

# Testosterona para Obesos com Síndrome Metabólica – Sim ou Não?

Elaine Maria Frade Costa - Chefe do Grupo de Endocrinologia do Desenvolvimento do Hospital das Clínicas da FMUSP. Professora livre docente da Faculdade de Medicina da USP.

## Introdução

De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde), a obesidade afeta cerca de 400 milhões de adultos na população mundial e representa o principal achado clínico da síndrome metabólica (SM), bem como seu principal fator de progressão. Atualmente refere-se que a prevalência da SM é de aproximadamente 40% nos EUA e 10% na Europa (1,2).

Existem várias definições de SM, porém, quando associada ao hipogonadismo a mais adequada é a definição da NCEP/ATP III (Figura 1) cujos critérios são considerados os melhores preditores da disfunção erétil aterogênica do hipogonadismo masculino (3).

Embora dentro dos limites da normalidade, há uma tendência secular de redução dos níveis médios de testosterona em homens saudáveis que pode estar diretamente relacionada a fatores ambientais como mudança de estilo de vida e obesidade (4). Na população brasileira, à semelhança da população mundial, a prevalência de homens com níveis de testosterona total inferiores a 300ng/dl é de 20% (5). Homens adultos com níveis de testosterona total abaixo do limite inferior da normalidade para adultos jovens (280-300 ng/dl) são considerados hipogonádicos e o diagnóstico de hipogonadismo

Definição do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP)	
3 ou mais dos seguintes:	
•C.A.: homens > 102 cm	
	mulheres > 88 cm
•Triglicérides ≥ 150 mg/dL	
•HDL-c: homens < 40 mg/dL	
	mulheres < 50mg/dL
•P.A. ≥ 130/85 mmHg	
•Glicemia jejum ≥ 110 mg/dL	

Figura 1: Critérios utilizados para a definição de Síndrome Metabólica de acordo com US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (2001)

masculino tardio fica caracterizado quando esses níveis estão associados a sintomas clínicos, especialmente disfunções sexuais (6,7,8,9).

Existe uma relação clara entre a disfunção sexual masculina e os níveis de testosterona onde a severidade do quadro de SM, especialmente a circunferência abdominal, que é um importante indicador de obesidade visceral, está inversamente associada com as concentrações séricas de testosterona (10). Em se tratando de SM, sabemos que a hiperinsulinemia e a resistência à insulina (RI) são antecedentes do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e este tem sido frequentemente associado ao hipogonadismo masculino (11).

## Sim, Testosterona para Obesos com Síndrome Metabólica!

De um modo geral, a reposição de testosterona está indicada em homens com diagnóstico de hipogonadismo (níveis baixos de testosterona associado a sintomas clínicos) relacionado ou não à SM (9).

É clássico que a reposição com testosterona proporciona melhora

da libido, densidade óssea, massa muscular, composição corporal e eritropoiese (12). Outrossim, atualmente esse tratamento tem sido associado à melhora dos componentes da SM como o diabetes mellitus, hipertensão arterial, perfil lipídico e circunferência abdominal (13), à redução da massa gorda e ao incremento da massa magra sem alteração significativa do peso (14).

A obesidade atualmente é considerada um estado inflamatório de baixo grau onde o tecido adiposo gera quantidades consideráveis de moléculas pró-inflamatórias como PCR, TNF-a e isoleucinas, explicando a existência de uma relação inversa entre os níveis de testosterona e os níveis de marcadores inflamatórios (15,16); além disso, a manutenção de níveis fisiológicos de testosterona em pacientes hipogonádicos com SM determina uma redução drástica nos níveis de insulina, leptina, HOMA-R e marcadores inflamatórios como IL-1b, TNFα e PCR (17), sem determinar policitemia ou alterações nos parâmetros prostáticos (18), além de exercer efeito antitrombótico, re-

duzindo, portanto, o risco cardiovascular<sup>(19)</sup>.

### Formas Farmacêuticas de Testosterona

As formas de tratamento com testosterona diferem em vários aspectos, incluindo perfil de segurança, via de administração, dosagem e intervalo de uso. A melhor opção é aquela que permite restabelecer os níveis séricos fisiológicos da testosterona<sup>(20,21,22)</sup>.

Dentre as três formulações injetáveis disponíveis no mercado brasileiro (duas compostas de ésteres de testosterona de curta duração e uma de undecanoato de testosterona de longa duração) constatou-se que todas são eficientes em elevar os níveis de testosterona e melhorar clinicamente pacientes hipogonádicos, mas o undecanoato de testosterona depot, apesar de mais caro, é mais fisiológico. Ainda, as três opções se mostraram seguras não elevando significativamente o hematócrito, a hemoglobina e o PSA<sup>(23)</sup>.

### Testosterona para Obesos com Síndrome Metabólica? Não!

Ainda é discutida, na literatura, a necessidade da reposição com testosterona em homens hipogonádicos com SM. Há alguns anos foi demonstrado que a perda de peso determinou um significativo aumen-

to nos níveis séricos de testosterona total e livre e nos níveis de LH que estavam relacionados com a diminuição da concentração de insulina plasmática. Os autores concluíram que homens com obesidade de grande porte têm níveis séricos de testosterona livre reduzidos, que melhoraram após a perda de peso. Além disso, a redução da concentração de insulina plasmática a níveis próximos aos normais determina a restauração dos níveis de SHBG e testosterona total após a perda de peso<sup>(24,25)</sup>.

Levando-se em conta as contraindicações formais da utilização da testosterona, vale ressaltar que está contraindicado o uso de testosterona em pacientes portadores de Ca de próstata ou mama e nos pacientes com nódulo de próstata palpável ou PSA >4. Já em homens com hipertrofia benigna de próstata e sintomas urinários leves ou moderados a testosterona deve ser aplicada com cautela, e aqueles com sintomas urinários severos devem ser submetidos à avaliação urológica antes de iniciar o uso de testosterona. Outras condições que contraindicam a administração de testosterona em homens são: hematócrito >50% ou presença de ICC grau III ou IV. Os homens com moderada ou severa apneia obstrutiva do sono devem ser avaliados por um especialista antes de iniciar a terapêutica com testosterona<sup>(26)</sup>.

Apesar de não ser uma contraindicação formal, não é recomendada a utilização de testosterona em pacientes que ainda desejam preservar a fertilidade, pois o uso contínuo de testosterona por longos períodos pode prejudicar a fertilidade.

### Conclusão

Ainda existem controvérsias sobre o tema. Há indícios de que a reposição de testosterona no obeso hipogonádico (aquele com níveis baixos de testosterona e com sintomas) pode melhorar os fatores da síndrome metabólica quando normaliza-se a concentração de testosterona. No entanto, a mudança do estilo de vida com a consequente perda de peso também contribui de forma significativa para a reversão do quadro de SM e elevação dos níveis de testosterona.

Em última análise, o tratamento do paciente obeso com SM e hipogonadismo deve se constituir de mudança nos hábitos de vida (redução alimentar e atividade física regular). Quando necessário (níveis hormonais baixos com sintomas), a reposição pode ser considerada de forma individualizada. No entanto, se optado pela reposição, uma vez restabelecidos os parâmetros metabólicos normais, o uso da testosterona deverá ser revisto quanto à dose e possibilidade de interrupção do uso. ●

## Referências Bibliográficas

1. (WHO Consultation on Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 296:E1230)
2. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1853. This study defines the prevalence of MetS and its impact worldwide
3. Corona G, Mannucci E, Petro L, et al. A comparison of NCEP/ATP III and IDF metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2007; 4:789
4. Thomas G, Trivison, Andre B, Araujo, Susan A, Hall and John B. McKinlay. Temporal trends in testosterone levels and treatment in older men, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009, 16:211–217
5. Nardoza A, Szelbrackowski SS, Nardi A et AL. Age-related testosterone decline in a Brazilian cohort of healthy military men. *International Braz J Urol* 2011: Vol. 37 (5): 590-596.
6. Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society Clinical and Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1995-2010.
7. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD et al. Age trends in level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:589-98.
8. Schatzl G, Madersbacher S, Temml C, Krenschinkel K, Nader A, Sregi G, et al. Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology* 2003; 61:629-33
9. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff SR, and Montori VM. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2536–2559, 2010).
10. Svartberg, J., von Muhlen, D., Sundsfjord, J. et al. (2004) Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study. *European Journal of Epidemiology*, 19, 657–663
11. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl*. 2010 [Epub ahead of print] PMID: 20969599.
12. Martits AM, Costa EMF. Late onset male hypogonadism or andropause. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50:358-9. PMID:15666009
13. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W e Wu FCW. CONSENSUS STATEMENT. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 507–514
14. Merza Z, Blumsohn A, Mah PM, Meads DM, McKenna SP, Wylie K, et al. Double-blind placebo-controlled study of testosterone patch therapy on bone turnover in men with borderline hypogonadism. *Int J Androl* 2006;29:381-91. PMID: 16390499.
15. Maggio, M., Basaria, S., Ble, A. et al. (2006) Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 345–347
16. Nettleship, J.E., Pugh, P.J., Channer, K.S. et al. (2007) Inverse relationship between serum levels of interleukin-1beta and testosterone in men with stable coronary artery disease. *Hormone and Metabolic Research. Hormon- und Stoffwechselforschung*, 39, 366–371)
17. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:602-12. PMID: 20718771.
18. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. Effects of testosterone gel followed by parenteral testosterone undecanoate on sexual dysfunction and on features of the metabolic syndrome. *Andrologia* 2008; 40: 44-8. PMID: 18211301.
19. Sonmez A, Haymana C, Bolu E, Aydogdu A, Tapan S, Serdar M, Altun B, Barcin C, Taslipinar A, Meric C, Uckaya G, Kutlu M. Metabolic syndrome and the effect of testosterone treatment in young men with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2011 May;164(5):759-64. Epub 2011.
20. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Utility, limitations and pitfalls in measuring testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:405-13.
21. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 85:3666-72
22. Diretrizes de Declínio Androgênico do Envelhecimento Masculino (DAEM). Sociedade Brasileira de Urologia e Associação Médica Brasileira, 2009.
23. Hohl A, Marques MO, Coral MH, Walz R. Evaluation of late-onset hypogonadism (andropause) treatment using three different formulations of injectable testosterone. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53: 989-95.
24. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P: Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res* 11: 689–694, 2003
25. Nicolau Lima, Humberto Cavaliere, Alfredo Halpern, Geraldo Medeiros-Neto. A Função Gonadal do Homem Obeso. *Arq Bras Endocrinol Metab*;2000;44/1:31-7
26. Lakshman KM, Basaria S. Safety and efficacy of testosterone gel in the treatment of male hypogonadism. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 397-412.