesidade (MOSH)

Segundo Saboor et al. (2013)[99], o diagnóstico deve incluir as seguintes características:

- IMC ≥ a 30 kg/m^2;
- Sinais e sintomas que sugiram hipogonadismo;
- TT abaixo do limite inferior para homens jovens, com SHBG em níveis normais. No caso de SHBG anormal, TL baixa ou nos limites inferiores para homens jovens;
- Se tratar de um hipogonadismo hipogonadotrófico, com LH e FSH baixos ou inapropriadamente normais.
- Se tratar de um hipogonadismo funcional, com exclusão sistemática de outras causas de hipogonadismo.

1.2.5.2 Tratamento do Hipogonadismo masculino relacionado à obesidade (MOSH)

A perda de peso é o fator mais relevante para atenuar ou até mesmo reverter o estado hipogonadal, sendo, portanto, destacada como o principal alvo de intervenção do tratamento em diversos estudos[100,101], sendo capaz de reverter o hipogonadismo relacionado à obesidade em até 80% dos casos[94]. Em pacientes obesos e diabéticos, a perda de peso, associada à melhora do controle glicêmico também eleva os níveis de testosterona[102].

De Lorenzo et al. (2018)[103], demonstraram os efeitos da intervenção alimentar e atividade física no perfil hormonal de pacientes com MOSH após uma perda de 10% do peso em comparação com a linha de base. Foi identificado aumento significativo da TT (300,2 ± 79,5 ng/dL vs. 408,3 ± 125,9 ng/dL, p = 0,002, IC 95% 26,8; 167,7) e redução do nível de 17-β-estradiol (48,3 ± 14,9 pg/mL vs. 39,2 ± 15,2 pg/mL, p = 0,049, IC 95% 3,1; 0,0), sendo assim constatado que mudanças no estilo de vida, especificamente dietoterapia e atividade física, induzem efeitos positivos no hipogonadismo masculino devido à obesidade[103]. Outro estudo investigou o perfil hormonal de homens obesos após um programa dietético de 8 a 20 semanas. Observaram que a perda média de 19 kg normalizou os níveis de TT, TL e estradiol[104].

A cirurgia bariátrica vem demonstrando ser mais eficaz que as intervenções dietéticas no aumento da testosterona, devido à maior perda de peso obtida com a cirurgia (32%) em relação à dieta isolada (9,8%)[105]. Além disso, os dados mostram que a TT está positivamente correlacionada com a porcentagem de peso perdido, tendo maior impacto em homens mais jovens, não diabéticos e com graus de obesidade mais grave[106].

Em relação às técnicas cirúrgicas, Carderón et al. (2014)[107] compararam os perfis hormonais sexuais no pré-operatório e 6 meses após a cirurgia de 20 homens obesos submetidos a *bypass* gástrico, com 15 homens obesos submetidos a técnicas restritivas (gastrectomia vertical ou banda gástrica ajustável). A conclusão foi que ambas as técnicas são igualmente eficazes na remissão de MOSH[107].

1.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL

1.3.1 Definição

A avaliação da composição corporal consiste na aplicação de métodos para quantificar os componentes corporais[108], tornando possível identificar os principais componentes estruturais do corpo humano, em particular as frações equivalentes à massa de gordura (MG) e massa magra (MM), utilizadas como marcadores no diagnóstico de doenças e nas intervenções dietéticas e de exercício físico[108].

Atualmente, estão disponíveis inúmeras técnicas e métodos para a análise da composição corporal, que têm como pressupostos diferentes modelos teóricos. Cada técnica apresenta características conceituais e metodologias que lhe confere maior ou menor validade e facilidade de uso[109]. Tem-se procurado analisar a composição corporal com o uso do modelo composto por cinco níveis de organização, no qual a composição corporal é descrita desde o nível atômico, incluídos os respectivos elementos, até o nível de corpo inteiro, com a utilização de dimensões antropométricas. Os cinco níveis, proposto por Wang e col[110], são:

- **Nível I (atómico):** compreende cerca de 50 elementos, sendo que mais de 98% da massa corporal total é determinada pela combinação de oxigénio,

carbono, hidrogénio, nitrogénio, cálcio e fósforo. Os 44 elementos restantes representam menos de 2% da massa corporal total.

- **Nível II (molecular):** divide os compostos químicos corporais, que compreendem mais de 100 moléculas diferentes, em cinco grupos: lípidos, água, proteínas, hidratos de carbono e minerais.
- **Nível III (celular):** divide o corpo em três componentes: massa celular total, fluidos extracelulares (incluindo plasma intra e extracelular) e sólidos extracelulares.
- **Nível IV (tecidos, órgãos e sistemas):** são quatro as categorias de tecidos apresentadas neste nível: tecido conjuntivo (inclui o tecido adiposo e tecido ósseo), tecido epitelial, tecido muscular e tecido nervoso.
- **Nível V (corpo total):** o corpo é analisado segundo as suas características morfológicas, com medidas que incluem altura, superfície corporal, circunferências, peso corporal, IMC e densidade corporal. Ver Figura 6.

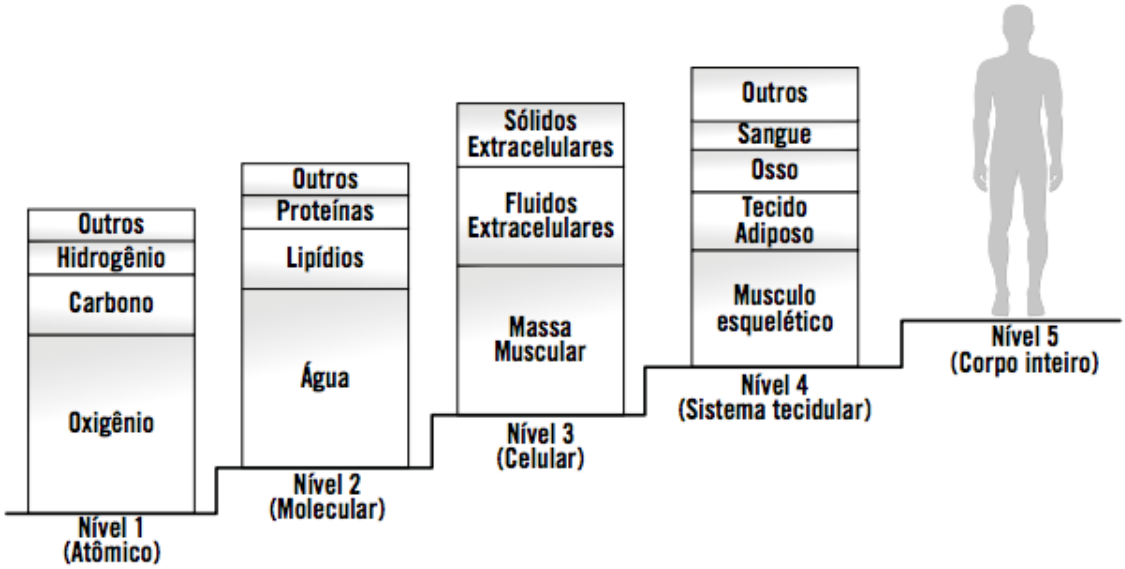


Figura 6. Modelo de análise da composição corporal com cinco níveis de organização (Adaptado de Wang, 1992[110]).

1.3.2 Avaliação da composição corporal

O único método capaz de quantificar precisamente todos os componentes corporais diretamente é a dissecção anatômica (*in vitro*), que possibilita a identificação de cada tecido, bem como sua densidade, composição e peso. Os demais métodos, considerados *in vivo*, baseiam-se na quantificação de um ou mais componentes e, a partir de fórmulas matemáticas, estimam os componentes corporais[111].

1.3.2.1 Avaliação antropométrica

São aferidas as medidas antropométricas dos indivíduos, que incluem peso corporal, altura, dobras cutâneas, circunferências da cintura, quadril e braço[112]. As medidas são realizadas com o auxílio de balança, estadiômetro, fita métrica e adipômetro, sendo as mesmas comparadas a padrões que refletem o crescimento, desenvolvimento e a composição corporal[113]. É um método muito utilizado para avaliação do estado nutricional, sendo prático, simples, não-invasivo, seguro, fidedigno e reprodutível, desde que aplicado por profissionais treinados[114].

A medida da altura (dimensão vertical de um corpo) é necessária para a estimativa do peso ideal, do IMC e da superfície corporal total, além de ser utilizado para o cálculo das necessidades energéticas e da composição corporal. A altura deve ser aferida, em metros (m), com estadiômetro de haste móvel ou fixa, em uma parede sem rodapé, ou em balança que dispõe de estadiômetro. O indivíduo deve estar descalço, com o peso igualmente distribuído entre os pés, os braços

estendidos ao longo do corpo, os calcanhares juntos, tocando a haste vertical do estadiômetro[113]. Figura 7.

Figura 7. Medida da estatura em estadiômetro vertical de parede (Adaptado de Sanches, 2020[115]).

O peso corporal é o dado antropométrico mais comumente utilizado[112]. É medido em quilogramas (kg), através de balança que deve ser calibrada constantemente. Representa a soma de todos os compartimentos corporais e é muito utilizado na prática clínica. O peso corporal é constituído por massa óssea, tecido adiposo, muscular e fluidos, portanto, a alteração do peso não especifica qual o compartimento corporal modificado. Deve ser aferido com o indivíduo em pé, no centro da base da balança, ereto, com os pés juntos, os braços estendidos ao longo do corpo, descalço, com roupa leve e após urinar. É necessário mantê-lo

parado na posição até realizar a leitura do valor do peso corporal fixado no visor[113]. Figura 8.

Figura 8. Medida de peso em balança digital de plataforma (Adaptado de Sanches, 2020[115]).

Como já mencionado anteriormente, o IMC é um indicador simples, que avalia a gordura corporal em relação à altura. É uma ferramenta bastante útil do ponto de vista clínico para o diagnóstico de obesidade, uma vez que tem uma boa correlação com a massa gorda, no entanto, para a avaliação clínica individual não se revela satisfatório, uma vez que não leva em consideração as quantidades proporcionais dos diferentes componentes corporais[112].

A medida da circunferência da cintura (CC) ou circunferência abdominal (CA) visa avaliar a adiposidade abdominal. A concentração de gordura nesta região, diferentemente de outras regiões do corpo, tem correlação com o aumento do risco de desenvolvimento de DM2 e DCV. A medida da CC, em centímetros (cm), é

aferida no ponto médio entre o rebordo da última costela e a crista ilíaca, no momento da expiração, com o indivíduo em pé, utilizando uma fita métrica não-extensível[113]. Segundo a Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, os pontos de corte previamente estabelecidos de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, têm sido questionados por não se adequar em populações de diferentes etnias. Atualmente, níveis mais baixos, de 94 cm para homens e 80 cm para mulheres, têm sido considerados mais apropriados[116]. Figura 9.

Figura 9. Medida da circunferência da cintura realizada com trena métrica metálica (Adaptado de Sanches, 2020[115]).

A circunferência do quadril (CQ), em cm, é mensurada na maior proeminência da região glútea. As medidas da CQ e da CC, são utilizadas na relação cintura e quadril (RCQ), obtida pela divisão da CC pela CQ, que reflete a distribuição de gordura corporal, já que possibilita estimar tanto a gordura visceral (cintura) como a periférica (quadril), sendo que o seu valor elevado é considerado fator de risco para DM2, HAS e DCV[113]. O ponto de corte para risco cardiovascular é ≥ 0,90 para homens e 0,85 para mulheres[117].

A medida da circunferência do braço constitui a soma do tecido ósseo, muscular e gorduroso do braço. É medida em centímetros e utilizada como indicador de reserva calórica e proteica. Para realizar a medida é necessário que o indivíduo esteja em pé, com o braço relaxado na lateral do corpo e a palma da mão voltada para o corpo. O ponto médio do braço é localizado entre o acrômio e o olecrano, com o braço fletido em 90° e o valor da circunferência do braço é obtido com o braço relaxado, sendo a fita métrica colocada em torno do ponto médio do braço e o valor da circunferência comparado com os valores de referência para sexo e idade[113]. Essa medida, associada à dobra tricipital, é utilizada na equação para o cálculo da área muscular do braço, parâmetro importante na avaliação da reserva de tecido muscular[118].

A avaliação das dobras cutâneas evidencia a espessura da pele e do tecido adiposo subcutâneo em locais específicos do corpo, são aferidas com adipômetro[113]. Dessa maneira, avalia-se os estoques corporais de gordura. A medida das dobras parte do pressuposto que 50% da gordura corporal esteja no subcutâneo. Em virtude da grande variação de gordura subcutânea ao longo do corpo, múltiplos locais de medida são necessários para uma acurada estimativa da gordura corporal por meio desta técnica[113]. As medidas realizadas são posteriormente incorporadas em equações preditivas que estimarão a gordura corporal. Os locais utilizados para a medidas das dobras cutâneas devem ser determinados de acordo com a equação escolhida, sendo os pontos mais frequentemente utilizados: o bicipital, tricipital, subescapular e suprailíaco. Embora se trate de um método prático, não invasivo e de baixo custo, essa técnica apresenta grande variabilidade inter e intraobservador. A correta padronização e realização do método e a experiência do examinador, podem minimizar essas

limitações[119]. Não é um método adequado para avaliação de pacientes obesos, pois a precisão do adipômetro tende a ficar comprometida com o excesso de tecido gorduroso[109]. Figura 10.

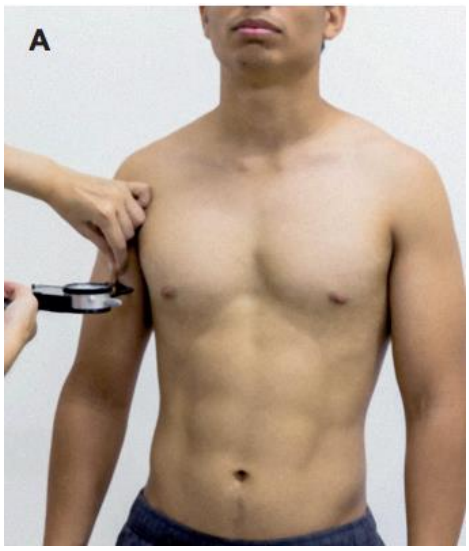


Figura 10. Medida da dobra cutânea bicipital realizada com adipômetro científico (Adaptado de Sanches, 2020[115]).

1.3.2.2 Pesagem Hidrostática (Hidrodensitometria)

Baseia-se no princípio de Arquimedes, no qual "todo corpo mergulhado num fluido (líquido ou gás) sofre, por parte do fluido, uma força vertical para cima, cuja intensidade é igual ao peso do fluido deslocado pelo corpo"[120]. Este método foi desenvolvido como um meio de medição do volume corporal, para determinar a gordura corporal, expressa como percentagem de gordura. Baseia-se no pressuposto que o corpo se divide em dois compartimentos, a massa gorda e a massa livre de gordura, que estas têm densidades constantes e as quantidades relativas dos três maiores constituintes da massa livre de gordura (água, proteína

e minerais) são conhecidas e constantes em todos os indivíduos[120]. Por esse método, o indivíduo é submerso em um tanque com água e o volume corporal é computado com base na diferença entre o peso corporal medido no ambiente e o peso corporal medido totalmente submerso na água[120].

Embora esta técnica quantifique valores de densidade corporal muito precisos, apenas indivíduos com razoável adaptação ao meio aquático podem ser avaliados por este método, o que limita a sua utilização em análises rotineiras da composição corporal[121]. Além destes aspectos, parte do pressuposto que a densidade da massa livre de gordura é constante, o que não é válido, dado que as proporções dos seus constituintes não são estáveis, variando de acordo com a idade, sexo, etnia, comorbidades e hidratação de cada indivíduo[121].

1.3.2.3 Bioimpedância Elétrica

A Bioimpedância Elétrica (BIA) tem sido amplamente utilizada por ser um método não invasivo, prático, reprodutível, relativamente barato, que estima, além dos componentes corporais, a distribuição dos fluidos nos espaços intra e extracelulares[122]. Atualmente, a BIA tem sido utilizada para estimar a composição corporal e o estado nutricional de indivíduos saudáveis e em diversas situações clínicas como obesidade, desnutrição, trauma, câncer, pré e pós-operatório, hepatopatia, insuficiência renal, gestação, bem como em crianças, idosos e atletas[122].

A análise da BIA baseia-se na medida da resistência total do corpo à passagem de uma corrente elétrica de pequena intensidade, imperceptível ao corpo humano, de baixa amplitude (0,8 mA) e alta frequência (50 KHz). Tem como base

o princípio que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica, a qual flui através do corpo pela movimentação dos íons[123]. Os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, ou seja, apresentam baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Por outro lado, a gordura, o osso, a pele e os pulmões constituem um meio de baixa condutividade, apresentando, portanto, elevada resistência. Assim, quanto maior a quantidade de água contida em um órgão, mais facilmente a corrente irá passar e menor será a impedância (resistência)[123].

Existe uma variedade de aparelhos de BIA disponíveis no mercado que avaliam a composição corporal de diferentes formas: por região, quando a corrente atravessa apenas a porção superior ou inferior do corpo (BIA mão-mão ou pé-pé); total, quando a corrente atravessa todo o corpo (BIA mão-pé), e segmentar, quando os segmentos corporais ou membros podem ser avaliados separadamente. Quanto ao tipo de frequência, existem aparelhos de frequência única (50 KHz) ou multifrequenciais (de 5 a 1000 KHz). A transmissão da corrente elétrica pelo corpo se dá por quatro sensores metálicos (modelo tetrapolar) que, em contato com as mãos e/ou pés, registram a impedância dos segmentos corporais[124].

Como limitações, nem sempre os equipamentos dispõem de softwares para avaliar determinados grupos de indivíduos, a exemplo de jovens e idosos, apresenta custo mais elevado do que as técnicas antropométricas e sofre influência pelo estado de hidratação, o que pode inviabilizar sua utilização[125]. Figura 11.

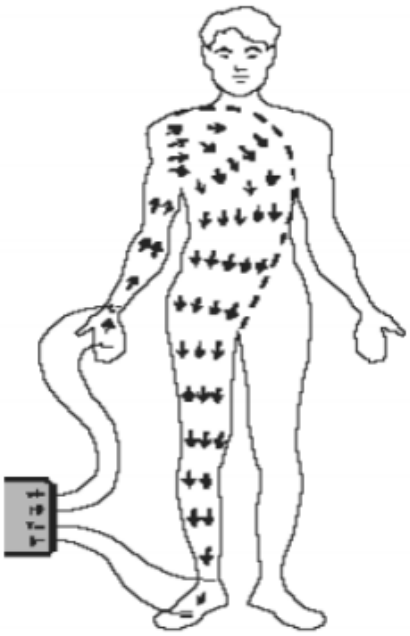


Figura 11. Demonstração de emissão da corrente elétrica por meio da bioimpedância elétrica (Adaptado de Salmi, 2003[126]).

1.3.2.4 Absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA)

É considerado o método padrão-ouro para análise da composição corporal. Baseia-se na medida de três componentes corporais: densidade mineral óssea, gordura corporal e massa livre de gordura[127].

Para avaliação da massa gorda, o exame fornece o percentual de gordura corporal em relação à massa total em diferentes regiões do corpo. O principal índice calculado é o índice de gordura corporal ou FMI (*Fat Mass Index*), que divide a massa gorda total (kg) pela superfície corporal (m^2): kg/m^2, que avalia o risco de DCV e síndrome metabólica, estimando a quantidade de tecido adiposo visceral da região androide[127].

Para avaliação de massa magra, além do cálculo da massa magra total, são fornecidos dados como a massa magra apendicular (ALM) (massa magra dos

braços e pernas, não incluindo a massa magra do tronco) e o índice de massa magra apendicular (índice de Baumgartner) (ALM / altura em metros ao quadrado), sendo utilizado para identificar baixa massa muscular[127]. Na avaliação óssea, o conteúdo mineral ósseo (CMO) total é medido em gramas (g)[127].

O processo pelo qual a DEXA diferencia os tecidos corporais baseia-se na diferente atenuação dos raios-X entre os tecidos ósseos e moles. A partir da diferenciação de atenuação dos tecidos, é formada uma imagem dos contornos do corpo e dos tecidos. Em seguida, um software quantifica e localiza os diferentes componentes corporais[128].

A sua principal limitação é em relação à hidratação dos tecidos moles. A determinação dessa constante de hidratação dos tecidos foi aferida em estudos realizados com cadáveres, sendo que pode haver diferenças entre essas constantes e a análise em seres humanos “in vivo”[129]. A utilização de diferentes equipamentos também tem demonstrado diferenças na estimativa da composição corporal por meio da DEXA[130]. Em relação à questão dos riscos de exposição ao raio-X, a radiação emitida é pequena, podendo ser comparada à recebida durante um raio-X de mãos. Esse método não é indicado para gestantes, portadores de implantes metálicos, marca-passo e indivíduos submetidos a procedimentos com iodo, bário ou isótopos por um período de 7 dias[131].

Atualmente, o método DEXA é considerado padrão de referência em pesquisas e na prática clínica para a avaliação da composição corporal em obesos. O peso máximo suportado pelo aparelho varia de acordo com a marca e o modelo do equipamento, podendo avaliar indivíduos com até 204 kg[132]. Figura 12.

Figura 12. Estudo de composição corporal através de DEXA (Adaptado de Ramos, 2012[133]).

1.3.2.5 Métodos de imagem

1.3.2.5.1 Ultrassonografia

A ultrassonografia (US) é um método simples, de fácil execução, baixo custo e de alta reprodutibilidade, que vem ganhando cada vez mais espaço na avaliação da gordura corporal. Está fundamentado no princípio de reflexão de ondas sonoras em contato com superfícies de diferentes densidades e a representação deste conteúdo em imagens[134]. A US é capaz de definir a espessura da gordura e do músculo em diferentes regiões corporais. A principal aplicação da US, no que tange à avaliação da composição corporal, é a distribuição da gordura corporal, especialmente a quantificação da adiposidade abdominal, sendo possível discriminar tanto a gordura visceral quanto a subcutânea[135].

1.3.2.5.2 Tomografia computadorizada e Ressonância nuclear magnética

A tomografia computadorizada (TC) é um método que utiliza raios-X e é baseado na obtenção de imagens corporais em diversos planos e posterior reconstrução por meio de processamento computadorizado[136]. A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) funciona através de campos magnéticos e pulsos de radiofrequência, é um método que não utiliza radiação e permite a captação de imagens detalhadas de forma não invasiva[137]. Para fins de composição corporal, são utilizados principalmente para avaliação da gordura em determinadas regiões do corpo, sendo considerados excelentes na determinação da adiposidade abdominal. O alto custo, a exposição à radiação, no caso da TC, a necessidade de equipamentos sofisticados e profissionais especializados, e treinados, limitam o seu uso na prática clínica[136].

2 REFERÊNCIAS:

1. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38.

2. World Health Organization (WHO) [Internet]. Obesity and overweight. [acesso em 28/04/2022]. Disponível em www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

3. Holsten JE. Obesity and the community food environment: a systematic review. Public Health Nutr. 2009 Mar;12(3):397-405.

4. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377:13-27.

5. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2020 Feb;(360):1-8.

6. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM, Flax C, et al. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. N Engl J Med 2019 Dez 19;381:2440-50.

7. Ritchie H, Roser M [https://ourworldindata.org/]. Obesity. [acesso em 28/04/2022]. Disponível em: https://ourworldindata.org/obesity

8. Pineda E, Sanchez-Romero LM, Brown M, Jaccard A, Jewell J, Galea G, et al. Forecasting future trends in obesity across Europe: the value of improving surveillance. Obesity facts. 2018;11(5):360-71.

9. Stopa SR, Szwarcwald CL, Oliveira MM, Gouvea ECDP, Vieira MLFP, Freitas MPS, et al. Pesquisa Nacional de Saúde 2019: histórico, métodos e perspectivas. Epidemiol Serv Saúde. Oct 2020;29(5):e2020315.

10. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al, American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract. 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203.

11. Lyra R, Lyra R. Obesidade - Relevância, avaliação diagnóstica e complicações. In: Vilar L. Endocrinologia Clínica. 7ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2021. p. 897-902.

12. Segula D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. Malawi Med J. 2014 Mar;26(1):20-4.

13. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million White adults. N Engl J Med. 2010 Dec 2;363(23):2211-9.

14. Ministério da Saúde [Internet]. Vigitel Brasil 2018. [acesso em 21 ago 2021]. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf.

15. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. N Engl J Med. 2005 Nov 17;353(20):2111-20.

16. Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. J Acad Nutr Diet. 2016 Jan;116(1):129-47.

17. Henry CJK. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. Public Health Nutr. 2005 Oct;8(7A):1133-52.

18. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. J Am Diet Assoc. 2005 May;105(5):775-89.

19. Pessoa BS, Seraphim CE, Halpern B. Dietas - O que o endocrinologista precisa saber?. In: Vilar L. Endocrinologia Clínica. 7ª edição. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan; 2021.p. 928-33.

20. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive life style intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):145-54.

21. Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2011 Oct 4;155(7):434-47.

22. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. Annu Rev Nutr. 2001;21:323-41.

23. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. JAMA. 2005 Jan 5;293(1):43-53.

24. de Souza RJ, Bray GA, Carey VJ, Hall KD, LeBoff MS, Loria CM, et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial. Am J Clin Nutr. 2012 Mar;95(3):614-25.

25. Stone T, DiPietro L, Stachenfeld NS. Exercise Treatment of Obesity. [Updated 2021 May 15]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278961/

26. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. Med Sci Sports Exerc. 2009 Feb;41(2):459-71.

27. Oppert JM, Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, et al. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. Obes Rev. 2021 Jul;22 Suppl 4(Suppl 4):e13273.

28. Janney CA, Jakicic JM. The influence of exercise and BMI on injuries and illnesses in overweight and obese individuals: a randomized control trial. Int J Behav Nutr Phys Act. 2010 Jan 6;7:1.

29. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. Drugs. 2018 Jul;78(11):1113-32.

30. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Feb;100(2):342-62.

31. Mancini M, Lyra R. Tratamento medicamentoso da Obesidade. In: Vilar L. Endocrinologia Clínica 7ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2021. p. 916-27.

32. Araújo JR, Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. Curr Neuropharmacol. 2012 Mar;10(1):49-52.

33. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. Ann Intern Med. 2005 Apr 5;142(7):532-46.

34. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010 Sep 2;363(10):905-17.

35. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 52, de 10 de outubro de 2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. Diário Oficial da União. 10 de outubro de 2011.

36. O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter Riet G. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. Obes Rev. 2004 Feb;5(1):51-68.

37. Hutton B, Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6):1461-8.

38. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004 Jan;27(1):155-61.

39. Mittendorfer B, Ostlund RE Jr, Patterson BW, Klein S. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. Obes Res. 2001 Oct;9(10):599-604.

40. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):11-22.

41. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond). 2012 Jun;36(6):843-54.

42. Dong Z, Xu L, Liu H, Lv Y, Zheng Q, Li L. Comparative efficacy of Five long-term weight loss drugs: quantitative information for medication guidelines. Obes Rev. 2017 Dec;18(12):1377-85.

43. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):311-22.

44. Food and Drug Administration. [Internet] FDA Approves New DrugTreatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. [acesso em 30 de junho de 2021]. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014.

45. Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: current status and future prospects. Eur J Intern Med. 2015 Mar;26(2):89-94.

46. Garrido Jr AB, Elias AA, de Oliveira MR, Ito RM, Shirozaki HY. Histórico do Tratamento Cirúrgico da Obesidade. In: Mancini, Marcio C. Tratamento de Obesidade. 2º edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2015. p. 572-78.

47. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2018 Apr 1;39(2):79-132.

48. English WJ, DeMaria EJ, Hutter MM, Kothari SN, Mattar SG, Brethauer SA, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery 2018 estimate of metabolic and bariatric procedures performed in the United States. Surg Obes Relat Dis. 2020 Apr;16(4):457-63.

49. Rocha MAB. Análise custo-efetividade da cirurgia bariátrica no tratamento da obesidade mórbida. Porto. Dissertação de Mestrado. [Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde] – Universidade do Porto; 2018. https://hdl.handle.net/10216/116868.

50. Conselho Federal de Medicina. Resolução do CFM nº 2.131, de 13 de janeiro de 2016. Altera o anexo da Resolução CFM nº1.942/10, publicada no DOU de 12 de fevereiro de 2010, Seção 1, pág. 266. Diário Oficial da União. 13 de janeiro de 2016.

51. Conselho Federal de Medicina. Resolução do CFM nº 2.172/2017, de 27 de dezembro de 2017. Reconhece a cirurgia metabólica para o tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, com IMC entre 30 kg/m2 e 34,9 kg/m2, sem resposta ao tratamento clínico convencional, como técnica não experimental de alto risco e complexidade. Diário Oficial da União. 27 de dezmebro de 2017.

52. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery Patient—2013 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Obesity (Silver Spring). 2013 Mar;21 Suppl 1(01):S1-27.

53. Zundel N, Hernandez JD, Gagner M. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Technique and Outcomes. In: Nguyen N, Blackstone R, Morton J, Ponce J, Rosenthal R. The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery. Nova Iorque: Springer; 2015. p. 149-59.

54. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. Nat Ver Gastroenterol Hepatol. 2017 Mar;14(3):160-9.

55. de Mattos Zeve JL, Novais PO, de Oliveira Júnior N. Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura. Ciência & Saúde. 2012 Aug 27;5(2):132-40.

56. Buchwald H, Buchwald JN. Metabolic (Bariatric and Nonbariatric) Surgery for Type 2 Diabetes: A Personal Perspective Review. Diabetes Care. 2019 Feb;42(2):331-40.

57. Yu J, Zhou X, Li L, Li S, Tan J, Li Y, et al. The long-term effects of bariatric surgery for type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized evidence. Obes Surg. 2015 Jan;25(1):143-58.

58. Tonatto-Filho AJ, Gallotti FM, Chedid MF, Grezzana-Filho TJM, Garcia AMSV. Bariatric surgery in brazilian public health system: the good, the bad and the ugly, or a long way to go. Yellow sign! Arq Bras Cir Dig. 2019 Dec 20;32(4):e1470.

59. Campos JM, Galvão Neto MP, Moura EGH, editores. Endoscopia em cirurgia da obesidade. 1ª edição. São Paulo: Santos; 2008.

60. Vilar L, de Moura FF, Azevedo Jr LGG, Mota JI, Martins M, Hipogonadismo Masculino - Etiologia. In: Vilar L. Endocrinologia Clínica. 7ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2021. p. 555-83.

61. Ross A, Bhasin S. Hypogonadism: Its Prevalence and Diagnosis. Urol Clin North Am. 2016 May;43(2):163-76.

62. Marcelli M, Mediwala SN. Male hypogonadism: a review. J Investig Med. 2020 Feb;68(2):335-56.

63. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3870-7.

64. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. Endocr Rev. 2015 Dec;36(6):E1-50.

65. Mihalca R, Fica S. The impact of obesity on the male reproductive axis. J Med Life. 2014 Jun 15;7(2):296-300.

66. Basaria S. Male hypogonadism. Lancet. 2014 Apr 5;383(9924):1250-63.

67. Dwyer AA, Chavan NR, Lewkowitz-Shpuntoff H, Plummer L, Hayes FJ, Seminara SB, et al. Functional Hypogonadotropic Hypogonadism in Men: Underlying Neuroendocrine Mechanisms and Natural History. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Aug 1;104(8):3403-14.

68. Pivonello R, Menafra D, Riccio E, Garifalos F, Mazzella M, de Angelis C, et al. Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism. Front Endocrinol. 2019 Jul 25;10:345.

69. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J ClinEndocrinol Metab. 2018 May 1;103(5):1715-44.

70. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med. 2004 Jan 29;350(5):482-92.

71. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism. 2000 Sep;49(9):1239-42.

72. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragozá A, Rodríguez-Navarro R, Queipo-Zaragozá JA, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Relationship between the Saint Louis University ADAM questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. Eur Urol. 2007 Dec;52(6):1760-7.

73. Morales A, Lunenfeld B; International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male. 2002 Jun;5(2):74-86.

74. Salter CA, Mulhall JP. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. BJU Int. 2019 Nov;124(5):722-9.

75. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Oct;84(10):3666-72.

76. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, Wu F, Kaufman JM, Wang Y, et al. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Apr 1;102(4):1161-73.

77. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. Aging Male. 2015 Jan 2;18(1):5-15.

78. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. J Urol. 2018 Aug;200(2):423-32.

79. Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Wylie K, Ossei-Gerning N, et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. J Sex Med. 2017 Dec;14(12):1504-23.

80. Dohle G, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. European Association of Urology (EAU) guidelines on male hypogonadism J Reproduktionsmed Endokrinol 2018 Jan 1;15(2):71-88.

81. Morgentaler A, Traish A, Hackett G, Jones TH, Ramasamy R. Diagnosis and treatment of testosterone deficiency: updated recommendations from the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine. Sex Med Rev. 2019 Oct 1;7(4):636-49.

82. Agretti P, Pelosini C, Bianchi L, Grosso AD, Saba A, Canale D, et al. Importance of total and measured free testosterone in diagnosis of male hypogonadism: immunoassay versus mass spectrometry in a population of healthy young/middle-aged blood donors. J Endocrinol Invest. 2021 Feb;44(2):321-6.

83. Thirumalai A, Berkseth KE, Amory JK. Treatment of Hypogonadism: Current and Future Therapies. F1000 Res. 2017 Jan 23;6:68.

84. Morales A, Bebb RA, Manjoo P, Assimakopoulos P, Axler J, Collier C, et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. CMAJ. 2015 Dec 8;187(18):1369-77.

85. Rastrelli G, Vignozzi L, Maggi M. Different Medications for Hypogonadotropic Hypogonadism. Endocr Dev. 2016;30:60-78.

86. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism - Pathophysiology, Clinical Implications and Management. Eur Endocrinol. 2019 Aug;15(2):83-90.

87. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. J Urol. 2018 Aug;200(2):423-32.

88. Sigalos JT, Pastuszak AW, Khera M. Hypogonadism: Therapeutic Risks, Benefits, and Outcomes. Med Clin North Am. 2018 Mar;102(2):361-72.

89. Eisenberg ML. Testosterone Replacement Therapy and Prostate Cancer Incidence. World J Mens Health. 2015 Dec;33(3):125-9.

90. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Trials of testosterone replacement reporting cardiovascular adverse events. Asian J Androl. 2018 Mar-Apr;20(2):131-7.

91. Ide V, Vanderschueren D, Antonio L. Treatment of Men with Central Hypogonadism: Alternatives for Testosterone Replacement Therapy. Int J Mol Sci. 2020 Dec 22;22(1):21.

92. Calderón B, Gómez-Martín JM, Vega-Piñero B, Martín-Hidalgo A, Galindo J, Luque-Ramírez M, et al. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. Andrology. 2016 Jan;4(1):62-7.

93. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, de Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. Neth J Med. 2008 Mar;66(3):103-9.

94. Pellitero S, Olaizola I, Alastrue A, Martínez E, Granada ML, Balibrea JM, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. Obes Surg. 2012 Dec;22(12):1835-42.

95. Iglesias P, Prado F, Ridruejo E, Muñoz A, Macías MC, Guerrero MT, et al. Hypogonadism and Mortality in Aged Hospitalized Male Patients: A 5-Year Prospective Observational Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015 Nov;123(10):589-93.

96. Lee RK, Chughtai B, Te AE, Kaplan SA. Sexual function in men with metabolic syndrome. UrolClin North Am. 2012 Feb;39(1):53-62.

97. Grossmann, M. Hypogonadism and male obesity: focus on unresolved questions. Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Jul;89(1):11-21.

98. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. Hypertens Res. 2007 Nov;30(11):1029-34.

99. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Mar;78(3):330-7.

100. Rastrelli G, O'Neill TW, Ahern T, Bártfai G, Casanueva FF, Forti G, et al. Symptomatic androgen deficiency develops only when both total and free testosterone decline in obese men who may have incident biochemical secondary hypogonadism: Prospective results from the EMAS. Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Oct;89(4):459-69.

101. Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al. Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. Eur J Endocrinol. 2013 Feb 20;168(3):445-55.

102. Taylor SR, Meadowcraft LM, Williamson B. Prevalence, Pathophysiology, and Management of Androgen Deficiency in Men with Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, or Both. Pharmacotherapy. 2015 Aug;35(8):780-92.

103. De Lorenzo A, Noce A, Moriconi E, Rampello T, Marrone G, Di Daniele N, Rovella V. MOSH Syndrome (Male Obesity Secondary Hypogonadism): Clinical Assessment and Possible Therapeutic Approaches. Nutrients. 2018 Apr 12;10(4):474.

104. Stanik S, Dornfeld LP, Maxwell MH, Viosca SP, Korenman SG. The effect of weight loss on reproductive hormones in obese men. J Clin Endocrinol Metab. 1981 Oct;53(4):828-32.

105. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, Facchiano E, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2013 May 2;168(6):829-43.

106. Crisóstomo L, Pereira SC, Monteiro MP, Raposo JF, Oliveira PF, Alves MG. Lifestyle, metabolic disorders and male hypogonadism - A one-way ticket? Mol Cell Endocrinol. 2020 Oct 1;516:110945.

107. Calderón B, Galdón A, Calañas A, Peromingo R, Galindo J, García-Moreno F, et al. Effects of bariatric surgery on male obesity-associated secondary

hypogonadism: comparison of laparoscopic gastric bypass with restrictive procedures. Obes Surg. 2014 Oct;24(10):1686-92.

108. Zanella MT, Ribeiro Filho FF. Avaliação da Composição Corporal. In: Tratado de Obesidade. 2ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2015. p. 10-19.

109. Souza RG, Gomes AC, Prado CM, Mota JF. Methods for body composition analysis in obese adults. Rev Nutr. 2014 Oct;27(5):569-83.

110. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five level model: a new approach to organising body composition research. Am J Clin Nutr. 1992;56:19-29.

111. Wang Z, Wang ZM, Heymsfield SB. History of the study of human body composition: A brief review. Am J Hum Biol. 1999; 11:157-65.

112. Costa RF. Composição Corporal: Teoria e Prática da Avaliação. São Paulo: Manole; 2001.

113. Fontanive R, De Paula TP, Peres WAF. Avaliação da composição corporal em adultos. In: Duarte ACG. Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais. 1º edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2007. p. 41-63.

114. Andrade PVB, Lameu E, Gerude MF. Antropometria. In: Lameu E. Clínica Nutricional. 1º edição. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 215-30.

115. Sanches PMA, Bresan D, Del Ré PV. Guia prático de antropometria para adultos: técnicas, índices e indicadores. 1ª edição. Campo Grande: Editora UFMS; 2020.

116. de Carvalho MH. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Arq Bras Cardiol. 2005;84:1-28.

117. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. Eur Heart J. 2007 Apr;28(7):850-6.

118. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr. 1981 Nov;34(11):2540-5.

119. Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br J Nutr. 1974 Jul;32(1):77-97.

120. Salem M, Monteiro AB, Fernandes Filho J, Neto CS. A composição corporal através da técnica da pesagem hidrostática. Rev Ed Física/J Phys Ed. 2003;72(127):20-8.

121. Visser M, Gallagher D, Deurenberg P, Wang J, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. Density of fat-free body mass: relationship with race, age, and level of body fatness. Am J Physiol. 1997 May;272(5 Pt 1):E781-7.

122. Eickemberg M, Oliveira CC, Anna Karla Carneiro R, Sampaio LR. Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. Rev Nutr. 2011;24:883-93.

123. Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. Clin Nutr. 2004; 23:1226-46.

124. Rodrigues MN, Silva SC, Monteiro WD, Farinatti PTV. Estimativa da gordura corporal através de equipamentos de bioimpedância, dobras cutâneas e pesagem hidrostática. Rev Bras Med Esporte. 2001; 7(4):125-31.

125. Heitmann BL. Avaliação de gordura corporal estimado do índice de massa corporal, dobras cutâneas e impedância. Um estudo comparativo. Eur J Clin Nutr. 1990;44(11):831-7.

126. Salmi JA. Body composition assessment with segmental multifrequency bioimpedance method. J Sports Sci Med. 2003;2(3):1-29.

127. Kendler DL, Borges JL, Fielding RA, Itabashi A, Krueger D, Mulligan K, et al. The official positions of the International Society for Clinical Densitometry: indications of use and reporting of DXA for body composition. J Clin Densitom. 2013 Oct 1;16(4):496-507.

128. Adams JE. Single-and dual-energy: X-ray absorptiometry. In: Bone densitometry and osteoporosis. Berlin: Springer; 1998. p. 305-34.

129. Withers RT, LaForgia J, Pillans RK, Shipp NJ, Chatterton BE, Schultz CG, Leaney F, et al. Comparisons of two-, three-, and four-compartment models of body composition analysis in men and women. J Appl Physiol (1985). 1998 Jul;85(1):238-45.

130. Hansen RD, Raja C, Aslani A, Smith RC, Allen BJ. Determination of skeletal muscle and fat-free mass by nuclear and dual-energy x-ray absorptiometry methods in men and women aged 51-84 y (1-3). Am J Clin Nutr. 1999 Aug;70(2):228-33.

131. Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. J Clin Densitom. 2003 Summer;6(2):75-85.

132. Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA, De Souza MJ. The Impact of Recent Technological Advances on the Trueness and Precision of DXA to Assess Body Composition. Obesity. 2012; 20(1):30-9.

133. Lorente Ramos RM, Azpeitia Armán J, Arévalo Galeano N, Muñoz Hernández A, García Gómez JM, Gredilla Molinero J. Dual energy X-ray absorptimetry: fundamentals, methodology, and clinical applications. Radiologia. 2012 Sep-Oct;54(5):410-23.

134. Fanelli MT, Kuczmarski RJ. Ultrasound as an approach to assessing body composition. Am J Clin Nutr. 1984 May;39(5):703-9.

135. Bazzocchi A, Filonzi G, Ponti F, Albisinni U, Guglielmi G, Battista G. Ultrasound: Which role in body composition?. Eur J Radiol. 2016 Aug 1;85(8):1469-80.

136. Chowdhury B, Sjöström L, Alpsten M, Kostanty J, Kvist H, Löfgren R. A multicompartment body composition technique based on computerized tomography. Int J Obes Relat Metab Disord. 1994 Apr;18(4):219-34.

137. Napolitano A, Miller SR, Murgatroyd PR, Coward WA, Wright A, Finer N, et al. Validation of a quantitative magnetic resonance method for measuring human body composition. Obesity. 2008 Jan;16(1):191-8.

3. OBJETIVOS

GERAL:

Avaliar características clínicas, perfil hormonal e composição corporal de homens obesos com indicação de cirurgia bariátrica.

ESPECÍFICOS:

I) Comparar os dados clínicos, perfil hormonal e composição corporal entre hipogonádicos e eugonádicos, utilizando ponto de corte de TT < 264 ng/dL, conforme a Endocrine Society;

II) Comparar os dados clínicos, perfil hormonal e composição corporal entre hipogonádicos e eugonádicos, utilizando ponto de corte de TT < 164ng/dL, abaixo do limite de normalidade do laboratório.

4. SCIENTIFIC ARTICLE

“The role of hypogonadism in the body composition of obese men in the preoperative period of bariatric surgery”

Ricardo Kunde Minuzzi, Carolina Petry, Felipe Souza dos Santos, Ana Lucia Semmelmann, Guilherme Fagundes Bassols, Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima

Submitted for publication in the “Obesity Surgery” Journal

The role of hypogonadism in the body composition of obese men in the preoperative period of bariatric surgery

Ricardo Kunde Minuzzi[1], Carolina Petry[1], Felipe Souza dos Santos[2], Ana Lucia Semmelmann[3], Guilherme Fagundes Bassols[4], Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima[1]

1 - Postgraduate Program in Pathology at the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA)

2 - UFCSPA Scientific Initiation Scholarship

3 - Radiologist at Clinoson, Porto Alegre

4 - Bariatric Surgeon at Clinobeso, Porto Alegre.

Abstract:

Introduction: Obesity and hypogonadism are linked in a vicious cycle, low testosterone levels favor weight gain and adiposity induces hypogonadism.

Aim of study: To describe clinical characteristics, hormonal profile and body composition of obese men in the preoperative period of bariatric surgery. To compare data between hypogonadal and eugonadal, considering TT<264ng/dL (Endocrine Society) and TT<164ng/dL (below the normal limit).

Materials and methods: Study carried out from June 2019 to December 2021 in two obesity treatment referral centers. Patients underwent clinical evaluation, androgen deficiency screening using ADAMq (Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire), hormonal assessment and assessment of body composition through body mass index (BMI), waist circumference (WC), body fat percentage (BFP) and fat mass (FM) measured by electrical bioimpedance and dual energy X-ray absorptiometry.

Results: Thirty patients, mean age 35.6±8.8 years, 129.4±14.0 kg and BMI 42.3±4.7 kg/m2. Dyslipidemia was the most prevalent comorbidity (33.3%). Considering TT<264ng/dL, 22 patients (73%) had hypogonadism, mean TT 198.9±68.7ng/dL and eugonadal 357.0±59.5ng/dl (p<0.001). Using TT<164ng/dL, 7 patients (23%) had hypogonadism, mean TT 116.6±28.9ng/dL and eugonadal 279.0±75.0ng/dL (p<0.001). In ADAMq, 93.3% had positive screening, mean 4.9±1.4, with no significant difference between hypogonadal and eugonadal patients. In body composition, with hypogonadism criterion TT<264ng/dL there was no significant statistically difference compared to eugonadal. Considering hypogonadism TT<164 ng/dL, hypogonadal had significantly higher values of weight (139.0x126.5kg p=0.036), BMI (46.1x41.2kg/m2 p=0.014), BFP (48.0x42.8% p=0.010) and FM (66.3x53.9kg p=0.007) than eugonadals.

Conclusion: Hypogonadism is an important and prevalent condition related to male obesity, in our sample, present in at least 23% of patients. The absence of a significant difference in ADAMq between hypogonadal and eugonadal suggests that the symptoms presented are more influenced by excess weight than by hypogonadism. Considering TT below the lower limit of normality for characterization of hypogonadism, we identified a significant worsening in body composition parameters.

Keyword: obesity; hypogonadism; bariatric surgery; body composition; ADAM.

INTRODUCTION

Obesity is a chronic and progressive disease that, when not controlled, can develop more serious comorbidities[1]. Its prevalence is increasing, with harmful effects on health. In a 2017 systematic review, a worldwide prevalence of obesity was found in 603.7 million adults (12% of the population)[2]. Data published by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) show that the percentage of obese Brazilians in adulthood more than doubled in 17 years, from 12.2% (2002-2003) to 25.9% (2019) , corresponding to 41.2 million obese individuals[3].

Male hypogonadism is a clinical syndrome that results from the inability to produce physiological concentrations of testosterone, normal amounts of sperm, or both[4]. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism (MOSH), has an estimated prevalence between 45.0 and 57.5%[5], is a subtype of functional hypogonadism, so to reach the diagnosis other causes must be excluded, such as testicular and pituitary pathologies[6]. The most frequently associated changes in sex hormones are low levels of total testosterone (TT) and free testosterone (FT), in the presence of reduced or inappropriately normal gonadotropins, which may be associated with high serum estrogen levels[7]. The most suggestive signs and symptoms are decreased libido, reduced spontaneous erections, erectile dysfunction, decreased muscle mass and increased body fat[8]. There are questionnaires to identify patients most likely to have reduced testosterone levels, such as the ADAMq (Androgen Deficiency in the Aging Male Questionnarie)[9]. The laboratory diagnosis of hypogonadism is primarily based on the measurement of total testosterone (TT), with substantial variation in reference intervals[8].

We do not have studies that correlate clinical, symptomatological (ADAMq), laboratory and body composition (BIA and DEXA) assessment with hypogonadism in obese patients who will undergo bariatric surgery. These evaluations will help to better understand these

pathologies, as well as to optimize their management.

OBJECTIVES

To evaluate clinical characteristics, hormonal profile and body composition of obese men with indication for bariatric surgery. To compare clinical data, hormonal profile and body composition between hypogonadal and eugonadal, using TT <264ng/dL, according to the Endocrine Society[8] and TT <164ng/dL, below the laboratory's normal limit[8].

MATERIAIS E METHODS

Pacients

Cross-sectional study carried out from June 2019 to December 2021 at the Obesity Center of Irmandade Santa Casa da Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) and at Clinobeso, after approval by the Research Ethics Committee of the ISCMPA. All patients were informed about the objectives of the study and signed an informed consent form.

Were included in the study obese male patients aged between 18 and 60 years, with indication for bariatric surgery and release for surgery, after evaluation by a multidisciplinary team. Patients with incomplete data, prolactin above the normal range, previous use of anabolic steroids and previous diagnosis of hypogonadism for causes other than obesity were excluded.

Procedures

For clinical evaluation, patients were interviewed by the researcher to assess comorbidities and life habits (physical activity (PA), smoking and alcohol consumption). To characterize physical activity and alcohol consumption, a frequency greater than three times a week was considered.

For the clinical screening of androgen deficiency, the ADAMq questionnaire (Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire) was used, consisting of 10 questions. A positive ADAMq result is defined as a “yes” answer to questions 1 or 7 (3 points each, referring to low libido and less vigorous erections), or to three of the other questions (1 point each), with a score ≥ 3 points. indicative of hypogonadism[9].

For hormonal evaluation, the following were measured: luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), sex hormone-binding globulin (SHBG), total testosterone (TT), free testosterone (FT), estradiol (E2) and prolactin. Hormonal measurements were performed in the morning. Laboratory tests were performed at ISCMPA's central laboratory by chemiluminescence immunoassay. During the entire study period, the laboratory dosage methodology was not modified. To characterize hypogonadism, two cut-off points were considered for TT <264ng/dL, according to the Endocrine Society[8] and <164ng/dL, below the laboratory's normal limit, according to age group[8].

To assess body composition, height (m), weight (kg), waist circumference (WC) (cm) and body mass index (BMI) (kg/m^2) were measured. Through the BMI, was calculated the estimated excess weight (EEW) (kg), the amount of weight that would need to be reduced to reach a BMI <25 kg/m^2. The parameters evaluated using bioelectrical impedance (BIA), InBody 120® model (InBody Co., Ltd.) and dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), Lunar

iDXA model (GE Healthcare®) were body fat percentage (BFP) (%) and fat mass (FM) (kg).

Statistical Analysis

Clinical data were described as mean ±SD for continuous variables and as prevalence in categorical variables. The association of categorical variables with hypogonadism was verified using the chi-square test or Fisher's exact test, when appropriate. For continuous variables, Student's t test and Mann-Whitney test were applied, according to the distribution of the variable. The significance level adopted was 0.05. Analyzes were performed using SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

RESULTS

Sample characterization

Thirty male patients met the inclusion criteria. The mean age was 35.6+8.8 years, weight was 129.4±14.0 kg and BMI was 42.3±4.7 kg/m^2, with 37% having class II obesity and 63% class III obesity. The mean of EEW was 52.6±13.6 kg.

Regarding comorbidities, 60% of patients have some previous comorbidity. The most prevalent was dyslipidemia (DLP) (33.3%), systemic arterial hypertension (SAH) (30%) and type 2 diabetes mellitus (DM2) (16.7%). Regarding the degree of obesity, 100% of patients with class ≥ II and 42% of patients with class III obesity had some comorbidity. With regard to habits, more than half of the patients (56.7%) reported drinking alcohol at least three times a week, but none of them had alcohol dependence or heavy alcohol consumption. Only 6.7% of patients were smokers and 40% were physically active.

Regarding the symptomatology related to hypogonadism, 28 of the 30 patients (93.3%) had positive screening, with an average score of 4.9±1.4 on the ADAMq. Of the 28 patients with positive screening, 23 (82%) answered “yes” to questions 1 and/or 7 of the questionnaire – decreased libido and less vigorous erections.

About the assessment of body composition, 15 patients underwent assessment by BIA and 14 by DEXA. The mean BFP was 44.1±4.8% and FM 56.6±11.1 kg. The mean WC was 131.3±7.6cm.

Regarding the hormonal profile, the mean LH was 4.4±2.4 mUl/mL, FSH 5.3±5.3 mUl/mL, SHBG 19.1±9.5 nmol/L and E2 30.3±10.3 pg/dL. About testosterone levels, the means of TT and FT were 241.1±96.6 and 6.2±2.3 ng/dL, respectively.

Hypogonadal TT <264ng/dL according to Endocrine Society x eugonadal

Using TT <264ng/dL, 22 patients (73%) had hypogonadism. The mean TT in hypogonadals was 198.9±68.7ng/dL and in eugonads 357.0±59.5ng/dl ($p<0.001$). Regarding FT, the mean in hypogonadal was 5.4±2.0ng/dL and in eugonadal 8.3±1.6ng/dL ($p<0.001$). Graphs 1 and 2. Hypogonadal showed significantly lower values of SHBG than eugonadal, 16.5 x 26.2 nmol/L ($p= 0.02$).

Hypogonadal TT <264ng/dL and eugonadal did not show a statistically significant difference in the assessment of comorbidities, lifestyle habits and body composition. There was no significant difference in the assessment of symptoms related to hypogonadism, either in the ADAMq score or in the assessment of questions 1 and/or 7 of the questionnaire. Table 1.

Hypogonadal TT <164ng/dL according to Endocrine Society x eugonadal

Using TT <164 ng/dL, 7 patients (23%) had hypogonadism. The mean TT in hypogonadal was 116.6±28.9ng/dL and in eugonadal 279.0±75.0ng/dL (p<0.001). In relation to FT, the mean in hypogonadal was 3.2±1.0ng/dL and in eugonadal 7.1±1.7 ng/dL (p<0.001). Graphs 1 and 2.

Regarding body composition, hypogonadal had significantly higher values of weight (139.0±13.1 x 126.5±13.1 kg; p=0.036), BMI (46.1±4.6 x 41.2±4.2 kg/m^2; p=0.014), EEW (63.4±13.3 x 49.3±12.1 kg; p=0.013), BFP (48.0±5.0 x 42.8±4.1 %; p=0.010) and FM (66.3±9.9 x 53.9±9.9 kg; p=0.007) than the eugonadal. The other parameters were very similar, with no statistically significant difference between the groups. There was also no significant difference in the assessment of symptoms related to hypogonadism, either in the ADAMq score or in the assessment of questions 1 and/or 7 of the questionnaire. Table 2.

DISCUSSION

Obesity and hypogonadism are linked in a vicious cycle, in which low levels of testosterone favor weight gain and, in turn, adiposity induces hypogonadism[10,11].

The population studied included obese men, with a mean age of 35.6 years. According to international data described in a systematic review, the mean age at which patients undergo bariatric surgery is 38.9 years[12]. In our study, the mean weight was 129.4 kg and BMI was 42.3 kg/m^2, and most patients had class III obesity (63%).

Regarding comorbidities, most patients (60%) had some, with DLP and SAH being the most frequent, present in 33 and 30% of patients. Our data are in agreement with the international literature, according to Residori et al[13], the prevalence of DP and SAH in

patients undergoing bariatric surgery was 35 and 38%. In relation to DM2, the prevalence of 16.6% was also similar to that described in the literature, in the study by Abhijit Mandal et al, it was 20%[14]. In a systematic review, the prevalence of DLP, SAH and DM2 was 36%, 35% and 15%, respectively[12].

In our study, more than half of the patients (56.7%) reported drinking alcohol at least three times a week, which is similar to the data described by King et al, in which 62% of the patients also had this habit preoperatively[15]. There was no significant difference in alcohol intake between hypogonadists and eugonadists, proving that alcohol consumption was not the cause of hypogonadism.

Preoperative smoking rates for bariatric surgery vary widely between studies, with the country of origin of the population playing an important role[16]. Our study showed a prevalence of only 6.7%. According to Mohan et al, in the USA and Canada, the rates ranged from 1 to 27%[17]. Chow et al, in a systematic review, showed that the prevalence of smoking among patients undergoing bariatric surgery has been decreasing over the years, with studies describing rates of up to 40% in 2011, compared to current rates of 10 to 17%, in 2019[18].

With regard to physical activity, 40% of patients reported performing physical activity at least three times a week. This data is above that reported in the literature, as described by Samir et al, that only 27% of obese patients are physically active[19].

Studies have shown that ADAMq, when compared to other questionnaires, has high sensitivity to identify androgen deficiency (97%), but low specificity (30%)[20,21]. In our study, 93.3% of patients had positive screening, with a mean score of 4.9. In the study carried out by Machado et al, with obese men in the preoperative period of bariatric surgery,

75% had a positive screening for hypogonadism, through the evaluation of two questionnaires, ADAMq and AMS (aging male'symptoms)[22]. Boonchaya-Anant et al found a mean of 4.6 points on the ADAMq prior to bariatric surgery[23]. Several authors establish that the most specific symptoms for hypogonadism are: low libido and less vigorous erections[24,25]. In a subanalysis of our study, we found that 83% of patients who screened positive for hypogonadism had at least one of these symptoms. The absence of a significant difference in scores between hypogonadal (TT < 164 ng/dL and TT < 264 ng/dL) and eugonadal suggests that the symptoms presented by patients are more influenced by excess weight, common to all, than by hypogonadism.

Obesity is characterized by major changes in body compartments[26,27]. Currently, DEXA and BIA have been widely used to assess the body composition of obese individuals[26,28]. The normal values of BFP and FM vary according to the sex, age and level of physical conditioning of each individual[29]. In young adult men, BFP levels range from 12 to 20%, while levels above 25% are considered obesity[30]. Our study found a mean BFP of 44.1% and FM of 56.6 kg. Ippersiel et al evaluated the body composition, using BIA, of men with a BMI between 35 and 47 kg/m^2 prior to bariatric surgery and identified a mean BFP of 36%[31]. De Lorenzo et al, in their assessment of men in the preoperative period of bariatric surgery with a mean BMI of 36 kg/m^2, the BFP and FM assessed by DEXA were 39% and 42 kg, respectively[32]. De Freitas Junior et al evaluated the body composition through BIA of obese individuals with a BMI ≥ 40 kg/m^2 prior to bariatric surgery and found a mean BFP of 50.6% and FM of 71 kg[28].

The WC measurement aims to assess abdominal adiposity, which, unlike the concentration of fat in other regions of the body, has a direct correlation with the increased risk of developing DM2 and CVD[33]. Katchunga et al showed a high correlation between

WC and visceral fat assessed by BIA, in 143 men with high cardiovascular risk[34]. Currently, a cutoff point of 94 cm of WC for men has been recommended[33]. Our study identified a mean of 131.3 cm. Mokhtari et al evaluated 1.909 patients with a BMI > 35 kg/m^2 in the preoperative period of bariatric surgery with a mean WC of 132.9 cm[35], whereas Samavat et al, in their assessment of patients with a BMI > 40 kg/m^2, the mean was of 140.1 cm[36].

Obese men, when compared to eutrophic, tend to have lower levels of testosterone[12,22]. In our study, the mean TT and FT were 241.1 and 6.2 ng/dL. Samavat et al, in their evaluation of 55 men in the preoperative period of bariatric surgery, identified a mean of TT 259.9 and FT 6.0 ng/dL[36]. De Lorenzo et al evaluated TT in 12 men prior to bariatric surgery with a mean TT 300.2 ng/dL[32].

The alterations in sex hormones most frequently associated with hypogonadism in obese men are low levels of TT and FT, in the presence of reduced or inappropriately normal gonadotropins[5,37,38]. In our study, the hormonal profiles of LH and FSH indicate a central origin for the dysfunction observed in hypogonadal patients. In both characterizations of hypogonadism, TT < 264 ng/dL according to the Endocrine Society[8] and < 164 ng/dL, below the laboratory limit of normality[8], gonadotropins were inadequately normal, with LH averages between 4.4 and 5.3 mIU/mL and FSH between 6.1 and 7.8 mIU/mL.

As with testosterone, obese individuals commonly have lower levels of SHBG[39]. This finding can be explained by the increase in insulin resistance, which results in compensatory hyperinsulinemia and consequent suppression of hepatic production of SHBG[23]. In our study, the mean SHBG was 19.1 nmol/L, with reference values ranging from 13.2 to 89.5 nmol/L. De Lorenzo et al identified a mean of 21.7 nmol/L and Samavat et al of 21.5 nmol/L[32,36].

In relation to estradiol (E2), levels are commonly high in obese men[40]. The main mechanism to explain this change is based on the conversion of testosterone to E2 by the aromatase enzyme P450, highly expressed in adipose tissue[41]. The mean E2 in our study was 30 pg/mL, with a reference value < 39.8 pg/mL. De Lorenzo et al identified a mean of 48 pg/mL and Samavat et al found 38 pg/mL[32,36].

TT reference values for defining hypogonadism vary greatly depending on laboratory and assay methods. These variations are due to the absence of standardized tests, different calibrations and evaluation of different populations to generate normality intervals[41]. There is no consensus in the literature on the most appropriate cutoff point for hypogonadism in obese patients[37,42].

Rigon et al[37] used three TT cut-off points to define hypogonadism, TT < 264ng/dL, according to the Endocrine Society[8], < 241 ng/dL, according to laboratory reference[37] and < 150 ng/dL, according to Anawalt et al[43]. De Lorenzo et al used a TT value < 349 ng/dL, associated with signs and symptoms of hypogonadism to define MOSH (male obesity secundary hypogonadism)[32]. In the study by Samavat et al, who evaluated obese men in the preoperative period of bariatric surgery, the TT cut-off point to define hypogonadism was 230 ng/dL[36].

Regarding the definition of hypogonadism through FT, there is also no consensus in the literature. Bhasin et al recommend that FT should be quantified in the presence of TT modestly above or below the lower limit of normality, for example, between 200 and 400 ng/dL[8]. In men whose TT concentrations are far below the lower limit of normal, e.g. <150 ng/dL, the likelihood that the FT concentration is within the normal range is low. Therefore, the measurement of FT is generally not necessary[43].

Rigon et al, identified a prevalence of 65% with TT <264 ng/dL, 55% with TT <241 ng/dL, and 21% with TT <150 ng/dL[37]. Calderón et al, identified MOSH in 45% of patients, using levels of TT <300 ng/dL and/or FT <6.4 ng/dL, with a mean TT in hypogonadal patients of 230.5 ng/dL and in eugonadal of 440.9 ng/dL ($p<0.001$). In relation to FT, the average in hypogonadal was 5.7 ng/dL and in eugonadal of 10.5 ng/dL ($p<0.001$)[5].

Hofstra et al identified a prevalence of hypogonadism of 58% using TT < 317 ng/dL as a criterion and 35.6% with FT < 6.4 ng/dL, with TT and FT levels being inversely proportional to the degree of obesity[44]. Pellitero et al evaluated men with a mean BMI of 50 kg/m^2 and identified a prevalence of 79% of hypogonadism with TT < 300 ng/dL, 30% with TT < 200 ng/dL and 51% with FT < 6.5 ng/dL[7].

In our study, using as a criterion values below the laboratory's limit of normality[8], TT < 164 ng/dL, hypogonadal had significantly higher values of weight, BMI, EEW, BFP and FM than eugonadal. Calderón et al evaluated the hormonal profile of 95 obese men with a mean age of 40 years and a BMI of 47 kg/m^2. The hypogonadal individuals were older (44 x 37 years; $p<0.01$), but the other parameters analyzed (weight, BMI, EEW, SHBG) were very similar, with no statistically significant difference between the groups[5]. Ippersiel et al evaluated the body composition and hormonal profile of 75 obese men, with a mean age of 43 years, BMI of 41 kg/m^2 and TT of 314 ng/dL and found that the greater the degree of obesity, more specifically the abdominal adiposity, lower are the levels of testosterone[31].

The main positive point of the present study is the evaluation of a homogeneous population of obese men in the preoperative period of bariatric surgery and with assessment of body composition through the BIA and DEXA methods. Another strong point of this study is the assessment of symptoms related to hypogonadism, through a standardized and

validated questionnaire, ADAMq.

Our study has some limitations. We performed a broad clinical, hormonal and symptomatological assessment through the ADAMq, however, the absence of significant differences between hypogonadal and eugonadal suggests that the symptoms presented are mainly due to excess weight.

The characterization of hypogonadism through different cut-off points for total testosterone reinforced the importance of valuing mainly TT values below the normal limit of the laboratory for the age group.

CONCLUSIONS

Hypogonadism is an important and prevalent condition related to male obesity, in our sample, present in at least 23% of patients. The absence of a significant difference in ADAMq between hypogonadal and eugonadal suggests that the symptoms presented are more influenced by excess weight than by hypogonadism. Considering TT below the normal limit of the laboratory for characterization of hypogonadism, we identified a significant worsening in the parameters of body composition.

References

1. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38.

2. GBD 20 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377:13-27.

3. Stopa SR, Szwarcwald CL, Oliveira MM, Gouvea ECDP, Vieira MLFP, Freitas MPS, et al. Pesquisa Nacional de Saúde 2019: histórico, métodos e perspectivas. Epidemiol Serv Saúde. 2020 Oct;29(5):e2020315.

4. Marcelli M, Mediwala SN. Male hypogonadism: a review. J Investig Med. 2020 Feb;68(2):335-56.

5. Calderón B, Gómez-Martín JM, Vega-Piñero B, Martín-Hidalgo A, Galindo J, Luque-Ramírez M, et al. Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. Andrology. 2016 Jan;4(1):62-7.

6. Vilar L, de Moura FF, Azevedo Jr LGG, Mota JI, Martins M. Hipogonadismo Masculino - Etiologia. In: Vilar L. Endocrinologia Clínica. 7ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2021. p. 555-83.

7. Pellitero S, Olaizola I, Alastrue A, Martínez E, Granada ML, Balibrea JM, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. Obes Surg. 2012 Dec;22(12):1835-42.

8. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 May 1;103(5):1715-44.

9. Martínez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragozá A, Rodríguez-Navarro R, Queipo-Zaragozá JA, Gil-Salom M, Chuan-Nuez P. Relationship between the Saint Louis University ADAM questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. Eur Urol. 2007 Dec;52(6):1760-7.

10. Pivonello R, Menafra D, Riccio E, Garifalos F, Mazzella M, de Angelis C, et al. Metabolic Disorders and Male Hypogonadotropic Hypogonadism. Front Endocrinol. 2019 Jul 25;10:345.

11. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2013 May 2;168(6):829-43.

12. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004; 292(14):1724-37.

13. Residori L, García-Lorda P, Flancbaum L, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Prevalence of comorbidities in obese patients before bariatric surgery: effect of race. Obes Surg. 2003; 13(3):333-40.

14. Mandal A. Study of prevalence of type 2 diabetes mellitus and hypertension in overweight and obese people. J Family Med Prim Care. 2014 Jan;3(1):25-8.

15. King WC, Chen JY, Mitchell JE, Kalarchian MA, Steffen KJ, Engel SG, Courcoulas AP, Pories WJ, Yanovski SZ. Prevalence of alcohol use disorders before and after bariatric surgery. JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2516-25.

16. Mohan S, Samaan JS, Samakar K. Impact of smoking on weight loss outcomes after bariatric surgery: a literature review. Surg Endosc. 2021 Nov;35(11):5936-52.

17. Finks JF, Kole KL, Yenumula PR, English WJ, Krause KR, Carlin AM, et al. Predicting risk for serious complications with bariatric surgery: results from the Michigan Bariatric Surgery Collaborative. Ann Surg. 2011 Oct;254(4):633-40.

18. Chow A, Neville A, Kolozsvari N. Smoking in bariatric surgery: a systematic review. Surg Endosc. 2021 Jun;35(6):3047-66.

19. Samir N, Mahmud S, Khuwaja AK. Prevalence of physical inactivity and barriers to physical activity among obese attendants at a community health-care center in Karachi, Pakistan. BMC Res Notes. 2011 Jun 6;4:174.

20. Morley JE, Perry III HM, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. Maturitas. 2006; 53(4):424–29.

21. Martits AM, Costa EM, Nardi AC, Nardozza A, Faria G, Facio FN, et al. Late-onset hypogonadism or ADAM: diagnosis. Rev Assoc Med Bras. 2014 Jul;60:286-94.

22. Machado FP, Rhoden EL, Pioner SR, Halmenschlager G, de Souza LVB, Lisot BC, et al. Weight Loss Through Bariatric Surgery in Men Presents Beneficial Effects on Sexual Function, Symptoms of Testosterone Deficiency, and Hormonal Profile. Sex Med. 2021 Aug;9(4):100400.

23. Boonchaya-Anant P, Laichuthai N, Suwannasrisuk P, Houngngam N, Udomsawaengsup S, Snabboon T. Changes in Testosterone Levels and Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Extremely Obese Men after Bariatric Surgery. Int J Endocrinol. 2016;2016:1416503.

24. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism. 2000 Sep 1;49(9):1239-42.

25. Schiavi RC, White D, Mandeli J, Levine AC. Effect of testosterone administration on sexual behavior and mood in men with erectile dysfunction. Arch Sex Behav. 1997 Jun;26(3):231-41.

26. Das SK. Body composition measurement in severe obesity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005 Nov 1;8(6):602-6.

27. Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA, De Souza MJ. The Impact of Recent Technological Advances on the Trueness and Precision of DXA to Assess Body Composition. Obesity. 202; 20(1):30-9.

28. de Freitas Junior WR, Ilias EJ, Kassab P, Cordts R, Porto PG, Martins Rodrigues FC, et al. Assessment of the body composition and the loss of fat-free mass through bioelectric impedance analysis in patients who underwent open gastric bypass. Sci World J. 2014 Jan 9;2014:843253.

29. Wang Z, Wang ZM, Heymsfield SB. History of the study of human body composition: A brief review. Am J Hum Biol. 1999; 11:157-65.

30. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2018 Apr 1;39(2):79-132.

31. Ippersiel V, Lepot A, Gruson D, Jamart J, Alexopoulou O, Maiter D, et al. Hypogonadotropic hypogonadism among a population of obese men: prevalence, risk factors and reversibility after weight loss induced by bariatric surgery. e-SPEN J. 2013 Apr 1;8(2):e37-43.

32. De Lorenzo A, Noce A, Moriconi E, Rampello T, Marrone G, Di Daniele N, et al. MOSH Syndrome (Male Obesity Secondary Hypogonadism): Clinical Assessment and Possible Therapeutic Approaches. Nutrients. 2018 Apr 12;10(4):474.

33. de Carvalho MH. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Arq Bras Cardiol. 2005;84:1-28.

34. Katchunga PB, Hermans M, Bamuleke BA, Katoto PC, Kabinda JM. Relationship between waist circumference, visceral fat and metabolic syndrome in a Congolese community: further research is still to be undertaken. Pan Afr Med J. 2013;14:20.

35. Mokhtari T, Derby M, Mokhtari D, Morton J. Does Waist Circumference Influence Bariatric Surgery Outcomes?. Surg Obes Relat Dis. 2015; 11(6):S126.

36. Samavat J, Facchiano E, Lucchese M, Forti G, Mannucci E, Maggi M, et al. Hypogonadism as an additional indication for bariatric surgery in male morbid obesity?. Eur J Endocrinol. 2014 Nov;171(5):555-60.

37. Rigon FA, Ronsoni MF, Hohl A, van de Sande-Lee S. Effects of Bariatric Surgery in Male Obesity-Associated Hypogonadism. Obes Surg. 2019 Jul;29(7):2115-25.

38. Aarts E, van Wageningen B, Loves S, Janssen I, Berends F, Sweep F, et al. Gonadal status and outcome of bariatric surgery in obese men. Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Sep;81(3):378-86.

39. Cooper LA, Page ST, Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM. The association of obesity with sex hormone-binding globulin is stronger than the association with ageing--implications for the interpretation of total testosterone measurements. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Dec;83(6):828-33.

40. Dallal RM, Chernoff A, O'Leary MP, Smith JA, Braverman JD, Quebbemann BB. Sexual dysfunction is common in the morbidly obese male and improves after gastric bypass surgery. J Am Coll Surg. 2008 Dec;207(6):859-64.

41. Rubinow KB. Estrogens and Body Weight Regulation in Men. Adv Exp Med Biol. 2017;1043:285-313.

42. Salter CA, Mulhall JP. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. BJU Int. 2019 Nov;124(5):722-9.

43. Anawalt BD, Hotaling JM, Walsh TJ, Matsumoto AM. Performance of total testosterone measurement to predict free testosterone for the biochemical evaluation of male hypogonadism. J Urol. 2012 Apr;187(4):1369-73.

44. Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, de Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. Neth J Med. 2008 Mar;66(3):103-9.

Table 1. Comparison between hypogonadal TT <264 ng/dL x eugonadal.

	Hipogonadal TT<264ng/dL n = 22	**Eugonadal n = 8**	***p-value***
Age (years) – mean±SD	35.9 (9.7)	34.9 (5.8)	*0.781*
Comorbidades – n (%)			
DLP	9 (40.9)	1 (12.5)	*0.210*
SAH	6 (27.3)	3 (37.5)	*0.666*
DM2	5 (22.7)	0 (0)	*0.287*
CVD	1 (4.5)	0 (0)	*1.000*
Habits – n (%)			
FA	8 (36.4)	4 (50)	*0.678*
Alcohol consumption	12 (54.5)	5 (62.6)	*1.000*
Smoking	1 (4.5)	1 (12.5)	*0.469*
Laboratory – mean ±SD			
LH (mUI/mL)	4.2±2.7	4.9±0.7	*0.057*
FSH (mUI/mL)	5.3±5.9	5.1±2.7	*0.606*
SHBG (nmol/L)	16.5±7.4	20.6±11.7	*0.020**
TT (ng/dL)	198.9±68.7	357.0±59.5	*< 0.001**
FT (ng/dL)	3.0±0.8	6.9±1.7	*< 0.001****
E_2 (pg/mL)	28.3±10.6	35.3±8.6	*0.268*
Body composition – mean ±SD			
Weight (kg)	129.3±15.7	129.7±8.3	*0.944*
BMI (km/m^2)	42.6±4.8	41.7±4.6	*0.666*
EEW (kg)	53.0±14.6	51.6±11.2	*0.810*
WC (cm)	132.8±7.7	127.0±5.9	*0.199*
BFP (%)	44.3±11.8	43.4±4.8	*0.612*
FM (kg)	57.3±11.8	55.8±9.4	*0.748*
ADAMq			
Positive (%)	20 (90.9)	8 (100)	*1.000*
Mean ±SD	4.7±1.5	5.5±0.9	*0.152*
"Yes" for questions 1 and/or 7 (%)	18 (90)	5 (62)	*0.123*

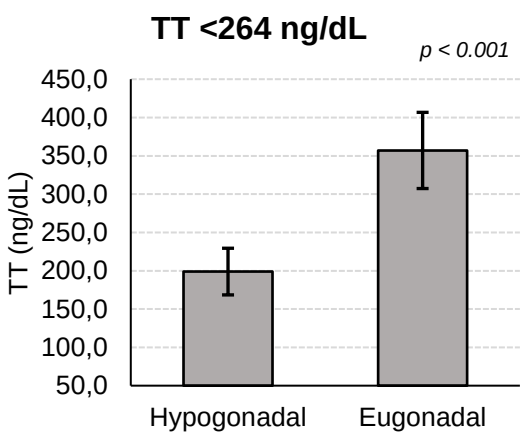
DLP: dyslipidemia; SAH: systemic arterial hypertension; DM2: type 2 diabetes mellitus; CVD: cardiovascular disease; PA: physical activity; LH: luteinizing hormone; FSH: follicle stimulating hormone; SHBG: sex hormone-binding globulin; TT: total testosterone; FT: free testosterone; E2: estradiol; BMI: body mass index; EEW: estimated excess weight; WC: abdominal circumference; BFP: body fat percentage; FM: fat mass; ADAMq: ADAM questionnaire.

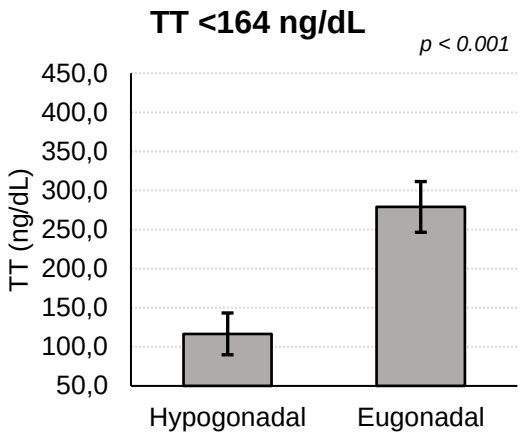
Table 2. Comparison between TT hypogonadal<164 ng/dL x eugonadadal.

	Hipogonadal TT<164 ng/dL n = 7	**Eugonadal n = 23**	***p-value***
Age (years) – mean±SD	32.0±10.4	36.7±8.2	*0.271*
Comorbidades – n (%)			
DLP	2 (28.6)	8 (34.8)	*1.000*
SAH	0 (0)	9 (39.1)	*0.071*
DM2	1 (14.3)	4 (17.4)	*1.000*
CVD	0 (0)	1 (4.3)	*1.000*
Habits – n (%)			
FA	2 (28.6)	10 (43.5)	*0.669*
Alcohol consumption	3 (42.9)	14 (60.9)	*0.666*
Smoking	1 (14.3)	1 (4.3)	*0.418*
Laboratory – mean ±SD			
LH (mUI/mL)	6.1±3.9	3.9±1.5	*0.193*
FSH (mUI/mL)	7.8±9.8	4.5±2.7	*0.462*
SHBG (nmol/L)	15.6±7.8	20.1±9.9	*0.230*
TT (ng/dL)	116.6±28.9	279.0±75.0	*< 0.001**
FT (ng/dL)	3.2±1.0	7.1±1.7	*< 0.001**
E_2 (pg/mL)	44.8±16.1	27.9±7.6	*0.370*
Body composition – mean ±SD			
Weight (kg)	139.0±13.1	126.5±13.1	*0.036**
BMI (km/m^2)	46.1±4.6	41.2±4.2	*0.014**
EEW (kg)	63.4±13.3	49.3±12.1	*0.013**
WC (cm)	131.8±6.2	131.0±8.5	*0.855*
BFP (%)	48.0±5.0	42.8±4.1	*0.010**
FM (kg)	66.3±9.9	53.9±9.9	*0.007**
ADAMq			
Positive (%)	7 (100)	21 (91.3)	*1.000*
Mean ±SD	4.7±1.0	5.0±1.5	*0.690*
"Yes" for questions 1 and/or 7 (%)	6 (85)	10 (47)	*0.184*

DLP: dyslipidemia; SAH: systemic arterial hypertension; DM2: type 2 diabetes mellitus; CVD: cardiovascular disease; PA: physical activity; LH: luteinizing hormone; FSH: follicle stimulating hormone; SHBG: sex hormone-binding globulin; TT: total testosterone; FT: free testosterone; E2: estradiol; BMI: body mass index; EEW: estimated excess weight; WC: abdominal circumference; BFP: body fat percentage; FM: fat mass; ADAMq: ADAM questionnaire.

Graphs 1 and 2: Comparison between TT levels: Hypogonadal TT <264 ng/dL x Eugonadal and Hypogonadal TT <164 ng/dL x Eugonadal.





5. CONCLUSÕES

Este estudo é proveniente do projeto de TCC de residência médica intitulado “Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e sua relação com a composição corporal em homens obesos submetidos à cirurgia bariátrica” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) (Parecer Nº 4.686.897).

Avaliados 30 pacientes do sexo masculino, com média de 35,6±8,8 anos, 129,4±14,0 kg e IMC 42,3±4,7 kg/m2, 37% apresentavam obesidade grau II e 63% obesidade grau III e média de CEP de 52,6±13,6 kg. Sessenta por cento apresentava comobidades: dislipidemia (33,3%), hipertensão arterial sistêmica (30%) e diabete melito tipo 2 (16,7%). Vinte e oito pacientes (93,3%) apresentaram sintomatologia relacionada ao hipogonadismo no questionário ADAMq. Destes, 82% responderam “sim” nas perguntas 1 e/ou 7 – diminuição da libido e ereções menos vigorosas. Em relação à avaliação da composição corporal, a média de PGC foi de 44,1±4,8% e de MG 56,6±11,1 kg. A média da CA foi de 131,3±7,6 cm.

Avaliados 30 pacientes do sexo masculino, com média de 35,6±8,8 anos, 129,4±14,0 kg e IMC 42,3±4,7 kg/m2, 37% apresentavam obesidade grau II e 63% obesidade grau III e média de CEP de 52,6±13,6 kg. Sessenta por cento apresentava comobidades: dislipidemia (33,3%), hipertensão arterial sistêmica (30%) e diabete melito tipo 2 (16,7%). Vinte e oito pacientes (93,3%) apresentaram sintomatologia relacionada ao hipogonadismo no questionário ADAMq. Destes, 82% responderam “sim” nas perguntas 1 e/ou 7 – diminuição da libido e ereções menos vigorosas. Em relação à avaliação da composição

corporal, a média de PGC foi de 44,1±4,8% e de MG 56,6±11,1 kg. A média da CA foi de 131,3±7,6 cm.

O hipogonadismo mostrou-se uma importante condição relacionada à obesidade masculina. Utilizando como ponto de corte TT abaixo do limite de normalidade do laboratório, a prevalência de hipogonadismo foi de 23%, tendo os hipogonádicos apresentado significativa piora nos parâmetros de composição corporal. A ausência de diferença significativa no ADAMq entre hipogonádicos e eugonádicos, sugere que os sintomas apresentados são mais influenciados pelo excesso de peso, do que pelo hipogonadismo.

20º SINE

7 a 9 de dezembro de 2021

SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE NEUROENDOCRINOLOGIA

100% ON LINE

SBEM Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho nº **PT.32** intitulado "**AVALIAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL E SUA RELAÇÃO COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL EM HOMENS OBESOS SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA.**" de autoria de **RICARDO MINUZZI, CAROLINA PETRY, JÚLIA FERNANDA PEREIRA LIMA** por apresentado como **Poster** no **20º Simpósio Internacional de Neuroendocrinologia**, realizado de 07 a 09 de dezembro de 2021.

Manoel Ricardo Alves Martins
Presidente do 20º SINE

Heraldo Mendes Garmes
Presidente Comissão Científica 20º SINE

5.1 PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e sua relação com a composição corporal em homens obesos submetidos a cirurgia bariátrica

Pesquisador: RICARDO KUNDE MINUZZI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08038919.4.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.233.597

Apresentação do Projeto:

Resumo:

Estudo de coorte prospectivo que visa avaliar as características clínicas, perfil laboratorial e hormonal, análise da composição corporal e resposta terapêutica no pré e pós operatório de homens obesos submetidos a cirurgia bariátrica, acompanhados no Centro de Tratamento da Obesidade(CTO), no Hospital Santa Rita da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar as características clínicas, perfil laboratorial e hormonal, análise da composição corporal e resposta terapêutica no pré e pós operatório de homens obesos submetidos a cirurgia bariátrica, acompanhados no Centro de Tratamento da Obesidade (CTO), no Hospital Santa Rita da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

Objetivo Secundário:

- Avaliar a prevalência de hipogonadismo hipogonadotrófico e correlacionar com dados clínicos e laboratoriais em homens obesos submetidos à cirurgia bariátrica.- Identificar fatores prognósticos clínicos e/ou laboratoriais relacionados à composição corporal em pacientes obesos do sexo

masculino no pré e pós operatório submetidos à cirurgia bariátrica.- Estabelecer um banco de dados clínicos desses pacientes para um seguimento
longitudinal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos inerentes à participação neste estudo consiste em sentir algum desconforto durante a coleta de exames laboratoriais, como também algum constrangimento ao responder o questionário

Benefícios:

Os benefícios esperados com o estudo é esclarecer dúvidas sobre as características clínicas, perfil laboratorial e hormonal e resposta terapêutica no pré e pós operatório de homens obesos com hipogonadismo hipogonadotrófico submetidos a cirurgia bariátrica, assim como realizar um ampla avaliação da composição corporal por métodos de alta tecnologia que ainda são pouco disponíveis em nosso meio.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa importante para conhecimento das características clínicas, perfil laboratorial e hormonal, análise da composição corporal e resposta terapêutica de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios estão de acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A reavaliação foi atendida, a pesquisa está de acordo com a resolução vigente 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1297681.pdf	28/03/2019 19:22:50		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	pendencias_projeto.pdf	28/03/2019 19:22:24	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Orçamento	orcamento_ajustado.pdf	28/03/2019 19:21:43	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ajustado_2.pdf	28/03/2019 19:21:10	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ajustado_1.pdf	28/03/2019 19:20:34	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_oficial.pdf	15/02/2019 14:37:35	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_TCR.doc	13/02/2019 15:10:37	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Outros	Prontuario.pdf	13/02/2019 15:09:19	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Outros	Inscricao_projeto.pdf	13/02/2019 15:08:39	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Outros	Onus.pdf	13/02/2019 15:07:37	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Outros	Confidencialidade.pdf	13/02/2019 15:06:51	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Chefia.pdf	13/02/2019 15:05:38	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cadastro_projeto.pdf	13/02/2019 15:05:02	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório /	material_biologico.pdf	13/02/2019 15:03:58	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito

Biobanco	material_biologico.pdf	13/02/2019 15:03:58	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	13/02/2019 15:03:46	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	13/02/2019 15:03:32	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	13/02/2019 13:53:41	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

PORTO ALEGRE, 29 de Março de 2019

Assinado por:
ELIZETE KEITEL
(Coordenador(a))

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e sua relação com a composição corporal em homens obesos submetidos a cirurgia bariátrica

Pesquisador: RICARDO KUNDE MINUZZI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 08038919.4.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.686.897

Apresentação do Projeto:

A avaliação anterior não se altera em razão da emenda.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo da emenda:

Solicitação de inclusão da pesquisadora, Profa. Dra. Julia Fernanda Semmelmann Pereira Lima e extensão do cronograma.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme justificativa apresentada a emenda trata-se de uma solicitação de inclusão de pesquisadora e extensão do cronograma para aumentar a amostra do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação das alterações efetuadas no estudo acima descrito, o presente Comitê não encontrou óbices quanto à implementação das mesmas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1521249_E1.pdf	29/04/2021 13:36:43		Aceito
Cronograma	Extensao_de_Cronograma.pdf	28/04/2021 19:27:58	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	carta_inclusoes.pdf	26/04/2021 21:32:21	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	pendencias_projeto.pdf	28/03/2019 19:22:24	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Orçamento	orcamento_ajustado.pdf	28/03/2019 19:21:43	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ajustado_2.pdf	28/03/2019 19:21:10	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ajustado_1.pdf	28/03/2019 19:20:34	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_oficial.pdf	15/02/2019 14:37:35	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_TCR.doc	13/02/2019 15:10:37	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Outros	Prontuario.pdf	13/02/2019 15:09:19	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Outros	Inscricao_projeto.pdf	13/02/2019 15:08:39	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Outros	Onus.pdf	13/02/2019 15:07:37	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Outros	Confidencialidade.pdf	13/02/2019 15:06:51	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Chefia.pdf	13/02/2019 15:05:38	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cadastro_projeto.pdf	13/02/2019 15:05:02	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Declaração de	material_biologico.pdf	13/02/2019	RICARDO KUNDE	Aceito

Continuação do Parecer: 4.686.897

Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	material_biologico.pdf	15:03:58	MINUZZI	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	13/02/2019 15:03:46	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	13/02/2019 15:03:32	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	13/02/2019 13:53:41	RICARDO KUNDE MINUZZI	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

PORTO ALEGRE, 03 de Maio de 2021

Assinado por:
JOÃO CARLOS GOLDANI
(Coordenador(a))

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br