

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/07/2020.



**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina**

Amanda Sampaio Mangolim

Revisão Sistemática da reposição com testosterona em homens obesos com níveis séricos baixos de testosterona

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre pelo programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica.

Orientadora: Profa. Assistente Dra. Vania dos Santos Nunes Nogueira

**Botucatu
2019**

Amanda Sampaio Mangolim

REVISÃO SISTEMÁTICA DA REPOSIÇÃO COM TESTOSTERONA EM HOMENS OBESOS COM NÍVEIS SÉRICOS BAIXOS DE TESTOSTERONA

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre pelo programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica.

Orientadora: **Profa. Assoc.** *Vania dos Santos Nunes Nogueira*

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Mangolim, Amanda Sampaio.

Revisão sistemática da reposição com testosterona em homens obesos com níveis séricos baixos de testosterona / Amanda Sampaio Mangolim. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Vania dos Santos Nunes Nogueira
Capes: 40101061

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. Obesidade. 3. Revisão. 4. Síndrome metabólica. 5. Testosterona.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2; Obesidade; Revisão sistemática; Síndrome Metabólica; Testosterona.

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino.”

Leonardo da Vinci

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu bem mais precioso:
MINHA FAMÍLIA!

Aos meus pais, JOSELITA e OLIDIO, que sempre me motivaram a buscar conhecimento e a lutar em busca dos meus sonhos, me dando base, exemplo e sendo meu porto seguro, sempre prontos a me auxiliar em qualquer empreitada.

À minha irmã, CAMILA, minha grande amiga, que colaborou muito nesse processo e me apoiou com palavras de incentivo, amor e carinho.

Ao meu namorado, ROMULO, que me apoiou, me ajudou e me deu suporte para concluir esse trabalho.

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS, pela dádiva da vida.

À Profa. Dra. VANIA DOS SANTOS NUNES NOGUEIRA, pela grande competência na orientação, pelo respeito, dedicação, paciência, incentivo e ensinamentos. Muito obrigada pela confiança!

Ao LEONARDO DE ANDRADE RODRIGUES BRITO pela atuação em todo o processo de realização da revisão sistemática, por toda sua contribuição, auxílio e paciência. Muito obrigada!

À Prof Dra ADRIANA LUCIA MENDES e ao Prof. Assistente Dr. PAULO JOSÉ FORTES VILLAS BOAS, pela atenção e importantes sugestões prestadas na qualificação.

À SEÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO pela ajuda, paciência e orientação durante estes dois anos.

A TODOS, que de forma direta ou indireta, colaboraram para a concretização deste trabalho.

À FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO, FAPESP, que financiou este projeto (projetos: 2018/16127-3 e 2018/11836-6).

Ao CONSELHO NACIONAL DE PESQUISA, CNPQ - PIBIC / PIBITI 2017/2018, que financiou parcialmente este projeto.

Muito obrigada!

SUMÁRIO

Resumo.....	1
Abstract	4
Introdução	7
Objetivos.....	16
Métodos e Análises.....	18
Resultados.....	27
Seleção dos Estudos.....	28
Estudos Incluídos.....	29
Risco de Viés	38
Meta-análise.....	40
Dados que não puderam ser plotados na meta-análise.....	53
Avaliação da qualidade da evidência	58
Discussão	61
Conclusão.....	65
Desvio de Protocolo	66
Conflito de interesses	66
Financiamento	66
Referências.....	67
Apêndices.....	78

RESUMO

Introdução: o uso de testosterona em homens obesos tem sido controverso em termos de perda de peso e controle de doenças relacionadas à obesidade. **Objetivo:** avaliar a efetividade da reposição de testosterona para perda de peso e prevenção de complicações cardiovasculares em homens obesos com baixos níveis séricos de testosterona. **Métodos:** foi realizada uma revisão sistemática de acordo com a Metodologia Cochrane de estudos randomizados que compararam em homens obesos com baixos níveis de testosterona a reposição de testosterona versus a não reposição. Dois revisores (ASM e LARB) independentemente fizeram a seleção dos estudos, avaliaram o risco de viés e extraíram os dados dos estudos incluídos. Os desfechos primários analisados foram: melhora dos parâmetros antropométricos (peso, índice de massa corpórea, circunferência de cintura e composição corporal), segurança, qualidade de vida, controle de complicações relacionadas a obesidade e melhora dos sintomas de hipogonadismo. As bases de dados eletrônicas para pesquisa foram Embase, Medline, LILACS e CENTRAL. Desfechos semelhantes em pelo menos dois estudos foram plotados na meta-análise usando o software *Review Manager 5.3*. A qualidade da evidência da estimativa de efeito da intervenção foi gerada de acordo com a metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). **Resultados:** as estratégias de busca elaboradas resultaram em 2535 artigos após a remoção das duplicatas pelo software *Endnote*. Foram selecionados 38 artigos para leitura na íntegra e, destes, 8 foram excluídos. Os 30 artigos selecionados representam 14 estudos incluídos, com um total de 1169 pacientes, sendo 630 do grupo intervenção e 539 do grupo controle. A meta-análise do peso final, IMC e circunferência da cintura não evidenciou diferença estatística entre os grupos (DM -0.93, IC 95%, -4.04 a 2.19, 446 participantes, 5 estudos, I^2 0%; DM 0.42, IC 95%, -0.41 a 1.24, 710 participantes, 7 estudos, I^2 0%; DM -0.67, IC 95%, -2.50 a 1.15, 692 participantes, 6 estudos, I^2 0%, qualidade da evidência alta/moderada, respectivamente). A meta-análise não evidenciou um efeito claro da intervenção nos eventos cardiovasculares devido o pequeno número de eventos (RR 0.93, IC 95%, 0.34 a 2.58, 562 participantes, 7 estudos, I^2 0%, qualidade da evidência baixa), bem como para os desfechos qualidade de vida e controle metabólico (alta inconsistência entre os resultados dos estudos individuais).

Conclusão: comparado ao não tratamento, a reposição de testosterona em homens obesos com níveis séricos baixos de testosterona não apresentou diferença significativa dos parâmetros antropométricos (peso, índice de massa corpórea, circunferência de cintura e composição corporal). Em relação aos eventos cardiovasculares, qualidade de vida, complicações relacionadas a obesidade e sintomas de hipogonadismo, devido uma baixa/muito baixa qualidade da evidência dos resultados plotados na meta-análise, o efeito da intervenção foi incerto para esses desfechos. **Registro Prospero:** CRD42017065598.

Palavras chave: Obesidade, síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, testosterona, revisão sistemática, meta-análise, hipogonadismo

ABSTRACT

Introduction: The use of testosterone replacement therapy in obese men with low testosterone levels has been controversial in relation to weight loss and control of obesity related-diseases. **Objective:** To analyze the effectiveness of testosterone therapy for weight loss and prevention of cardiovascular complications in obese men with low serum testosterone levels. **Methods:** A systematic review was conducted according to the Cochrane Methodology of randomized trials comparing testosterone replacement versus non-replacement in obese men with low testosterone levels. Two reviewers (ASM and LARB) independently selected the studies, assessed the risk of bias, and extracted data from the included studies. The main outcomes analyzed were: improvement of anthropometric parameters (weight, body mass index, waist circumference and body composition), safety, quality of life, control of complications related to obesity and improvement of symptoms of hypogonadism. The electronic databases for search were Embase, Medline, LILACS and CENTRAL. Similar outcomes in at least two trials were plotted in the meta-analysis using Review Manager 5.3 software. The quality of the evidence of the intervention effect estimate was generated according to GRADE approach (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). **Results:** the search strategies elaborated resulted in 2535 articles after the duplicates were removed by Endnote software. A total of 38 articles were selected for reading, and of these, 8 were excluded. The 30 articles selected represent 14 included studies, with a total of 1169 patients, 630 of the intervention group and 539 of the control group. The meta-analysis of the final weight, BMI and waist circumference showed no statistical difference between the groups (MD -0.93, 95% CI, -4.04 to 2.19, 446 participants, 5 studies, I^2 0%; MD 0.42, 95% CI, -0.41 to 1.24, 710 participants, 7 studies, I^2 0%; MD -0.67, 95% CI, -2.50 to 1.15, 692 participants, 6 studies, I^2 0%, quality of evidence high / moderate, respectively). The meta-analysis did not show a clear effect of intervention on cardiovascular events due to the small number of events (RR 0.93, 95% CI, 0.34 to 2.58, 562 participants, 7 studies, I^2 0%, low quality of evidence), as well as for the quality of life and metabolic control (high inconsistency between the results of the individual studies). **Conclusion:** Compared to non-treatment, testosterone replacement in obese men with low serum testosterone levels did not

present significant differences in anthropometric parameters. Regarding cardiovascular events, quality of life, complications related to obesity and symptoms of hypogonadism, due to a low / very low quality of evidence of the results plotted in the meta-analysis, the effect of the intervention was uncertain for these outcomes. **Prospero Registry:** CRD42017065598.

Key words: Obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, testosterone, systematic review, meta-analysis, hypogonadism

INTRODUÇÃO

Descrição do problema

A obesidade é uma condição crônica complexa com dimensões sociais e psicológicas graves que afeta todas as idades e diferentes grupos socioeconômicos em todos os países [1]. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, essa doença acomete cerca de 400 milhões de adultos em todo o mundo, com um aumento alarmante de sua prevalência nos últimos anos [2]. Estima-se que a prevalência mundial da obesidade nos homens em 2008 foi de 9,8%, resultado quase duas vezes maior que na década de 1980, quando era 4,8% [1]. Já no Brasil, em uma pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde em 2016 chamada Vigitel Brasil 2016, foi evidenciado que a obesidade teve um crescimento de 60% em dez anos, sendo que a prevalência no sexo masculino em 2006 era de 11,4% enquanto em 2016 chegava a 18,1% [3].

Sabe-se que o excesso de peso corporal, especialmente a obesidade central que está relacionada com o acúmulo de gordura visceral [4], é um fator de risco independente para aumento da morbidade e mortalidade, não apenas para causas cardiovasculares, mas também para diabetes mellitus tipo 2, câncer e distúrbios músculo-esqueléticos [5]. O excesso de gordura corporal é considerado responsável pela maioria das complicações associadas à obesidade e ao aumento da mortalidade, independentemente do índice de massa corporal (IMC) [5]. Porém, apesar desse risco e da obesidade se tratar de um grande problema de saúde pública, ela ainda é uma das doenças mais negligenciadas na atualidade [1].

Sabe-se que a obesidade em homens está associada a baixas concentrações séricas de testosterona e que existe uma relação inversa entre a circunferência de cintura e as concentrações séricas deste hormônio [4,6]. Esta associação é extremamente relevante; alguns autores apontaram que a obesidade é um dos fatores de risco mais importantes para a redução do nível de testosterona, sendo mais importante que a idade e outras doenças crônicas [5,7].

O hipogonadismo é uma síndrome clínica que resulta da falha de produção pelos testículos de níveis fisiológicos de testosterona o que resulta em perda da capacidade de produzir espermatozóides devido a uma ruptura do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-testicular [8]. O hipogonadismo pode

acarretar sinais e sintomas específicos e inespecíficos que dependem da idade do acometimento, das comorbidades, severidade e duração do quadro [9]. A perda pós puberal da função gonadal pode resultar em baixa libido, disfunção erétil, osteoporose, infertilidade, além de sintomas menos específicos como fadiga, irritabilidade, distúrbios do sono, entre outros [8,10].

Os homens obesos têm níveis de testosterona totais 30% mais baixos do que os homens eutróficos e 40% deles apresentam níveis abaixo do limite inferior da normalidade [5]. Embora os mecanismos patogênicos do hipogonadismo na obesidade ainda não estejam totalmente esclarecidos, sabe-se que sua etiologia é multifatorial.

O declínio dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) associada à obesidade explica parcialmente a diminuição observada nas concentrações de testosterona [11]. O ambiente hiperinsulinêmico presente na obesidade afeta a produção hepática de SHBG levando a uma maior disponibilidade de testosterona livre para conversão a estradiol no tecido adiposo [12].

Além disso, acredita-se que as adipocinas e os mediadores pró-inflamatórios originados no tecido adiposo também possam desempenhar um papel na supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal [13]. Estas citocinas teriam efeito de inibição sobre a esteroidogênese na célula de Leydig, através da alteração da expressão de diferentes enzimas envolvidas no processo [14].

A leptina estimula os neurônios produtores de GnRH hipotalâmicos e induz a liberação de LH através de uma sinalização realizada pelas kisspeptinas. Na obesidade, devido à resistência do sistema nervoso central à leptina, Isidori et al observaram que o excesso de leptina poderia exercer uma ação negativa sobre a pulsatilidade do LH [12].

A obesidade masculina também está associada ao aumento da atividade da aromatase dentro do adipócito, resultando no aumento da conversão periférica de testosterona em estradiol e um subsequente desequilíbrio na relação entre esses dois hormônios. Desta forma, os níveis elevados de estradiol exercem um efeito de feedback negativo na secreção do hormônio luteinizante (LH), com consequente redução das concentrações plasmáticas de testosterona [9,15].

Vários estudos mostraram que, em indivíduos com obesidade ou excesso de peso, mudanças intensivas no estilo de vida, que incluem dieta e atividade física, são capazes de reduzir o peso corporal e a resistência insulínica, prevenindo a progressão do diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares [1,16-19]. No entanto, sabe-se que a perda de peso adequada e sustentada é muito difícil de se alcançar [1,5]. Devido a isso, a necessidade de novos estudos para promoção de perda de peso efetiva e sustentada tem-se tornado cada vez mais importante.

Muitos ensaios clínicos randomizados avaliaram o impacto da dieta e da atividade física nos níveis de testosterona em homens obesos, porém os resultados desses estudos são conflitantes. Alguns mostraram aumento da testosterona [20-22], outros não apresentaram alteração [23,24], e um pequeno estudo mostrou diminuição em seus níveis [25].

Corona et al. [1] realizaram uma revisão sistemática sobre a perda de peso corporal e hipogonadismo hipogonadotrófico no qual incluíram estudos observacionais e de intervenção, onde a perda de peso por cirurgia bariátrica ou por dieta hipocalórica levaram a um aumento significativo nos níveis de gonadotrofinas e testosterona (total e livre) e a análise de regressão múltipla demonstrou que o grau de perda de peso corporal foi o melhor determinante do aumento de testosterona total.

Portanto, a perda de peso corporal e as intervenções de estilo de vida devem ser a primeira abordagem oferecida aos homens obesos com baixos níveis de testosterona.

No entanto, considerando a dificuldade em alcançar a perda de peso mesmo com mudanças no estilo de vida e a possibilidade de recuperar o peso a longo prazo, foi realizada a seguinte pergunta para condução dessa revisão sistemática: em homens obesos com baixos níveis de testosterona e sem hipogonadismo clássico, qual a eficácia da reposição de testosterona para perda de peso e melhora das complicações da obesidade em comparação com nenhuma reposição?

Descrição da intervenção

A terapia com testosterona é recomendada para homens sintomáticos com diagnóstico clássico de hipogonadismo, que inclui homens com falência testicular primária, defeitos centrais no hipotálamo ou hipófise ou defeitos duplos que afetam tanto o testículo quanto a glândula pituitária. Nesses casos, a terapia visa induzir e manter características sexuais secundárias e melhorar a função sexual, a qualidade de vida e a densidade mineral óssea [8].

Existem muitas formas de realizar a reposição com testosterona. A injeção intramuscular aplicada a cada 2 a 4 semanas é uma das modalidades mais comuns e de baixo custo [8] e geralmente contêm um ou mais ésteres de testosterona, sendo suas formas principais o cipionato de testosterona e o enantato de testosterona. O undecanoato de testosterona é uma testosterona injetável de ação prolongada relativamente recente e, nos países onde é comercializado, a dose recomendada é 1000mg intramuscular, seguida de 1000mg na semana 6 e, após, 1000mg a cada 10 a 14 semanas [8].

A reposição de testosterona também pode ser administrada através da via transdérmica e da mucosa oral usando adesivos, géis ou líquidos. As formas transdérmicas parecem proporcionar um benefício terapêutico mais sustentado; no entanto, estes géis, pomadas ou adesivos devem ser administrados diariamente e por isso podem ter uma adesão prejudicada [26]. A seguir temos alguns exemplos dessas formulações: 1% e 2% de gel de testosterona, adesivos transdérmicos de testosterona, adesivo bucal de testosterona e implantes de testosterona [8]. Os regimes mais recomendados são um ou dois pumps de testosterona gel aplicados durante a noite sobre a pele das costas ou do braço; um ou dois adesivos de testosterona transdérmico aplicado diariamente sobre uma área coberta da pele; 30mg de um adesivo biológico bucal de testosterona aplicado duas vezes ao dia; nos implantes de testosterona, a dose e a frequência são de acordo com a formulação utilizada [8].

Eventos adversos da intervenção

Estudos em homens jovens e hipogonádicos encontraram baixa frequência de eventos adversos com a reposição de testosterona. Os eventos adversos comuns para os quais há evidências de associação com a terapia de testosterona incluem eritrocitose, acne, oleosidade da pele, aumento do PSA e do volume da próstata, crescimento de câncer de próstata metastático e redução da produção de espermatozóides levando a diminuição da fertilidade [8]. Os eventos adversos pouco frequentes para os quais há evidência fraca de associação com a administração de testosterona são ginecomastia, calvície masculina (familiar), crescimento de câncer de mama e indução ou piora da apneia obstrutiva do sono [8].

Alguns efeitos adversos são específicos da formulação. Por exemplo, as formas intramusculares foram associadas à flutuação do humor ou libido, dor no local da injeção, eritrocitose excessiva e episódios de tosse imediatamente após a injeção. O gel e os adesivos transdérmicos foram associados à irritação da pele e o primeiro apresenta um risco potencial para a transferência de testosterona para o parceiro ou qualquer pessoa que esteja em contato próximo. Os adesivos bucais de testosterona podem causar alterações no paladar e irritação das gengivas e implantes podem causar infecção local [8].

Como a intervenção pode funcionar

Além das causas clássicas de hipogonadismo, a testosterona também tem sido prescrita para outras condições relacionadas à saúde, como em homens obesos com baixos níveis de testosterona.

Em homens com obesidade e apneia obstrutiva do sono severa, a reposição de testosterona aumenta a massa muscular e diminui a massa gorda, independentemente dos níveis baixos ou normais de testosterona [27]. Em pacientes com baixa testosterona e diabetes mellitus tipo 2, Magnussen mostrou que a terapia com testosterona diminuiu a gordura abdominal visceral e melhorou a sensibilidade à insulina [28]. Kappor e col. [29] em um estudo cruzado avaliaram

a terapia de testosterona em homens obesos com diabetes mellitus tipo 2 e baixa testosterona. Embora não tenham sido observadas alterações significativas no IMC, houve uma redução significativa na circunferência da cintura após a reposição da testosterona. Em estudo de Kalinchenko e col. [30], 184 homens obesos com síndrome metabólica e níveis totais de testosterona <12 nmol/L foram randomizados para receber por 30 semanas, undecanoato de testosterona parenteral ou placebo. Durante o seguimento, houve diminuição significativa do peso, do IMC e da circunferência da cintura no grupo de intervenção em comparação com o grupo placebo. Em estudo de Saad e col. [31], a terapia de testosterona a longo prazo em homens hipogonádicos obesos resultou em reduções substanciais e sustentadas no peso corporal, circunferência da cintura e IMC.

A partir desses resultados, alguns médicos recomendaram a reposição de testosterona como uma estratégia terapêutica nova e útil para o tratamento da obesidade [32].

A *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* e o *American College of Endocrinology (ACE)* recomendam que em homens com hipogonadismo (definido como níveis baixos de testosterona associados a sintomas) e obesidade que não desejam fertilidade seja considerada a realização da terapia com testosterona além da intervenção no estilo de vida já que a testosterona nesses pacientes resulta em perda de peso, diminuição da circunferência de cintura e melhora dos parâmetros metabólicos [4]. Uma explicação para a melhoria do controle metabólico e a perda de peso na terapia de testosterona é que esse hormônio aumenta a massa corporal magra, aumentando assim o gasto de energia em repouso [32]. Além disso, os andrógenos regulam a composição corporal promovendo o comprometimento das células pluripotentes mesenquimatosas na linhagem miogênica e na inibição de sua diferenciação na linha adipogênica [33]. A testosterona regula os carboidratos, as proteínas e o metabolismo da gordura [1,34] e a terapia de testosterona em homens com deficiência de testosterona resulta na normalização da utilização de glicose e aumento da oxidação lipídica [35]. Além disso, a terapia com testosterona melhora a função erétil, aumenta o vigor e reduz a fadiga [32], promovendo com isso uma melhor disposição para realização de exercícios.

Importância dessa revisão

Embora a substituição de testosterona pareça ser uma modalidade de tratamento atraente para homens obesos com baixa testosterona, seus potenciais benefícios para perda de peso, melhora da função sexual e morbidade relacionada à obesidade foram refutados por alguns estudos, cujos resultados não mostraram diferenças significativas entre pacientes tratados e não tratados.

Fui e col. [11] randomizaram 100 homens obesos ($IMC > 30$) com níveis de testosterona inferiores a ≤ 12 nmol / L para uma terapia com testosterona ou placebo, e o grupo de intervenção do estudo apresentou melhora significativa no escore da *The Aging Males' Symptoms scale (AMS scale)* e função erétil; no entanto, o peso final era o mesmo entre os grupos.

Cai e col. [36], em uma revisão sistemática publicada em 2014, avaliaram os efeitos metabólicos da reposição de testosterona em homens hipogonádicos com diabetes mellitus tipo 2. A meta-análise dos estudos incluídos mostrou uma diferença significativa em favor da intervenção para glicemia plasmática em jejum (cinco estudos) e redução de HbA1c (três estudos); no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na gordura corporal final nos três estudos que analisaram esse desfecho [37]. Os autores não incluíram estudos com indivíduos obesos sem diabetes mellitus tipo 2 ou síndrome metabólica.

Em outra revisão sistemática publicada em 2016 que avaliou a eficácia da reposição de testosterona em homens com hipogonadismo, a testosterona melhorou significativamente o escore da *The Aging Males' Symptoms scale (AMS scale)* e aumento da massa magra corporal; no entanto, não foram identificadas diferenças significativas no IMC e redução da massa gorda nos cinco estudos randomizados que avaliaram esses resultados [37]. É importante ressaltar que esta revisão excluiu os estudos com pacientes diabéticos.

Em conclusão, o uso de testosterona em homens obesos tem sido controverso em termos de perda de peso e controle de doenças relacionadas à obesidade (síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e outras doenças cardiovasculares). Em comparação com nenhuma substituição, alguns estudos

demonstraram benefícios e outros não mostraram evidências de diferenças significativas. Além disso, as revisões sistemáticas publicadas neste assunto não incluíam homens obesos com ou sem complicações relacionadas como critério de elegibilidade do paciente [36,38,39]; por outro lado, alguns excluíram esses indivíduos [37].

REFERÊNCIAS

1. Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013;168:829-43.
2. World Health Organization Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894: i-xii.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde, 2017.
4. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016;22 (suppl 3):1-203.
5. Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P, et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. *BMC Med* 2016;14: 153.
6. Svartberg J, von Muhlen D, Sundsfjord J, et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study. *Eur J Epidemiol* 2004;19:657-63.
7. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al. Characteristics of secondary, primary and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1810-8.
8. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59.

9. Soares, AH. Hipogonadismo associado à obesidade: efeitos do tratamento com citrato de clomifeno [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2017.
10. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4241-7.
11. Ng Tang Fui M, Hoermann R, Prendergast LA, et al. Symptomatic response to testosterone treatment in dieting obese men with low testosterone levels in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int J Obesity* (2005) 2017;41:420-6.
12. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3673-80.
13. Veldhuis J, Yang R, Roelfsema F, et al. Proinflammatory cytokine infusion attenuates LH's feed forward on testosterone secretion: modulation by age. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:539-49.
14. Kalyani RR, Dobs AS. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(3):226-34.
15. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol* 2013;78:330-7.
16. Tuomilehto J, Lindstroöm J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344: 1343-1350.
17. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
18. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2005;28:2780-2786.

19. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:29912-29915.
20. Stanik S, Dornfeld LP, Maxwell MH, et al. The effect of weight loss on reproductive hormones in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:828-32.
21. Pasquali R, Casimirri F, Melchionda N, et al. Weight loss and sex steroid metabolism in massively obese man. *J Endocrinol Invest* 1988;11: 205-10.
22. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, et al. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res* 2003;11:689-94.
23. Reis LO, Favaro WJ, Barreiro GC, et al. Erectile dysfunction and hormonal imbalance in morbidly obese male is reversed after gastric bypass surgery: a prospective randomized controlled trial. *Int J Androl* 2010;33:736-44.
24. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, et al. Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism* 2002;51: 864-70.
25. Klibanski A, Beitins IZ, Badger T, et al. Reproductive function during fasting in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:258-63.
26. Lee OD, Tillman K. An overview of testosterone therapy. *Am J Mens Health* 2016;10:68-72.
27. Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167(4):531-41.
28. Magnussen LV. Testosterone therapy of men with type 2 diabetes mellitus—a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Dan Med J* 2017;64:B5396.

29. Kapoor D, Clarke S, Stanworth R, et al. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2007;156:595-602.
30. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. 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* 2010;73:602-12.
31. Saad F, Yassin A, Doros G, et al. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I-III: observational data from two registry studies. *Int J Obesity* (2005) 2016;40:162-70.
32. Traish AM. Testosterone and weight loss: the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:313-22.
33. Singh R, Artaza JN, Taylor WE, et al. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* 2003;144:5081-8.
34. Bhasin S, Taylor WE, Singh R, et al. The mechanisms of androgen effects on body composition: mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2003;58:M1103-10.
35. Host C, Gormsen LC, Christensen B, et al. Independent effects of testosterone on lipid oxidation and VLDL-TG production: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Diabetes* 2013;62:1409-16.
36. Cai X, Tian Y, Wu T, et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl* 2014;16:146-52.

37. Guo C, Gu W, Liu M, et al. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: a meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp Ther Med* 2016;11:853-63.
38. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7: e015284.
39. Onasanya O, Iyer G, Lucas E, et al. Association between exogenous testosterone and cardiovascular events: an overview of systematic reviews. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:943-56.
40. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
41. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009;151:W65-94.
42. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clin Res ed)* 2015;350:g7647.
43. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [Last accessed on 2018 January 11]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements.html>.
44. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015;18:5-15.
45. Dohle GR, Arver S, et al. *EUA Guidelines on Male Hypogonadism*. [Last accessed on 2018 January 11] Available from http://uroweb.org/wpcontent/uploads/18-Male-Hypogonadism_2017_web.pdf.

46. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ (Clin Res ed)* 1997;315:629-34.
47. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clin Res ed)* 2008;336:924-6.
48. Mangolim AS, Brito LAR, Nunes-Nogueira VS. Effectiveness of testosterone therapy in obese men with low testosterone levels, for losing weight, controlling obesity complications, and preventing cardiovascular events: Protocol of a systematic review of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(17):e0482.
49. Frederiksen L, Højlund K, Hougaard DM, et al. Testosterone therapy increased muscle mass and lipid oxidation in aging men. *AGE* 2012;34:145-156.
50. Mårin P, Holmäng S, Gustafsson C, et al. Androgen treatment of abdominally obese men. *Obes Res*. 1993; 1(4):245-51.
51. Burnett AL, Kan-Dobrosky N, Miller MG. Testosterone replacement with 1% testosterone gel and priapism: no definite risk relationship. *J Sex Med*. 2013; 10(4):1151-61.
52. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):899-906.
53. Janjgava S, Zerekidze T, Uchava L et al. Influence of testosterone replacement therapy on metabolic disorders in male patients with type 2 diabetes mellitus and androgen deficiency. *Eur J Med Res* 2014; 19:56.
54. Killick R, Wang D, Hoyos CM, et al. The effects of testosterone on ventilatory responses in men with obstructive sleep apnea: a randomised, placebo-controlled trial. *J Sleep Res*. 2013;22(3):331-6.

55. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, et al. Effects of testosterone therapy on sleep and breathing in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77(4):599-607.
56. Magnussen LV, Andersen PE, Diaz A, et al. MR spectroscopy of hepatic fat and adiponectin and leptin levels during testosterone therapy in type 2 diabetes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):157-168.
57. Frederiksen L, Højlund K, Hougaard DM, et al. Testosterone therapy decreases subcutaneous fat and adiponectin in aging men. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(3):469-76.
58. Lovejoy JC, Bray GA, Greenson CS, et al. Oral anabolic steroid treatment, but not parenteral androgen treatment, decreases abdominal fat in obese, older men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995; 19(9):614-24.
59. Magnussen LV, Grintborg D, Hermann P, et al. Effect of testosterone on insulin sensitivity, oxidative metabolism and body composition in aging men with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(10):980-9.
60. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med*. 2013; 10(6):1612-27.
61. Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, et al. Insulin Resistance and Inflammation in Hypogonadotropic Hypogonadism and Their Reduction After Testosterone Replacement in Men With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39(1):82-91.
62. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, et al. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(8):2098-107.

63. Shigehara K, Konaka H, Nohara T, et al. Effects of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome among Japanese hypogonadal men: A subanalysis of a prospective randomised controlled trial (EARTH study). *Andrologia*. 2018;50:e12815.
64. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Efficacy and safety of two different testosterone undecanoate formulations in hypogonadal men with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(11):776-83.
65. Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med*. 2010;7(10):3495-503.
66. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011; 34(4):828-37.
67. Heufelder AE, Saad F, Bunck MC et al. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2009; 30:726-733.
68. Jones TH, Arver S, Behre HM, et al. Testosterone Replacement in Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care* 2011;34(4):828-837.
69. Melehan KL, Hoyos CM, Yee BJ, et al. Increased sexual desire with exogenous testosterone administration in men with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *Andrology* 2016;4(1):55-61.

70. Tishova Y, Kalinchenko S, Mskhalaya G, et al. The Moscow study: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial of parenteral testosterone undecanoate on the metabolic syndrome components and body composition. *Endocrine Abstracts* 2010;22 P681.
71. Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med* 2010;7(7):2572-82.
72. Saad F, Heufelder A, Gooren L. Treatment with diet and exercise plus testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in hypogonadal men with newly diagnosed type 2 diabetes. *J Sex Med* 2010;7:52-52.
73. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med* 2014;11(3):840-56.
74. Hackett G, Cole N, Saghir A, et al. Testosterone undecanoate improves sexual function in men with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study. *BJU Int* 2016;118(5):804-813.
75. Hackett G, Cole N, Saghir A, et al. Testosterone replacement therapy: improved sexual desire and erectile function in men with type 2 diabetes following a 30-week randomized placebo-controlled study. *Andrology* 2017;5(5):905-913.
76. Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study). *Int J Clin Pract* 2014;68(2):203-15.
77. Ng Tang Fui MA, Prendergast LA, Dupuis P, et al. Testosterone treatment increases loss of body fat and prevents loss of lean mass in obese men with low testosterone levels on a hypocaloric diet: A randomized trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86 Suppl 1:1-68.

78. Ng Tang Fui MA, Prendergast LA, Dupuis P, et al. Dieting but not testosterone treatment improves androgen deficiency-like symptoms in obese men with lowered testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86 Suppl 1:1-68.
79. Ng Tang Fui MA. Effect of Testosterone Therapy Combined with a Very Low Caloric Diet in Obese Men: A Randomised Controlled Trial [tese]. Melbourne: University of Melbourne; 2017.
80. Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, et al. Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3821-8.
81. Gianatti EJ, Hoermann R, Lam Q, et al. Effect of testosterone treatment on cardiac biomarkers in a randomized controlled trial of men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84(1):55-62.