



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JÉSSICA BATISTA LOGRADO

LUIZ WANDERLEY FONTEL DOS REIS JUNIOR

**HIPOGONADISMO MASCULINO ASSOCIADO AO DIABETES *MELLITUS* TIPO 2 EM
HOSPITAL PÚBLICO DE BELÉM-PA**

BELÉM – PARÁ

2017

JÉSSICA BATISTA LOGRADO

LUIZ WANDERLEY FONTEL DOS REIS JUNIOR

**HIPOGONADISMO MASCULINO ASSOCIADO AO DIABETES
MELLITUS TIPO 2 EM HOSPITAL PÚBLICO DE BELÉM-PA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do
Pará

Orientadora: Dra. Amanda Machado
Kahwage

Co-orientadora: Dra. Ana Carolina
Contente Braga de Souza

BELÉM – PARÁ

2017

JÉSSICA BATISTA LOGRADO

LUIZ WANDERLEY FONTEL DOS REIS JUNIOR

**HIPOGONADISMO MASCULINO ASSOCIADO AO DIABETES
MELLITUS TIPO 2 EM HOSPITAL PÚBLICO DE BELÉM-PA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em
Medicina pela Universidade Federal do Pará

Banca Examinadora:

AMANDA MACHADO KAHWAGE

Orientadora

CAMILA MIRANDA ABDON / CENTRO HOSPITALAR JEAN BITAR

Nome / Instituição

LILIAN DE BSOUZA D´ALBURQUERQUE SILVA / UFPA

Nome / Instituição

Aprovado em: 07/11/2017

Conceito: EXCELENTE

Agradeço a Deus, autor e detentor de toda sabedoria, o qual tem me capacitado conforme a Sua vontade. Agradeço minha família, em especial aos meus pais Goberto e Elane, que me deram todo apoio emocional e sustento. A eles dedico este trabalho, o qual representa a conclusão do meu curso em Medicina.

JÉSSICA LOGRADO

A minha mãe, que se dedicou todos esses anos para me manter nesse sonho, apesar de todas as dificuldades.

A minha amada avó (*in memoriam*) que lá do Céu cuida de mim

LUIZ FONTEL

AGRADECIMENTOS

A Dra. Amanda Machado Kahwage que foi uma orientadora excepcional ao longo de todo este trabalho.

A Dra. Ana Carolina Contente Braga de Souza pelo preciso auxílio e direção dadas.

Aos Funcionários, médicos e residentes do serviço de endocrinologia do Centro Hospitalar Jean Bitar, que colaboraram com nossa coleta de dados.

A Dra. Ednélza Amoras, decisiva na construção deste trabalho mediante a análises e orientações estatísticas.

E a todos que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização deste trabalho

RESUMO

Pesquisas recentes demonstraram considerável prevalência de hipogonadismo em homens diabéticos quando comparados a não diabéticos, relatando uma associação entre deficiência de testosterona e obesidade visceral, resistência à insulina e disfunção erétil. O hipogonadismo é uma associação comum com o *DIABETES MELLITUS* tipo 2, sendo definido como a presença de sintomas sugestivos de hipogonadismo associados a níveis séricos de testosterona. Objetivou-se avaliar a prevalência de hipogonadismo masculino entre os pacientes com diagnóstico de *DIABETES MELLITUS* tipo 2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Centro Hospitalar Jean de Belém – Pará, e avaliar a relação existente entre os níveis de testosterona com disfunção erétil, índice de massa corpórea, tempo de *DIABETES* e controle glicêmico. Trata-se de um estudo descritivo, individual e transversal constituído por um grupo de 46 pacientes do sexo masculino, com *DIABETES MELLITUS* tipo 2 e por um grupo controle composto por 46 pacientes do sexo masculino, todos acompanhados no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Centro Hospitalar Jean Bitar. Os valores das dosagens séricas estão mostrados em média e para a análise estatística foram utilizados os programas GraphPad Prisma 5.0 e BioEstat 5.0. Foram analisadas as diferenças entre os grupos com os testes de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U-teste e Teste T de Student. As relações entre duas variáveis foram determinadas por análise de correlação de Spearman. Estabeleceu-se em 5% o nível de significância (valor de $p < 0,05$). A idade média dos pacientes diabéticos foi 55 anos ± 7 ; peso 80,4 kg $\pm 18,4$; IMC 29,6 $\pm 5,9$ e z hemoglobina glicada 8,24% $\pm 1,9$. A prevalência de hipogonadismo foi de 23,9% (n=9). Os níveis encontrados de testosterona foram inversamente correlacionados com a hemoglobina glicada apresentando significância estatística ($r=-0,432$; $p < 0,01$). Também foi observada a relação do controle glicêmico sobre os níveis de testosterona plasmática ($p < 0,05$). A disfunção erétil correlacionou-se tanto com menores níveis de testosterona ($p < 0,05$) quanto com maiores níveis de HbA1c ($p < 0,05$). A prevalência de baixos níveis de testosterona total em homens diabéticos tipo 2 acompanhados ratifica a perspectiva de benefício do rastreio de hipogonadismo masculino na população representada por esta pesquisa.

Descritores: *DIABETES MELLITUS* Tipo 2. Hipogonadismo Masculino. Disfunção Erétil.

ABSTRACT

Recent studies have demonstrated a considerable prevalence of hypogonadism in diabetic men when compared to non-diabetics, reporting an association between testosterone deficiency and visceral obesity, insulin resistance and erectile dysfunction. Hypogonadism is commonly associated with Type 2 *DIABETES MELLITUS*, being defined as the presence of suggestive symptoms of hypogonadism associated with an evaluation of testosterone serum levels. The objectives of this research was to evaluate the prevalence of male hypogonadism among patients diagnosed with Type 2 *DIABETES MELLITUS* at the Endocrinology Outpatient Clinic of the Hospital de Jean from Belém - Pará, Brazil, and to evaluate the relationship between testosterone levels, body mass index, the duration of the illness, glycemic control and erectile dysfunction. It is a descriptive, individual, observational, analytical and cross-sectional study of a group of 46 male patients with type 2 *DIABETES MELLITUS* and a control group composed of 46 male patients, all of them admitted at the Endocrinology Service and Metabolism of Clinic of the Hospital de Jean. Serum dosage values are shown on average numbers and for statistical analysis the GraphPad Prisma 5.0 and BioEstat 5.0 programs were used. Differences between these groups were analyzed using the Kruskal-Wallis tests, Mann-Whitney U-test, and Student's T-Test, as appropriate. The correlations between two variables were determined by Spearman's correlation analysis. The significance level was set at 5% (p value <0.05). The average age of diabetic patients was 55 ± 7 years-old; weight 80.4 ± 18.4 kg; BMI 29.6 ± 5.9 and glycated hemoglobin 8.24 ± 1.9 percent. The prevalence of hypogonadism was 23.9% (n = 9). The testosterone levels found were inversely correlated with glycated hemoglobin showing statistical significance ($r = -0.432$, $p < 0.01$). The influence of glycemic control on plasma testosterone levels ($p < 0.05$) was also observed. The erectile dysfunction was correlated with both testosterone levels ($p < 0.05$) and HbA1c ($p < 0.05$). The prevalence of low testosterone levels in type 2 diabetic men ratifies the benefit perspective of the male hypogonadism screening in the population represented by this research.

Key-Words: Type 2 *DIABETES MELLITUS*. Male hypogonadism. Erectile Dysfunction.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADA -- American Diabetes Association
- CHJB -- Centro Hospitalar Jean Bitar
- DM -- DIABETES *MELLITUS*
- DM 2 -- DIABETES *MELLITUS* tipo 2
- DM1 -- DIABETES *MELLITUS* tipo 1
- GnRh -- Hormônio liberador de gonodotrofinas
- HbA1c -- Hemoglobina glicada
- IMC -- Índice de massa corporal
- OMS -- Organização Mundial de Saúde
- SBD -- Sociedade Brasileira de Diabetes
- SHBG -- Globulina carreadora de hormônios sexuais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1 Objetivo Geral.....	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 O DIABETES <i>MELLITUS</i>	11
2.2 Hipogonadismo masculino.....	13
2.2.1 Princípios do diagnóstico de hipogonadismo	13
2.3 Prevalência de hipogonadismo em pacientes DM2.....	14
2.4 Fisiologia da função gonadal normal	15
2.5 Fisiopatologia do hipoandrogenismo no DM2.....	16
2.5.1 Estrogênios.....	16
2.5.2 Resistência insulínica	17
2.5.3 Leptina.....	17
2.5.4 Hiperglicemia	18
2.6 Medicações relacionadas ao hipogonadismo.	18
3. MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1 População de estudo	20
3.2 Coleta de dados clínicos, antropométricos e laboratoriais.	20
3.3 Critérios de inclusão e exclusão.	21
3.4 Análise de dados	21
3.5 Aspectos éticos.....	21
4. RESULTADOS.....	22
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	32
APÊNDICES A, B	41
ANEXO A.....	45

1. INTRODUÇÃO

DIABETES *MELLITUS* (DM) pode ser descrita como uma síndrome de várias condições estreitamente relacionadas, induzida por um estado de hiperglicemia crônica resultante de secreção deficiente de insulina, do bloqueio da ação deste hormônio ou de ambos os mecanismos sobrepostos (DEFEUDIS et al, 2015). De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2015), existem quatro classificações de DM, e dentre eles, o DIABETES *MELLITUS* tipo 2 (DM2), que corresponde a 90% a 95% dos casos, a qual decorre de defeitos na ação e na secreção da insulina, sendo comum nesses pacientes a associação com o sobrepeso e obesidade central.

A hiperglicemia crônica representa a principal anormalidade bioquímica no paciente diabético, resultando em complicações macrovasculares e microvasculares da doença. Os homens diabéticos podem ser acometidos por inúmeras comorbidades, como hipertensão, sobrepeso ou obesidade, síndrome metabólica, dislipidemia aterogênica, tabagismo, neuropatia autonômica e hipogonadismo (GIULIANO et al, 2011).

O hipogonadismo é uma associação comum com o DM2, independentemente do controle glicêmico, do tempo de doença e da presença de complicações oriundas do DIABETES (DHINDSA et al, 2004), sendo definido como a presença de sintomas sugestivos de hipogonadismo associados a baixos níveis séricos de testosterona. Estudos observacionais demonstraram uma maior prevalência de hipogonadismo em homens diabéticos quando comparados a não-diabéticos, relatando associações entre deficiência de testosterona e obesidade visceral, e da resistência à insulina e a dislipidemia (KAPOOR et al, 2006; JONES et al, 2011), além de ser um responsável por um aumento de adipócitos, diminuição da massa muscular, perda óssea acelerada, diminuição da libido e alteração no humor (GUYTON, 2011).

A obesidade visceral, por sua vez, consiste numa causa importante de resistência à insulina, influenciando também a presença de baixos níveis de testosterona livre em homens obesos. Relação esta que é inversamente proporcional com o grau de obesidade. Indivíduos com hipogonadismo podem apresentar aumento na deposição de tecido adiposo abdominal, que por sua vez levam a uma redução ainda maior das concentrações de testosterona através da conversão periférica em estradiol pela aromatase (KAPOOR et al., 2006).

Tanto o DM2 quanto o hipogonadismo são vistos como causas da disfunção erétil, que por em si é um sintoma sugestivo que indica o rastreio do hipogonadismo. De acordo com

Vickers et al (2004), o DIABETES tem uma razão de chances de 4,1 para disfunção erétil, em comparação com 1,7 para a hiperlipidemia e 1,6 para a hipertensão.

Diante da crescente incidência e prevalência do DM tipo 2 e dos achados da literatura relacionando o hipogonadismo com tal patologia e seu ciclo patológico de auto perpetuação, essa pesquisa é importante para inferir a ocorrência desta relação nos pacientes de nossa população, sendo benéfico o rastreamento dos níveis de testosterona para a garantia de melhores condutas e prognóstico. Este estudo contribuirá com a literatura nacional que, refletida na escassez de estudos em bancos de dados nacionais, demonstrou-se ser ainda um assunto pouco abordado, em contraste com sua ampla difusão na literatura internacionais, subsidiada pelos inúmeros estudos observacionais, longitudinais, transversais e experimentais em modelos animais e em humanos.

1.1 Objetivo Geral

Avaliar a prevalência de hipogonadismo masculino entre os pacientes com diagnóstico de DIABETES *MELLITUS* tipo 2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Centro Hospitalar Jean Bitar de Belém – Pará.

1.2 Objetivos específicos

- Comparar a ocorrência de hipogonadismo e disfunção erétil entre a população diabética e não diabética.
- Classificar os pacientes em hipogonádicos e não hipogonádicos e verificar a prevalência de disfunção erétil.
- Correlacionar o IMC dos pacientes diabéticos com disfunção erétil, com os níveis de testosterona e com a prevalência de hipogonadismo.
- Verificar a relação dos níveis de testosterona com o tempo de diagnóstico de DIABETES *MELLITUS*, com o controle glicêmico e com a disfunção erétil.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O DIABETES MELLITUS

O DIABETES *MELLITUS* (DM) corresponde a um grupo heterogêneo de distúrbios do metabolismo da glicose (ADA, 2011). É caracterizado pela hiperglicemia crônica resultante de distúrbios no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, em função de secreção insuficiente e/ou ausente de insulina, como também por defeitos da sua ação nos tecidos-alvos como o fígado, o tecido muscular e adiposo (DELLA MANNA, 2007).

Atualmente o DM é considerado uma epidemia em curso com projeção para acometer 471 milhões de pessoas em 2035 e apresentando uma prevalência atual de 387 milhões de pessoas acometidas (IDF, 2015). O crescimento e envelhecimento populacional associado ao processo de urbanização, o aumento das taxas de sedentarismo, obesidade e de sobrevivência dos acometidos tem sido apontados como responsáveis pelas projeções crescentes. (STEINKRAUS et al., 2003; WHO, 2002).

As duas principais etiologias são o DM1 e o DM2, que respondem por 5-10 % e 85-95 % dos casos, respectivamente (FRANCO, 2014). A distinção entre estes é, em geral, relativamente simples e baseia-se fundamentalmente em dados clínicos. Os sintomas clássicos da doença – poliúria, polidipsia e polifagia – estão presentes em, praticamente, 100 % dos casos de DM1. Os pacientes com DM2 frequentemente são assintomáticos ou oligossintomáticos, sendo diagnosticados em exames de rotina. Em casos duvidosos, a confirmação do diagnóstico é auxiliada por meio de dosagem de autoanticorpos contra antígenos das células beta pancreáticas e da medida de peptídeo C (MONTENEGRO JUNIOR et al., 2013).

O critério para o diagnóstico do DM foi modificado, em 1997, pela ADA e, posteriormente, aceito pela OMS e pela Sociedade Brasileira de DIABETES (SBD). As modificações foram realizadas com a finalidade de prevenir de maneira eficaz as complicações micro e macrovasculares do DM (SBD, 2016).

Atualmente, são três os critérios aceitos para o diagnóstico do DM com utilização da glicemia: (1) sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual ≥ 200 mg/dL. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições; (2) glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição

do teste em outro dia; (3) glicemia de 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL (ADA, 2017; SBD, 2016).

O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) deve ser realizado com os cuidados preconizados pela OMS, com coleta laboratorial para diferenciação de glicemia de jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose. Tais critérios possuem nível A de evidência (ADA, 2017).

De acordo com a ADA (2017), a hemoglobina glicada (HbA1c) pode ser utilizada como critério diagnóstico para o DM, com o pressuposto de que avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo, e os valores se mantêm estáveis após a coleta. Indivíduos considerados diabéticos são aqueles com HbA1c $\geq 6,5$ %, avaliada através do método HPLC (high-performance liquid chromatography), a ser confirmado em outra coleta, porém dispensável em caso de sintomas ou glicemia maior que 200 mg/dL (ADA, 2017).

Entretanto, estabelecer a incidência de DIABETES em uma população é um ato difícil pela necessidade de um seguimento com medições periódicas da glicemia. Outro grande desafio é determinar a prevalência de DIABETES, pois aproximadamente 50% dos indivíduos portadores não sabem que a têm e 25% dos que têm diagnóstico, não realizam o tratamento (PAIVA; BERSUSA; ESCUDER, 2006).

Em dados de 2013 da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), 6,2% da população com mais de 18 anos apresentavam diagnóstico de DIABETES, sendo mais prevalente em mulheres (7,0%) em comparação aos homens (5,4%) (IBGE, 2014). Em 2014, 11,9 milhões de brasileiros entre 20 e 79 anos eram diabéticos e as projeções são de 19,2 milhões para 2035 (IDF, 2015). A estimativa de gasto direto com DM no Brasil gira em torno de 3,9 bilhões de dólares (BARCELO, 2003) e os cálculos sobre a despesa do tratamento ambulatorial do DIABETES no Sistema Único de Saúde já são na ordem de US\$ 2.108,00 por indivíduo (BAHIA, 2011).

As complicações crônicas do DM são responsáveis pela maior parte da morbimortalidade relacionada à doença. As mais conhecidas são as complicações micro e macrovasculares. As microvasculares englobam a retinopatia, a doença renal do DIABETES e a neuropatia. Dentre as macrovasculares, destacam-se a doença arterial coronariana (DAC), doença arterial periférica (DAP) e a doença vascular cerebral (SBD, 2016). O controle glicêmico está diretamente relacionado a prevenção e / ou redução dessas complicações, sendo a meta de HbA1c de 7% para a maioria dos indivíduos com DM. Adicionalmente, O DM está frequentemente relacionado à obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, disfunção endotelial e hipogonadismo (SBD, 2016).

2.2 Hipogonadismo masculino

O hipogonadismo nos homens refere-se a uma diminuição da atividade funcional dos testículos levando a diminuição da produção e secreção de testosterona. É subdividido em primário e secundário de acordo com a localização do defeito que pode ser intrínseco aos testículos ou extrínseco, respectivamente. O hipogonadismo primário é menos comum e ocorre devido à hipofunção na presença da integridade no restante do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. O hipogonadismo secundário é muito mais comum e é causado por uma variedade de fatores, como tumores de sistema nervoso central, trauma, intoxicação, síndrome metabólica, obesidade e *DIABETES MELLITUS* (RIVAS et al., 2014).

A baixa concentração dos níveis de testosterona vem sendo progressivamente reconhecida com uma importante questão de saúde, ao passo que está associada a manifestações clínicas que repercutem negativamente na vida do indivíduo: diminuição da libido, disfunção erétil, aumento de tecido adiposo, diminuição da massa óssea e muscular, anemia e depressão (BASHIN et al., 2006). Adicionalmente, há importantes comorbidades associadas a essa condição, como a dislipidemia (HERING et al., 2011), aterosclerose (SVARTBERG et al., 2006), resultando em elevação do risco cardiovascular (LAUGHLIN; BARRET-CONNOR; BERGSTROM, 2008; KHAW et al., 2007) e mortalidade (ARAUJO et al., 2007).

2.2.1 Princípios do diagnóstico de hipogonadismo

O diagnóstico de hipogonadismo envolve níveis baixos de testosterona em pelo menos duas ocasiões com associação de sintomatologia típica de diminuição da libido, disfunção erétil, aumento de tecido adiposo, diminuição da massa óssea e muscular, anemia e depressão (BHASIN et al., 2011; NIESCHLANG et al., 2006; VERMEULEN, 2001; HALL et al., 2008). Na prática clínica, cada laboratório estabelece seu próprio intervalo de referência que considera como limiar o limite inferior da normalidade para jovens saudáveis (SWERDLOFF, 2008).

A recomendação para rastreamento de hipogonadismo masculino baseia-se na dosagem da testosterona total de manhã, que se alterada deve ser confirmada repetindo-se a testosterona total ou a testosterona biodisponível (GOOREN, 2009), pois em cerca de 30%

dos casos um leve hipogonadismo inicial pode ser seguido por um valor normal no processo de repetição (SPRATT et al., 1988).

As recomendações da *International Society of Andrology*, *International Society of the Study of the Aging male* e a *European Association of Urology* determina como valores normais de testosterona total os acima de 350 ng/dl (12,2 nmol/l), recomendando investigação complementar caso valores entre 230 a 350 ng/dl e tratamento para valores inferiores a 230 ng/dl (8 nmol/l) (WANG et al., 2009). A Endocrine Society considera baixos os valores inferiores a 300ng/dl (10,4 nmol/l) (GOOREN, 2009). O Consenso Latino-Americano sobre Deficiência Androgênica do Envelhecimento masculino (2013) estipula valores similares de menores que 8 nmol/l como compatíveis com hipogonadismo. Além de evidenciar que apenas para valores acima de 400 ng/dl ou abaixo de 150 ng/dl apresentam sensibilidade superior a 90% no diagnóstico da normalidade ou hipogonadismo respectivamente (ANAWALT, 2012). É preconizado o cálculo da testosterona biodisponível quando os níveis de testosterona total estiverem entre 150 ng/dl e 400 ng/dl. (LY; HANDELSMAN, 2005; NANJEE; WHEELER 1985; SARTORIUS et al., 2009; SÖDERGARD et al., 1982)

A concentração total de testosterona é determinada principalmente pela concentração da globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), que por sua vez variam conforme diversos fatores, destacando-se a idade, a qual promove seu aumento (ATLANTIS et al., 2009) e a obesidade que leva a diminuição. Outro componente que pode interferir nos resultados é o uso de algumas medicações, como por exemplo, os glicocorticoides (GOOREN, 2009).

A fração livre da testosterona é o componente responsável pela ação do andrógeno nas células (PARDRIDGE, 1986) e, portanto a sua medida apresenta acurácia maior na determinação do perfil gonadal do que a concentração de testosterona total. O exame mais acurado para esse fim é a diálise de equilíbrio (MORLEY; PATRICK; PERRY, 2002) e como opção, pode-se calcular pelo método matemático de Vermeulen (VERMEULEN; VERDONCK; KAUFIMAN, 1999) obtendo uma boa relação com os valores pelo exame padrão ouro. Utiliza-se para tal cálculo os valores da testosterona total, albumina plasmática e a SHBG (VERMEULEN; KAUFIMAN, 2002).

2.3 Prevalência de hipogonadismo em pacientes DM2

Vários estudos têm demonstrado que homens com DM2 apresentam menores níveis de testosterona e maior prevalência de hipogonadismo quando comparado aos não diabéticos (DHINDSA et al., 2004; KAPOOR et al., 2007; GROSSMANN et al., 2008; CHANDEL et

al., 2008; CORONA et al., 2011; DING et al., 2006; DANDONA; DHINDSA, 2011) assim como também quando comparados a controles com mesma idade e índice de massa corpórea (DHINDSA et al., 2010; MULLIGAN et al., 2006).

Estima-se que de 30 a 40% desses homens apresentem baixos níveis de testosterona, o que inclui a testosterona total e a fração livre e baixos níveis de gonadotrofina. Em estudo realizado em 2004 com 103 indivíduos do sexo masculino portadores de DM2, foram medidos os níveis de testosterona livre pelo método de diálise de equilíbrio, entre os resultados encontrados viu-se uma prevalência de 33% na amostra de pacientes com baixos níveis de testosterona, assim também como foi demonstrado estatisticamente que essas alterações foram fatores independentes da duração e a severidade da hiperglicemia, mensurada pela hemoglobina glicosilada (DHINDSA et al., 2004); Em contraste com estudos mais atuais, utilizando o método de cromatografia líquida associada a espectrometria de massa para aferição dos níveis de testosterona evidenciaram uma prevalência maior, 51% da amostra apresentaram baixos níveis do hormônio (DHINDSA et al., 2010).

Com o reforço provido por esses dados, a Sociedade Americana de Endocrinologia recomenda que médicos clínicos considerem realizar triagem nesses pacientes (BASHIN et al., 2006) e acompanhamento anual da função gonadal (DHINDSA et al., 2004; DING et al., 2006; KAPOOR et al., 2006; CORONA et al., 2009; GROSSMANN et al., 2010).

2.4 Fisiologia da função gonadal normal

A testosterona é um esteroide anabólico essencial secretado pelas células de Leydig, localizadas nos testículos. Ocorrendo também uma menor contribuição pela produção das glândulas adrenais. (MOORADIAN; MORLEY; KORENMAN, 1987) Sua síntese é regulada através de feedbacks negativos sobre a liberação do GnRH no hipotálamo, o qual estimula a hipófise anterior a liberar as gonadotrofinas em pulsos cíclicos: o hormônio luteinizante e o hormônio folículo estimulante, que por sua vez, promovem a produção e secreção de testosterona e auxiliam na regulação da espermatogênese (MORALES et al., 2004).

No sangue, 44% da testosterona está ligada a SHBG, 2% em sua forma livre e 54% carregada pela albumina e outras proteínas plasmáticas (DUNN; NISULA; RODBARD, 1981) cuja ligação fraca permite a sua dissociação nos capilares (PARDRIDGE, 1986).

A testosterona ao se difundir passivamente para o interior das células é convertida a di-hidrotestosterona (metabólito com maior ação biológica resultante da ação da 5-alfa redutase) exercendo seu efeito pela ativação dos receptores nuclear de androgênios

(BECKER, 2001). Uma vez ligado ao receptor androgênico há regulação da atividade mitocondrial, com aumento no seu número, ativação de componentes da cadeia respiratória e a transcrição de genes (TRAISH; ABDULLAH; YU, 2011).

2.5 Fisiopatologia do hipoandrogenismo no DM2

Os mecanismos que levam a diminuição dos níveis de testosterona em indivíduos diabéticos são múltiplos e, classicamente, secundários a obesidade, principalmente, e à resistência insulínica. Entretanto, nos últimos anos foram realizados estudos demonstrando o DM2 como fator independente nas alterações do eixo gonadal. (CONSTANZO; KNOBLOVITS, 2016).

Tanto na obesidade quanto na hiperinsulinemia secundária a resistência insulínica, ocorre a diminuição da testosterona total devido aos baixos níveis da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), devido a sua menor produção hepática (LAAKSONEN, 2003; BRAND et al., 2011). Observa-se também um declínio da fração livre da testosterona que é atribuído a uma diminuição na sua produção testicular (DANDONA; DHINDSA, 2011; LAAKSONEN et al., 2003; KNOBLOVITS et al., 2010).

Em pacientes hipogonádicos e diabéticos, os níveis de gonadotropina são geralmente normais ou baixos, o que determina o diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico na maioria dos casos. Isso indica que há alteração na função testicular por uma falha a nível central a qual pode estar correlacionada a defeitos hipotalâmicos e/ou uma dessensibilização da glândula hipófise anterior aos estímulos de GnRH (DHINDSA et al., 2004, COSTANZO; KNOBLOVITS, 2016).

2.5.1 Estrogênios

Uma teoria clássica, proposta para explicar o feedback negativo exercido sob o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, a respeito dos níveis elevados de estradiol, secundários a uma maior conversão de androgênios em estrogênios por aumento da atividade da enzima aromatase no tecido adiposo (CORONA et al., 2013), está sendo revista em pacientes diabéticos. Demonstrado que, esses pacientes, apresentam na verdade uma diminuição da concentração do nível de estradiol livre circulante diretamente proporcional a fração livre de testosterona. E esta diminuição, em paciente DM 2, não está correlacionada com o índice de massa corpórea ou idade (DHINDSA et al., 2011).

2.5.2 Resistência insulínica

A insulina estimula o eixo gonadal em todos os seus níveis (ADASHI; HSUEH; YEN, 1981; BEBAKAR et al., 1990). O que se torna contraditório ao se observar os resultados de estudos epidemiológicos que apontam uma relação inversa entre os níveis de testosterona e de insulina independente da idade e obesidade (SIMON et al., 1992). Tal razão pode ser atribuído à diminuição da sensibilidade à insulina observada em estados insulino-resistentes que cursam com a hiperinsulinemia compensatória (COSTANZO; KNOBLOVITS, 2016).

A concentração periférica de insulina circulante é proporcional ao tecido adiposo corporal (BAGDADE; BIERMAN; PORTE, 1967; LEAL-CERRO et al., 1996), o que por sua vez determina a concentração de insulina no fluido cérebro-espinhal determinando, assim, sua ação central. (BAURA et al., 1993; SCHWARTZ et al., 1996)

O hipotálamo é o centro integrador da regulação do metabolismo energético e da função reprodutiva. A atividade do eixo reprodutivo depende diretamente da regulação hipotalâmica que, por sua vez, é dependente do estado energético metabólico individual. Nesse contexto, o sistema reprodutivo é capaz de se adaptar mudanças metabólicas agudas e crônicas através de fatores periféricos (como a glicose, ácidos graxos, leptina e insulina) que levam a informação sobre o estado metabólico a regiões específicas do cérebro responsáveis por sua integração (SCHWARTZ et al., 2000; GAMBIA, PRALONG, 2006; HE et al., 1999; SCHNEIDER; WADER, 1989). As atuais evidências sugerem que a insulina não age diretamente nos neurônios produtores de GnRH (COSTANZO; KNOBLOVITS, 2016), sendo essa resposta, ao menos parcialmente, mediada pela inibição da expressão do Neuropeptídeo Y (MAEJIMA et al., 2011; SCHWARTZ et al., 1992). O neuropeptídeo Y é um potente orexígeno e sua elevação no jejum ou condições metabólicas desfavoráveis podem ser o responsável pela inibição da secreção do GnRH (CATZEFLIS et al., 1993; GRUAZ et al., 1993). Outro fator que inibe diretamente os neurônios NPY é a própria glicose (MARSTON et al., 2011).

2.5.3 Leptina

Trata-se de uma citocina produzida pelo tecido adiposo branco que sinaliza a presença de estoques de energia corporais, tendo papel importante no desenvolvimento puberal e fertilidade (AHIMA et al., 1996; CHAN et al., 2003) através da regulação dos neurônios

secretores de GnRH de forma indireta por meio de vias aferentes (QUENNELL et al., 2009). Propõe-se que essas vias aferentes têm como importante componente os neurônios secretores de Kisspeptina que possuem a capacidade de estimular os neurônios secretores de GnRH (KOTANI et al., 2001).

Os neurônios hipotalâmicos NPY igualmente apresentam receptores para leptina exercendo ação inibitória sobre esta similar ao exercido pela insulina. A relação inversa entre a leptina e os níveis de testosterona em obesos já foi demonstrada (ISIDORI et al., 1999).

2.5.4 Hiperglicemia

Por muito tempo se questionou o papel que a hiperglicemia exerce diretamente no desenvolvimento do hipogonadismo. Sendo até então considerada como causa de menor impacto na sua fisiopatologia, uma vez quando comparados os pacientes portadores de DM1 com os DM2, observou-se uma baixa prevalência de hipogonadismo nessa primeira classe, levantando a hipótese de que a hiperglicemia por si só não era capaz de causar inibição do eixo (TOMAR et al., 2006). Em estudo recente, com objetivo avaliar o efeito agudo da ingestão de glicose em 57 homens, foi observado um decréscimo na pulsatilidade do LH e da secreção basal de testosterona (IRANMANESH; LAWSON; VELDHUIS, 2012). Esse mesmo efeito foi observado em outro estudo com participação de 74 homens entre 19 e 74 anos com média de idade de 51 anos, em que, além disso, concluiu-se que essa diminuição era independente do índice de massa corpórea e idade (CARONIA et al., 2013). Costanzo e col. (2014), em estudo com 14 pacientes com DM2 pareados com grupo controle pela idade, circunferência abdominal e índice de massa corpórea e testados para a pulsatilidade do LH, teste de LHRH e teste de hCG, demonstrou que pacientes com DM2 apresentam uma baixa frequência nos pulsos hipotalâmicos sem diferenças de amplitude estando correlacionado com a glicose além de não detectar alterações na resposta da hipófise anterior ao GnRH ou do testículo ao hCG.

O conhecimento adquirido sob os efeitos da insulina e da leptina no eixo hipotálamo hipófise gônadas permite inferir que, em diabéticos tipo 2, o prejuízo a atividade hipotalâmica é decorrente da sustentada insensibilidade a insulina e leptina coexistente, além de, a uma ação aguda dos efeitos inibitórios da hiperglicemia ao nível de hipotálamo.

2.6 Medicções relacionadas ao hipogonadismo.

A inibição da biossíntese de testosterona pode ocorrer por ação de várias substâncias (ARON et al., 2004). Entre elas podemos citar a espironolactona, ciproterona e etanol. Este

último pode, também, causar cirrose, uma causa adicional de hipogonadismo primário. A Medroxiprogesterona e estrogênios reduzem as taxas de testosterona por inibirem a secreção hipofisária de LH (GRIFFIN e WILSON, 2003).

Pode-se entender que qualquer fármaco que iniba direta ou indiretamente a secreção de gonadotrofinas ou GnRH, pode causar hipogonadismo secundário. São exemplos de medicações que cursam com este efeito os glicocorticoides e esteroides anabolizantes (VILAR et al., 2016).

Um efeito similar pode acontecer pelo uso de grandes quantidades de maconha, heroína, metadona. Nestes casos, os níveis de LH geralmente são normais, o que sugere a combinação de efeitos testiculares e hipotálamo-hipofisários (BASARIA, 2014).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 População de estudo

O presente estudo é do tipo descritivo, individual, observacional, analítico e transversal constituído por um grupo de 46 pacientes do sexo masculino, com *DIABETES MELLITUS* tipo 2 e por um grupo controle composto por 46 pacientes do sexo masculino, todos acompanhados no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do CHJB. Todos os pacientes selecionados foram avaliados clinicamente e submetidos à investigação laboratorial complementar que constou de exames bioquímicos e dosagem hormonal, seguindo as normas preestabelecidas, sendo preenchida ficha de avaliação padronizada – Protocolo de pesquisa (apêndice B). O protocolo para registro dos casos incluiu dados demográficos, medicações utilizadas, tempo de evolução da doença grau de obesidade, exclusão de outras possíveis causas de hipogonadismo e a presença de disfunção erétil, sendo definido como um inquérito epidemiológico, na qual foi feita entrevista nos meses de junho de 2017 a julho 2017.

3.2 Coleta de dados clínicos, antropométricos e laboratoriais.

O protocolo do estudo apresentou perguntas de múltipla escolha acerca dos fatores de risco que predispõe o indivíduo à DM 2 e hipogonadismo, além dos dados clínicos do paciente como o gênero, idade, valores de glicemia, hemoglobina glicada, albumina, creatinina, testosterona total, peso, altura e índice de massa corpórea (IMC). Todos os exames laboratoriais foram realizados no serviço do Centro Hospitalar Jean Bittar.

Como critério pro *DIABETES* foi considerado pacientes com; (1) sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual ≥ 200 mg/dL; (2) glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L); (3) glicemia de 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL (ADA, 2017; SBD, 2016). É definido pela SBD/ADA como meta para controle do *DIABETES* valores iguais ou inferiores a 7% de HbA1c.

Como critério pra obesidade considerou-se os adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS); pacientes com IMC, calculado através da divisão do peso em kg pela altura em metros elevada ao quadrado, kg/m^2 , igual ou superior a 30kg/m^2 . Quanto ao hipogonadismo foi definido como testosterona total abaixo de 250 ng/dl, de acordo com a *European Association of Urology*.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão.

Como critérios de inclusão da pesquisa participaram do estudo pacientes do gênero masculino com diagnóstico de DM2, sem diagnóstico prévio de hipogonadismo, sem tratamento com terapia de reposição de testosterona, com idade entre 18 e 65 anos. Para o grupo controle considerou-se como critérios pacientes homens não diabéticos, também com idade entre 18 e 65 anos e sem diagnóstico prévio de hipogonadismo. Aqueles que não se enquadrarem nos critérios citados acima, não aceitarem participar da pesquisa ou não assinarem o TCLE foram excluídos do estudo.

3.4 Análise de dados

Os dados da pesquisa foram armazenados em banco de dados no software Microsoft Office Excel 2016. Todos os valores das dosagens séricas estão mostrados em média e para a análise estatística foram utilizados os programas GraphPad Prisma 5.0 e BioEstat 5.0. Foram analisadas as diferenças entre os grupos com os testes de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U-teste e Teste T de Student, conforme apropriado. As relações entre duas variáveis foram determinadas por análise de correlação de Spearman. Estabeleceu-se em 5% o nível de significância (valor de $p < 0,05$).

3.5 Aspectos éticos

O presente projeto foi submetido à aprovação no Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital Ophir Loyola – HOL e obedeceu as resoluções vigentes 196/1996, 347/2005 e 466/12, ambas do Conselho Nacional de Saúde, sendo aprovado mediante o parecer 2.047.675, conforme cópia em anexo (ANEXO A). Todos os indivíduos que concordaram em participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE; Apêndice A).

4. RESULTADOS

Dados consecutivos de 94 pacientes do sexo masculino atendidos no Serviço de Metabologia e Endocrinologia do CHJB foram analisados, sendo composto um grupo de 46 portadores de DIABETES *MELLITUS* tipo 2 e outro por 46 pacientes não diabéticos para o estabelecimento dos parâmetros das análises estatísticas posteriores. Dois pacientes diabéticos foram excluídos devido à falta de dados do protocolo de pesquisa referentes à disfunção erétil, tempo de doença e comorbidades, remanescendo, portanto, 46 voluntários.

A idade média dos pacientes diabéticos foi 55 ± 7 (variação, 40-65 anos), o peso médio de $80,4 \pm 18,4$ (variação, 43- 141,8 quilos) e o IMC $29,6 \pm 5,9$ (variação, 15,9- 47,9 kg/m²), a hemoglobina glicada média foi $8,24 \pm 1,9$ (variação, 5,7- 12,9 %). Na estratificação pelo tempo de doença (diabetes) os valores correspondentes a voluntários com menos de 5 anos foi de 26,08% (n=12), entre 5 e 10 anos de doença 21,73% (n=10) e para mais de 10 anos 52,17% (n=24).

Todos os pacientes tiveram a testosterona total mensurada laboratorialmente e o hipogonadismo foi definido como testosterona total abaixo de 250 ng/dl. O valor médio da testosterona total nos pacientes diabéticos (n=46) foi $367,6 \pm 141,5$ (variação, 197- 944 ng/dl) dos quais 11 pacientes (23,9%) tiveram níveis menores que 250 ng/dl, 13 pacientes (28,2%) apresentaram valores de testosterona total entre 350 e 250 ng/dl e segundo a *International Society of Andrology*, *International Society of the Study of the Aging male* e a *European Association of Urology* necessitam da determinação da testosterona livre para confirmar o diagnóstico de hipogonadismo.

Foi observado o uso de medicações sabidamente associadas ao desenvolvimento secundário de hipogonadismo em um total de 4 pacientes, dentre os quais: um em uso de duloxetina, com diagnóstico de hipogonadismo, dois em uso de espironolactona, e um em uso de fluoxetina.

É definido pela SBD/ADA como meta para controle do DIABETES valores iguais ou inferiores a 7% de HbA1c. Mediante essa classificação o grupo foi dividido em duas categorias (TABELA 1):

TABELA 1 - Classificação dos pacientes diabéticos, quanto ao percentual de hemoglobina glicada, em DIABETES *MELLITUS* controlada e não controlada.

Parâmetros	Pacientes com DM	
	DM Controlada	DM Não controlada
HbA1c	≤ 7% n (%)	> 7% n (%)
Pacientes (46)	16 (34,78%)	30 (65,21)
≤ 60 anos de idade (33)	12 (75%)	21 (70%)
> 60 anos de idade (13)	4 (25%)	9 (30%)
IMC < 25 (8)	2 (12,5%)	6 (20%)
IMC ≥ 25 e <30 (17)	5 (31,25%)	12 (40%)
IMC ≥ 30 (21)	9 (56,25%)	12 (40%)
Tempo de DM	-	-
< 5 anos (12)	3 (18,75%)	9 (44%)
5 a 10 anos (10)	6 (37,5%)	4 (13,33%)
> 10 anos (24)	7 (43,75%)	17 (56,66%)
Disfunção erétil	-	-
Sim (19)	4 (25%)	15 (50%)
Não (27)	12 (75%)	15 (50%)

Fonte: Centro Hospitalar Jean Bitar, Belém, PA. (2017). CLC: Clearence da creatinina; DM: DIABETES *MELLITUS*; IMC: Índice de superfície corporal; HbA1C: Hemoglobina glicada.

Os níveis encontrados de testosterona são inversamente lineares quando correlacionados com a hemoglobina glicada, apresentando significância estatística ($r=-0,432$; $p < 0,01$) (FIGURA 1). Além do mais, também foi observada a influência do controle glicêmico sobre os níveis da mediana da testosterona plasmática total ($p < 0,05$), contudo não houve relevância quando avaliada a influência da idade tanto em relação à testosterona quanto à hemoglobina glicada (FIGURA 2).

Quando analisada a prevalência da disfunção erétil correlacionando-a tanto com a testosterona ($p < 0,05$) quanto com HbA1c ($p < 0,05$) obtém-se, novamente, uma relação estatisticamente significativa.

FIGURA 1 - Correlação de Spearman entre os níveis de testosterona plasmática com o percentual de HbA1c nos pacientes com DM-2.

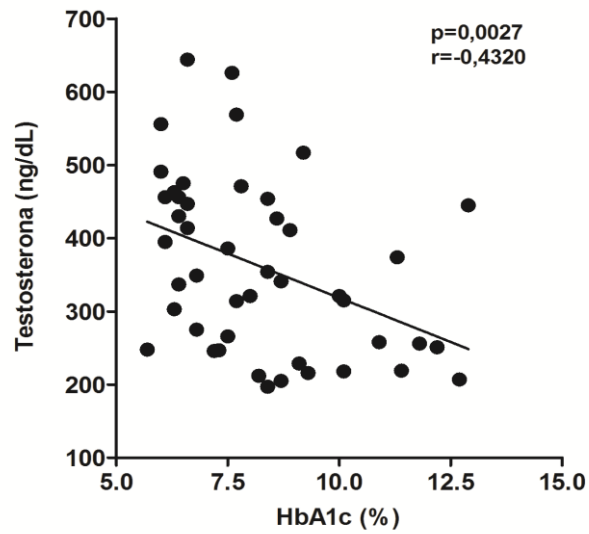


FIGURA 2 – Níveis plasmáticos de testosterona e de HbA1c. (A): Mediana de testosterona de acordo com a faixa etária dos pacientes <60 anos e >60 anos. (B): Mediana da HbA1c de acordo com a faixa etária dos pacientes <60 anos e >60 anos. (C): Mediana de testosterona entre os pacientes com DM controlada (<7%) e não controlada (>7%).

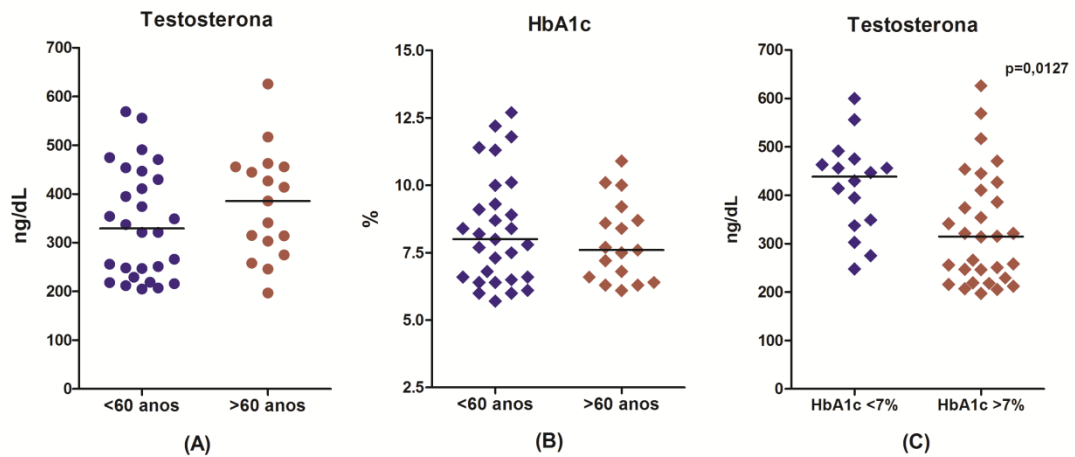
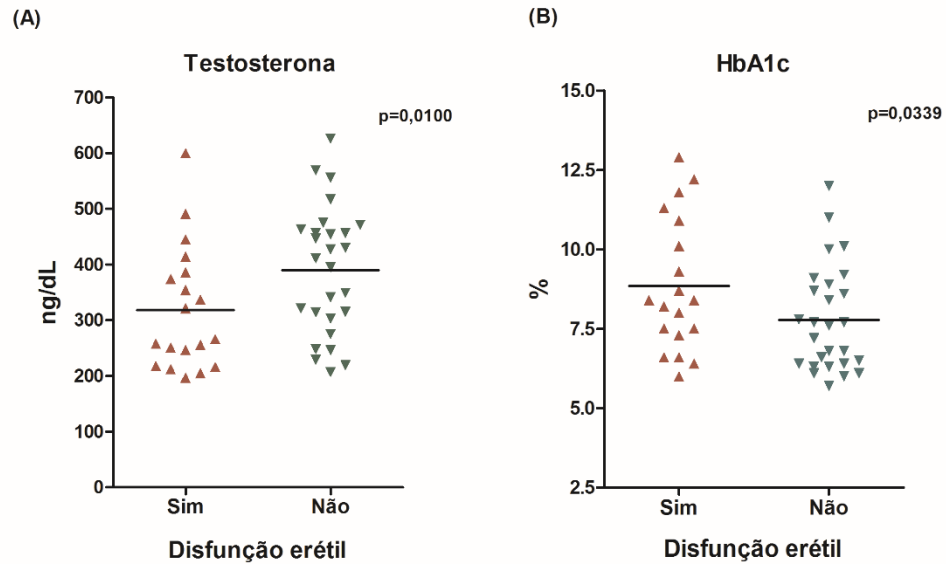


FIGURA 3 – Presença de disfunção erétil de acordo com a testosterona e a HbA1c . (A): Mediana de testosterona de acordo com a presença de disfunção erétil. (B): Mediana da HbA1c de acordo com a presença de disfunção erétil.



Em relação ao grupo-controle a idade média dos pacientes é $55 \pm 7,8$ (variação, 36-65 anos), com peso médio de $82,2 \pm 20,1$ (variação, 56-155 quilos) e IMC de $30,5 \pm 5,1$ (variação, 22,4- 56,9 kg/m²). A Testosterona total média encontrada foi de $377,6 \pm 107,1$ (variação, 182-631 ng/dl), sendo que 6 pacientes (13%) tiveram níveis menores que 250 ng/dl caracterizando-se hipogonádicos, entretanto, 13 pacientes (28,2%) apresentaram valores de testosterona total entre 350 e 250 ng/dl e necessitam de investigação adicional.

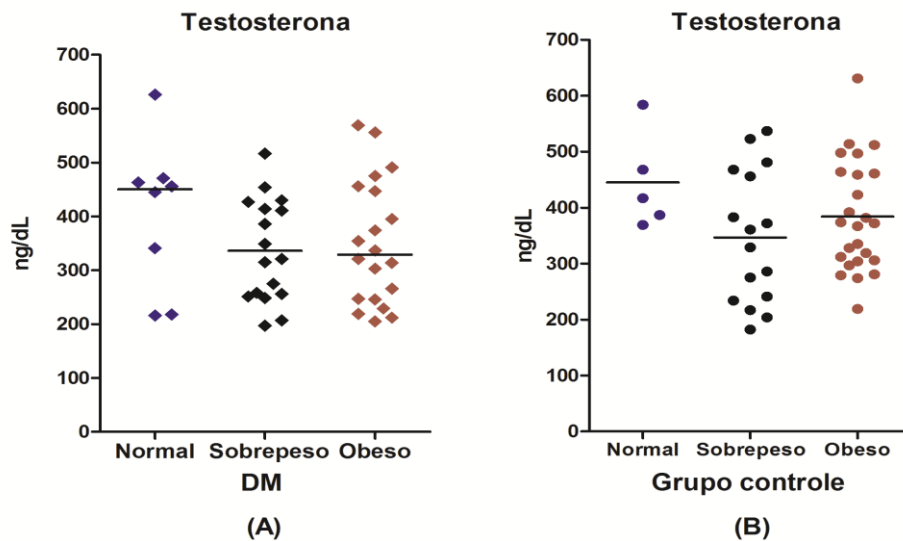
Os dados foram analisados dividindo os pacientes em categorias baseadas nos níveis de Testosterona total e comparados com do grupo controle (QUADRO 1)

QUADRO 1 - Classificação dos pacientes diabéticos e controle, quanto aos valores séricos de testosterona total

Variáveis	Testosterona nos Pacientes com DM n (%)			Testosterona no Grupo controle (n %)		
	>350	350> n >250	n <250	>350	350> n >250	n <250
Pacientes	22	13	11	27	13	6
≤ 60 anos de idade	8 (36,36)	10 (76,92)	9 (81,81)	17 (62,96)	7 (53,84)	5 (83,33)
> 60 anos de idade	14 (63,63)	3 (23,07)	2 (18,1)	10 (37,03)	6 (46,15)	1(16,66)
IMC < 25	5 (22,72)	1 (7,69)	2 (18,18)	5 (18,51)	0	0
IMC ≥ 25 e <30	7 (31,81)	7 (53,84)	3 (27,27)	8 (29,62)	3 (23,07)	5(83,33)
IMC ≥ 30	10 (45,45)	5 (38,46)	6 (54,54)	14 (51,85)	10 (76,92)	1(16,33)
HbA1C ≤ 7%	11 (50)	4 (30,76)	1 (9,09)	-	-	-
HbA1C > 7%	11 (50)	9 (69,23)	10 (90,9)	-	-	-
Tempo de DM	-	-	-	-	-	-
< 5 anos	6 (27,227)	3 (23,07)	3 (27,27)	-	-	-
5 a 10 anos	5 (22,72)	2 (15,38)	3 (27,27)	-	-	-
> 10 anos	11 (50)	8 (61,53)	5 (45,45)	-	-	-
Disfunção Erétil	-	-	-	-	-	-
Sim	7 (31,81)	6 (46,15)	6 (54,54)	2 (7,4)	2 (15,38)	2(33,33%)
Não	15 (68,18)	7 (53,84)	5 (45,45)	25 (92,59)	11 (84,61)	4 (66,66)
	Fonte: Centro Hospitalar Jean Bitar, Belém, PA (2017). CLC: Clearence da creatinina; DM: DIABETES <i>MELLITUS</i> ; IMC: Índice de superfície corporal; HbA1C: Hemoglobina glicada.					

Através da análise estatística não se observou relação entre os níveis de testosterona e o IMC tanto entre os diabéticos quanto entre os não diabéticos (Figura 2). Entretanto, no grupos dos pacientes diabéticos se observa uma tendência de queda dos níveis de testosterona com a elevação do IMC.

Figura 4 - Níveis plasmáticos da mediana de testosterona de acordo com o IMC: no grupo de pacientes com *DIABETES MELLITUS* (A) e no grupo controle (B).



5. DISCUSSÃO

Em concordância com vários estudos internacionais, mais uma vez se demonstra a associação positiva entre o *DIABETES MELLITUS* e os baixos níveis séricos de testosterona. Estudos transversais vêm apontando esta relação desde o início da década de 1980 (CORONA et al., 2010). Entretanto, apenas em 2004 foi publicado o primeiro estudo a utilizar como método laboratorial para o diagnóstico de hipogonadismo masculino a diálise de equilíbrio – considerada atualmente padrão ouro diagnóstico (DHINSA et al., 2004). Devido à elevada acurácia do método, o estudo em questão se tornou base para os que vieram posteriormente, inclusive este.

Os baixos níveis de testosterona em diabéticos estão correlacionados com a resistência insulínica (KAPOOR et al, 2005), assim como também podem ser secundários aos níveis séricos baixos da globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG) (CORONA et al 2010). Esta proteína sérica se liga com alta afinidade a aproximadamente 30-44% da testosterona circulante e, portanto, quando aumentada, pode diminuir a fração de testosterona disponível aos tecidos (MOURA; VILAR, 2016). Nesse contexto, os níveis SHBG são fundamentais na determinação da testosterona livre e, assim, necessários para o diagnóstico de hipogonadismo em pacientes com testosterona total entre os valores de 250 e 350 ng/dl, realizado mediante a aplicação da fórmula de Vermellen que se relaciona fortemente com a testosterona livre

aferida pela diálise de equilíbrio ($r=0.92$; $p < 0,001$) (VERMELLEN et al. 1999; MORLEY et al., 2002). Contudo, é importante ressaltar que a sua mensuração não é um exame disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde e, conseqüentemente, aos pacientes do CHJB. Essa lacuna no processo diagnóstico originou um grupo ($n=13$) representando a parte (QUADRO 2) dos pacientes hipogonádicos e eugonádicos, dos quais 6 pacientes, por apresentarem a queixa de disfunção erétil, são considerados alto risco para hipogonadismo, segundo determinado em meta análise por Corona et al. (2011).

Neste estudo realizado na população masculina atendida no Centro Hospitalar Jean Bitar a prevalência de hipogonadismo foi de 24% ($n=11$) na amostra de pacientes diabéticos, contrastando com a de 13% ($n=6$) presente no grupo controle. Esta maior prevalência de hipogonadismo em pacientes diabéticos se encontra consistente com os estudos, como o de Dindha et al. (2004), com 103 voluntários e prevalência de 33% e de Kapoor et al. (2007) com 355 participantes e 17%. A variação da prevalência entre os estudos pode ser devido às diferenças constitucionais da população, aos critérios diagnósticos utilizados e aos kits laboratoriais empregados.

Outro dado importante de Kapoor et al. (2007) foi que 25% dos homens com testosterona total entre 230 e 345 ng/dl apresentavam sintomas de hipogonadismo, enquanto que em nosso estudo, quando considerado apenas o grupo com valores de testosterona entre 230 e 345 ng/dl, em analogia à referência laboratorial de Kapoor, a prevalência encontrada foi maior (31,5%, $n= 7$). Ao se comparar valores absolutos de testosterona encontrados em diferentes estudos, deve-se ter em mente que pode haver variações nas concentrações de testosterona total obtidas em laboratórios diferentes e com diferentes kits (DHINDSA et al., 2004), o que, somando-se ao fato de não existir um consenso universal sobre os valores mínimos de testosterona aceitáveis, poder fazer um paciente ser considerado hipogonádico por um estudo e eugonádico em outro, ou vice e versa.

Deve-se igualmente reconhecer que comorbidades crônicas podem ser responsáveis, pelo menos em parte, por níveis baixos de testosterona total. O que, em alguns estudos, por exemplo, reflete-se como a exclusão de pacientes com doenças crônicas consideradas debilitantes, como: cirrose, insuficiência renal, HIV (DHINDSA et al., 2004; CHANDEL et al., 2008) ou com marcadores inflamatórios elevados (KAPOOR et al., 2007), ou até mesmo a não adoção como um critério de exclusão (GROSSMANN et al., 2008) devido à sua natureza incerta. Neste trabalho, assim como no de Grossmann et al. (2008), não se buscou excluir da amostra os pacientes com doenças crônicas debilitantes. Contudo, através de nossos dados, é possível determinar pela fórmula de Cockroft Gault os pacientes com insuficiência renal

(clearance de creatinina inferior a 90 ml/min) e removê-los da análise estatística, obtendo-se uma prevalência de 23%, semelhante à encontrada originalmente para esta pesquisa (24%).

Entre outras principais causas de hipogonadismo secundário que decorrem de anormalidades orgânicas (congenitas ou adquiridas) ou funcionais, que vão resultar em secreção deficiente de gonadotrofinas, com conseqüente disfunção das células de Leydig, destacam-se a deficiência de GnRH, síndrome de Kallmann, síndrome de prader-Willi, hipoplasia hipofisária, acromegalia, prolactinomas, sarcoidose, tuberculose, infarto hipofisário, síndrome de Cushing, hipotireoidismo entre outras (MOURA; VILAR, 2016). E, a fim de evitar fatores de confusão, foram excluídos deste estudo pacientes com diagnóstico prévio de hipogonadismo.

A significativa correlação inversa entre a testosterona e a hemoglobina glicada ($r = -0,432$; $p < 0,01$) observada, corrobora com os achados de Kapoor et al. (2007) ($r = -0,16$; $p = 0,04$). Outra correlação igualmente importante ocorre na influência do controle glicêmico sobre os níveis de testosterona plasmática ($p < 0,05$) presentes em ambos os estudos, com a ressalva de que o valor considerado como ponto de corte para o controle do DIABETES pelo seguimento da HbA1c empregado foi menor que o utilizado para esta pesquisa. (6,5% vs 7%), o que levaria neste trabalho a reclassificação de 5 pacientes considerados como DIABETES controlada para o grupo de DIABETES não controlada. Todos esses dados diferem do estudo de Dhindsa et al (2004) que não encontrou relação estatisticamente significativa entre essas variáveis.

A disfunção erétil é comum em diabéticos (FEDELE et al., 1998; PARAZZINI, 1998; KAPOOR et al., 2007) e sua etiologia pode ser devido a uma doença vascular, neuropatia autonômica, hipogonadismo ou combinações entre esses fatores. Nesse estudo foi possível identificar uma tendência de maior prevalência de disfunção erétil em pacientes diabéticos em todos os níveis séricos de testosterona total em relação ao grupo controle, isso demonstra o caráter multifatorial dos mecanismos envolvidos.

Homens com disfunção erétil que apresentam falha com o tratamento de inibidores da fosfodiesterase têm apresentado baixos níveis de testosterona (KALINCHENKO et al., 2003), nesse contexto, há estudos que demonstram o retorno da resposta dessa medicação em 60% dos pacientes após terapia de reposição hormonal (SHABSIGH et al., 2004; AVERSA et al., 2003).

Neste estudo, quando analisada a prevalência da disfunção erétil correlacionada tanto com a testosterona ($p < 0,05$) quanto com HbA1c ($p < 0,05$), obtém-se novamente uma relação estatisticamente significativa, assim como a observada por Kapoor et al. (2007)

Este presente trabalho, por ser um estudo transversal de prevalência, não teve por objetivo provar os mecanismos pelos quais esta associação é verdadeira. Os mecanismos específicos envolvidos na patogênese do hipogonadismo associado ao DM 2 são complexos e não são completamente esclarecidos (DHINDSA et al, 2004). Todavia, deve-se ressaltar que essa associação existe e que merece investigação (BECHER; TORRES; GLINA, 2013), pois o diagnóstico de hipogonadismo em homens diabéticos tem importantes consequências clínicas (KAPOOR et al, 2007). O hipogonadismo secundário é um achado frequente em pacientes com DM 2, síndrome metabólica ou obesidade, potencialmente se revertendo com a perda de peso e melhora do controle glicêmico (MOURA; VILAR, 2016).

As relações entre o DIABETES, adiposidade e testosterona são complexas e multifacetadas (CORONA et al, 2010). Estudos demonstraram que níveis de testosterona são baixos em homens obesos e se correlacionam inversamente com o grau de obesidade. Há uma deposição de tecido adiposo abdominal em indivíduos hipogonádicos. O que, por sua vez, leva à diminuição nas concentrações de testosterona através da conversão em estradiol pela aromatase. Essencialmente, os adipócitos viscerais têm uma alta atividade da enzima aromatase, que converte a testosterona em estrogênio. A testosterona inibe a absorção de ácidos graxos livres nos adipócitos. No caso de níveis mais baixos de testosterona, há uma proliferação adicional de adipócitos e, portanto, maior atividade da aromatase. (KAPOOR et al, 2005)

Dentre muitas outras funções, a testosterona é responsável pela manutenção da libido e pela função erétil na vida adulta (MOURA; VILAR, 2016). A disfunção erétil e o hipogonadismo masculino também são reconhecidos como possíveis preditores de doenças metabólicas e eventos cardiovasculares. Os mecanismos específicos através dos quais o hipogonadismo pode afetar a saúde cardiovascular não foram completamente esclarecidos, mas, evidências clínicas em animais, mostram que a testosterona exerce um efeito favorável sobre a reatividade vascular, a inflamação, a produção de citocinas e as expressões de moléculas de adesão, bem como sobre os lipídeos séricos, fatores de concentração e hemostáticos (CORONA et al, 2010).

A alta prevalência de hipogonadismo no DIABETES tipo 2 também levanta questões importantes acerca da consequência sobre a musculatura corporal, adiposidade abdominal, densidade óssea, humor e cognição. Estudos intervencionistas mostraram um efeito benéfico da terapia de reposição de testosteronas sobre esses parâmetros, assim como na resistência à insulina (DHINDSA et al., 2004). Portanto, tratar o hipogonadismo pode não só potencialmente melhorar o controle glicêmico, mas restaurar a saúde sexual e proteger a

saúde cardiovascular do homem, sendo uma importante janela para a saúde masculina (CORONA et al, 2010).

6. CONCLUSÃO

Dentre os 46 pacientes portadores de diabetes observou-se prevalência de 11 (23,9%) com níveis de testosterona abaixo de 250ng/dl. Enquanto no grupo controle, composto também por 46 pacientes, não diabéticos, essa prevalência foi de 6 pacientes (13,04 %) do grupo analisado. Verificou-se que a prevalência de disfunção erétil possui correlação tanto com os níveis plasmáticos de testosterona quanto com o controle glicêmico. Os níveis de testosterona encontrados relacionaram-se também com a hemoglobina glicada, inversalmente. Quanto a associação com índice de massa corpórea, apesar deste trabalho não ter observado relação significativa com os níveis de testosterona, notou-se uma tendência a queda dos níveis do hormônio conforme a elevação do IMC.

|

REFERÊNCIAS

- ADA: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical Practice Recommendation. *Diabetes care*, v. 31, p.11-61, 2011. Suplemento 1.
- ADASHI, E.Y.; HSUEH, A.J.; YEN, S.S.C. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology*, v. 108, n. 4, p. 1441-1449, 1981.
- AHIMA, R.S. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, v. 382, n. 6588, p. 250, 1996.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. ADA. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. v. 40, p 11 – 24. Suplemento 1. 2017.
- ANAWALT, B.D. et al. Performance of total testosterone measurement to predict free testosterone for the biochemical evaluation of male hypogonadism. *The Journal of urology*, v. 187, n. 4, p. 1369-1373, 2012.
- ARAUJO, A.B. et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Archives of internal medicine*, v. 167, n. 12, p. 1252-1260, 2007.
- ARON, D.C. ; FINDLING, J.W.; TYRRELL, B (Ed.). Basic and clinical endocrinology: Hypothalamus and pituitary gland.. 7. ed. New York: Greenspan Fs, Gardner Dg, 2004. (478-510).
- ATLANTIS, E. et al. Demographic, physical and lifestyle factors associated with androgen status: the Florey Adelaide Male Ageing Study (FAMAS). *Clinical endocrinology*, v. 71, n. 2, p. 261-272, 2009.
- BAGDADE, J.D.; BIERMAN, E.L.; PORTE JR, D. The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *Journal of Clinical Investigation*, v. 46, n. 10, p. 1549, 1967.
- BAHIA, L.R. et al. The costs of type 2 diabetes *Mellitus* outpatient care in the Brazilian public health system. *Value in Health*, v. 14, n. 5, p. S137-S140, 2011. Disponível
- BARCELO, A. et al. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bulletin of the world health organization*, v. 81, n. 1, p. 19-27, 2003.
- BASARIA, S. Male hypogonadism. *The Lancet*, [s.l.], v. 383, n. 9924, p.1250-1263, abr. 2014. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61126-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61126-5)
- BAURA, G.D. et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *Journal of Clinical Investigation*, v. 92, n. 4, p. 1824, 1993.
- BEBAKAR, W.M.W. et al. Regulation of testicular function by insulin and transforming growth factor- β . *Steroids*, v. 55, n. 6, p. 266-270, 1990.

BECHER, E.; TORRES, L.O.; GLINA, S. Consenso Latinoamericano sobre DAEM. Sociedad Latinoamericana de Medicina Sexual. Sao Paulo: Planmark, 2013.

BECKER, K.L. (Ed.). Principles and practice of endocrinology and metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

BHASIN, S. et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 96, n. 8, p. 2430-2439, 2011.

BHASIN, S. et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 91, n. 6, p. 1995-2010, 2006.

CARONIA, L.M. et al. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism. *Clinical endocrinology*, v. 78, n. 2, p. 291-296, 2013.

CATZEFLIS, C. et al. Neuropeptide Y administered chronically into the lateral ventricle profoundly inhibits both the gonadotropic and the somatotrophic axis in intact adult female rats. *Endocrinology*, v. 132, n. 1, p. 224-234, 1993.

CHAN, J.L. et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *Journal of Clinical Investigation*, v. 111, n. 9, p. 1409, 2003.

CHANDEL, A. et al. Testosterone concentration in young patients with diabetes. *Diabetes care*, v. 31, n. 10, p. 2013-2017, 2008.

CORONA, G. et al. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes *Mellitus*, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes?. *International journal of andrology*, v. 32, n. 5, p. 431-441, 2009.

CORONA, G. et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, v. 168, n. 6, p. 829-843, 2013.

CORONA, G. Type 2 diabetes *Mellitus* and testosterone: A meta-analysis study. *International journal of andrology*, v. 34, n. 6pt1, p. 528-540, 2011.

COSTANZO, P. R. et al. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in eugonadal men with type 2 diabetes *Mellitus*. *Andrology*, v. 2, n. 1, p. 117-124, 2014.

COSTANZO, P.R.; KNOBLOVITS, P. Male gonadal axis function in patients with type 2 diabetes. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, v. 26, n. 2, p. 129-134, 2016.

- DANDONA, P.; DHINDSA, S. Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 96, n. 9, p. 2643-2651, 2011.
- DE ANGELIS, L. et al. Erectile and endotelial dysfunction in type II diabetes: a possible link. *Diabetologia*, v. 44, p. 1155–1160, 2001.
- DEFEUDIS, G. et al. Erectile dysfunction and its management in patients with diabetes *Mellitus*. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, p. 1- 19, 2015.
- DELLA MANNA, T. Not every diabetic child has type 1 diabetes *mellitus*. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 83, n. 5, p.178-183, 2007. Suplemento 1.
- 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.
- DHINDSA, S. et al. Low estradiol concentrations in men with subnormal testosterone concentrations and type 2 diabetes. *Diabetes care*, v. 34, n. 8, p. 1854-1859, 2011.
- DHINDSA, S. et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes care*, v. 33, n. 6, p. 1186-1192, 2010.
- DING, E.L. et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, v. 295, n. 11, p. 1288-1299, 2006.
- DUNN, J.F.; NISULA, B.C.; RODBARD, D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 53, n. 1, p. 58-68, 1981.
- FRANCO, L. Epidemiologia e classificação do diabetes mellitus. In: WASCHENBER, B.L. *Tratado de Endocrinologia*. 2ª edição. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014, p. 355-65.
- GAMBA, M.; PRALONG, F.P. Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: the role of leptin and insulin. *Molecular and cellular endocrinology*, v. 254, p. 133-139, 2006.
- GIUGLIANO, F. et al. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes. *International Journal of Impotence Research*, v. 22, p. 204–209, 2010.
- GOOREN, L. Late-onset hypogonadism. In: *Advances in the Management of Testosterone Deficiency*. Karger Publishers, 2009. p. 62-73.
- GRIFFIN, J.E.; WILSON, J.D. *Williams textbook of endocrinology: . Disorders of the testes and the male reproductive tract*. 10. ed. Philadelphia: W.b. Saunders, 2003. (709-69)
- GROSS, J.L. et al. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 46, n. 1, p. 16-26, 2002.

GROSSMANN, M. et al. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, v. 93, n. 5, p. 1834-1840, 2008.

GROSSMANN, M.; GIANATTI, E.J.; ZAJAC, J.D. Testosterone and type 2 diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, v. 17, n. 3, p. 247-256, 2010.

GRUAZ, N.M. et al. Evidence that neuropeptide Y could represent a neuroendocrine inhibitor of sexual maturation in unfavorable metabolic conditions in the rat. *Endocrinology*, v. 133, n. 4, p. 1891-1894, 1993.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ed., 2011.

HALL, S.A. et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 93, n. 10, p. 3870-3877, 2008.

HARING, R. et al. Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, v. 18, n. 1, p. 86-96, 2011.

HARMAN, S.M. et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *Baltimore Longitudinal Study of Aging. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 86, p. 724-731, 2001.

HE, D. et al. Effects of glucose and related substrates on the recovery of the electrical activity of gonadotropin-releasing hormone pulse generator which is decreased by insulin-induced hypoglycemia in the estrogen-primed ovariectomized rat. *Brain research*, v. 820, n. 1, p. 71-76, 1999.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas*. 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Diabetes Atlas 7^a ed*. Brussels, 2015

IRANMANESH, A.; LAWSON, D.; VELDHUIS, J.D. Glucose ingestion acutely lowers pulsatile LH and basal testosterone secretion in men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 302, n. 6, p. E724-E730, 2012.

ISIDORI, A.M. et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 84, n. 10, p. 3673-3680, 1999.

JONES, T. H. et al. Testosterone Replacement in Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study). *Diabetes Care*, v. 34, n. 4, p. 828-837, 2011.

- 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. et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes. *Diabetes care*, v. 30, n. 4, p. 911-917, 2007.
- KHAW, K. et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men. *Circulation*, v. 116, n. 23, p. 2694-2701, 2007.
- KNOBLOVITS, P. et al. Erectile dysfunction, obesity, insulin resistance, and their relationship with testosterone levels in eugonadal patients in an andrology clinic setting. *Journal of andrology*, v. 31, n. 3, p. 263-270, 2010.
- KOTANI, M. et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *Journal of Biological Chemistry*, v. 276, n. 37, p. 34631-34636, 2001.
- LAAKSONEN, D.E. et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *European Journal of Endocrinology*, v. 149, n. 6, p. 601-608, 2003.
- LAUGHLIN, G.A.; BARRETT-CONNOR, E.; BERGSTROM, J. Low serum testosterone and mortality in older men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 93, n. 1, p. 68-75, 2008.
- LY, L.P.; HANDELSMAN, D.J. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *European Journal of Endocrinology*, v. 152, n. 3, p. 471-478, 2005.
- MAEJIMA, Y. et al. Insulin suppresses ghrelin-induced calcium signaling in neuropeptide Y neurons of the hypothalamic arcuate nucleus. *Aging (Albany NY)*, v. 3, n. 11, p. 1092, 2011.
- MALERBI, D.A. et al. Multicenter study of the prevalence of diabetes *Mellitus* and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30–69 yr. *Diabetes care*, v. 15, n. 11, p. 1509-1516, 1992.
- MARSTON, O.J. et al. Neuropeptide Y cells represent a distinct glucose-sensing population in the lateral hypothalamus. *Endocrinology*, v. 152, n. 11, p. 4046-4052, 2011.
- MONTENEGRO JUNIOR, R. M. et al. Diabetes Mellitus Classificação e Diagnóstico. In: VILLAR, L. *Endocrinologia Clínica*, 5ª edição, São Paulo: Guanabara Koogan, 2013, p. 617 - 32
- MOORADIAN, A.D.; MORLEY, J.E.; KORENMAN, S.G. Biological actions of androgens. *Endocrine reviews*, v. 8, n. 1, p. 1-28, 1987.
- MORALES, A. et al. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men. *The journal of sexual medicine*, v. 1, n. 1, p. 69-81, 2004.

- MORLEY, J. E.; PATRICK, P. PERRY, H. M. Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism*, v. 51, n. 5, p. 554-559, 2002.
- MULLIGAN, T. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *International journal of clinical practice*, v. 60, n. 7, p. 762-769, 2006.
- NANJEE, M. N.; WHEELER, M. J. Plasma free testosterone—is an index sufficient?. *Annals of Clinical Biochemistry*, v. 22, n. 4, p. 387-390, 1985.
- NIESCHLAG, E. et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Journal of Andrology*, v. 27, n. 2, p. 135-137, 2006.
- NIH Consensus Conference. Impotence NIH consensus development panel on impotence. *JAMA*, v. 270, p. 83–90, 1993.
- PAIVA, D.C.P.; BERSUSA, A.A.S; ESCUDER, M.M.L. Avaliação da assistência ao paciente com diabetes e/ou hipertensão pelo Programa Saúde da Família do Município de Francisco Morato, São Paulo, Brasil. *Cadernos de saúde pública*, v. 22, n. 2, p. 377-385, 2006.
- PARDRIDGE, W.M. 4 Serum bioavailability of sex steroid hormones. *Clinics in endocrinology and metabolism*, v. 15, n. 2, p. 259-278, 1986.
- PETER, J. et al. prevalence and risk factors associated with erectile dysfunction in diabetic men attending in clinics of Kingston, Jamaica. *Journal of diabetology*, June 2012.
- PITELLOUD, N. et al. Relationship Between Testosterone Levels, Insulin Sensitivity, and Mitochondrial Function in Men. *Diabetes Care*, v. 28, n. 7, p. 1636-1642, 2005.
- QUENNELL, J.H. et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology*, v. 150, n. 6, p. 2805-2812, 2009.
- RIVAS, A.M. et al. Diagnosing and managing low serum testosterone. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, v. 27, n. 4, p. 321, 2014.
- ROGLIC, G. et al. The burden of mortality attributable to diabetes. *Diabetes care*, v. 28, n. 9, p. 2130-2135, 2005.
- SARTORIUS, G. et al. Predictive accuracy and sources of variability in calculated free testosterone estimates. *Annals of clinical biochemistry*, v. 46, n. 2, p. 137-143, 2009.
- SCHNEIDER, J.E.; WADE, G.N. Availability of metabolic fuels controls estrous cyclicity of Syrian hamsters. *Science*, v. 244, n. 4910, p. 1326-1328, 1989.
- SCHWARTZ, M.W. et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*, v. 404, n. 6778, p. 661, 2000.
- SCHWARTZ, M.W. et al. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature medicine*, v. 2, n. 5, p. 589-593, 1996.

SCHWARTZ, M.W. et al. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology*, v. 130, n. 6, p. 3608-3616, 1992.

SEFTEL, A.D. et al. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes *Mellitus* and depression in men with erectile dysfunction. *J. Urol.*, v. 171, p. 2341–2345, 2004.

SIMON, D. et al. Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men: the Telecom Study. *Diabetologia*, v. 35, n. 2, p. 173-177, 1992.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes (2015-2016). São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

SÖDERGARD, R. et al. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 β to human plasma proteins at body temperature. *Journal of steroid biochemistry*, v. 16, n. 6, p. 801-810, 1982.

SONMEZ, A. et al. Metabolic syndrome and the effect of testosterone treatment in young men with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *European Journal of Endocrinology.*, v. 164, p 759-764, 2011.

SPRATT, D.I. et al. Neuroendocrine-gonadal axis in men: frequent sampling of LH, FSH, and testosterone. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, v. 254, n. 5, p. E658-E666, 1988.

STEINKRAUS, L.W.; CAYCE, W.; GOLDING, A. Diabetes *Mellitus* type 2 in aviators: a preventable disease. *Aviation, space, and environmental medicine*, v. 74, n. 10, p. 1091-1100, 2003.

SWERDLOFF R.S, WANG C. Recognizing and Treating Androgen Deficiency Syndrome in Aging Men in Medscape.com

TOMAR, R. et al. Contrasting testosterone concentrations in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes care*, v. 29, n. 5, p. 1120-1122, 2006.

TOSCANO, C.M. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 9, n. 4, p. 885-895, 2004.

TRAISH, A.M.; ABDALLAH, B.; YU, G. Androgen deficiency and mitochondrial dysfunction: implications for fatigue, muscle dysfunction, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, v. 8, n. 1, p. 431-444, 2011.

VERMEULEN, A. Androgen replacement therapy in the aging male—a critical evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 86, n. 6, p. 2380-2390, 2001.

VERMEULEN, A.; KAUFMAN, J. M. Diagnosis of hypogonadism in the aging male. *The Aging Male*, v. 5, n. 3, p. 170-176, 2002.

VERMEULEN, A.; VERDONCK, L.; KAUFMAN, J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 84, n. 10, p. 3666-3672, 1999.

VICKERS, M.A. et al. Erectile dysfunction in the patient with diabetes *Mellitus*. *The AM. J. Managed Care*, v. 10, p. 5-11, 2004.

VILAR, L. et al (Ed.). *ENDOCRINOLOGIA CLINICA*. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda., 2016. 1667 p.

WANG, C. et al. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *The Aging Male*, v. 12, n. 1, p. 5-12, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life*. World Health Organization, 2002.

YIALAMAS, M.A. et al. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 92, p. 4254–4259, 2007.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: Hipogonadismo Masculino associado ao *DIABETES MELLITUS* tipo 2 em hospital público de Belém-PA.

ESCLARECIMENTO DA PESQUISA

As informações neste texto dizem respeito à pesquisa a ser realizada, que visa Avaliar a prevalência de hipogonadismo masculino entre os pacientes com diagnóstico de *DIABETES MELLITUS* tipo 2 atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Centro Hospitalar Jean de Belém – Pará. Os participantes serão submetidos, após autorização e assinatura deste TCLE, a avaliação médica a partir de um protocolo de pesquisa pré-estabelecido com informações a respeito de sexo, idade, tempo de diagnóstico e medicações em uso. Posteriormente, serão submetidos a coleta de material biológico (sangue) por equipe treinada do laboratório, para dosagem de testosterona total e biodisponível, albumina, creatinina, glicemia, hemoglobina glicada.

Os possíveis riscos desta pesquisa são Possíveis riscos aos participantes da pesquisa consistem em risco moral, pela exposição pública de informações pessoais, mas isso será evitado através da não-identificação dos nomes dos pacientes participantes do estudo no ato da coleta dos dados. O possível risco de dano físico no momento da coleta de sangue, que será evitado pelo fato de a coleta ser realizada por profissionais treinados. O risco deste estudo aos pesquisadores consiste em sofrerem ações judiciais por parte dos entrevistados, devido algum tipo de constrangimento. Para evitar tal fato será repassado aos participantes este TCLE, o qual explicará sucintamente a pesquisa. Para a pesquisa tem-se o risco de não existirem participantes para a realização da mesma em virtude destes terem o livre arbítrio de não participarem do estudo. Para que isto não ocorra, os pesquisadores conversarão pessoalmente com cada paciente a ser entrevistado e o deixará ciente da importância da sua participação para a pesquisa e da finalidade desta. Os riscos referentes a comunidade científica são o desrespeito ao cumprimento das normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 466/12) do Conselho Nacional de Saúde e Comissão de Ética do Hospital Ophyr Loyola. Portanto, o protocolo da pesquisa será realizado conforme as normas da resolução citada e após a aprovação do comitê de ética. Os avaliadores garantem que a identificação pessoal será mantida em sigilo e que as informações colhidas serão de uso exclusivamente para o estudo. Se, mesmo com essas medidas os participantes sofrerem danos morais, eles serão ressarcidos conforme processo jurídico pelos pesquisadores e ainda lhes será oferecida ajuda psicológica.

Como benefícios aos participantes, todos os participantes que apresentarem qualquer alteração laboratorial durante a pesquisa serão devidamente acompanhados pelo ao Serviço de Endocrinologia e Metabologia do /CHJB para tratamento e seguimento adequado, contribuindo para melhora da qualidade de vida e controle das doenças. Além do conhecimento sobre correlação entre DM2 e hipogonadismo tanto para o paciente, para o médico e comunidade, e, assim, ampliar investigação nesse grupo de pacientes, em especial. Os benefícios para os pesquisadores incluem a aprendizagem, expansão e aplicação de conhecimento nas áreas da avaliação da capacidade funcional do idoso. Para a comunidade científica, o estudo poderá gerar novas publicações, estimular novas pesquisas que envolvam o tema abordado, enriquecendo os conhecimentos sobre o

assunto As conclusões a respeito do assunto em questão só poderão ser obtidas ao final do trabalho. As informações obtidas serão utilizadas somente para a presente pesquisa, e serão analisadas em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada qualquer informação que possa levar a sua identificação. E as fichas de avaliação serão arquivadas com os pesquisadores e incineradas após 5 anos da pesquisa terminada. A pesquisa será realizada com recursos próprios dos avaliadores e não oferece gratificação financeira aos participantes. Os pacientes entrevistados terão liberdade para deixarem de participar da pesquisa a qualquer momento, sem haver qualquer forma de vingança. Possíveis danos morais e éticos provocados, comprovadamente, pela pesquisa serão amparados e/ou reparados pelos pesquisadores.

Em qualquer momento do estudo o participante terá acesso aos avaliadores para esclarecimento de dúvidas ou conhecimento dos resultados parciais, procurando por Jessica Batista Logrado (Av. Marques de Herval, n° 1612, apto 2402, Pedreira – Belém/99835-0000) ou pelo pesquisador responsável Profa. Amanda Machado Kawhage (Rua Cônego Jerônimo Pmentel ,Umarizal - Belém – Pará CEP: 66.055-000 /98146-6506 /amanda.endocrino@gmail.com) ou ainda, no próprio Comitê de Ética em Pesquisa do HOL (Av. Magalhães Barata, 992 - São Brás, Belém - PA, 66060-281 /0913265-6645).

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Nome: Amanda Machado Kawhage

End: Rua Jerônimo Pmentel , Umarizal

Fone: (091) 98146-6506

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Belém, ____/____/____

Assinatura do participante da pesquisa ou do responsável

Belém, ____/____/____

Assinatura da testemunha, para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência visual ou auditiva.

APÊNDICE B – Protocolo de pesquisa

Dados Pessoais

Nome: _____ Nº Protocolo: _____

Data de Nascimento: ___/___/_____ Idade: _____ Gênero: _____

Dados Antropométricos:

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Classificação/ IMC:

< 20,00 () 20,00-24,99 () 25,00-29,99 ()

30,00-34,99 () 35,00-39,99 () ≥ 40,00 ()

Antecedentes Clínicos:

Tempo de diagnóstico de DM 2: _____

Classificação: () < 5 anos () 5-10 anos () > 10 anos

() HAS

() Dislipidemia

() Tabagismo

Medicações em uso

() Espironolactona () Glicocorticoides () Quimioterápicos

() Inibidores 5 alfa-redutase () esteroides anabolizantes

() Cetoconazol () Rifampicina () Anticonvulsivantes

Dados laboratoriais:

Dosagem de testosterona total: _____(ng/mL)

Classificação (ng/mL): () > 800

() 300 - 800 _____

() < 300

Dosagem de albumina sérica: _____ (mg/dL)

Dosagem de glicemia de jejum: _____ (mg/dL)

Dosagem de Hemoglobina glicada: _____ (%)

Classificação/ SBD: () < 7% () ≥ 7%

Dosagem de creatinina sérica: _____(mg/dL)

Clearence de creatinina (Cockcroft-Gauss), em “ml/min/1,73m²”:

() > 90 () 60-89 () 30-59

() 15-29 () <15

Disfunção Erétil () Sim () Não

ANEXO

