

AMANDA DANYELLE DE AMORIM CALDAS

**AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO GONADAL E
TRATAMENTO COM METFORMINA DO
HIPOGONADISMO MASCULINO ASSOCIADO À
SÍNDROME METABÓLICA.**

BRASÍLIA – DF

2008

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: METABOLOGIA
AMANDA DANYELLE DE AMORIM CALDAS

**AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO GONADAL E
TRATAMENTO COM METFORMINA DO
HIPOGONADISMO MASCULINO ASSOCIADO À
SÍNDROME METABÓLICA.**

Dissertação apresentada à banca examinadora da Universidade de Brasília como exigência parcial à obtenção do grau de mestre em ciências médicas.

Orientador: LUIZ AUGUSTO CASULARI ROXO DA MOTTA

Co – orientadora: ADRIANA LOFRANO PORTO

BRASÍLIA – DF

2008

CALDAS, Amanda Danyelle de Amorim

Avaliação da Disfunção Gonadal e Tratamento com Metformina do Hipogonadismo Masculino associado à Síndrome Metabólica/ Amanda Danyelle de Amorim Caldas. - Brasília, UnB, Faculdade de Medicina, 2008. xi, 77p., il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Brasília. Faculdade de Medicina. Programa de Pós - graduação em Ciências Médicas.

Título em inglês: Evaluation of Gonadal Dysfunction and Treatment with Metformin of Male Hypogonadism with Metabolic Syndrome.

1. Síndrome Metabólica/ Resistência Insulínica. 2. Eixo gonadotrófico/ Hipogonadismo. 3. Metformina. 4. Testosterona/ Homem. 5. Endocrinologia - Tese.

A Deus, causa primária de todas as coisas e à esperança que veio dele, que em meio a um instante de desespero, me fez crer em um longo e novo caminho que me trouxe até aqui.

Aos meus pais, que sempre presentes me ensinaram o valor do amor, em especial à minha mãe que nunca deixou de me telefonar, mesmo quando eu insistia em continuar estudando.

Aos meus irmãos, que me ensinaram a compartilhar (...)

Aos meus filhos do coração, Lucas e Luana.

Ao meu tio Eliezio (*in memoriam*), que na ausência, fez - se presente todos os dias.

Ao Radam, meu amor, que mudou a minha vida e me fez perceber que o essencial é invisível aos olhos e cabe no espaço de um abraço, que segurou firme em minha mão e nunca mais soltou!

À Dra Adriana Lofrano, idealizadora desse projeto, pela sensibilidade em todo o processo de construção.

Ao Dr Luiz Augusto Casulari, meu orientador, que extrapolando os meios acadêmicos me mostrou que a riqueza não está apenas no objeto da pesquisa mas nos olhos do pesquisador, que é preciso persistir, mesmo que tenhamos que refazer o caminho várias vezes até alcançar a satisfação.

(...) A redenção espiritual é a conquista decorrente do esforço de cada um.

É por esse motivo que a porta é estreita: a passagem que oferece é individual.

O testemunho é individual!

Redimir a humanidade é com Jesus,

Redimir – nos é conosco (...)

(Inácio Ferreira)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO LITERÁRIA	12
1.1 Síndrome Metabólica	12
1.2 Hipogonadismo masculino associado à síndrome metabólica	15
1.3 Hipogonadismo masculino e suas conseqüências	20
1.4 Tratamento do hipogonadismo associado à síndrome metabólica	21
1.4.1 Redução do peso	22
1.4.2 – Reposição de testosterona	23
1.4.3 – Uso de sensibilizador de insulina	26
1.4.4 – Tratamento do hiperestrogenismo	28
2. OBJETIVOS	32
3. MÉTODOS	33
4. RESULTADOS	38
5. DISCUSSÃO	51
6. CONCLUSÕES	60
7. REFERÊNCIAS	61
8. ANEXOS	71

LISTA DE ABREVIATURAS

17 – alfa – hidroxilase (CYP 17)
Alanina aminotransferase (ALT)
Altura / estatura (E)
Aspartato aminotransferase (AST)
Circunferência da cintura (C)
Circunferência do quadril (Q)
Diabetes mellitus (DM)
Fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF – 1)
Fator de necrose tumoral alfa (TNF - α)
Gama glutamil transferase (GGT)
Glicemia de jejum alterada (GJA)
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
Hormônio de crescimento (GH)
Hormônio folículo – estimulante (FSH)
Hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG)
Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)
Hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)
Hormônio luteinizante (LH)
Hormônio tireoestimulante (TSH)
Índice de massa corporal (IMC)
Interleucina – 1 beta (IL – 1 beta)
Interleucina – 6 (IL – 6)
International Diabetes Federation (IDF)
Levotiroxina (T4)
Lipoproteína (a) (Lp a)
Lipoproteína de alta densidade (HDL)
Lipoproteína de baixa densidade (LDL)
Organização Mundial de Saúde (OMS)
Peptídeo semelhante ao glucagon – 1/*glucagon – like peptide - 1* (GLP – 1)
Peso (P)
Pressão arterial (PA).

Proteína C reativa (PCR)

Proteína de ligação de GH (GHBP)

Proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP)

Proteína de ligação dos hormônios sexuais (SHBG)

Proteína regulatória da esteroidogênese aguda (Star)

Proteína transportadora de glicose (GLUT)

Receptores nucleares PPAR – γ (sigla do inglês *peroxisome proliferator activated receptor*)

sigla do inglês Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance (HOMA-IR)

Síndrome de ovários policísticos (SOP)

Síndrome metabólica (SM)

Sulfato de dehidoepiandrostenediona (SDHEA)

Triiodotironina (T3)

Triiodotironina reverso (RT3)

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) situa-se entre os transtornos metabólicos mais comuns da atualidade. No eixo gonadotrófico, pode associar - se a estado de hipogonadismo masculino. Neste trabalho, avaliou - se a frequência de hipogonadismo em homens portadores de síndrome metabólica e sua relação com a insulina, posteriormente, avaliou - se o efeito do tratamento com um sensibilizador de insulina (metformina) sobre a função gonadal. A primeira parte do estudo foi analítica, retrospectiva e transversal cujos sujeitos foram estratificados em dois grupos segundo as concentrações de testosterona total: grupo 1: ≥ 300 ng/dl (função gonadal normal) e grupo 2: < 300 ng/dl (hipogonádicos). A segunda parte constituiu - se em estudo analítico, prospectivo, de intervenção, do tipo estudo de casos em homens portadores de síndrome metabólica. Dos 80 homens avaliados, trinta por cento apresentaram baixas concentrações de testosterona total (grupo 2). Esse grupo, quando comparado ao grupo 1, apresentou valores mais elevados de IMC, circunferência do quadril e da cintura, insulina, Homa-IR, Homa- β e triglicérides, mas valores menores de SHBG e testosterona livre. Observou-se correlação inversa da insulina com a testosterona total e SHBG e do Homa-IR com a testosterona total. O tratamento com a metformina foi efetivo em aumentar as concentrações de testosterona total e livre e reduzir as concentrações de insulina e Homa IR em ambos os grupos. Concluiu - se que a frequência de hipogonadismo masculino associado à síndrome metabólica é considerável e essa condição pode ser um marcador de pior perfil metabólico com acentuada resistência à insulina. Portanto, deve ser sempre investigada em portadores da síndrome metabólica. O uso da metformina no tratamento do hipogonadismo masculino é promissor e maiores estudos de intervenção são necessários para sua análise.

Palavras-chave: síndrome metabólica, resistência insulínica, eixo gonadotrófico, hipogonadismo, homem, testosterona, metformina, tratamento.

ABSTRACT

The Metabolic syndrome is among the most common metabolic disorders nowadays. In the gonadotrophic axis, it can be associated with the state of male hypogonadism. The objectives. were evaluate the incidence of hypogonadism in males with metabolic syndrome and its correlation with insulin, then evaluate the effect of the treatment with an insulin sensitizer (metformin) on the gonadal function. The first part of the study was analytical, retrospective and transversal. The selected patients were stratified into two groups according to levels of total testosterone: Group 1: ≥ 300 ng / dL (normal gonadal function) and group 2: <300 ng / dL (hypogonadic). The second part was an analytical, prospective and interventional study, of the kind study case in male patients with metabolic syndrome. Of the 80 males evaluated, 30% presented low concentration of total testosterone (group 2). This group, when compared to group 1, presented higher IMC values, waist and hip circumference, insulin, Homa-IR, Homa- β and triglycerides, presenting, however, lower SHBG and free testosterone values. Inverse correlations of the insulin with total testosterone and SHBG and of the Homa-IR with total testosterone were observed. The treatment with metformin was effective in increasing concentrations of total and free testosterone and in reducing the concentrations of insulin and HOMA IR in both groups. The incidence of male hypogonadism associated with the metabolic syndrome is sensible and can be a sign of worse metabolic profile with accentuated resistance to insulin. Therefore, it should always be investigated in patients with metabolic syndrome. The use of metformin in the treatment of male hypogonadism is promising and further intervention studies are needed for its analysis.

Keywords: Metabolic syndrome; insulin resistance; hypogonadism; men; testosterone; treatment.

1 – INTRODUÇÃO E REVISÃO LITERÁRIA

1.1 – Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM) é o transtorno metabólico mais comum da atualidade. Também conhecida como síndrome de resistência à insulina, é caracterizada por alterações do metabolismo dos carboidratos, obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, sendo a maior responsável por eventos cardiovasculares (MATOS et al., 2003).

As definições mais utilizadas para a síndrome metabólica são as propostas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pelo Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina, pelo *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP / ATP III) e pela Sociedade Americana de Endocrinologia. Em estudos retrospectivos, a definição da OMS é a mais utilizada como instrumento de pesquisa e a NCEP / ATP III como instrumento para a prática clínica (tabelas 1 e 2) (ECKEL et al., 2005; MAKHSIDA et al., 2005; PICON et al., 2006).

Tabela 1. Comparação entre as definições de síndrome metabólica

OMS, 1999	Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina	NCEP /ATP III, 2001
Diabetes ou intolerância à glicose ou resistência à insulina Dois ou mais critérios: 1. Obesidade: IMC >30 ou relação cintura / quadril >0,9 (homens), >0,85 (mulheres); 2. Dislipidemia: triglicerídeos ≥150 mg/dl ou HDL <35 mg/dl (homem), <39 mg/dl (mulher); 3. HAS > 140/90 mmHg; 4. Microalbuminúria > 20 µg/min	Resistência à insulina Dois ou mais critérios: 1. Obesidade central: circunferência abdominal ≥ 94 cm (homem) ou 80 cm ≥ (mulher); 2. Dislipidemia: triglicerídeos ≥150 mg/dl ou HDL <39 mg/dl 3. HAS > 140/90 mmHg e/ou uso de anti – hipertensivo 4. Glicose plasmática ≥ 110 mg/dl	Três ou mais critérios: 1. Obesidade central: circunferência abdominal ≥ 102 cm (homem) ou 88 cm ≥ (mulher); 2. Triglicerídeos ≥150 mg/dl 3. HDL <40 mg/dl (homem) <50 mg/dl (mulher) 4. HAS > 135/85 mmHg; 5. Glicose plasmática ≥ 110 mg/dl

OMS = Organização Mundial de Saúde, IMC = Índice de massa corporal, HAS = Hipertensão arterial sistêmica, HDL = Lipoproteína de alta densidade

Tabela 2. Critérios clínicos para o diagnóstico de síndrome metabólica da Sociedade Americana de Endocrinologia

Fatores de risco

1. Sobrepeso / obesidade: $IMC \geq 25$
 2. Triglicérides ≥ 150 mg/dl
 3. HDL – colesterol:
 - Homens < 40 mg/dl
 - Mulheres < 50 mg/dl
 4. Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg
 5. Glicemia de jejum > 110 mg/dl ou glicemia > 140 mg/dl no teste oral de tolerância à glicose
-

HDL = Lipoproteína de alta densidade

Outros fatores de risco seriam história familiar de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial ou doença arterial coronariana; síndrome de ovários policísticos; estilo de vida sedentário, idade avançada. (Diagnóstico depende do julgamento clínico associado aos fatores de risco).

Em 2005, a *International Diabetes Federation* (IDF) reformulou o sistema de classificação da NCEP/ATP III, apresentando critérios mais estritos para o diagnóstico de SM. Houve uma redução no ponto de corte para a cintura, que passou a ser > 94 cm nos homens e > 80 cm nas mulheres, e também no ponto de corte para a glicemia que passou a ser > 100 mg/dl (PIMENTA et al., 2007).

A incidência da síndrome metabólica varia de acordo com os critérios utilizados e a população estudada, sendo descritas taxas entre 12,4% e 28,5% em homens e de 10,7% e 40,5% em mulheres (ECKEL et al., 2005).

A presença da síndrome metabólica aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus e doença cardiovascular. Essa última associação aumenta a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a mortalidade cardiovascular em 2,5 vezes (ECKEL et al., 2005; KAPOOR et al., 2006).

A anormalidade central associada à síndrome metabólica parece ser a resistência dos tecidos periféricos à insulina, a qual pode ser definida como um estado de resposta biológica subnormal às concentrações circulantes de insulina (LIVINGSTONE e COLLISON, 2002; CARVALHEIRA e SAAD, 2006). As alterações metabólicas encontradas nessa síndrome interferem nos diferentes eixos neuroendócrinos controlados pelo hipotálamo e pela hipófise.

Não está claro, todavia, se as modificações são meramente adaptativas ou se possuem algum papel na gênese ou perpetuação da síndrome metabólica (MATOS et al., 2003; LORDELO et al., 2007).

O eixo corticotrófico encontra-se hiper-responsivo nos indivíduos obesos com resposta aumentada do cortisol ao estímulo com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Alternativamente, há maior depuração metabólica do cortisol proporcional à quantidade de gordura visceral com redução das concentrações plasmáticas e maior estímulo ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Existe, então, hipercortisolismo funcional, mas não bioquímico, que pode levar às características que se assemelham à síndrome de Cushing (MATOS et al., 2003; LORDELO et al., 2007).

Excluído: euníveis

Excluído: o

Há ainda ativação do sistema nervoso simpático que parece ser mediada por peptídeos secretados centralmente e, possivelmente, pelo eixo hipotálamo – hipofisário. Esse aumento de atividade pode não apenas ser responsável pela elevação da pressão arterial como também pelo aumento na mobilização de ácidos graxos livres (MATOS et al., 2003; LORDELO et al., 2007).

O eixo somatotrófico apresenta-se com concentrações reduzidas de hormônio de crescimento (GH) e baixa resposta do GH aos estímulos. Há evidências de que o aumento do IMC está relacionado com a diminuição da meia-vida, da produção, da frequência e na amplitude dos episódios secretórios de GH (MATOS et al., 2003; LORDELO et al., 2007). A explicação possível seria que a presença de hiperinsulinemia provocaria maior produção do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF – 1) e menor produção da proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-3) pelo fígado. O excesso de IGF – 1 livre resultaria em retro-alimentação negativa na hipófise para a secreção de GH. Não há, então, deficiência funcional de GH, visto que a concentração de IGF-1 é normal. Além disso, os efeitos da insulina parecem ser potenciados pelos ácidos graxos livres que, em excesso, são capazes de inibir a secreção de GH pela hipófise. A diminuição nas concentrações de GH na síndrome metabólica levaria ao aumento do número e da sensibilidade dos receptores de GH e, conseqüentemente, à elevação da proteína de ligação de GH (GHBP) como mecanismo compensatório do hiposomatotropismo (MATOS et al., 2003; LORDELO et al., 2007).

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: o

Excluído: níveis

O eixo tireotrófico nos obesos em estado neutro de balanço energético mantém concentrações normais de hormônio estimulador da tireóide (TSH), levotiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Todavia, no estado de jejum e de hiperalimentação ocorrem alterações adaptativas na tentativa de manutenção do peso. No primeiro há aumento de T3 reverso (RT3)

Excluído: níveis

com redução do T3, enquanto que no segundo há aumento de T3 com redução de RT3 (MATOS et al., 2003; LORDELO et al., 2007).

A síndrome metabólica altera o eixo gonadotrófico de diferentes maneiras em homens e mulheres. Em homens, ela está associada a estado de hipogonadismo, no entanto, o mecanismo fisiopatológico e a origem central ou periférica do distúrbio ainda são desconhecidos (MATOS et al., 2003; LORDELO et al., 2007).

1.2 - Hipogonadismo masculino associado à síndrome metabólica

O hipogonadismo masculino é caracterizado por ausência ou redução dos caracteres sexuais secundários masculinos ou concentrações inapropriadamente reduzidas de esteróides sexuais masculinos (testosterona) (VILAR et al., 2006b).

Excluído: níveis

Excluído: o

Pode ser classificado como de origem genética, congênita ou adquirida, ou ainda como distúrbios hipotalâmico – hipofisários (origem central), anomalias gonadais ou distúrbios de ação dos andrógenos (origem periférica) (VILAR et al., 2006b).

Segundo o protocolo da Sociedade de Endocrinologia Americana, o hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica que resulta da falência do testículo em produzir testosterona ou número normal de espermatozoides devido a alterações em diferentes níveis do eixo hipotálamo – hipófise – gonadal, gerando falência testicular primária ou secundária (BHASIN et al., 2006).

Em homens, a síndrome metabólica relaciona-se a um estado de hipogonadismo tanto pela diminuição das gonadotrofinas como por inibição testicular da produção de testosterona (LIMA et al., 2000a).

Os três esteróides mais importantes para a função reprodutora masculina são: testosterona, diidrotestosterona e estradiol. Na corrente sanguínea, são encontrados na forma livre ou ligados às proteínas séricas (GRENSPAN e GARDNER, 2006).

A globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) é uma glicoproteína sintetizada no fígado com baixa afinidade para estrógenos e alta afinidade para andrógenos, constitui-se a principal transportadora dos esteróides sexuais. Sua concentração plasmática sofre interferências de diversos fatores: suas concentrações diminuem na puberdade, hipotireoidismo, acromegalia, durante tratamento com andrógenos, glicocorticóides ou GH e aumentam com a idade, hipertireoidismo, cirrose, períodos curtos de jejum, gravidez, tratamento com estrógenos, fenitoína ou tamoxifeno. A síntese dessa proteína é inibida pela

Excluído: eu

Excluído: níveis

insulina, prolactina e IGF – 1, e estimulada pelo cortisol, levotiroxina, triiodotironina, estradiol e testosterona (HAUTANEN, 2000; GRENSPAN e GARDNER, 2006).

Foi observado que idade e índice de massa corporal (IMC) são importantes determinantes das concentrações de SHBG e que ingestão de dieta rica em fibras correlaciona-se positivamente, assim como dieta rica em proteínas correlaciona-se negativamente com essas concentrações (LONGCOPE et al., 2000).

As concentrações elevadas de insulina encontradas em homens com a síndrome metabólica acarretam efeito inibitório na síntese hepática da SHBG, ocasionando redução das concentrações plasmáticas dessas proteínas e, conseqüentemente, das concentrações circulantes de testosterona total (LIMA et al., 2000a). O efeito inibitório da insulina sobre a síntese de SHBG foi demonstrado in vitro, em células humanas de hepatoma e pode estar envolvido in vivo (LIMA et al., 2000a). A administração de diazóxido, que suprime a insulina, aumenta a concentração de SHBG e de hormônio luteinizante (LH) tanto em homens obesos quanto em indivíduos com peso normal, mas o aumento das concentrações de estrogênio ocorre somente em homens normais (PASQUALI et al., 1995). Também foi observada correlação negativa do SHBG com a insulina e triglicérides e positiva com o HDL - colesterol, além da concentração de insulina variar diretamente e a concentração de SHBG variar inversamente com o grau de obesidade (HAFFNER et al., 1989; HAUTANEM, 2000; LIMA et al., 2000b). Nestler (1993) sugeriu que a dosagem das concentrações de SHBG pode servir como um marcador específico para resistência insulínica.

No entanto, essa redução da SHBG explica apenas parcialmente a diminuição dos andrógenos. A redução da testosterona total está relacionada com a menor disponibilidade de SHBG, mas pacientes com síndrome metabólica podem apresentar concentrações normais de testosterona livre ou, ao contrário do esperado, redução da fração livre da testosterona. A própria redução da produção da testosterona provoca inibição da síntese de SHBG (BHASIN et al., 2006).

No entanto, sinais e sintomas de deficiência androgênica podem não surgir quando a testosterona livre encontrar-se dentro dos valores normais (LIMA et al., 2000a).

Há demonstrações de que as concentrações de testosterona livre estão diminuídas proporcionalmente à elevação do grau de obesidade, isto é, homens com obesidade moderada a grave são candidatos a apresentarem baixos valores séricos da fração livre da testosterona (ZUMOFF et al., 1990; LIMA et al., 2000b; ABATE et al., 2002). Porém, os mecanismos responsáveis pelo decréscimo da testosterona livre não estão totalmente esclarecidos,

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: e

Excluído: níveis

Excluído: O

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: o

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: e

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

permanecendo a dúvida se o principal mecanismo seria uma disfunção hipotálamo - hipofisária ou uma falha primária da função gonadal.

Vermeulen et al. (1993) avaliaram o LH sérico e sua pulsatilidade em homens obesos. Foi observada redução da concentração, da média dos pulsos e da amplitude do LH sérico, o que conduziu à hipótese de disfunção hipotálamo – hipofisária. Esses achados correlacionaram - se com a queda das concentrações de testosterona livre.

Excluído: o

Excluído: níveis

Perspectivas demonstraram que um dos mecanismos responsáveis pela disfunção hipotálamo – hipofisária é o excesso de beta – endorfinas em obesos que provocaria inibição da pulsatilidade de hormônio liberador de gonodotrofinas (GnRH) (LIMA et al., 2000a, 2000b).

Outra explicação origina-se na própria insulina, visto que essa promove o aumento da secreção de GnRH em culturas de células neuronais e o aumento da secreção de testosterona em células de Leydig. Paradoxalmente, a hiperinsulinemia no obeso não provoca tais elevações porque há diminuição da sensibilidade à ação da insulina no eixo hipotálamo – hipofisário em portadores da síndrome metabólica (PITTELOUD et al., 2005).

Além disso, importante mecanismo aventado para a disfunção hipotálamo - hipofisária são as concentrações elevadas de estrógenos presentes em homens obesos. O excesso de tecido adiposo relaciona - se à maior atividade enzimática da aromatase, que aumenta a conversão periférica de testosterona para estradiol e de androstenediona para estrona (LIMA et al., 2000b; MATOS et al., 2003; DE RONDE et al., 2003; COHEN et al., 2005; KAPOOR et al., 2005; LORDELO et al., 2007). Demonstrou-se que a aromatização está elevada 2 a 4 vezes o valor basal nesses indivíduos (KIRSCHNER et al., 1982).

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Estudos demonstraram que em homens existe a presença de dois sítios diferentes de atuação do estrógeno provocando retro - alimentação negativa tanto por diminuição hipotalâmica da pulsatilidade do GnRH como por diminuição da resposta hipofisária ao GnRH ocasionando alteração da pulsatilidade do LH. (HAYES et al., 2000, HAYES et al, 2001). Confirmaram ainda que a regulação da secreção do hormônio folículo – estimulante (FSH) em homens é feita predominantemente pela retro - alimentação negativa do estradiol. Foi também identificada a presença de receptores estrogênicos que são sintetizados e expressos no tecido adiposo humano, sugerindo que o estrógeno possui atuação direta nesse tecido (MIZUTANI et al., 1994).

Por outro lado, diversos trabalhos descreveram que os valores de estrógenos encontram – se muitas vezes sobrepostos em homens obesos e não – obesos, o que não implica que o termo hiperestrogenismo esteja incorreto. Provavelmente, isso se deve ao fato

de que com a inibição do LH pelo estrógeno, ocorre redução nas concentrações de testosterona e, conseqüentemente, um novo equilíbrio hormonal com redução das concentrações de estrógenos e de testosterona (LIMA et al., 2000a).

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: níveis

Assim, estudos apontam para a presença de um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico em homens portadores de síndrome metabólica. Inclusive, há demonstrações de que em obesos a resposta das células de Leydig ao estímulo com hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG) é normal, sugerindo que a redução nas concentrações de testosterona livre é proveniente exclusivamente de origem central (GLASS et al., 1977; AMATRUDA et al., 1982; VERMEULEN et al., 1993).

Excluído: o

Excluído: níveis

Todavia, em contradição com tais achados, diversas pesquisas demonstraram a influência da insulina e da leptina diretamente sobre os testículos.

Após a identificação de receptores de insulina nas células de Leydig de roedores e após evidências de que a esteroidogênese nas células de Leydig é também modulada por hormônios, citocinas e fatores de crescimento de produção local, foi observada correlação significativa entre sensibilidade à insulina e elevação da testosterona estimulada pela gonadotrofina coriônica (hCG) (PITTELOUD et al., 2005).

Porém, uma explicação complementar origina – se na leptina, um hormônio protéico produzido e secretado pelo tecido adiposo, que serve de marcador quantitativo desse tecido. A leptina, atuando primariamente no nível hipotalâmico na regulação da saciedade e no gasto de energia, é também um dos ativadores do eixo gonadotrófico durante a puberdade e está intimamente relacionada com os esteróides sexuais durante toda a vida. Na obesidade e na síndrome metabólica ocorre um estado de resistência à leptina, ocasionando hiperleptinemia compensatória (MAGNI et al., 2000; MYSTKOWISKI e SCHWARTZ, 2000).

O estudo que primeiro demonstrou a influência dos hormônios sexuais na concentração de leptina foi descrito por Jockenhovel et al. (1997). Eles estudaram 22 homens com hipogonadismo e hiperleptinemia e observaram que a reposição de testosterona por três meses normalizou a concentração de leptina, sugerindo que a produção desse hormônio pode ser influenciada diretamente pelos hormônios sexuais independente da redução de gordura corporal.

Paolisso et al. (1998) demonstraram, também, que as concentrações de estradiol e testosterona estão associadas com as de leptina, independente do IMC e da insulina plasmática e que existe uma correlação negativa entre a leptina e a testosterona.

Excluído: o

Excluído: níveis

No eixo reprodutivo, primeiro foram identificados receptores de leptina expressos em células de Leydig de roedores e, posteriormente, em culturas de células de Leydig de homens

obesos. Observou-se ainda que os receptores são funcionais e apresentam ação negativa na produção de testosterona e dihidrotestosterona basal e pós - estímulo com hCG / LH, demonstrando a ação direta da leptina sobre as células de Leydig (ISIDORI et al, 1999). Além disso, os autores compararam homens obesos e não obesos e demonstraram que a hiperleptinemia inibiu a produção de testosterona basal e pós - estímulo com hCG, além de elevar as concentrações de 17 - OH progesterona, o que indicou a presença de bloqueio na atividade da 17,20 - liase (ISIDORI et al.,1999).

Excluído: o

Excluído: níveis

Estudos demonstraram que a leptina também interfere na fertilidade. Descreveu - se que homens com hipogonadismo hipogonadotrófico ou hipergonadotrófico apresentam - se com concentrações significativamente elevadas de leptina em comparação àqueles com fertilidade normal (OZATA et al., 1998).

Excluído: níveis

Excluído: o

Posteriormente, Steinmam et al. (2001) estudaram a fertilidade de 87 homens e notaram que 50% dos pacientes azoospermicos apresentavam - se com concentrações de leptina elevadas, as quais, por sua vez, não se correlacionaram com as concentrações de gonadotrofinas sugerindo efeito direto da leptina na função testicular, especialmente na espermatogênese. Tais achados foram corroborados por Zorn et al. (2006) que observaram correlação negativa entre leptina e inibina B, independente das concentrações de FSH e LH, sugerindo que a leptina pode inibir diretamente a secreção da inibina B e a função das células de Sertoli. Além disso, observou - se que a concentração e a contagem dos espermatozoides estão associadas com IMC, ocorrendo alterações nesses dois parâmetros em homens com IMC abaixo (menor que 18) ou acima do normal (maior que 25) (JENSEN et al., 2004).

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: níveis

Excluído: oo

Excluído: o

Excluído: níveis

Em acréscimo a esses achados, descobriu - se que os espermatozoides humanos expressam e secretam insulina e leptina, que possivelmente modulam o metabolismo do esperma independentemente das concentrações circulantes de ambos os hormônios. Além disso, tais hormônios preservam a capacidade fértil desses espermatozoides, em detrimento de situações de restrição calórica e gasto energético (ANDÒ e AQUILA, 2005).

Excluído: o

Excluído: níveis

Portanto, a hiperleptinemia encontrada nos homens com síndrome metabólica age bloqueando a produção de testosterona induzida pelo LH e interfere na espermatogênese (PALIOSO et al., 1998; OZATA et al., 1998; ISIDORI et al., 1999; STEINMAN et al., 2001; JENSEN et al., 2004; ANDÒ e AQUILA, 2005; ZORN et al., 2006).

Por outro lado, Giagulli et al. (1994) observaram que não há alteração no metabolismo dos andrógenos nem na atividade da 5 α - redutase e que eventual declínio na concentração dessa enzima parece ser em decorrência da diminuição das concentrações do seu precursor (testosterona) em homens obesos.

Excluído: o

Excluído: níveis

Assim, em homens obesos, evidencia-se a diminuição das concentrações de SHBG, da testosterona total e livre, aumento das concentrações de estrógenos, atenuação da amplitude dos pulsos de LH, além de hiperinsulinemia e hiperleptinemia (Tabela 3).

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Tabela 3. Achados observados em homens com hipogonadismo e síndrome metabólica

Achados:

1. Aumento das concentrações de insulina
2. Aumento das concentrações de leptina
3. Redução das concentrações de SHBG
4. Bloqueio da 17,20 - liase
5. Redução das concentrações de testosterona total e livre
6. Aumento da atividade da enzima aromatase
7. Aumento das concentrações de estradiol
8. Redução da amplitude e frequência dos pulsos de LH

Excluído: o

Excluído: níveis

SHBG = proteína de ligação dos hormônios sexuais, LH = hormônio luteinizante

1.3 – Hipogonadismo masculino e suas conseqüências

A síndrome metabólica relacionada a alterações no eixo gonadotrófico tem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes (LIMA et al., 2000a; MATOS et al., 2003). Baixas concentrações de andrógenos são associados a vários componentes da síndrome metabólica, incluindo, doença arterial coronariana, dislipidemia, obesidade visceral, hipertensão e estado pró – trombótico (KAPOOR et al., 2005).

Excluído: o

Excluído: níveis

A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade atualmente no mundo. Os fatores de risco para o seu desenvolvimento estão incluídos dentre os componentes da síndrome metabólica (KAPOOR et al., 2005; ARNLOV et al., 2006).

O sexo masculino é fator de risco independente para doença cardiovascular, uma vez que o risco de infarto do miocárdio é seis vezes maior em homens se comparados com mulheres na pré – menopausa da mesma idade. Tal evidência fortalece a hipótese de que os esteróides sexuais estão envolvidos no processo de aterosclerose (ARNLOV et al., 2006).

Todavia, os dados sobre a correlação entre hormônios sexuais e risco cardiovascular são controversos (SEGAL et al., 1987; SMITH et al., 2001; PHILLIPS et al., 2006).

A expressão de receptores de andrógenos e estrógenos nas artérias coronárias sugere que esteróides sexuais podem influenciar no processo aterosclerótico em homens. Dados

demonstraram que baixas concentrações de testosterona promovem progressão da aterosclerose subclínica e elevação da doença cardiovascular (ARNLOV et al., 2006).

Em homens com doença cardiovascular foram observadas redução nas concentrações de testosterona com aumento da relação estradiol/testosterona, significativa elevação das taxas de colesterol total, LDL – colesterol, triglicerídeos, fibrinogênio e ativador do plasminogênio tecidual tipo I (ZGLICZYNSKI et al., 1996; GYLLENBORD et al., 2001; MAKHSIDA et al., 2005).

Excluído: o

Excluído: níveis

No entanto, em estudo prospectivo com 2084 homens sem doença cardiovascular prévia foi observado que a elevação das concentrações de estrógenos associou – se a baixo risco para eventos cardiovasculares em idosos. Porém, não foi observada a associação entre testosterona (SDHEA) e incidência de doença cardiovascular (ARNLOV et al., 2006).

Excluído: o

Excluído: níveis

Além disso, foi demonstrado que o hipogonadismo masculino per si pode tornar - se marcador precoce de síndrome metabólica e estar envolvido na patogênese da síndrome (LAAKSONEN et al., 2004; DING et al., 2006; KUPELIAN et al., 2006).

Laaksonem et al. (2004) realizaram estudo prospectivo com 702 homens sem a presença da SM e demonstraram que baixas concentrações de testosterona e de SHBG servem como preditores de desenvolvimento de síndrome metabólica e de diabetes mellitus (DM), além de preditor de risco cardiovascular.

Excluído: o

Excluído: níveis

Kalme et al. (2005), em estudo de coorte com 335 homens idosos, concluíram que baixa concentração de SHBG e de IGFBP – 1 são associadas com aumento da prevalência de intolerância a carboidratos e de síndrome metabólica. Baixa concentração de SHBG associou – se a aumento da mortalidade cardiovascular.

Tsai et al. (2000) relataram que a redução da testosterona prediz o aumento da gordura visceral em homens americanos com ascendência japonesa.

Além disso, o aumento da relação estradiol / testosterona também tem sido considerado fator de risco para diabetes mellitus, infarto do miocárdio e hipertensão arterial sistêmica (LAAKSONEN et al., 2004).

Embora a maioria dos estudos defina, as concentrações de SHBG, testosterona total e livre como preditores de risco cardiovascular e de desenvolvimento de diabetes e da síndrome metabólica, Abate et al. (2002) sugeriram que tais hormônios são apenas marcadores indiretos da obesidade e da resistência à insulina, os quais por sua vez seriam os reais fatores de risco.

Excluído: que

Excluído: o

Excluído: níveis

1.4 – Tratamento do hipogonadismo associado à síndrome metabólica

Diante da compreensão de alguns dos mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento do hipogonadismo na síndrome metabólica, medidas terapêuticas vêm sendo propostas para a resolução dessa afecção: a redução do peso corporal, a reposição de testosterona, o uso de sensibilizadores de insulina e o tratamento do hiperestrogenismo.

1.4.1 – Redução do peso

Lima et al. (2000b) estudaram o efeito da perda de peso após seis meses de dieta hipocalórica e uso de dexfenfluramina em homens obesos e notaram que houve um aumento significativo das concentrações de LH, testosterona total e livre concomitante à queda da concentração de insulina. Além disso, observaram que o aumento das concentrações de testosterona foi menor no grupo de homens com IMC maior que 35 se comparados com aqueles portadores de obesidade leve (IMC menor que 35). Tal fato poderia ser explicado pela concentração sérica mais baixa e menor amplitude dos pulsos de LH observados principalmente em homens com obesidade severa.

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Niskanen et al. (2004) avaliaram o efeito da perda de peso rápida e a sua manutenção em 58 homens com a síndrome metabólica. Concluíram que a perda rápida de peso em nove semanas propicia elevação das concentrações de SHBG e de testosterona total e livre. Verificaram, também, que a manutenção da perda de peso por 12 meses mantiveram as concentrações elevadas de testosterona livre e ocasionou redução discreta das concentrações de SHBG.

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Strain et al. (1994) mostraram que, durante a perda de peso, as concentrações séricas de SHBG aumentaram em média 0,43 nmol/l para cada unidade de diminuição do IMC.

Laaksonem et al. (2004) observaram que após a perda de peso e sua manutenção por 12 meses, a prevalência de hipogonadismo diminuiu de 48% para 32% e de 21 para 16%, quando se consideraram homens com reduzida concentração de testosterona total e livre, respectivamente.

O mecanismo exato pelo qual a perda de peso melhora o estado de hipogonadismo ainda é controverso. Alguns pesquisadores aventaram a hipótese de que dois fatores fossem determinantes: a melhora da sensibilidade à insulina e a redução da quantidade de tecido adiposo, reduzindo assim a atividade da aromatase, as concentrações de estrogênio e a retro - alimentação negativa exercida pelo estrógeno, sobre o eixo hipotalâmico – hipofisário (STRAIN et al., 1994; LIMA et al., 2000a).

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: cos

Excluído: e

Tais achados enfatizam a importância da perda de peso na melhora da descompensação metabólica existente em obesos, além da necessidade das mudanças de estilo de vida como primeira linha de tratamento para hipogonadismo e síndrome metabólica.

1.4.2 – Reposição de testosterona

De acordo com protocolo para reposição de testosterona nas síndromes de deficiência androgênica (2006), o diagnóstico e o tratamento da deficiência androgênica somente devem ser feitos em homens com consistentes sinais e sintomas de hipoandrogenismo associados às baixas concentrações de testosterona (Tabela 4) (BHASIN et al., 2006).

Excluído: a

Excluído: o

Excluído: níveis

Tabela 4. Sintomas e sinais sugestivos de deficiência androgênica em homens

Sintomas e sinais
• Desenvolvimento sexual incompleto, azoospermia
• Redução da libido
• Redução de ereções espontâneas
• Ginecomastia, desconforto mamário
• Redução da pilificação corporal
• Redução da densidade mineral óssea
• Redução da massa muscular
• Redução da energia, motivação
• Redução da concentração e memória
• Humor depressivo, distímia
• Distúrbios do sono
• Aumento da gordura corporal e do IMC
• Anemia leve (normocítica e normocrômica)

IMC = índice de massa corporal

(Adaptada de Bhasin *et al.* / Guidelines for Testosterone Therapy for Androgen Deficiency Syndromes)

Todavia, evidências sugeriram que o tratamento com testosterona do hipogonadismo associado à síndrome metabólica melhora não apenas seqüelas urológicas, como disfunção erétil, mas também outros componentes anormais dessa síndrome multifatorial (GRUENEWALD e MATSUMOTO, 2003; MAKHSIDA et al., 2005).

Existem diversas apresentações que podem ser utilizadas para a reposição hormonal: ésteres de testosterona (via intramuscular); adesivos de testosterona ou testosterona em gel (via transdérmica), adesivo bucal de testosterona e comprimidos de testosterona (via oral) (Tabela 5) (BHASIN et al., 2006).

Tabela 5. Alguns esquemas recomendados para a terapia de reposição com testosterona

Apresentação das formulações de testosterona:

- Enantato ou cipionato de testosterona: 75 – 100mg / semanal ou 150 – 200 mg / a cada duas semanas;
- Adesivos de testosterona: 1- 2 mg aplicados sobre a pele à noite em região do dorso, braço,coxa, longe das áreas de pressão;
- Testosterona em gel: 5 – 10g ao dia;
- Testosterona bucal, bioadesivo: 30mg aplicada duas vezes ao dia;
- Testosterona oral: 40 – 80mg duas a três vezes ao dia

(Adaptada de Bhasin *et al.* / Guidelines for Testosterone Therapy for Androgen Deficiency Syndromes)

A reposição de testosterona em homens provoca diversos efeitos sobre composição corporal, regulação de lipídeos, sistema cardiovascular, homeostase da glicose, função sexual e qualidade de vida (ARVER et al., 1997; HISLOP et al., 2001; LY et al., 2001; ZITZMANN et al., 2002; GRUENEWALD e MATSUMOTO, 2003; MAKHSIDA et al., 2005).

Foi demonstrado que a testosterona possui ação direta *in vitro* e *in vivo* como vasodilatador das artérias coronárias, além de propiciar a redução de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF - α), interleucina – 1 beta (IL – 1 beta) interleucina – 6 (IL – 6), proteína C reativa (PCR) (MAKHSIDA et al., 2005; BHASIN et al., 2006).

English et al. (2000), em estudo com 46 homens com angina estável, observaram que o uso de testosterona transdérmica por 12 semanas reduziu a isquemia miocárdica induzida pelo exercício. Posteriormente, Malkin et al. (2004) repetiram a experiência utilizando testosterona intramuscular em homens hipogonádicos e com doença arterial coronariana e obtiveram melhora da angina estável e redução das concentrações de colesterol e do TNF - α . Guler et al. (2006) observaram, após três semanas de tratamento com testosterona intramuscular, a supressão dos marcadores inflamatórios (IL – 6 e PCR) que predizem re - estenose de stent após angioplastia.

Excluído: o

Excluído: níveis

Em estudos com obesos, diabéticos e hipogonádicos tratados com testosterona foi observado redução das concentrações de pressão arterial, da glicemia de jejum e da hemoglobina glicosilada com aumento da sensibilidade insulínica. (MARIN,1995; LI et al., 2002; BOYANOV et al., 2003; MAKHSIDA et al., 2005).

Excluído: o

Excluído: níveis

A administração de testosterona exógena apresenta resultados inconsistentes quanto aos efeitos sobre o metabolismo dos lipídios, mas a correlação negativa entre testosterona e colesterol total foi diversas vezes evidenciada.

Zgliczyski et al. (1996) descreveram significativa redução das concentrações de colesterol total e LDL, com manutenção das concentrações de HDL em 22 homens hipogonádicos de diferentes causas que utilizaram ésteres de testosterona, via intramuscular durante um ano.

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Em meta – análise que envolveu 1083 homens de meia – idade e idosos, a reposição de testosterona promoveu aumento da massa magra com redução da gordura corporal, aumento da densidade mineral óssea na coluna lombar, mas não em colo de fêmur, consistentes reduções nos marcadores de reabsorção óssea e redução do colesterol total e HDL sem alterações na taxas de LDL – colesterol. No entanto, tal redução no HDL foi dependente do tipo e dose de testosterona utilizada: quanto maior a aromatização sofrida pela testosterona menor a redução nas concentrações de HDL, por isso os ésteres de testosterona promoveram menor alteração nas concentrações de HDL. Os dados demonstraram a importância do estradiol na manutenção das concentrações deste colesterol (ISIDORI et al., 2005).

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Assim, a reposição de testosterona em homens hipogonádicos aumenta massa muscular, reduz o peso, diminui a porcentagem de gordura e pode ocasionar efeito protetor contra aterosclerose prematura (ZGLICZYNSKI et al., 1996).

No entanto, a reposição de testosterona não consegue normalizar o desbalanço existente entre estrógeno/testosterona, visto que a sua reposição aumenta a produção de estrógenos, via aromatização (ZGLICZYNSKI et al., 1996; BOER et al., 2005).

Além disso, verificou - se que a reposição de andrógenos acarreta alguns efeitos colaterais e limitações. Os andrógenos orais são potencialmente hepatotóxicos; os ésteres injetáveis de testosterona resultam em picos supra - fisiológicos de testosterona, acompanhados de períodos posterior de hipogonadismo; a testosterona transdérmica frequentemente causa irritação na pele e leva ao declínio das concentrações de testosterona no período final do tratamento, por fim, a testosterona em gel também pode desencadear reações

Excluído: o

Excluído: níveis

dermatológicas e efeito de transferência cutânea do gel para as parceiras dos indivíduos em tratamento (LEDER et al., 2004; BHASIN et al., 2006) (Tabela 6).

Tabela 6. Potenciais efeitos adversos durante a reposição de testosterona

Efeitos Adversos:
<p>A. Efeitos adversos com evidência de associação com a administração de testosterona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritrocitose; • Acne e aumento da oleosidade da pele; • Detecção de câncer de próstata subclínico; • Crescimento de metástase de câncer de próstata; • Redução da produção de esperma e infertilidade;
<p>B. Efeitos adversos incomuns com evidência de associação com a administração de testosterona:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ginecomastia; • Crescimento de câncer de mama; • Indução ou piora da apnéia obstrutiva do sono; • Piora dos sintomas de hiperplasia prostática benigna;
<p>C. Efeitos adversos relacionados às formulações:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Via oral: <ul style="list-style-type: none"> ○ Efeitos hepáticos e no perfil lipídico; • Via intramuscular: <ul style="list-style-type: none"> ○ Flutuações de humor e da libido; ○ Dor no local da injeção; ○ Eritrocitose excessiva; • Via transdérmica (adesivos): <ul style="list-style-type: none"> ○ Reações cutâneas no sítio de aplicação; • Via transdérmica (gel): <ul style="list-style-type: none"> ○ Transferência da droga para mulheres durante contato; • Bioadesivo bucal: <ul style="list-style-type: none"> ○ Redução do paladar; ○ Irritação da gengiva.

(Adaptada de Bhasin et al. / Guidelines for Testosterone Therapy for Androgen Deficiency Syndromes)

Não há consenso quanto à indicação da reposição de testosterona para homens hipogonádicos com a síndrome metabólica (MAKHSIDA et al., 2005).

1.4.3 – Uso de sensibilizador de insulina

Há poucos estudos publicados a respeito do tratamento do hipogonadismo associado à síndrome metabólica utilizando - se de sensibilizadores de insulina.

As duas classes de drogas que se enquadram nesta categoria são as biguanidas, representadas pela metformina e as tiazolidinedionas, representadas pela troglitazona (retirada do mercado, devido à hepatotoxicidade), rosiglitazona e pioglitazona (VILAR et al., 2006; GRENSPAN e GARDNER, 2006).

A metformina age inibindo a neoglicogênese, melhora a sensibilidade à insulina e reduz o turnover de glicose no leito esplâncnico. Na célula aumenta a atividade da tirosinaquinase do receptor da insulina, estimulando a translocação do GLUT – 4 e a atividade do glicogênio – sintetase, e parece ter a capacidade de aumentar as concentrações de GLP – 1 (glucagon – like peptide - 1), o qual é um estimulador endógeno da secreção de insulina (VILAR et al., 2006b).

Excluído: o

Excluído: níveis

Ozata et al. (2001) avaliaram o efeito da combinação entre dieta hipocalórica e metformina na dose: 850mg (três vezes ao dia), por três meses, em 20 homens obesos com diabetes mellitos tipo 2 e 20 homens obesos sem diabetes. Os autores observaram a diminuição do IMC, circunferência da cintura e do quadril e da testosterona total em ambos os grupos. Porém, a diminuição da testosterona livre ocorreu apenas no grupo dos não diabéticos.

Posteriormente, Shegem et al. (2002) avaliaram o efeito, a curto prazo, da metformina sobre as concentrações de andrógenos de 12 homens normais. Observaram que houve redução das concentrações de testosterona total, livre e da 17 - OH progesterona com aumento significativo da SHBG. No entanto, em 2004 o mesmo grupo avaliou o efeito da metformina em 15 homens diabéticos por curto período de tempo e detectaram redução da glicemia e da hemoglobina glicosilada, aumento da 17 - OH progesterona, mas sem alterações nas concentrações de gonadotrofinas, testosterona total e livre, SHBG, SDHEA e insulina (SHEGEM et al., 2004).

Excluído: os níveis

Excluído: icêmicos

As tiazolidinedionas (glitazonas) atuam ligando – se aos receptores nucleares PPAR – γ (sigla do inglês peroxisome proliferator activated receptor) que são expressos, sobretudo no tecido adiposo, onde regulam genes envolvidos na diferenciação do adipócito, captação e armazenamento de ácidos graxos, além da captação de glicose, resultando, em última análise no aumento da lipogênese. Propiciam, ainda, aumento da utilização da glicose no músculo e tecido adiposo por aumento da expressão do GLUT – 4 (VILAR et al., 2006) e têm outros efeitos metabólicos, incluindo a interferência na produção e metabolismo de vários hormônios (FURSINN et al., 2002).

Em mulheres portadores de SM há evidências de que a hiperinsulinemia contribui para o hiperandrogenismo na síndrome de ovários policísticos (SOP) e que intervenções que

reduzem as concentrações de insulina, como perda de peso e medicações (metformina, glitazonas, diazóxido), são efetivas no tratamento da SOP, reduzindo as concentrações de andrógenos. No entanto, não está totalmente esclarecido se tal redução é devido à melhora da resistência insulínica ou por efeito direto das drogas na esteroidogênese (EHRMANN et al., 2005).

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: ogê

Excluído: icos

Arlt et al. (2001) observaram in vitro que glitazonas, mas não a metformina, interferem nas enzimas envolvidas na esteroidogênese, incluindo redução na atividade da 17 α – hidroxilase, 17-20 liase, aromatase e 3 β – hidroxisteróide – desidrogenase.

Furnsinn et al. (2002) estudaram a ação das glitazonas na esteroidogênese in vivo e observaram em ratos do sexo masculino que a administração de troglitazona e rosiglitazona provoca declínio das concentrações de 17 - OH progesterona e deidrotestosterona.

Excluído: o

Excluído: níveis

Vierhapper et al. (2003) demonstraram que o uso da rosiglitazona propiciou em 10 homens não - obesos a redução da síntese de testosterona, de diidrotestosterona e de cortisol.

Assim, o papel dos sensibilizadores de insulina no hipogonadismo masculino associado à síndrome metabólica ainda é pouco estudado e permanece controverso.

1.4.4 – Tratamento do hiperestrogenismo

Em virtude do complexo mecanismo fisiológico que envolve o aparecimento do hiperestrogenismo nos homens com SM, foram propostas abordagens terapêuticas variadas para a disfunção (ZUMOFF et al., 2003).

A administração de corticosteróides visando provocar a diminuição da secreção adrenocortical de androstenediona é uma das alternativas terapêuticas propostas, visto que a androstenediona é o principal precursor de estrógenos em homens, via aromatização. Zumoff et al. (1990) observaram que o uso de corticosteróides provocou redução da concentração plasmática de estrógenos e de FSH, embora a concentração de testosterona não tenha sofrido modificação.

Sabendo -se que concentrações elevadas de estrógeno são resultantes, também, do excesso de tecido adiposo, a perda de peso é outra possibilidade de tratamento. No entanto, Strain et al. (1994) observaram que, durante a perda de peso, ocorreu resolução do hipogonadismo hipogonadotrófico com elevação de LH e testosterona, mas as concentrações de estrógenos não sofreram modificações. Tal achado foi atribuído à contínua reposição de estrógenos pelos depósitos de gordura e ao aumento da responsividade hipofisária ao GnRH.

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: o

Excluído: níveis

Além disso, tendo em vista que a perda de peso resultou em normalização do eixo hipotálamo – hipofisário – gonadal sem alteração do estrógeno, é possível aventar que há uma causa adicional para a disfunção desse eixo.

Excluído: os níveis

Excluído:

Excluído: ogênicos

Outra abordagem de tratamento seria a inibição da conversão periférica de andrógenos em estrógenos. Estudos têm sido desenvolvidos utilizando inibidores da aromatase, com a finalidade de diminuir o retro - controle negativo do estradiol nos seus receptores hipotalâmicos e hipofisários, além de aumentar a pulsatilidade e secreção do GnRH e LH, aumentando, assim, os andrógenos. Dessa forma, os inibidores da aromatase constituem opção de tratamento para as diferentes formas de hipogonadismo masculino (ZUMOFF et al., 2003; BOER et al., 2005).

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: é

Excluído: ic

Os inibidores da aromatase são classificados como de 1^a, 2^a e 3^a geração e são divididos em duas classes: esteróides (tipo 1) e não esteróides (tipo 2) (PEREIRA et al., 2005).

Os do tipo 1, também designados como suicidas, são análogos da androstenediona que se ligam no sítio ativo da aromatase, mas de modo irreversível, comportando-se, portanto, como inativadores enzimáticos. Com efeito, a ligação da droga ao receptor resulta em hidroxilação que origina uma ligação covalente permanente, um exemplo do tipo 1 seria a testolactona. Os do tipo 2 são imidazóis ou triazóis, cuja atuação se dá por ligação, de modo reversível, à subunidade do citocromo P450 da enzima, por meio da ligação do átomo de ferro do grupo heme com o anel azólico dos inibidores da aromatase. A eficácia desses inibidores depende, portanto, das concentrações e afinidade da enzima e do inibidor. O letrozol e o anastrozol são exemplos de inibidores não esteróides, seletivos e reversíveis da aromatase (PEREIRA et al., 2005).

Os inibidores da aromatase são utilizados principalmente no tratamento de mulheres menopausadas e portadoras de câncer de mama avançado, mas também, em estudos selecionados sobre diversas causas de hipogonadismo masculino (RAMAN et al., 2002; HOLBROOK et al., 2003; PEREIRA et al., 2005).

Em geral, são bem tolerados, embora haja descrição de aparecimento de rubores, rarefação dos cabelos, náuseas, vômitos, diarreia, astenia, sensação de fraqueza, cefaléia, sonolência, dor e enrijecimento nas articulações; raramente (< 1% dos casos) anorexia, hipercolesterolemia e, muito raramente (< 0,1% dos casos), erupções cutâneas. Foi relatada elevação de gama-GT e de fosfatase alcalina (< 1% dos casos), mas não se estabeleceu uma relação causal para essas alterações (PEREIRA et al., 2005).

Holbrook et al. (2003) utilizaram o anastrozol em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático e ejaculação precoce. Após duas semanas do uso da droga, houve normalização da testosterona total e livre, do LH e do estradiol, sugerindo que o anastrozol pode ser uma alternativa eficaz para tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático.

Excluído: o

Excluído: s níveis de

Leder et al. (2004) e Dougherty et al. (2005) evidenciaram que o anastrozol foi efetivo em normalizar a testosterona e estradiol em homens idosos, não afetando o perfil lipídico, marcadores inflamatórios e moléculas de adesão de risco cardiovascular ou resistência insulínica.

Excluído: os

Excluído: níveis de

Zumoff et al., em 1988, foram os primeiros a descrever os efeitos dos inibidores da aromatase em quatro homens obesos. Recentemente, os pesquisadores repetiram a experiência com seis homens portadores de síndrome metabólica associada a hipogonadismo tratados por seis semanas utilizando - se testolactona 1 g/dia. Os autores observaram a correção do estado de hipogonadismo hipogonadotrófico com elevação significativa de LH e testosterona, redução significativa do estradiol e elevação do FSH, porém não significativa (ZUMOFF et al., 2003).

Excluído: dos níveis

Excluído: e

Boer et al. (2005) trataram um grupo de dez homens com obesidade mórbida, dos quais oito queixavam-se de diminuição da libido e quatro de disfunção erétil, com letrozol 2,5 mg três vezes por semana, durante seis semanas. Notaram normalização de testosterona em todos os pacientes, com redução do estradiol sem, no entanto provocar hipoestrogenismo, elevação da concentração de LH e concentrações inalteradas de SHBG. Os autores não relataram se houve mudança na reversão dos sintomas nesses pacientes.

Excluído: dos níveis

Excluído: s níveis de

A inibição da aromatase em homens envolve alguns riscos, tais como o desenvolvimento da osteoporose devido à deficiência estrogênica (PASQUALI et al., 2006). Taxel et al. (2001) analisaram o metabolismo ósseo de 15 homens idosos em uso de anastrozol por nove semanas e notaram que houve diminuição limitada de estrógenos, porém com queda significativa dos marcadores de formação óssea (fosfatase alcalina, osteocalcina, peptídeos pró- colágeno N- terminal) e elevação dos marcadores de reabsorção (telopeptídeos do colágeno tipo 1).

Excluído: dos níveis

Excluído: dos níveis

Raman et al. (2002) observaram 140 homens inférteis com baixa relação testosterona / estradiol que foram tratados com inibidores de aromatase (testolactona 100 – 200 mg / dia ou anastrozol 1 mg/ dia) e demonstraram elevação dessa relação e melhora dos parâmetros de fertilidade no sêmen, como a concentração, motilidade e morfologia dos espermatozóides. Consideraram idêntica a efetividade de ambas as drogas.

Assim, devido à correlação positiva entre homens portadores da síndrome metabólica, hipogonadismo, piora da resistência insulínica e maior risco cardiovascular, o estudo do eixo gonadotrófico em homens obesos poderá contribuir para compreensão da síndrome.

Além disso, estudos de intervenção são necessários para avaliar o potencial de agentes sensibilizadores de insulina, como a metformina, em melhorar o hipogonadismo em homens com síndrome metabólica.

2 - OBJETIVOS

GERAL:

Avaliar a função gonadal de homens com a síndrome metabólica;

Avaliar o efeito do tratamento com a metformina sobre a função gonadal de homens portadores da síndrome metabólica;

ESPECÍFICOS:

Determinar a frequência de hipogonadismo em homens com a síndrome metabólica;

Avaliar a relação do hipogonadismo masculino com a resistência à insulina.

3 - MÉTODOS

3.1 - Estrutura do estudo

A primeira parte do estudo foi analítica, retrospectiva, transversal, envolvendo pacientes do ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília com a síndrome metabólica, avaliados no período de janeiro de 2003 a março de 2007. A segunda parte constituiu-se em estudo analítico, prospectivo, de intervenção, do tipo estudo de casos em homens portadores de síndrome metabólica.

3.2 - Critérios de inclusão

Pacientes do sexo masculino portadores da síndrome metabólica cujo diagnóstico foi feito com base na presença de três ou mais dos seguintes critérios (13-15): cintura >94 cm; glicemia de jejum alterada (GJA) (glicemia venosa de jejum ≥ 100 mg/dl) ou intolerância à glicose oral (glicemia > 140 e < 200 mg/dl após 120 minutos da ingestão oral de 75 g de dextrosol) ou *diabetes mellitus* (DM) (duas glicemias de jejum ≥ 126 mg/dl; ou uma glicemia ao acaso > 200 mg / dl associada a sintomas de polidipsia, poliúria, polifagia ou perda ponderal; ou glicemia de 120 min após ingestão oral de 75g de dextrosol > 200 mg/ dl); triglicérides > 150 mg/dl; HDL-c < 40 mg/dl; pressão arterial $\geq 130 \times 85$ mmHg (ECKEL, et al., 2005; PICON et al., 2006 ; PIMENTA et al., 2007).

3.3 - Critérios de exclusão

Foram excluídos os homens:

- a) com idade menor que 18 anos e maior ou igual a 65 anos;
- b) sem a presença de pelo menos os três critérios diagnósticos da síndrome metabólica;
- c) portadores da síndrome metabólica, mas com concentrações de testosterona total e livre baixas, com FSH e LH elevados caracterizando andropausa ou insuficiência gonadal primária;

Excluído: níveis

Excluído: o
- d) portadores da síndrome metabólica, mas com concentrações de prolactina e/ou TSH alteradas;

Excluído: níveis

Excluído: o
- e) portadores de síndrome de Cushing, a qual foi excluída por meio da dosagem de cortisol plasmático após 1,0 mg de dexametasona (normal: supressão inferior a 1,8 $\mu\text{g/dl}$) (VILAR, et al., 2006a, VILAR, et al., 2008).

3.4 - Avaliação clínica

Foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: altura, peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (C), circunferência do quadril (Q), pressão arterial (PA).

A altura foi medida com o paciente em posição supina e descalço, em um estadiômetro montado em balança Filizola. O peso foi medido na mesma balança com a roupa normalmente utilizada pelos pacientes. O cálculo do índice de massa corporal (IMC) foi feito com a seguinte fórmula: peso (kg)/altura (m²).

A medida da circunferência da cintura foi realizada com fita métrica colocada à altura da cicatriz umbilical e à do quadril à altura dos trocânteres.

A pressão arterial foi aferida no braço esquerdo estendido na altura do precórdio, utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio.

3.5 - Avaliação laboratorial

Foi colhida amostra de sangue dos pacientes após jejum noturno de 12 horas, entre 7 e 9 horas da manhã. O sangue foi centrifugado à 3000 rpm, por 10 minutos, e o soro separado e guardado à -20°C até o momento do ensaio. No entanto, as dosagens de glicose e triglicérides foram realizadas imediatamente, para que não sofressem processo de degradação com o congelamento.

Os métodos de dosagens para cada um dos parâmetros avaliados e seus respectivos valores de referência são:

- a) glicemia de jejum, dosada pelo método oxidase-GOD/POD-automatizado, com taxas normais de 70-100 mg/dl;
- b) insulina de jejum, dosada por imunoensaio quimiluminométrico, com taxas normais de 2,5-14,8 µUI/ml;
- c) triglicérides, dosados por método com fosfato de magnésio, com taxas normais abaixo de 150 mg/dl;
- d) colesterol total, dosado por método com fosfato de magnésio, com taxas normais abaixo de 200 mg/dl;
- e) HDL-colesterol, dosado por método com fosfato de magnésio, com taxas normais acima de 40 mg/dl;
- f) hormônio folículo estimulante (FSH), dosado por quimioluminescência por micropartículas, com taxas normais de 4 a 13 mUI/ml;

- g) hormônio luteinizante (LH), dosado por quimioluminescência por micropartículas, com taxas normais de 1 a 18 mUI/ml;
- h) testosterona total e livre dosado por quimioluminescência, com taxas normais 300-1000 ng/dl e 8,7- 54,7 pg/ml, respectivamente;
- i) globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), dosado por quimioluminescência, com taxas normais de 13- 71 nmol/l;
- j) hormônio tireoestimulante (TSH), dosado por quimioluminescência por micropartículas, com taxas normais de 0,35-4,94 μ UI/ml
- k) prolactina, dosada por quimioluminescência por micropartículas, com taxas normais de 1,2-27,5 ng/ml
- l) Aspartato aminotransferase (AST), dosada pelo método enzimático, com taxa normal menor que 33 U/l;
- m) Alanina aminotransferase (ALT), dosada pelo método enzimático, com taxa normal menor que 32 U/l;
- n) gama - glutamil transferase (GGT), dosada pelo método IFCC, com taxa normal de 7-32 U/l;
- o) cortisol às 8 horas, dosado por eletroquimioluminescência, após supressão com 1,0 mg de dexametasona às 23 h do dia anterior (*overnight*), sendo considerado normal a supressão abaixo de 1,8 μ g/dl;
- p) apolipoproteína A, dosada no soro por nefelometria, com taxa normal de 110- 215 mg/dl;
- q) apolipoproteína B, dosada no soro por nefelometria, com taxa normal de 55- 125 mg/dl;
- r) lipoproteína (a), dosada no soro por nefelometria, com taxa normal <30 mg/dl.

Com as dosagens de insulina e glicose no soro foi calculado o índice de HOMA-IR (sigla do inglês Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance) pela seguinte fórmula (MATTHEWS et al.,1985):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicose (mmol/l)}] / 22,5$$

Esse índice define a concentração de resistência à insulina quando > 2,7 para a população brasileira (GELONEZE et al.,2006).

O índice de HOMA- β que define a função da célula beta, foi calculado pela fórmula (MATTHEWS et al.,1985): $\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{insulina } (\mu\text{U/ ml}) / (\text{glicemia (mmol/l)} - 3,5)$

Apresenta valores normais quando índice encontra – se entre 81-227.

Para a conversão das concentrações de glicose de mg/dl para mmol/l, multiplicou-se o valor fornecido (em mg/dl) pela constante 0,05551.

Excluído: o

Excluído: níveis

3.6 - Plano de trabalho

Foram selecionados 80 pacientes e avaliados sob o ponto de vista clínico e laboratorial os quais foram separados em dois grupos, segundo a concentração de testosterona total.

Grupo 1: pacientes com concentrações normais de testosterona total (≥ 300 ng/dl) , considerados com função gonadal preservada;

Grupo 2: pacientes com concentrações de testosterona total < 300 ng/dl, considerados hipogonádicos.

Posteriormente, 35 pacientes, pertencentes aos dois grupos, receberam orientação nutricional padrão com 2200 calorias (anexo 1), orientação para manutenção de atividade física moderada semanal (trinta minutos três vezes por semana) e foi administrado o sensibilizador de insulina, metformina 850 mg na dose de um comprimido após café da manhã e jantar, sendo comparados os parâmetros clínicos e laboratoriais dos dois grupos antes e após quatro meses do uso dessa medicação.

3.7 - Análise estatística

Para comparação entre os grupos foi utilizado o teste t de Student para os dados que apresentaram distribuição gaussiana: idade, peso, IMC, circunferências do quadril e da cintura. Utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney para os dados que não apresentaram distribuição gaussiana: glicemia, insulina, Homa-IR, Homa- β , colesterol, triglicérides, HDL-colesterol, lipoproteína a, apolipoproteína A, apolipoproteína B, ALT, AST, GGT, FSH, LH, SHBG, testosterona total e testosterona livre.

Foi ajustado um modelo de regressão linear múltipla para avaliar como a presença ou ausência de hipogonadismo, IMC, quadril, cintura, insulina, Homa - IR, Homa - β , FSH, LH e testosterona total podem influenciar o comportamento da SHBG, da testosterona total e livre.

Para avaliar a resposta ao tratamento com metformina nos grupos 1 e 2 foi utilizado um modelo de análise de medidas repetidas a dois fatores (grupo e tratamento) com interação entre grupo e tratamento. Para efeito de análise utilizou-se o seguinte modelo estatístico:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik} + \varepsilon_{ijk}, \text{ onde:}$$

y_{ijk} = variável resposta no tratamento k , sobre a j -ésimo paciente, do grupo i ;

$\mu + \alpha_i + \gamma_k + (\alpha\gamma)_{ik}$ = média da variável resposta no grupo i , no tratamento k , contendo os efeitos do grupo, tratamento e a interação entre tratamento e grupo;

ε_{ijk} = erro aleatório associado com o paciente j , do grupo i no tratamento k

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SAS versão 9.1.3. Os resultados são apresentados como média e desvio-padrão. Para efeito de análise utilizou-se uma concentração de significância de 5 %.

3.8 - Considerações éticas

O estudo obedeceu às recomendações estabelecidas para pesquisa em seres humanos da Declaração de Helsinki (2000) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB). Todos os pacientes participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2). Não houve qualquer tipo de conflito de interesses.

4 – RESULTADOS

4.1 – Frequência de hipogonadismo

Os 80 pacientes estudados tiveram média de idade de 41 ± 12 anos (extremos de 18 e 65 anos), peso de $101,3 \pm 20$ kg e IMC de $32,5 \text{ kg/m}^2 \pm 5,4$. Cinquenta e seis pacientes (70%) pertenciam ao grupo 1 (concentrações normais de testosterona total), vinte e quatro pacientes (30%) ao grupo 2 (concentrações de testosterona abaixo da normalidade).

Excluído: níveis

Excluído: níveis

4.2 – Avaliação clínica

A Tabela 7 apresenta os parâmetros clínicos dos 80 pacientes estudados, subdivididos em dois grupos conforme a concentração de testosterona. O grupo dos pacientes hipogonádicos (grupo 2) em comparação aos pacientes sem hipogonadismo (grupo 1) apresentou índices significativamente mais elevados de IMC ($p = 0,03$), circunferência do quadril ($p = 0,01$), circunferência da cintura ($p = 0,009$) e pressão arterial ($p = 0,005$), mas não em relação à idade ($p = 0,5$), à estatura ($p = 0,9$) e ao peso ($p = 0,09$).

Tabela 7. Características clínicas dos 80 pacientes avaliados, subdivididos em dois grupos de acordo com as concentrações de testosterona

Excluído: o

Excluído: níveis

	Grupo 1 (n =56)	Grupo 2 (n =24)	
Características Clínicas	Média±DP	Média±DP	p
Idade (anos)	40,4±13	42,4±9,2	0,5
Peso (kg)	98,3±16,2	108,2± 25,9	0,09
Estatura (cm)	175,4±6,1	175,5±7,9	0,9
IMC (kg/m^2)	31,9±4,9	34,7±6,0	0,03
Quadril (cm)	108,2±11,7	118,6±18,9	0,01
Cintura (cm)	107±12,1	117,5±16,8	0,009
PA (mmHg)	114X75±11,4X7,5	122X80,4±9,3X5,5	0,005

IMC = Índice de massa corporal, PA = pressão arterial

4.3 – Avaliação laboratorial

4.3.1 – Avaliação laboratorial relacionada à síndrome metabólica

A Tabela 8 mostra a avaliação laboratorial relacionada com a síndrome metabólica dos 80 pacientes estudados subdivididos em dois grupos de acordo com as concentrações de testosterona.

Excluído: o

Excluído: níveis

Não houve diferenças significativas nos índices de glicemia ($p = 0,1$), colesterol total ($p = 0,6$), HDL – colesterol ($p = 0,4$), lipoproteína (a) ($p = 0,3$), apolipoproteína A ($p = 0,7$), apolipoproteína B ($p = 0,3$), AST ($p = 0,2$), ALT ($p = 0,5$), GGT ($p = 0,1$) entre os grupos.

As concentrações de insulina basal ($p = 0,0001$), Homa IR ($p = 0,0003$), Homa beta ($p = 0,001$) e triglicerídeos ($p = 0,02$) foram significativamente mais elevadas no grupo dos pacientes hipogonádicos (grupo 2).

Excluído: O

Excluído: níveis

Excluído: o

Tabela 8. Avaliação laboratorial relacionada com a síndrome metabólica dos 80 pacientes avaliados, subdivididos em dois grupos de acordo com as concentrações de testosterona

Excluído: o

Excluído: níveis

	Grupo 1 (n = 56)	Grupo 2 (n = 24)	
Características laboratoriais	Média±DP	Média±DP	p
Glicemia (mg/dl)	100,7±30,6	99,5±16,1	0,1
Insulina (µUI/ml)	12±8,3	21,5±10	0,0001
HOMA IR	3,1±2,6	5,3±2,6	0,0003
HOMA BETA	145,6±110,3	230,9±114,6	0,001
Colesterol (mg/dl)	191,4±34,1	196,9±34,1	0,6
Triglicerídeos(mg/dl)	165,7±100,7	206,6±94,4	0,02
HDL -colesterol (mg/dl)	44,5±11,4	42,13±6,71	0,4
Lipoproteína A (mg/dl)	26,7±38	38,3±40,4	0,3
Apolipoproteína A (mg/dl)	145,1±41,7	139,8±21,5	0,7
Apolipoproteína B (mg/dl)	106,5±31,6	113,7±24,6	0,3
ALT (U/l)	29,5±11,1	32,6±12,1	0,5
AST (U/l)	46,6±26,3	52,6±31	0,2
GGT (U/l)	48,9±40,2	55,5±36	0,1

HDL = lipoproteína de baixa densidade, ALT = alanina aminotransferase, AST = aspartato aminotransferase, GGT = gama glutamil transferase

4.3.2 – Avaliação laboratorial relacionada com a função testicular

A Tabela 9 apresenta avaliação laboratorial relacionada com a função testicular dos 80 pacientes estudados.

Não houve diferenças significativas nas concentrações de FSH ($p = 0,3$), LH ($p = 0,1$) entre os grupos, que se mantiveram normais. Os pacientes hipogonádicos (grupo 2) apresentaram índices significativamente reduzidos de SHBG ($p = 0,0001$), testosterona total ($p = 0,0001$) e testosterona livre ($p = 0,0004$) em comparação ao grupo 1.

Tabela 9. Avaliação laboratorial relacionada com a função gonadal dos 80 pacientes avaliados, subdivididos em dois grupos de acordo com as concentrações de testosterona

Características laboratoriais	Grupo 1 (n =56)	Grupo 2 (n =24)	p
FSH (MUI/ml)	3,83±2,51	5,55±5,63	0,3
LH (MUI/ml)	2,91±1,64	3,67±2,22	0,1
Testosterona total (ng/dl)	455,76±131,95	227,75± 38,31	0,0001
Testosterona livre (pg/ml)	19,14±10,1	15,57±17,04	0,0004
SHBG (nmol/l)	18,67±10,08	7,93±4,25	0,0001

FSH = hormônio foliculo – estimulante , LH= hormônio luteinizante , SHBG = proteína de ligação dos hormônios sexuais

4.4 – Regressão linear múltipla

Do resultado do ajuste do modelo de regressão linear múltipla, obteve-se que a insulina teve efeito significativo e inverso sobre as concentrações de testosterona total ($p = 0,04$) e SHBG ($p = 0,03$), mas não sobre a testosterona livre ($p = 0,65$); o Homa-IR teve relação significativa e inversa com a testosterona total ($p = 0,02$), mas não com a testosterona livre ($p = 0,5$) e SHBG ($p = 0,06$); e o Homa- β não se correlacionou com nenhum deles: testosterona total ($p = 0,1$) e livre ($p = 0,8$) e SHBG ($p = 0,1$).

Conforme apresentado na Figura 1, as variáveis insulina e grupo estão relacionadas de maneira significativa ($p = 0,04$) (teste F = 29,1; $p < 0,0001$), com a testosterona total da seguinte forma: no grupo 1 para cada aumento de uma unidade nas concentrações de insulina as concentrações médias de testosterona total decrescem em 0,05 unidade; no grupo 2 para cada aumento de uma unidade nas concentrações de insulina as concentrações médias de testosterona total decrescem em 5,69 unidades. Além disso, foi observado que os pacientes do

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: ,

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

grupo 2 têm a taxa média de decréscimo da testosterona total superior em 5,64 à taxa média de decréscimo da testosterona total para os pacientes do grupo 1, com intervalo de 95 % de confiança, variando de -11,26 a -0,02.

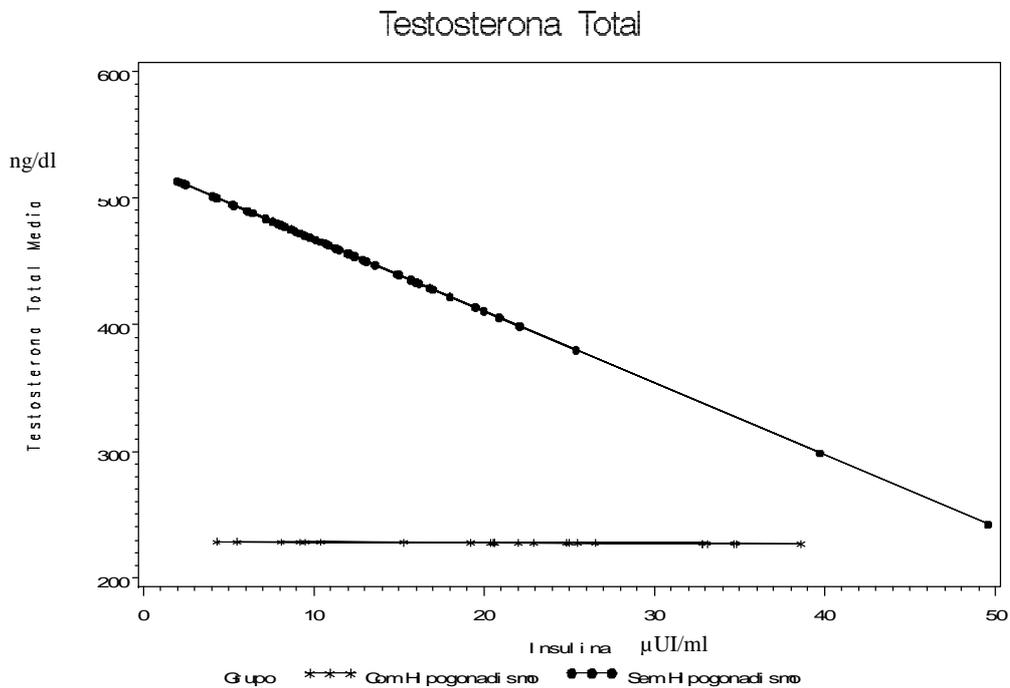


Figura 1. Representação da análise multivariada na qual observa-se que as variáveis insulina e grupos estão relacionadas de maneira inversa e significativa ($p = 0,04$) com a testosterona total em ambos os grupos de pacientes.

Conforme apresentado na Figura 2 as variáveis Homa - IR e grupo estão relacionadas de maneira inversa e significativa ($p = 0,02$) (teste $F = 38,9$; $p < 0,0001$) com a testosterona total da seguinte forma: nos grupos 1 e 2 para cada aumento de uma unidade nas concentrações de Homa - IR as concentrações médias de testosterona total decrescem em 10,82 unidades. Além disso, observou-se que pacientes sem hipogonadismo apresentaram concentrações médias de testosterona total maiores em 204,61 ng/dl do que os pacientes com hipogonadismo, com intervalo de 95 % de confiança variando de 147,58 a 261,6 ng/dl.

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

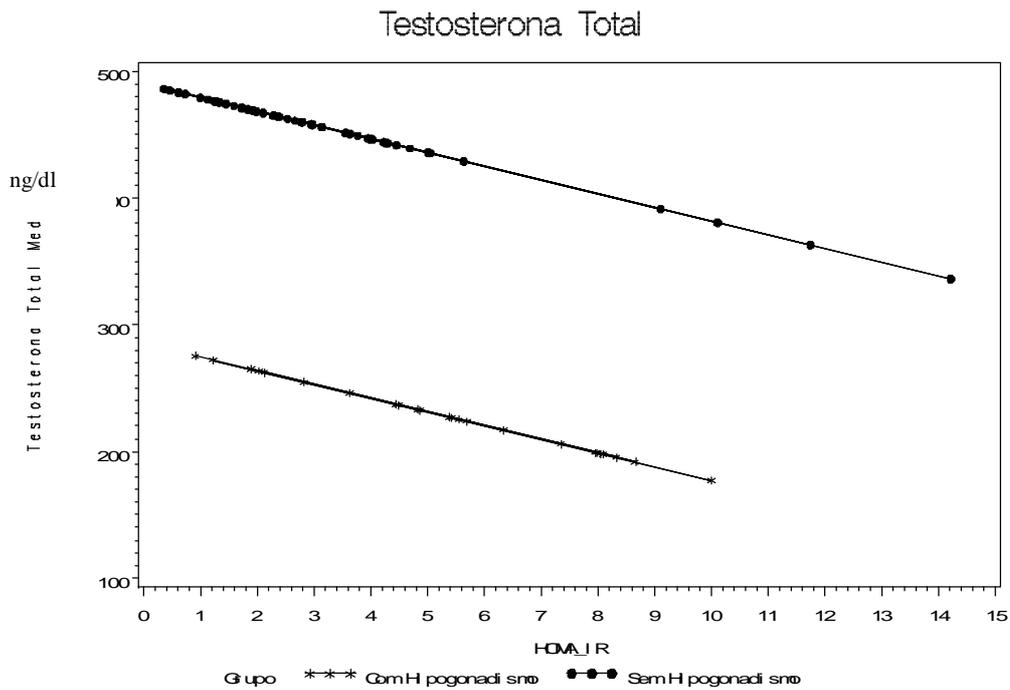


Figura 2. Representação da análise multivariada na qual observa-se que as variáveis Homa - IR e grupo estão relacionadas de maneira inversa e significativa ($p = 0,02$) com a testosterona total em ambos os grupos de pacientes.

Conforme apresentado na Figura 3 a representação da regressão linear múltipla da SHBG, observou-se que a SHBG correlaciona-se inversa e significativamente com a insulina ($p = 0,03$) e com o grupo ($p = 0,01$) (teste $F = 15,1$; $p < 0,01$), da seguinte forma: para cada aumento de uma unidade nas concentrações de insulina as concentrações médias de SHBG decrescem em 0,25 unidade, para os dois grupos; o grupo 1, sem hipogonadismo, apresenta concentrações médias de SHBG maiores em 8,2 unidades que o grupo com hipogonadismo, com intervalo de 95 % de confiança variando de 3,46 a 13,05.

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

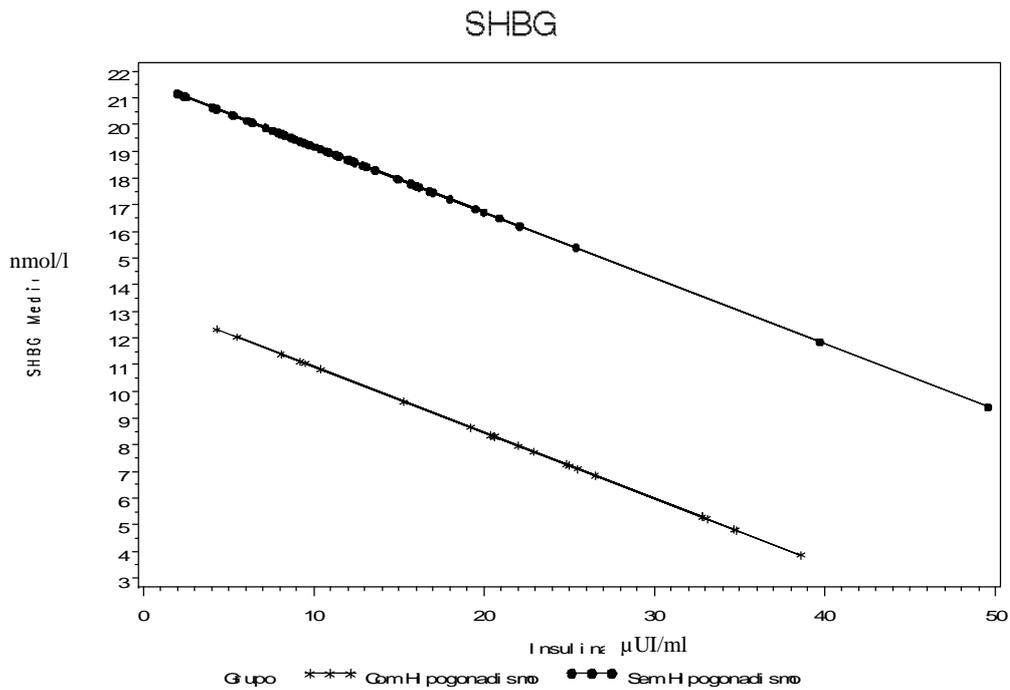


Figura 3. Análise de regressão linear múltipla da SHBG em relação à insulina e aos grupos com e sem hipogonadismo, na qual observa-se que SHBG relaciona-se de maneira inversa e significativa com as concentrações de insulina ($p = 0,03$) em ambos os grupos.

Excluído: o

Excluído: níveis

4.5 – Avaliação da resposta ao tratamento com a metformina

A Tabela 10 apresenta as características clínicas e laboratoriais dos grupos 1 e 2, antes e após tratamento com metformina.

Dos 80 pacientes avaliados, 35 pacientes foram submetidos ao tratamento com uso de metformina 850 mg, duas vezes ao dia, por quatro meses. Desses, 21 eram participantes do grupo 1, 14 pacientes do grupo 2.

Tabela 10. Características clínicas e laboratoriais dos grupos 1 e 2, antes e após tratamento com metformina

Características	Grupo 1 (n = 21)		Grupo 2 (n = 14)	
	Antes	Depois	Antes	Depois
Peso (kg)	98,4 ±16,4	96,1 ±17,4	108,5 ±29,5	104,7 ±26,8
IMC (kg/m ²)	31,9 ±4,7	31,1 ±4,6	34,7 ±6,4	33,6 ±6,1
Quadril (cm)	110,9 ±8,1	108,1±9	114,7±14,8	112,5 ±19,6
Cintura (cm)	107 ±12,1	103,7 ±12,7	116,5 ±20,4	114,7 ±21,1
Glicemia (mg/dl)	95 ±8,4	92,7 ±11,5	96,4 ±10,6	93,4 ±8
Insulina (µUI/ml)	11,5 ±6,3	10,8±6	22,8 ±10,1	15,2 ±8,4
HOMA IR	2,8 ±2,2	2,5 ±1,4	5,6 ±2,7	3,4 ±1,8
Homa β	139,9 ± 81,5	141,4 ±77,3	250,4 ±106,2	199,7 ±155
Colesterol total (mg/dl)	185 ±37	175,8 ±28,9	192,6 ±41,3	201 ±37,1
Triglicerídeos (mg/dl)	170,1 ±91,5	164,1 ±64,5	179,4 ±90	162,9 ±85
Colesterol - HDL (mg/dl)	42,6 ±8,4	45,1 ±8,9	42,4 ±8,2	43,4 ±5
Apolipoproteína A (mg/dl)	141,8 ±27,6	146,2 ±23,7	141,3 ±25,8	135,3 ±20,8
Apolipoproteína B (mg/dl)	112,9 ±36,1	103,4 ±29,2	108,4 ±27,2	115,6 ±34,1
FSH (mUi/ml)	3,7 ±2,8	3,8 ±2,1	6,1 ±6,6	7,4 ±7
LH (mUi/ml)	2,8 ±1,7	3,3 ±1,2	3,8 ±2,4	4,4 ±2,3
Testosterona Total (ng/dl)	408,8 ±95,7	452,8 ±129,6	243,3 ±66,9	345,8 ±109,7
Testosterona livre (pg/ml)	17,9 ±7,9	22,5 ±14,7	10,6 ±5,2	26,1 ±18,3
SHBG (nmol/l)	15,8 ±7,8	15,9 ±7,5	10,7 ±8,6	11,6 ±11,1
AST (U/L)	31,1 ±13,1	33,1 ±12,4	33,5 ±12	30,4 ±9,7
ALT (U/L)	43,4 ±19,6	52,1 ±35,1	54,5 ±33,5	44,7 ±19,4

IMC = Índice de massa corporal, HDL = lipoproteína de baixa densidade, FSH = hormônio foliculo – estimulante , LH= hormônio luteinizante , SHBG = proteína de ligação dos hormônios sexuais, ALT = alanina aminotransferase, AST = aspartato aminotransferase

Verificou-se que o efeito da presença ou a ausência de hipogonadismo (efeito dos grupos 1 ou 2), o efeito do tratamento com metformina e o efeito da interação entre grupo e tratamento não exercem, respectivamente, influência significativa sobre os valores do colesterol total (p = 0,1; p = 0,9; p = 0,08), triglicerídeos (p = 0,3; p = 0,4; p = 0,9), HDL – colesterol (p = 0,3; p = 0,4; p = 0,7), glicemia (p= 0,8; p = 0,7; p = 0,2), apolipoproteína A (p = 0,4; p = 0,9; p = 0,1), apolipoproteína B (p = 0,6; p = 0,8; p = 0,1), ALT (p = 0,8; p = 0,8; p = 0,09), AST (p = 0,9; p = 0,7; p = 0,2), SHBG (p = 0,07; p = 0,6; p = 0,8) e LH (p = 0,1; p = 0,08; p = 0,9).

A influência do tratamento com metformina foi significativa sobre peso (p= 0,03), IMC (p = 0,03), circunferência do quadril (p = 0,03) e circunferência da cintura (p = 0,009).

No entanto, a presença ou ausência de hipogonadismo (efeito dos grupos 1 ou 2) e a interação entre grupo e tratamento não influenciou significativamente o peso ($p = 0,2$; $p = 0,5$), IMC ($p = 0,1$; $p = 0,6$), circunferência do quadril ($p = 0,3$; $p = 0,8$) e circunferência da cintura ($p = 0,07$; $p = 0,3$), respectivamente. Portanto, os valores médios de peso, IMC, circunferência do quadril e circunferência da cintura antes do tratamento são estatisticamente superiores aos valores médios depois do tratamento, para os dois grupos, independente da presença do hipogonadismo.

Observou-se, também, que a presença ou a ausência de hipogonadismo (efeito dos grupos 1 ou 2) assim como, o tratamento com metformina e o efeito da interação entre grupo e tratamento influenciou significativamente as concentrações de insulina ($p = 0,0009$; $p = p = 0,009$; $p = 0,02$) e de HOMA IR ($p = 0,0027$; $p = 0,006$; $p = 0,04$), respectivamente.

As concentrações médias de insulina e de HOMA IR antes do tratamento mostraram-se significativamente maiores que após o tratamento, para os dois grupos. Entretanto, a redução das concentrações após o tratamento ocorreu de forma distinta: o grupo 2 (hipogonádicos) apresentou redução mais acentuada da insulina e do HOMA IR, enquanto que no grupo 1 (eugonádicos) as concentrações foram discretamente alteradas.

Já as concentrações médias de HOMA Beta apresentaram – se maiores no grupo dos hipogonádicos em relação aos sem hipogonadismo ($p = 0,006$). No entanto, não demonstraram mudanças estatisticamente significativas após o tratamento ($p = 0,2$), para os dois grupos.

O tratamento com metformina ($p = 0,01$) e a interação entre grupo e tratamento ($p = 0,04$) exerceram influência significativa sobre as concentrações de FSH. No entanto, a presença ou a ausência de hipogonadismo (efeito dos grupos 1 ou 2) não influenciou suas concentrações ($p = 0,07$).

As concentrações médias de FSH antes do tratamento apresentaram-se estatisticamente menores que após o tratamento, para os dois grupos. Todavia, o aumento das concentrações após o tratamento ocorreu de forma distinta entre os dois grupos. O grupo com hipogonadismo apresentou aumento acentuado, enquanto que o grupo sem hipogonadismo apresentou insignificante alteração com a introdução da metformina.

As concentrações de testosterona total sofreram influência da presença ou a ausência de hipogonadismo (efeito dos grupos 1 ou 2) ($p = 0,0001$) e do tratamento com metformina ($p = 0,0006$), no entanto, o efeito da interação entre grupo e tratamento não exerceu influência ($p = 0,1$) sobre suas concentrações.

Excluído: e

Excluído: níveis

O tratamento com metformina ($p = 0,004$) influenciou significativamente as concentrações de testosterona livre, entretanto, o efeito da presença ou a ausência de hipogonadismo (efeito dos grupos 1 ou 2) ($p = 0,5$) e a interação entre grupo e tratamento ($p = 0,1$) não exerceram influência. Os valores médios de testosterona total e de testosterona livre aumentaram significativamente e de forma semelhante após o tratamento, para os dois grupos.

Em suma, conforme demonstrado nas Figuras 4 a 12 verificou-se que após quatro meses de tratamento com a metformina houve decréscimo nos valores de peso, IMC, circunferência do quadril, circunferência da cintura de forma semelhante em ambos os grupos. A insulina e o HOMA IR também apresentaram redução com o tratamento, porém tal redução deu - se de forma mais acentuada no grupo com hipogonadismo. As concentrações de testosterona total e livre aumentaram após o tratamento em ambos os grupos, indistintamente. O FSH também elevou - se, entretanto, a elevação foi mais acentuada no grupo com hipogonadismo.

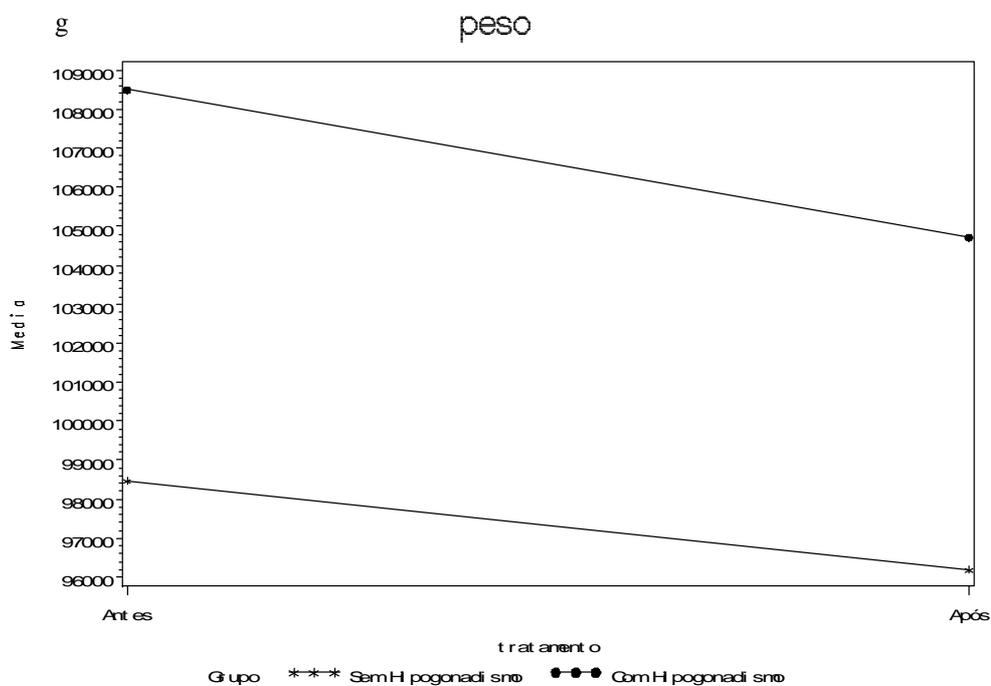


Figura 4. Avaliação do peso antes e após o tratamento com metformina nos grupos com e sem hipogonadismo

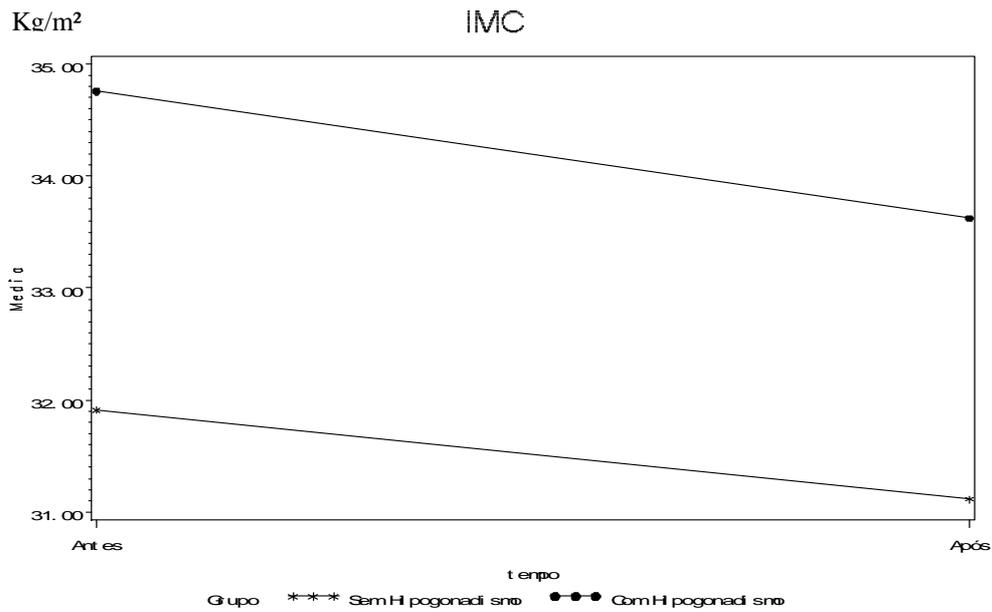


Figura 5. Avaliação do IMC antes e após o tratamento com metformina nos grupos com e sem hipogonadismo

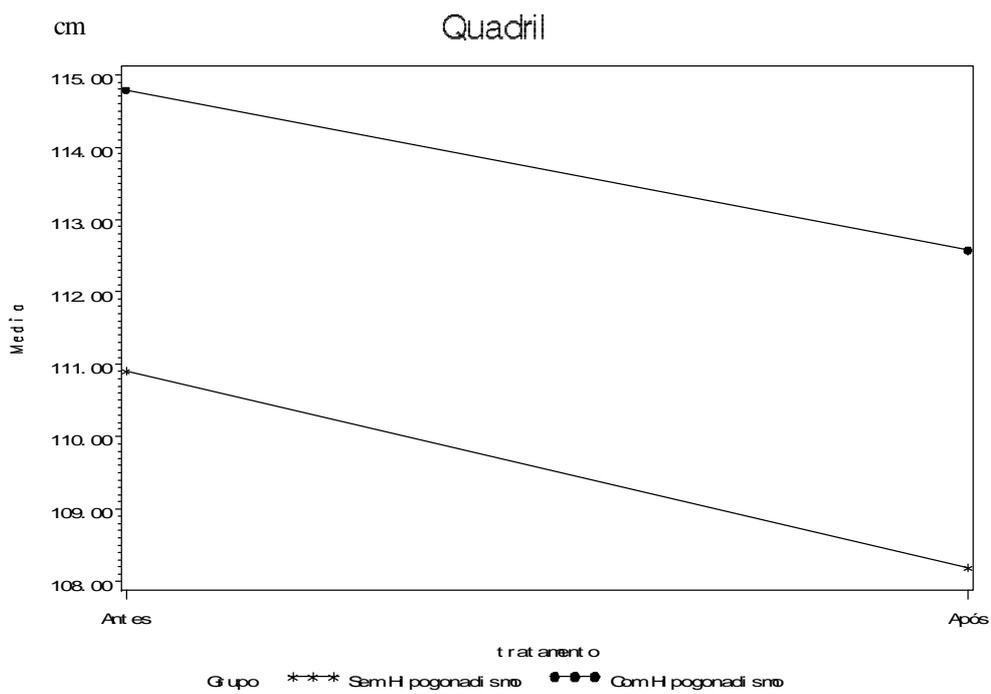


Figura 6. Avaliação da circunferência do quadril antes e após o tratamento com metformina nos grupos com e sem hipogonadismo

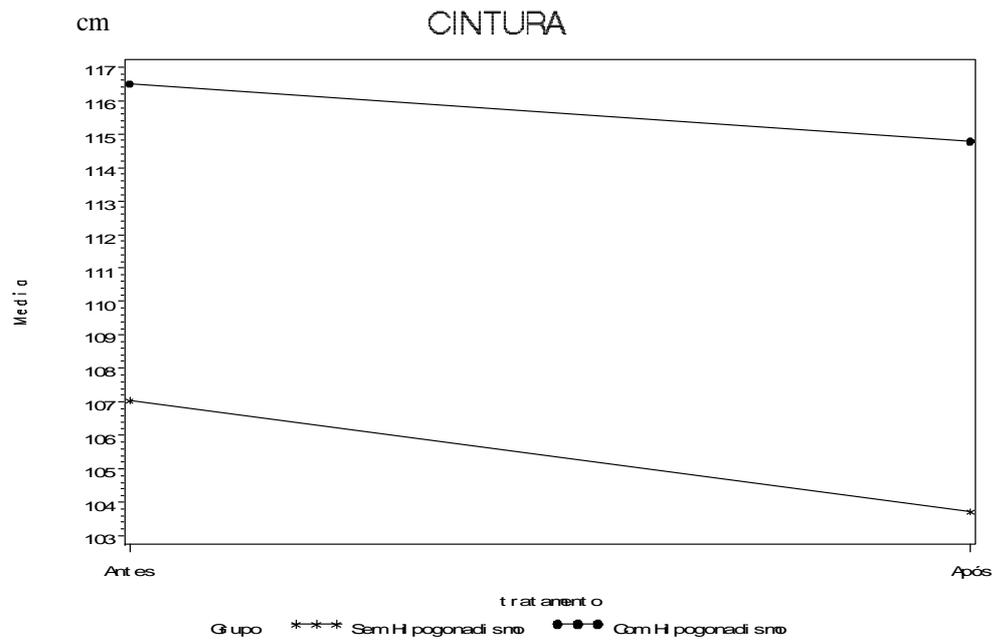


Figura 7. Avaliação da circunferência da cintura antes e após o tratamento com metformina nos grupos com e sem hipogonadismo

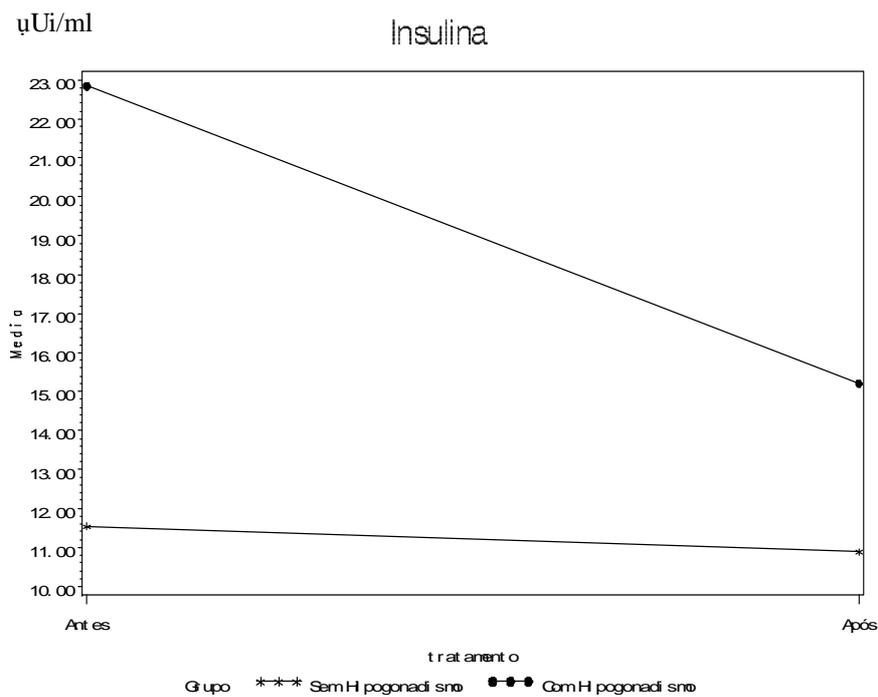


Figura 8. Avaliação da insulina antes e após o tratamento com metformina nos grupos com e sem hipogonadismo

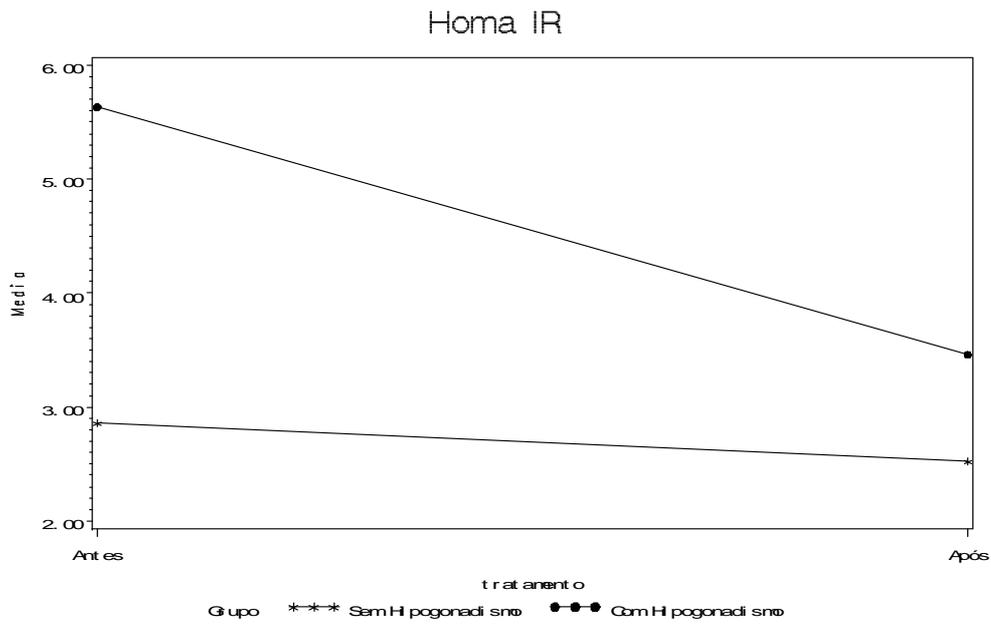


Figura 9. Avaliação do Homa IR antes e após o tratamento com metformina nos grupos com e sem hipogonadismo

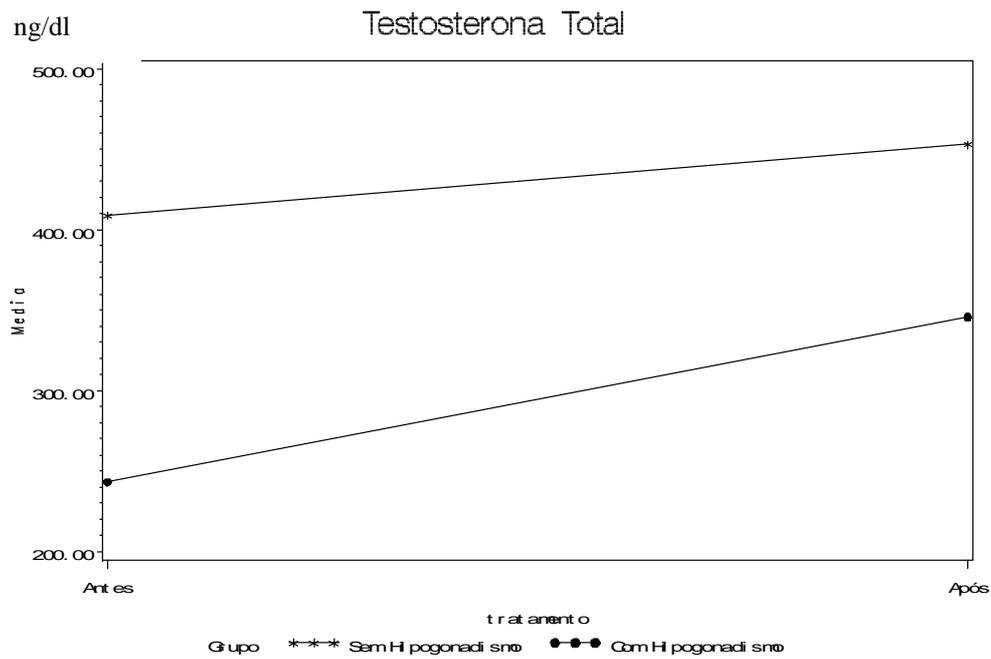


Figura 10. Avaliação da testosterona total antes e após o tratamento com metformina nos grupos com e sem hipogonadismo

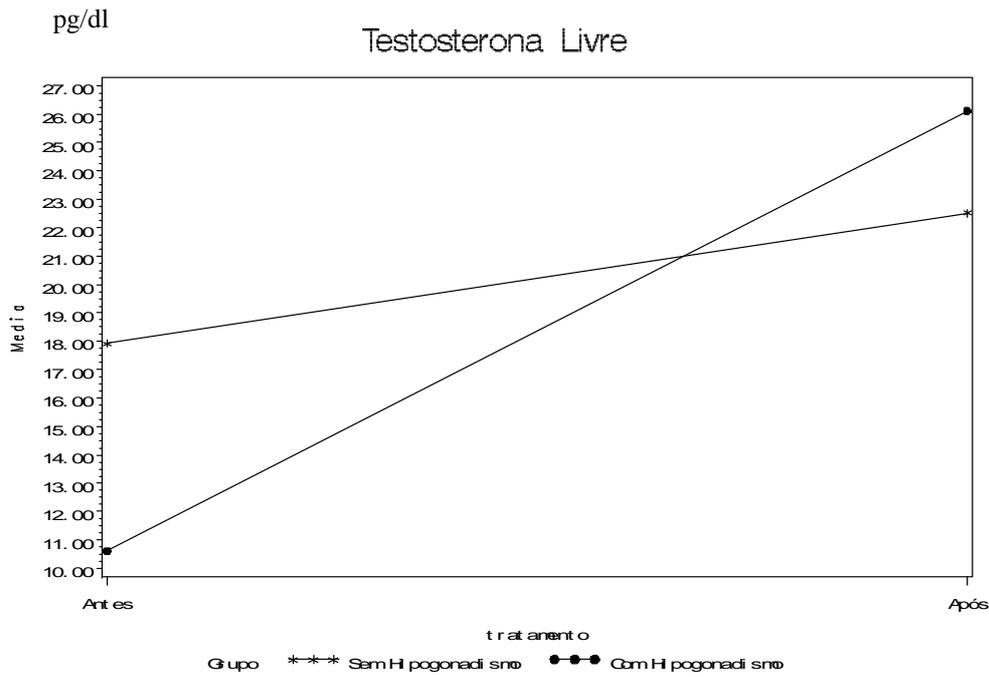


Figura 11. Avaliação da testosterona livre antes e após o tratamento com metformina nos grupos com e sem hipogonadismo

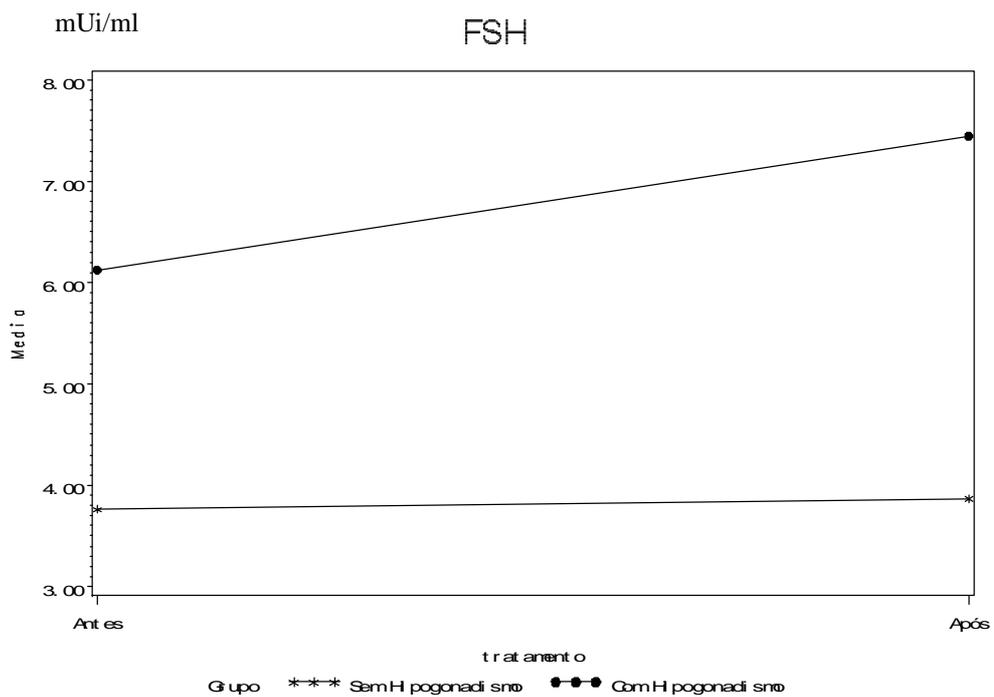


Figura 12. Avaliação do FSH antes e após o tratamento com metformina nos grupos com e sem hipogonadismo.

5 – DISCUSSÃO

O presente trabalho possibilitou a detecção de alta frequência (30%) de hipogonadismo em homens portadores da síndrome metabólica, que se caracteriza por baixas concentrações de testosterona total (< 300 ng/dl). O diagnóstico de hipogonadismo masculino se dá pela identificação de concentrações baixas de andrógenos, sendo que a maioria dos investigadores considera a concentração de testosterona total de 300 ng/dl como limite inferior da normalidade, uma vez que valores inferiores a esse estariam associados a sintomas e alterações clínicas de hipogonadismo (KALYANI et al., 2007).

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: ogê

Excluído: i

A diminuição das concentrações de testosterona em homens com síndrome metabólica foi demonstrada em vários trabalhos (GLASS et al., 1977; VERMEULEN et al., 1993; MATOS et al., 2003; MAKHSIDA et al., 2005; KAPOOR et al., 2005; LORDELO et al., 2007; LIMA et al., 2000; ZUMOFF et al., 1990; ABATE et al., 2002; PITTELOUD et al., 2005). Em pesquisa sistemática e consecutiva de hipogonadismo em 103 homens diabéticos, foi observada frequência de 33% (DHINDSA et al., 2004), um achado semelhante ao do presente trabalho, e maior frequência que a descrita por Kapoor et al. (2004) os quais evidenciaram em 102 homens diabéticos (23%) e 875 homens não diabéticos (13%). Contudo, é descrita variação entre 20% e 64% da frequência de deficiência androgênica, quando se avalia homens com diabetes mellitus e síndrome metabólica (KALYANI et al., 2007).

Excluído: o

Excluído: níveis

A idade da população estudada pode influenciar na frequência do déficit da testosterona. Por exemplo, concentrações de testosterona abaixo de 300 ng/dl foram observadas em 64% de diabéticos e em 38% de não diabéticos, quando a idade dos avaliados era maior do que 73 anos (TAN et al., 2002). Em população com idade entre 40 e 79 anos, concentrações baixas de testosterona foram observadas em 21% dos homens diabéticos e em 13% daqueles não diabéticos (BARRETT-CONNOR et al., 1990). Contudo, no presente estudo, os pacientes pertencentes aos dois grupos, tinham idades médias semelhantes (40 e 42 anos, respectivamente, para indivíduos sem e com hipogonadismo), as quais normalmente não estão associadas com alta frequência de hipogonadismo (MULLER et al., 2003; FELDMAN et al., 2002), o que sugere que a idade não teve influência no resultado.

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: o

O declínio da testosterona associada à idade quase não está presente em homens saudáveis, isto é, naqueles que não têm doença crônica ou com estilo de vida saudável (MULLER et al., 2003). Um significativo número de homens permanece eugonádico mesmo

com a idade avançada (FELDMAN et al., 2002). No entanto, pacientes com doenças crônicas têm maior risco de ter redução da taxa de testosterona. Foi descrita prevalência de 38,7% de hipogonadismo, definido como concentrações de testosterona abaixo de 300 ng/dl, entre 2.162 homens com idade de 45 anos ou mais, atendidos em clínicas de cuidados primários nos EUA (MULLIGAN et al., 2006). Esses autores observaram que doenças crônicas como hipertensão arterial, dislipidemia, doença de próstata, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica e, principalmente, obesidade e diabetes mellitus tipo 2, foram associadas com maior risco de hipogonadismo (MULLIGAN et al.; 2006).

Excluído: níveis

No presente estudo o grupo dos hipogonádicos (grupo 2) em comparação ao grupo de pacientes sem hipogonadismo (grupo 1) apresentou valores significativamente mais elevados de IMC, circunferências do quadril e da cintura, e uma tendência, ainda que não significativa, de maior peso.

Isso sugeriu que o maior acúmulo de gordura abdominal está associado à maior frequência de hipogonadismo. Esses resultados estão de acordo com outros autores que também demonstraram associação entre concentrações elevadas de IMC, maior distribuição de gordura corporal e concentração baixa de testosterona (GLASS et al, 1977; ZUMOFF et al, 1990; PASQUALI et al, 1991; KAPOOR et al, 2005; ABATE et al, 2002; TSAI et al, 2005). Além disso, em estudo de prevalência de concentrações de testosterona inferiores a 300 ng/dl, foi observado que a obesidade no homem apresenta o maior odds ratio (CARVALHEIRA et al., 2006) para hipogonadismo, comparada com outras co-morbidades estudadas (MULLIGAN et al, 2006).

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

O grupo 2 também demonstrou concentrações mais elevadas de insulina, HOMA-IR e HOMA - Beta, o que aponta para uma possível associação entre resistência à insulina e hipogonadismo. Além disso, ambos os grupos demonstraram correlação inversa e significativa da testosterona total em relação à insulina e ao HOMA IR. Esses resultados estão de acordo com o observado por outros autores que descreveram correlação inversa entre insulinemia de jejum e testosterona (ZUMOFF et al., 1990; LIMA et al., 2000; ABATE et al., 2006; PASQUALI et al., 2006; 21), e que tal correlação muitas vezes independe da idade, obesidade e distribuição da gordura (BARRETT-CONNOR et al, 1992; ISIDORI et al, 1999; ABATE et al., 2006; TSAI et al, 2005).

Os valores elevados de IMC, circunferência do quadril, circunferência da cintura, insulina e HOMA – IR, encontrados no grupo de hipogonádicos (grupo 2) em comparação aos homens com concentrações normais de testosterona (grupo 1) sugeriram que a presença do

hipogonadismo em homens com a síndrome metabólica pode ser um marcador de pior perfil metabólico com acentuada resistência à insulina.

Aventa-se que a testosterona é importante regulador da sensibilidade insulínica em homens e que baixas concentrações de andrógenos são associadas a vários componentes da síndrome metabólica, incluindo doença arterial coronariana, hipertensão, dislipidemia, estado pró-trombótico e obesidade visceral (PASQUALI et al., 2006). Por outro lado, homens com doenças associadas à resistência à insulina, como obesidade (GLASS et al, 1977; ZUMOFF et al, 1990; PASQUALI et al 2006; ABATE et al, 2002; TSAI et al, 2005) e diabetes mellitus tipo 2, (BARRETT-CONNOR et al, 1992) têm menores concentrações de testosterona do que controles com peso normal e não diabéticos.

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

No entanto, as explicações para a associação da síndrome metabólica e hipogonadismo não são claras. Alguns estudos defendem a hipótese de alteração no eixo hipotálamo-hipofisário, outros relatam inibição direta da função testicular (LIMA et al., 2000).

Foi sugerido que a resistência à insulina, atuando por intermédio de sinais mediados pelo tecido adiposo, incluindo o aumento da leptina, teria um papel direto na regulação da função gonadal, diminuindo a concentração de testosterona (MATOS et al, 2003; LORDELO et al, 2004; ISIDORI et al., 1999; MAGNI et al, 2000; PITTELOUD et al., 2005). Citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF alfa, a IL-1 e a IL-6, produzidas pelos adipócitos viscerais, também foram associadas à resistência à insulina (CORRALES et al., 2006; PITTAS et al., 2004). E foi demonstrado que existe forte correlação entre a sensibilidade à insulina e a função da célula de Leydig (PITTELOUD et al., 2005), porém outros estudos não corroboraram esse achado (GLASS et al., 1977; AMATRUDA et al., 1982).

O presente estudo revelou, também, concentrações de SHBG significativamente baixas nos pacientes hipogonádicos e correlação inversa entre insulina e SHBG, de forma que para cada aumento de uma unidade nas concentrações de insulina, as concentrações médias de SHBG decresceram em 0,25 unidade em ambos os grupos. Aventa-se que a hiperinsulinemia presente em homens com a síndrome metabólica acarreta inibição hepática da produção de SHBG com queda das suas concentrações e, conseqüente, redução da quantidade de testosterona total. (GLASS et al., 1977; ZUMOFF et al., 1990; PASQUALI et al., 1995; HAUTANEN et al., 2000).

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

A redução da concentração de SHBG observada no grupo dos hipogonádicos já foi descrita anteriormente em indivíduos com a síndrome metabólica e está associada à

resistência à insulina, intolerância a carboidratos e obesidade central (GLASS et al., 1977; BIRKELAND et al., 1993; PASQUALI et al., 1995; LIMA et al., 2000; MULLER et al., 2005; CHEN et al., 2006). Sugeriu – se que a concentração de SHBG poderia ser utilizada como marcador específico para resistência insulínica e um dos componentes da síndrome metabólica (HAFFNER et al., 1989; NESTLER et al., 1993; GYLLENBORD et al., 2001; LAAKSONEN et al., 2004).

Os mecanismos envolvidos na ação da insulina que provocam baixas concentrações de testosterona e SHBG podem também ser devido a defeito funcional em um ou mais níveis do eixo hipotálamo-hipófise-gônada (PITTELOUD et al., 2005).

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: níveis

A insulina exerce importante papel no sistema de regulação da função reprodutiva localizado no cérebro, atuando no estímulo à produção de gonadotrofinas e no controle do peso corporal (BRUNING et al., 2000). Está envolvida na obesidade relacionada à lesão do hipotálamo-hipófise (PAPADIA et al. 2007) e em pacientes obesos com resistência à insulina observou - se diminuição da sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-gônada à ação da insulina, devido à produção de citocinas e hormônios pelo tecido adiposo (PITTELOUD et al., 2005).

No presente estudo, as concentrações das gonadotrofinas foram semelhantes em ambos os grupos, sugerindo o não envolvimento do hipotálamo e hipófise nas concentrações mais baixas da testosterona do grupo hipogonádico. Outros autores também não encontraram correlação entre a sensibilidade da insulina e a secreção do LH ou da sua resposta ao GnRH (PASQUALI et al., 2006; PITTELOUD et al., 2005) ou ao clomifeno (AMATRUDA et al., 1982)

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

No entanto, as concentrações e a amplitude de pulso do LH podem ser anormais em obesos mórbidos (GIAGULLI et al., 1994; VERMEULEN et al., 1993; PAPADIA et al. 2007). Dessa forma, o aumento da deposição de tecido adiposo abdominal em indivíduos hipogonádicos acarreta um ciclo vicioso, onde o excesso de aromatase nesse tecido aumenta a conversão da testosterona em estradiol. Esse, por sua vez, atuaria inibindo as gonadotrofinas centralmente e reduziria, ainda mais, a concentração da testosterona. Essa diminuição da testosterona facilitaria, posteriormente, a maior deposição de gordura e maior grau de hipogonadismo (MATOS et al., 2003; KAPOOR et al., 2005; DE RONDE et al., 2007).

Entretanto, existem evidências de que o mecanismo inverso também pode ser verdadeiro, isto é, a baixa concentração de testosterona seria uma causa de resistência à

insulina e obesidade abdominal (TSAI et al, 2000; FUKUI et al, 2007; SPARK et al, 2007; GOULD et al, 2007; GOULIS et al, 2008; KAPOOR et al., 2008).

Tsay et al. (2000) demonstraram previamente que concentrações reduzidas de testosterona estão relacionadas ao acúmulo de gordura visceral ao longo do tempo, e mesmo homens com testosterona normal, mas no limite inferior da normalidade, podem apresentar predisposição a ganho de gordura visceral e alto risco para diabetes mellitos e doença arterial coronariana.

Além disso, a indução do hipogonadismo pelo uso de agonistas do GnRH (para bloqueio das gonadotrofinas) (DOCKERY et al., 2003; SMITH et al., 2001) ou por castração (XU et al., 2002), para tratamento de câncer de próstata, associa-se com aumento da insulina.

Notou – se, ainda, que a reposição de testosterona diminuiu a circunferência abdominal e a relação cintura-quadril, melhorou a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico em homens com hipogonadismo e diabetes mellitus tipo 2 (MARIN et al., 1995; SIMON et al., 1997; KAPOOR et al., 2006). Diminuiu, também, as citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-1 e IL-6) produzidas pelos adipócitos viscerais e associadas com a resistência à insulina (MALKIN et al., 2004; CORRALES et al., 2006).

O diagnóstico precoce de hipogonadismo em homens é importante porque a diminuição da testosterona é fator preditivo de resistência à insulina e desenvolvimento futuro de diabetes tipo 2 (FUKUI et al., 2007; GOULD et al., 2007; SPARK et al., 2007; GOULIS et al., 2008).

A maioria dos estudos indica que as concentrações de SHBG, testosterona total e livre são preditores de risco cardiovascular e de desenvolvimento de diabetes e da síndrome metabólica (SIMON et al., 1997; HAUTANEN et al., 2000; MAKHSIDA et al., 2005; CHEN et al., 2006). Todavia, Abate et al. (2002) sugeriram que esses são apenas marcadores indiretos da obesidade e da resistência à insulina, e estes seriam os reais fatores de risco.

Assim, não está claro, se a redução das concentrações de testosterona predispõe a um estado de resistência insulínica mais grave ou se é a síndrome metabólica com um grau de resistência insulínica mais severa que acarreta alterações no eixo gonadotrófico (ABATE et al., 2002; PITTELOUD et al., 2005; PASQUALI et al., 2006).

As pesquisas têm demonstrado que o tratamento do hipogonadismo, com o restabelecimento de concentrações fisiológicas de testosterona, melhora a sensibilidade à insulina, o perfil lipídico e a distribuição do tecido adiposo (LIMA et al., 2000).

Excluído: níveis

Excluído: o

Há evidências que o uso de sensibilizadores de insulina, como a metformina e as tiazolidinedionas, exercem melhora da função ovariana de mulheres com síndrome de ovários policísticos e resistência à insulina, e sugeriu – se o uso da metformina, como possível tratamento para endometriose (LORD et al., 2003; EHRMANN et al., 2005; LEGRO et al., 2007; TAKEMURA et al., 2007).

Inúmeros trabalhos estudaram o mecanismo de atuação dos sensibilizadores de insulina em mulheres com síndrome metabólica e síndrome de ovários policísticos, o oposto é notado em relação ao tratamento do hipogonadismo associado à SM em homens (LORD et al., 2003; EHRMANN et al., 2005; KAPOOR et al., 2005; PASQUALI et al., 2006; LEGRO et al., 2007).

Em virtude desses achados, neste trabalho levantou-se a hipótese de que homens com hipogonadismo relacionado à síndrome metabólica poderiam, também, ser beneficiados com o uso de um sensibilizador de insulina, a metformina.

Neste trabalho, após quatro meses de tratamento com a metformina, os autores encontraram aumento significativo das concentrações de testosterona total e livre de modo semelhante entre os grupos com ou sem hipogonadismo, sem alteração nas concentrações de SHBG em ambos os grupos. No entanto, o observado aumento do FSH foi maior no grupo com hipogonadismo e não se identificou diferença nas concentrações de LH.

Por outro lado, observou-se, após o tratamento, redução significativa do peso corporal, IMC, circunferências da cintura e do quadril de forma semelhante em ambos os grupos. Contudo, as reduções significativas das concentrações de insulina e do Homa-IR ocorrida em ambos os grupos foram maiores no grupo com hipogonadismo.

Esses dados sugeriram que os resultados obtidos foram principalmente devido ao uso da metformina, já que a orientação dietética fornecida aos pacientes, de 2.200 kcal, não conteve restrição calórica suficiente para a perda de peso em quatro meses.

Três estudos avaliaram o efeito da metformina nas concentrações de andrógenos em homens e apresentaram resultados controversos possivelmente por terem desenhos metodológicos diferentes. Ao contrário dos nossos resultados, o tratamento por três meses com metformina (850 mg, duas vezes ao dia) e dieta restrita de calorias (1200 e 1400 calorias) ocasionou diminuição das concentrações de testosterona total em pacientes obesos diabéticos e não diabéticos, diminuição das concentrações de testosterona livre nos pacientes não diabéticos sem alterar suas concentrações nos diabéticos (OZATA et al., 2001). Esses autores observaram aumento da SHBG após a metformina em não diabéticos, o que não foi observado

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: ogêni

Excluído:

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: e

Excluído: níveis

por nós, mas as concentrações de SHBG não se alteraram nos diabéticos, o que está de acordo com os nossos resultados.

Excluído: o

Excluído: níveis

Diminuição das concentrações de testosterona total e livre e aumento da SHBG semelhantes ao encontrado por Ozata et al. (2001) foi observado com o uso a curto prazo da metformina em homens normais (SHEGEM et al., 2002). Contudo, esse mesmo grupo tratando 15 pacientes diabéticos com a metformina (500 mg, três vezes ao dia), a curto prazo (4,5 semanas), não observou alteração das concentrações de testosterona total e livre (SHEGEM et al., 2004) o que contrasta com os resultados desse estudo e os de Ozata et al. 2001.

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Não existe explicação clara para as discrepâncias entre os resultados obtidos no presente estudo com o tratamento com a metformina e aqueles descritos pelos outros autores (OZATA et al., 2001; SHEGEM et al., 2002, 2004). Diferenças de respostas raciais são pouco prováveis porque não tem sido descrito que o efeito da metformina possa ser comprometido com a raça. Além disso, não tem sido demonstrado que a associação inversa entre a testosterona e a síndrome metabólica tenha diferenças entre grupos raciais e étnicos (KUPELIAN et al., 2006).

Foi sugerido por Ozata et al. (2001) para explicar a diminuição da testosterona total em diabéticos e não diabéticos um efeito direto da metformina sobre a esteroidogênese do testículo. Isso porque, a metformina diretamente inibe a produção de androstenediona (MANSFIELD et al., 2003; ATTIA et al., 2001) e de testosterona (ATTIA et al., 2001). Esse efeito foi associado à significativa inibição da expressão da proteína regulatória da esteroidogênese aguda (StAR) e da 17-alfa-hidroxilase (CYP17) nas células da teca (ATTIA et al., 2001). Esse efeito inibitório direto da metformina na produção de androgênios pode ser benéfico no tratamento da síndrome dos ovários policísticos (MANSFIELD et al., 2003). Além disso, a metformina inibe de forma dose dependente a produção de estradiol e progesterona pelas células da granulosa estimulada pelas gonadotrofinas e insulina (MANSFIELD et al., 2003).

Foi descrita diminuição da produção de testosterona e da dehidrotestosterona com dose de 8 mg de rosiglitazona, por sete dias (VIERHAPPER et al., 2003) e que as tiazolidinedionas, rosiglitazona e pioglitazona, exercem efeito inibitório sobre enzimas chaves da síntese de androgênios humanos (ARLT et al., 2001), observou - se, no entanto, que a metformina não tem efeito direto na síntese de androgênios em células cultivadas de tumores ovarianos (ARLT et al., 2001).

Os resultados do presente estudo mostraram claramente efeito estimulatório da metformina sobre as concentrações de testosterona total e livre em pacientes com e sem hipogonadismo. É possível que o aumento dos androgênios observado seja devido à perda de peso associada. Verificou-se, também, diminuição da gordura corporal independente da presença de hipogonadismo como demonstrado pela diminuição do peso corporal, IMC e as circunferências de cintura e quadril. Aumento de testosterona total e livre associada à perda de peso com o uso de dieta e dexfenfluramina (LIMA et al., 2000) e dieta (STANIK et al., 1981) já foram descritos previamente. Esses resultados sugeriram que a obesidade exerceu efeito inibitório sobre a secreção de androgênios do testículo.

Excluído: o

Excluído: níveis

A obesidade da síndrome metabólica está relacionada com a resistência à insulina e com a hiperinsulinemia compensatória (LIVINGSTONE et al., 2002; CARVALHEIRA et al., 2006). O excesso de insulina inibe a produção de testosterona no testículo (PITTELOU et al., 2005). Receptores de insulina foram identificados nas células de Leydig (LIN et al., 1986.) e insulina estimula produção de testosterona por essas células em cultura (LIN et al., 1986; BEBAKAR et al., 1990). Foi demonstrada correlação significativa entre a sensibilidade à insulina e elevação da testosterona estimulada pelo hCG, sugerindo que a esteroidogênese está alterada na síndrome metabólica devido a resistência à insulina (PITTELOU et al., 2005).

A metformina restaura a atividade de sistemas enzimáticos envolvidos na cascata de sinalização intracelular da insulina, aumentando, entre outros a atividade tirosinaquinase no receptor da insulina (BAILEY et al., 2005; GOODARZI et al., 2005; SANTOS et al., 1995). Com isso, a metformina aumenta a sensibilidade à insulina dos tecidos, principalmente hepático, com redução nas concentrações plasmáticas de insulina e pró-insulina (GOODARZI et al., 2005). O tratamento com a metformina ocasionou diminuição das concentrações de insulina e do Homa-IR em ambos os grupos de pacientes, mas com maior intensidade no grupo hipogonádico. É possível então que o efeito estimulatório da metformina sobre as concentrações de testosterona total e livre foi devido à sua ação na resistência à insulina. Ou seja, o aumento das concentrações de testosterona total e livre nos homens tratados com a metformina foi devido à atuação da droga melhorando a ação da insulina tecidual, inclusive nos testículos, o que provocou aumento da sensibilidade à insulina e das concentrações dos andrógenos.

Excluído: o

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: o

Excluído: níveis

Excluído: ogênic

Excluído: o

Excluído: níveis

O tratamento com metformina associou-se ao aumento das concentrações de FSH em ambos os grupos de pacientes, mas com maior intensidade no grupo hipogonádico. Não ocorreu alteração nas concentrações de LH. No homem com a síndrome metabólica a regulação inibitória do FSH é exercida com maior intensidade pelo estrogênio que teria

Excluído: com

Excluído: o

Excluído: níveis

origem no excesso de aromatase no tecido adiposo transformando testosterona em estradiol (DE RONDE et al., 2007). É possível que a diminuição do tecido gorduroso pela metformina como observado neste estudo possa ter diminuído a produção de estrogênio e a inibição sobre o FSH, ocasionando o aumento da sua concentração. Os outros autores que avaliaram a função gonadal após o tratamento com a metformina não encontraram alterações nas concentrações de gonadotrofinas (OZATA et al., 2001; SHEGEM et al., 2004). Não tem sido encontrada correlação entre a sensibilidade da insulina e a secreção do LH ou da sua resposta ao GnRH (PITTELOUD et al., 2005; AMATRUDA, et al., 1982) ou ao clomifeno (AMATRUDA, et al., 1982) em pacientes obesos.

Excluído: o

Excluído: níveis

Em conclusão, a metformina além do seu efeito benéfico no controle da glicemia, na ação da insulina e nos lipídios, apresenta ação possivelmente indireta de estímulo à produção de testosterona em homens com ou sem hipogonadismo. Para o nosso conhecimento, esse efeito foi descrito pela primeira vez neste trabalho.

6 – CONCLUSÕES

Os resultados nessa série demonstraram alta frequência de hipogonadismo (30%) em homens portadores da síndrome metabólica, ressaltando a importância da identificação precoce e diagnóstico dessa condição clínica.

Além disso, existem evidências de que as reduções das concentrações de SHBG, testosterona total e livre podem estar relacionadas às concentrações elevadas de insulina, secundárias à resistência à insulina e a presença de hipogonadismo em homens portadores de síndrome metabólica pode indicar graus mais severos de resistência insulínica.

O tratamento de homens portadores de síndrome metabólica com a metformina foi efetivo em aumentar as concentrações de testosterona e reduzir as concentrações de insulina e Homa IR.

Outros estudos são necessários para esclarecer aspectos fisiopatogênicos do hipogonadismo associado à síndrome metabólica e do papel da metformina no tratamento da disfunção gonádica.

7 - REFERÊNCIAS

- ABATE, N. et al. Sex steroid hormones, upper body obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, n. 10, p. 4522-4527, 2002.
- AMATRUDA, J.M. et al. Hypothalamic and pituitary dysfunction in obese males. *Int J Obes.*, n. 6, p.183-189, 1982.
- ANDÒ, S.; AQUILA, S. Arguments raised by the recent discovery that insulin and leptin are expressed in and secreted by human ejaculated spermatozoa. *Mol Cell Endocrinol*, n. 245, p. 1-6, 2005.
- ARLT, W.; AUCHUS, R.J.; MILLER, W.L. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450 and 3β – hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem*, v. 276, n. 20, p.167 – 171, 2001.
- ARNLOV, J. et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med*, v.145, p.176-184, 2006.
- ARVER, S. et al. Long – term efficacy and safety of a permeation – enhanced testosterone transdermal system in hypogonadal men. *Clin Endocrinol*, v. 47, n.7, p. 27-37, 1997.
- ATTIA, G.R.; RAINEY, W.E.; CARR, B.R. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril*, v. 76, n. 3, p. 517-524, 2001.
- BAILEY, C.J. Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones. *Diabetes Obes Metab*, v.7, p. 675-691, 2005.
- BARRETT-CONNOR E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, v.117, p. 807-811,1992.
- BARRETT-CONNOR E.; KHAW K.T.; YEN S.S. Endogenous sex hormone levels in older men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, v. 132, p. 895-901,1990.
- BEBAKAR W.M. et al. Regulation of testicular function by insulin and transforming growth factor- β . *Steroids*, v. 55, p. 266-269,1990.
- BHASIN, S. et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 91, n. 6, p. 1995-2010, 2006.
- BIRKELAND, K.I. et al. Level of sex hormone – binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 Diabetes. *J. Clin Endocrinol Metab*, v. 76, n. 2, p.275-278, 1993.
- BOER, H. et al. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab*, v. 7, p. 211-15, 2005.

- BOYANOV, M.A.; BONEVA, Z.; CHRISTOV, V.G. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male*, v.6, p. 1, 2003.
- BRUNING J.C. et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*, v. 289, p. 2122-2125, 2000.
- CARVALHEIRA, J.B.C.; SAAD, M.J.A. Doenças associadas à resistência à insulina / hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 50, n. 2, p. 360-367, 2006.
- CHEN, R.Y.T.; WITTERT, G.A.; ANDREWS, G.R. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men. *Diabetes Obes Metab*, v. 8, p. 429-435, 2006.
- CORRALES J.J. et al. Androgen-replacement therapy depresses the ex-vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency. *J Endocrinol*, v. 89, p. 595-604, 2006.
- DE RONDE W. Therapeutic uses of aromatase inhibitors in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, v. 14, p. 235-240, 2007.
- DE RONDE, W. et al. The importance of estrogens in male. *Clin Endocrinol*, v. 58, p. 529-542, 2003.
- DHINDSA, S. et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol. Metab*, v. 89, n. 11, p. 5462-5468, 2004.
- DING, E.L. et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. *JAMA*, v. 295, n. 11, p. 1288-1299, 2006.
- DOCKERY F. et al. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci*, London, v. 04, p. 195-201, 2003.
- DOMINGUES L.; CASULARI L.A. Insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina na síndrome dos ovários policísticos. *Ars Cvrandi*, v. 33, p. 44-56, 2000.
- DOUGHERTY, R.H. et al. Effect of aromatase inhibition on lipids and inflammatory markers of cardiovascular disease in elderly men with low testosterone levels. *Clin Endocrinol*, v. 62, n. 2, p. 228-235, 2005.
- ECKEL, R.; GRUNDY, S.T.; ZIMMET, P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet*, v. 365, p. 1414-1428, 2005.
- EHRMANN, D.A. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, v. 352, p. 1223-36, 2005.
- ENGLISH, K.M. et al. Low dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double – blind, placebo – controlled study. *Circulation*, v. 102, p. 1906-1911, 2000.

- FELDMAN H.A. et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, p. 589-598, 2002.
- FUKUI, M. et al. Role of endogenous androgen against insulin resistance and atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*, v. 3, p. 25-31, 2007.
- FURSINN, C. et al. Thiazolidinediones influence plasma steroids of male obese Zucker rats. *Endocrinology*, v. 143, n. 1, p. 327-30, 2002.
- GELONEZE B. et al. The threshold value for insulin resistance (HOMAIR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*, v. 72, p. 219-220, 2006.
- GIAGULLI, V.A.; KAUFMAN, J.M.; VERMEULEN, A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 79, n. 4, p. 997-1000, 1994.
- GLASS, A.R. et al. Low serum testosterone and sex hormone binding globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 45, p. 1211-1219, 1977.
- GOODARZI, M.O.; BRYER – ASH, M. Metformin revisited: re – evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab*, v. 7, p. 654-665, 2005.
- GOULD, D.C.; KIRBY, R.S.; AMOROSO, P. Hypoandrogen-metabolic syndrome: a potentially common and underdiagnosed condition in men. *Int J Clin Pract*, v. 61, p. 341-344, 2007.
- GOULIS, D.G.; TARLATZIS, B.C. Metabolic syndrome and reproduction: I. testicular function. *Gynecol Endocrinol*, v. 24, p. 33-39, 2008.
- GRENSPAN, F.S.; GARDNER, D.G. Testículos in: *Endocrinologia básica e clínica*. 7ªed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. Cap.12, p. 389-415.
- GRUENEWALD, D.A.; MATSUMOTO, A.M. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *JAGS*, v. 51, p. 101-115, 2003.
- GULER, N. et al. The effects of short term (3 weeks) testosterone treatment on serum inflammatory markers in men undergoing coronary artery stenting. *Int J Cardiol*, v. 109, p. 339-343, 2006.
- GYLLENBORD, J. et al. Cardiovascular risk factors in men: the role of gonadal steroids and sex hormone – binding globulin. *Metabolism*, v. 50, n. 8, p. 882-88, 2001.
- HAFFNER, S. et al. Association of decrease sex hormone binding globulin and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*, v. 9, p. 136 – 143, 1989.

- HAUTANEN, A. Synthesis and regulation of sex hormone – binding globulin in obesity. *Int J Relat Metab Disord.*, v. 24, n. 2, p. 64-70, 2000.
- HAYES, F.J. et al. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle – stimulating hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 86, n. 1, p. 53-58, 2001.
- HAYES, F.J. et al. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 85, n. 9, p. 3024-3026, 2000.
- HISLOP, M.S. et al. Effects of androgen manipulation on postprandial triglyceridaemia, low – density lipoprotein particle size and lipoprotein (a) in men. *Atherosclerosis*, v. 159, p. 425-432, 2001.
- HOLBROOK, J.M.; COHEN, P.G. Aromatase inhibition for the treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men with premature ejaculation. *South Med J*, v. 96, n. 6, p. 544–547, 2003.
- ISIDORI, A.M. et al. Leptin and androgens in male obesity: Evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 84, n. 10, p. 3673-3680, 1999.
- ISIDORI, A.M. et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle – aged men: a meta – analysis. *Clin Endocrinol*, v. 63, p. 280-293, 2005.
- JENSEN, T.K. et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1558 Danish men. *Fertil Steril*, v. 82, p. 863-870, 2004.
- JOCKENHOVEL, F. et al. Testosterone substitution normalizes elevates serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 82, n. 8, p. 2510-2513, 1997.
- KALME, T. et al. J Sex hormone – binding globulin and insulin – like growth factor – binding protein – 1 as indicators of metabolic syndrome, cardiovascular risk, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, p. 1550-1556, 2005.
- KALYANI, R.R.; DOBS, A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obs*, v. 14, p. 226-34, 2007.
- KAPOOR D. et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*, v. 154, p. 899-906, 2006.
- KAPOOR D.; JONES T.H. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? *Drugs Aging*, v. 25, p. 357-369, 2008.
- KAPOOR, D. et al. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol*, v. 63, p. 239-250, 2005.

- KUPELIAN, V. et al. Low sex hormone – binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associates with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 91, n. 3, p. 843-850, 2006.
- LAAKSONEN, D.E. et al. Testosterone and sex hormone – binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle – aged men. *Diabetes Care*, v. 27, p. 1036-1041, 2004.
- LEDER, B.Z. et al. Effect of aromatase inhibition in elderly men with low or borderline – low serum testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, n. 3, p. 1174-1180, 2004.
- LEGRO, R.S. et al Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*, v. 356, p. 551-566, 2007.
- LI, J.Y. et al. Effects of androgen supplementation therapy on partial androgen deficiency in the aging male. *Aging Male*, v. 5, p. 47, 2002.
- LIMA, N. et al. A função gonadal do homem obeso. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 44, n. 1, p. 31-37, 2000.
- LIMA, N. et al. Decrease androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. *Int J Obes*, v. 24, p. 1433-1437, 2000.
- LIN T.; VINSON N.; TERRACIO L. Characterization of insulin and insulin-like growth factor receptors in purified Leydig cells and their role in steroidogenesis in primary culture: a comparative study. *Endocrinology*, v. 119, p. 1641-1647, 1986.
- LIVINGSTONE, C.; COLLISON, M. Sex steroids and insulin resistance. *Clinical Science*, v. 102, p. 151-66, 2002.
- LONGCOPE, C. et al. Diet and sex hormone – binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 85, n. 1, p. 293-296, 2000.
- LORD, J.M.; FLIGHT, I.H.K.; NORMAN, R.J. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta – analysis. *BMJ*. v. 327, p. 1-6, 2003.
- LORDELO, R.A. et al. Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito? *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 51, n. 1, p. 10-21, 2007.
- LY, L.P. et al A double – blind, placebo – controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 86, n. 9, p. 4078-4088, 2001.
- MAGNI, P.; MOTTA, M.; MARTINI, L. Leptin: a possible link between food intake, energy expenditure, and reproductive function. *Regul Pept*, v. 92, p. 51-56, 2000.
- MAKHSIDA, N. et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol*, v. 174, p. 827-834, 2005.

- MALKIN C.J. et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, p. 3313-3318, 2004.
- MALKIN, C.J. et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart*, v. 90, p. 871-876, 2004.
- MANSFIELD, R. et al. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril*, v. 79, n. 4, p. 956-962, 2003.
- MARIN, P. Testosterone and regional fat distribution. *Obes Res*, v. 3, p. 609, 1995.
- MATOS, A.F.G.; MOREIRA, R.O.; GUEDES, E.P. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 47, n. 4, p. 410-421, 2003.
- MATTHAEL, S. et al. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev*, v. 21, n. 6, p. 585-618, 2000.
- MATTHEWS, D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta – cell function from plasma glucosae and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, v. 28, p. 412 – 419, 2006.
- MIZUTANI, T. et al. Identification of estrogen receptor in human adipodse tissue and adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 78, n. 4, p. 950 -954, 1994.
- MOON, R.J.; BASCOMBE, L.A.; HOLT, R.I.G. The addition of metformin in type 1 diabetes improves insulin sensitivity, diabetic control, body composition and patient well – being. *Diabetes Obes Metab*, v. 9, p. 143-145, 2007.
- MOTTA L.D.C.; CASULARI L.A. Síndrome dos ovários policísticos: fisiopatologia e tratamento. *Brasília Med*, v. 37, p. 31-37, 2000.
- MULLER M. et al. Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *Eur J Endocrinol*, v. 149, p. 583-589, 2003.
- MULLER, M. et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, n. 5, p. 2618-2623, 2005.
- MULLIGAN T. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*, v. 60, p. 762-769, 2006.
- MYSTKOWISKI, P.; SCHWARTZ, M. Gonadal steroids and energy homeostasis in the leptin era. *Nutrition*, v. 16, p. 937-946, 2000.
- NESTLER, J.E. Sex hormone – binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and / or insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 76, n. 2, p. 273-274, 1993.

- NISKANEN, L. et al. Changes in sex hormone – binding globulin and testosterone during weight loss weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*, v. 6, p. 208-215, 2004.
- OZATA, M. et al. Effects of gonadotropin and testosterone treatments on plasma leptin levels in male patient with idiopathic hypogonadism and Klinefelter's syndrome. *Horm Metab Res*, v. 30, p. 266-271, 1998.
- OZATA, M. et al. The effects of metformin and diet on plasma testosterone and leptin levels in obese men. *Obesity Res*, v. 9, n. 11, p. 662-667, 2001.
- PALIOSO, G. et al. Plasma sex hormones are significantly associated with plasma leptin concentration in health subjects. *Clin Endocrinol*, v. 48, p. 291 – 297, 1998.
- PAPADIA C. et al. Incidence of obesity does not appear to be increased after treatment of acute lymphoblastic leukaemia in Brazilian childhood: role of leptin, insulin, and IGF-1. *Horm Res*; v. 68, p. 164-170, 2007.
- PASQUALI, R. et al. Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men. *Metabolism*, v. 40, p. 101-104, 1991.
- PASQUALI, R. et al. Insulin regulates testosterone and sex hormone – binding globulin concentrations in adult normal and obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 80, n. 2, p. 654-658, 1995.
- PASQUALI R. et al. Effects of acute hypersinsulinemia on testosterone serum concentrations in adult obese and normal-weight men. *Metabolism*, v. 46, p. 526-529, 1997.
- PASQUALI, R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril*, v. 85, n. 5, p. 1319-1337, 2006.
- PEREIRA, M.E.A. Inibidores da aromatase. In: Boletim do CIM da Ordem dos Farmacêuticos, p.1-2, maio - jul, 2005.
- PHILLIPS, G.B.; JING, T.; HEYMSFIELD, S.B. et al. Relationship in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism*, v. 52, n. 6, p. 784-790, 2006.
- PICON, P.X. et al. Análise dos critérios de definição da síndrome metabólica em pacientes com diabetes melitos tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 50, n. 2, p. 264-270, 2006.
- PIMENTA, E.; BORELLI, F.; JR. PASSARELLI, O. Síndrome metabólica: Diagnóstico e investigação complementar. In: Síndrome Metabólica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap. 3, p. 21-28.
- PITTAS A.G.; JOSEPH N.A.; GREENBERG A.S. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, p. 447-452, 2004.

- PITTELOUD, N. et al. Increase insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, n. 5, p. 2636-2646, 2005.
- RAMAN, J.D.; SCHLEGEL, P.N. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol*, v. 167, n. 2, p. 624-629, 2002.
- SANTOS, R.F. et al. Changes in insulin receptor tyrosine kinase activity associated with metformin treatment of type 2 diabetes. *Diabet Metab*, v. 21, p. 274-280, 1995.
- SEGAL, K.R. et al. Body composition, not body weight, is related to cardiovascular disease risk factors and sex hormone levels in men. *J Clin Invest*, v. 80, n. 10, p. 50-55, 1987.
- SHABSIGH R. et al. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract*, v. 62, p. 791-798, 2008.
- SHARMA S.T.; WICKHAM III E.P.; NESTLER J.E. Changes in glucose tolerance with metformin treatment in polycystic syndrome: a retrospective analysis. *Endocr Pract*, v. 13, p. 373-379, 2007.
- SHEGEM N.S. et al. Effects of short term metformin administration on androgens in normal men. *Saudi Med J*, v. 23, p. 934-937, 2002.
- SHEGEM N.S. et al. Effects of short term metformin administration on androgens in diabetic men. *Saudi Med J*, v. 25, p. 75-78, 2004.
- SIMON, D. et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom study. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 82, n. 2, p. 682-685, 1997.
- SMITH, J.C. et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in male with prostate cancer. *J. Clin Endocrinol Metab*, v. 86, n. 9, p. 4261-4267, 2001.
- SPARK, R.F. Testosterone, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Curr Urol Rep*, v. 8, p. 467-471, 2007.
- STANIK S. et al. The effect of weight loss on reproductive hormones in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 53, p. 828-832, 1981.
- STEINMAN, N. et al. Serum leptin concentrations are higher in azoospermic than in normozoospermic men. *Fertil Steril*, v. 75, n. 4, p. 821-822, 2001.
- STRAIN, G.; ZUMMOFF, B.; ROSNER, W. The relationship between serum levels of insulin and sex hormone – binding globulin in men: the effect of weight – loss. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 70, p. 1173-1176, 1994.
- TAN, R.S.; PU S.J. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J Androl*, v. 25, p. 195-201, 2002.

- TAKEMURA, Y. Metformin suppresses IL - 1 β - induced IL-8 production, aromatase activation and proliferation of endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89 (in press), 2007.
- TAXEL, P. et al. The effect of aromatase inhibition on sex steroids, gonadotropins, and markers of bone turnover in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 86, n. 6, p. 2869-2874, 2001.
- TSAI, E.C. et al. Low testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese – American. *Int J Obesity*, v.24, p. 485-491, 2000.
- TSAI E.C. et al. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care*, v. 27, p. 861-868, 2004.
- VERMEULEN, A. et al. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 76, p. 1140-1146, 1993.
- VIERHAPPER, H.; NOWOTNY, P.; WALDHAUST, W. Reduced production rates of testosterone and dihydrotestosterone in healthy men treated with rosiglitazona. *Metabolism*, v. 52, n. 2, p. 230-232, 2003.
- VILAR, L. Diagnóstico e diagnóstico diferencial da Síndrome de Cushing. In: *Endocrinologia Clínica*. 3^oed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006. Cap 33, p. 397-417.
- VILAR, L. Hipogonadismo masculino. In: *Endocrinologia clínica*. 3^oed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2006. Cap 37, p. 459-481.
- VILAR L. et al. The role of non-invasive dynamic tests in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2008 (in press).
- XU T. Effect of surgical castration on risk factors for arteriosclerosis of patients with prostate cancer. *Chin Med J*, v. 115, p. 1336-1340, 2002.
- ZGLICZYNSKI, S. et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis*, v. 121, p. 35-43, 1996.
- ZITZMANN, M.; BRUNE, M.; NIESCHLAG, E. Vascular reactivity in hypogonadal men is reduced by androgen substitution. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, n. 11, p. 5030-5037, 2002.
- ZORN, B. et al. Leptin levels fertile male patients are correlated with inhibin B, testosterone and SHBG but not with sperm characteristics. *Int J Androl*, v. 60, p. 1-6, 2006.
- ZUMOFF, B., MILLER, L.K.; STRAIN, G.W. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactona. *Metabolism*, v. 52, n. 9, p. 1126-1128, 2003.

ZUMOFF, B. et al. Plasma free and non – sex – hormone – binding – globulin bound testosterone are decrease in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 71, p. 929-931, 1990.

8 - ANEXOS

8.1 - ANEXO 1

ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL COM 2200 KCAL/ DIA

Nome:

Altura:

Peso: IMC (ideal <25): Peso ideal:

Cintura:

Quadril: relação cintura/quadril (ideal <0,85):

INSTRUÇÕES:

- a) usar para o preparo dos alimentos, somente óleos de milho, de girassol, de algodão ou de soja. Não usar gorduras de animais (principalmente de porco), de coco, manteiga e margarinas;
- b) retirar toda gordura visível da carne antes da sua preparação;
- c) qualquer carne deve ser preparada, preferentemente, cozidas ou grelhadas, evitando as frituras;
- d) não deixe de fazer todas as refeições prescritas;
- e) variar os alimentos, sempre que possível, para evitar monotonia;
- f) seria conveniente exercitar-se moderadamente, podendo habituar-se a caminhar até ficar cansado, mas não exausto.

Alimentos permitidos sem restrições: chás, café, limão ou limonadas com adoçantes artificiais. Condimentos usuais, tais como: alho, cebola, cebolinha, pimenta, salsa, salsão, louro, coentro, orégano, açafrão, baunilha, mostarda, picles não adocicados e vinagre.

Alimentos proibidos: açúcar, qualquer alimento e bebida que contiver açúcar, balas, chocolates, bombons, bolos, mel, doces e geléias não dietéticas, leite condensado adocicado, cerveja, vinhos (a não ser um cálice do tinto por dia), refrigerantes (a não ser os dietéticos, assim mesmo uma vez por dia), massas, carne de porco, carne de carneiro lanado, frituras em geral, gorduras animais.

ATENÇÃO: produto DIET é aquele no qual houve eliminação de um nutriente que pode ser sódio, gordura ou carboidrato. Produto LIGHT é aquele que teve uma redução mínima de 25% em calorias que pode ser de gordura e/ou carboidrato. Leia atentamente os ingredientes que compõem o produto.

2200 calorias: C= 179 g; P= 93 g; L=76 g

Desjejum:

Leite (200 ml), um copo ou substituto da lista 8;

Pão francês (50g), um pequeno ou substituto da lista 6;

Manteiga (10g), duas colheres de chá rasas ou substituto da lista 10;

Queijo (30g), uma fatia pequena

Meio da manhã:

uma fruta da lista 4 ou metade de um pão pequeno ou 3 cream-crakers.

Almoço:

Arroz cozido (120 g), três colheres de sopa bem cheias ou substituto da lista 5;

Feijão cozido (120g), seis colheres de sopa;

Vegetal da lista 1, à vontade;

Vegetal da lista 2 (150g), cinco colheres de sopa cheias;

Ôvo poché ou cozido, um três vezes por semana, ou substituto da lista 11;

Carne (150g), um pedaço grande ou substituto da lista 9;

Fruta, uma da lista 4, na quantidade indicada ou substituto da lista 7;

Gelatinas tipo “suíta”, “dieta”, “dietética Colombo” ou similar à vontade.

Lanche:

Leite (200 ml), um copo ou substituto da lista 8;

Pão francês (50g), um pequeno ou substituto da lista 6;

Manteiga (10g), duas colheres de chá rasas ou substituto da lista 10;

Queijo (30g), uma fatia pequena

Jantar:

Arroz cozido (120 g), três colheres de sopa bem cheias ou substituto da lista 5;

Vegetal da lista 1, à vontade;

Vegetal da lista 2 (150g), cinco colheres de sopa cheias;

Carne (150g), um pedaço grande ou substituto da lista 9;

Fruta, uma da lista 4, na quantidade indicada ou substituto da lista 7;

Gelatinas tipo “suíta”, “dieta”, “dietética Colombo” ou similar à vontade.

Ceia:

Leite (200 ml), um copo ou substituto da lista 8.

Fruta, uma da lista 4, na quantidade indicada

LISTA 1: Verduras A

Abóbora d'água	aipo	camбуquira	espinafre	rábano
Alface	almeirão	caruru	maxixe	repolho
Agrião	aspargos	chicória	palmito	serralha
Alcachofra	bertalha	couve	pepino	taioba
Acelga	brócolos	couve-flor	rabanete	tomate

LISTA 2: Verduras B

Abóbora	beterraba	chuchu	feijão verde	petit-pois (conserva)
Abobrinha	berinjela	ervilha verde	jiló	pimentão
Abóbora moranga	cenoura	fava	nabo	quiabo vagem

Substituições: (150 g) 5 colheres de sopa de vegetal picado, substituir por arroz cozido (40g), uma colher de sopa ou por uma porção de frutas da lista 4.

LISTA 3: substituição do arroz na lista 5 (1 porção = uma colher de arroz bem cheia / 40g)

Aipim (mandioca, macaxeira) (30g), um pedaço pequeno

Batata-doce (50g), um pedaço pequeno

Batata-inglesa (60g), uma média

Cará (60g), um pedaço pequeno

Inhame (70g), um pedaço médio

LISTA 4: Frutas

Abacate (200 g), metade de 1 grande	laranja (100 g), 1 média
Abacaxi (200 g), 3 fatias médias	lima (150 g), 1 grande
Abiu (100 g), 3 médios	maçã (80 g), meia pequena
Abricó (80 g), 3 médios	mamão (70 g), 1 fatia pequena
Ameixa fresca (60 g), 1 grande	manga (70 g), 1 pequena
Amora (80 g), 1 copo mal cheio	maracujá polpa (100 g), 2 grandes
Araçá (120 g), 6 grandes	melancia (140 g), fatia média
Bacuri (70 g), 1 pequeno	marmelo (40 g), 1 pequeno

Banana prata (50 g), 1 pequena	melão (150 g), 1 fatia média
Caju (120 g), 2 grandes	morangos (180 g), 10 grandes
Caqui (60 g), meio pequeno	pêspera (30 g), 6 médias
Carambola (300 g), 3 médias	pêra (70 g), meia pequena
Figo (60 g), 1 médio	pêssego (100 g), 1 grande
Fruta do conde (70 g), 1 pequena	pitanga (150 g), 1 copo mal cheio
Goiaba (80 g), 1 média	sapoti (50 g), 2 médios
Jaca (100 g), 3 bagos grandes	tangerina (100 g), 1 média
Jambo (180 g), 7 grandes	uvas (70 g), 11 bagos

LISTA 5: Arroz cozido (40 g), 1 colher de sopa bem cheia, substituir por:

feijão cozido (60g), 3 colheres de sopa OU
 ervilha seca ou grão de bico ou lentilhas cozidas (60 g), 3 colheres de sopa OU
 talharim ou macarrão cozidos (60 g), 1 colher de sopa cheia e meia OU
 panqueca, 1 bem pequena; ou pastel, 1 médio; ou empada, 1 pequena OU
 angu de fubá de milho (80 g), 1 colher de sopa cheia e meia OU
 pirão de farinha de mandioca (100 g), 2 colheres de sopa OU
 farofa (15 g), 1 colher de sopa OU
 vegetal da lista 3, na quantidade indicada OU
 fruta da lista 4, escolher uma fruta na quantidade indicada OU
 milho verde (60 g), 1 espiga pequena

LISTA 6: Pão (50 g), 1 pequeno, trocar por:

cream-crackers ou bolacha d'água, 4 unidades
 farinha para mingau (arroz, araruta, canjica, maisena ou sagu), 20 g – 1 colher de
 sobremesa + meio pão francês OU
 pipoca salgada, 1 saco pequeno Ou
 fruta da lista 4, três vezes a porção indicada OU
 arroz cozido (100 g), 2 colheres de sopa bem cheias e meia, OU
 vegetal da lista 3, 3 vezes a porção indicada

LISTA 7: Fruta – cada porção indicada na lista 4, substituir por:

arroz cozido (40 g), 1 colher de sopa cheia, OU
 feijão cozido (60 g), 3 colheres de sopa, OU
 vegetal da lista 2 (100 g), 3 colheres de sopa, OU

pão (20 g), metade de um pequeno sem miolo, OU
cream-crackers, 2 unidades.

LISTA 8: Leite (200 ml): um copo, substituir por:

coalhada (150 g), 1 xícara de chá, OU

queijo (30 g), 1 fatia pequena + 2 bolachas OU

1 porção de fruta da lista 4 + queijo (30 g), 1 fatia pequena OU

arroz cozido (40 g), 1 colher de sopa + carne (40 g), 1 pedaço pequeno + manteiga (5 g), 1 colher de chá rasa.

LISTA 9: Carnes frescas: substituir na mesma quantidade: boi, coelho, tartaruga, aves, peixes, crustáceos, moluscos, vísceras. Proibido carne de porco e de carneiro lanado. Eventualmente, 100 g de carne podem ser substituídas por 2 ovos.

Carnes conservadas: 100 g (1 pedaço médio) substituir por: bacalhau – 30 g, 1 pedaço pequeno; ou carne seca (60 g), 1 pedaço médio; ou presunto magro, 4 fatias médias; ou sardinha ao molho de tomate, 1 lata pequena.

LISTA 10: Manteiga (10 g), 2 colheres de chá rasas, substituir por:

margarina (10 g), 2 colheres de chá rasas, OU

patê (20 g), 1 colher de sopa rasa OU

óleo para fritura ou maionese (10 g), 1 colher de sobremesa OU

creme de leite gordo (20 g), 1 colher de sopa OU

azeitonas 10 das grandes

LISTA 11: ovo (50 g), substituir por:

queijo (30 g), 1 fatia pequena OU

carne de qualquer tipo (50 g), 1 pedaço pequeno

8.2 – ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO

Pelo presente instrumento, declaro que fui suficientemente esclarecido pelos médicos responsáveis pela pesquisa Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta e Amanda Danyelle de Amorim Caldas, sobre a pesquisa da qual vou voluntariamente me submeter, cujo título é “Avaliação da Disfunção Gonadal e Tratamento Com Metformina do Hipogonadismo Masculino Associado À Síndrome Metabólica.” e tem por objetivo estudar a função dos testículos em homens obesos na faixa etária entre 18 e 65 anos.

Fui também informado que serei submetido à realização de exames clínicos e laboratoriais periódicos, além do uso de Metformina durante quatro meses. Em relação aos efeitos adversos desse medicamento fui comunicado que a droga é bem tolerada, mas podem surgir sintomas relacionados com o estômago e os intestinos (falta de vontade de comer, náuseas, vômitos e diarreia), fraqueza, sonolência, dor de cabeça, coceira e placas salientes na pele.

Ao aceitar participar do estudo, deverei retornar ao consultório / hospital nos dias determinados pelos médicos, bem como informá-los imediatamente sobre possíveis alterações / problemas que porventura possam surgir. No entanto, poderei recusar a minha participação ou retirar meu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao meu tratamento.

Os resultados desta pesquisa serão apresentados em congressos médicos e publicados em revistas de divulgação científica, sendo, no entanto, garantida a manutenção do sigilo às informações fornecidas.

Declaro, também, que recebi os esclarecimentos no início da pesquisa e foi-me garantido acesso a qualquer outro esclarecimento das dúvidas que venham a surgir no transcorrer da pesquisa.

Pelo presente manifesto expresso minha concordância e meu consentimento para realização dos procedimentos acima descritos.

Brasília, / /

Assinatura do paciente

Documento de Identidade

Pesquisadores responsáveis:

Amanda Danyelle de Amorim Caldas (Contato: (061) 81278694)

Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta (Contato: (061) 92145142)

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.