

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU DE MESTRE EM MEDICINA

Biomarcadores metabólicos e de stress oxidativo associados ao hipogonadismo masculino

Catarina Filipa Marques Freitas

M

2023



Biomarcadores metabólicos e de stress oxidativo associados ao hipogonadismo masculino

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Autora: Catarina Filipa Marques Freitas

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313, Porto

Endereço eletrónico: catarinafreitas91@hotmail.com

Orientador: Professor Doutor José Maria Ferreira La Fuente de Carvalho

Assistente Hospitalar Graduado Sénior de Urologia, no Serviço de Urologia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Professor Catedrático convidado na Unidade Curricular de Cirurgia 2 e Especialidades Cirúrgicas do Mestrado Integrado de Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Doutor em Ciências Médicas pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Coorientador: Doutor Marco Aurélio Gouveia Alves

Investigador Auxiliar na Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Doutor em Bioquímica pela Universidade de Coimbra

Junho, 2023

Biomarcadores metabólicos e de stress oxidativo associados ao hipogonadismo masculino

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Autora: Catarina Filipa Marques Freitas

Assinado por: CATARINA FILIPA MARQUES
FREITAS
Num. de Identificação: BI13895904
Data: 2023.06.21 01.44.46 GMT Daylight time



Orientador: Professor Doutor José Maria Ferreira La Fuente de Carvalho

Assinado por: JOSÉ MARIA FERREIRA LA
FUENTE DE CARVALHO
Num. de Identificação: BI02991857
Data: 2023.06.21 23.23.43 GMT Daylight time



Coorientador: Doutor Marco Aurélio Gouveia Alves

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Marco Gouveia'.

Junho, 2023

Dedicatória

Ao meu avô, Jerónimo, cujo orgulho, neste momento, seria desmedido. Acredito que o seja, onde quer que esteja.

Que possa oferecer àqueles que servirei aquilo que não tive tempo, coragem e conhecimento para oferecer-lhe a ele.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor La Fuente de Carvalho, e coorientador, Doutor Marco Alves, por aceitarem este investimento de tempo e pela generosidade com que reviram o manuscrito e compartilharam o seu conhecimento. Grata pela compreensão da necessidade de reajuste dos planos.

À minha mãe, Lúcia, que será sempre o ninho para onde quero regressar. As palavras são pouco para transmitir a sua grandiosidade e o tanto que lhe devo. Tudo o que sou.

Ao meu parceiro de vida, Bruno, modelo de retidão e bondade, que nunca deixou de ser presença e apoio firme, apesar da distância e dos desafios que ele próprio enfrentou ao longo destes sete anos.

À restante Família e Amigos, que impõem os momentos de pausa que mantêm o meu equilíbrio, mas que compreendem e acolhem os (muitos) momentos de falha.

Aos meus colegas de trabalho e chefias, que foram elementos facilitadores da minha presença nas atividades letivas, permitindo-me, atingir, a pouco e pouco, a meta a que me propus.

Ao Cristiano, que, sem saber, regou a terra que eu achava já estéril e que me fez recuperar o projeto da Medicina.

À Elisabete, que me inspirou com o seu exemplo e me mostrou que é possível trabalhar, ser uma enfermeira competente e, ainda, completar o curso de Medicina.

À Carla e ao Ricardo, que me sensibilizaram para a temática da infertilidade. Grata pela amizade, generosidade, abertura e franqueza impressionantes.

Resumo

Introdução: A infertilidade é uma condição multifatorial e de valorização crescente, seja pelo aumento da sua incidência, seja pela maior sensibilização para a temática. Pode dever-se a fatores femininos, masculinos, a uma combinação de ambos ou idiopática. Entre as causas atribuíveis ao elemento masculino, o hipogonadismo é uma das principais, pelo que se torna fundamental, para a prática clínica, a sistematização dos últimos avanços científicos sobre o problema. Hipogonadismo masculino define-se por uma concentração de testosterona total em circulação diminuída, associada a sinais e sintomas característicos, podendo dever-se a disfunção do testículo ou do próprio eixo hipotálamo-hipófise-testículo. Trata-se uma condição que pode surgir em qualquer fase da vida apresentando diferentes manifestações clínicas, em função do momento de instalação. Nesta revisão da literatura, decidiu-se analisar o tema por uma vertente bioquímica.

Objetivos: A presente revisão bibliográfica tem como objetivo analisar a relação entre potenciais biomarcadores metabólicos e de stress oxidativo e o diagnóstico de hipogonadismo em homens. Para isso, procura-se clarificar conceitos, caracterizar o fenótipo dos indivíduos diagnosticados com esta condição e relacionar a influência dos estilos de vida da população referida com o referido diagnóstico, procedendo a uma ponte com os biomarcadores descritos na literatura.

Metodologia: Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura, partindo da pesquisa no repositório digital da *PubMed*, com recurso às palavras-chave definidas. Foram considerados artigos escritos em inglês e publicados entre 2018 e 2023, de qualquer tipologia.

Conclusão: Muitos são os fatores que podem concorrer para a disrupção da produção de testosterona. Face ao aumento da esperança de vida, mas também das comorbilidades crónicas, em muito relacionadas com o envelhecimento e/ou com estilos de vida pouco saudáveis, torna-se importante conhecer, para detetar precocemente, alguns desses fatores. Muitos dos biomarcadores já propostos pela literatura enfrentam uma limitação comum: o facto de serem algo inespecíficos, podendo estar alterados em variadíssimos contextos. Todavia, enquanto biomarcadores metabólicos podem ser destacados a SHBG, estradiol, HbA1c, adipocinas, colesterol total, HDL, LDL e triglicéridos; enquanto biomarcadores de stress oxidativo adiantam-se citocinas pró e anti-inflamatórias, alguns minerais e micronutrientes, produtos proteicos de oxidação avançada e enzimas antioxidantes. Apesar da investigação adicional requerida, parece ser um domínio de grande interesse potencial.

Palavras-chave: infertilidade, hipogonadismo masculino, deficiência testosterona, envelhecimento, metabolismo, stress oxidativo, espécies reativas de oxigénio, inflamação, biomarcadores, álcool, tabaco, exercício físico, obesidade.

Abstract

Background: Infertility is a multifactorial condition that is increasingly valued, both due to its rising incidence and greater awareness of the issue. It can be attributed to female or male factors, a combination of both, or idiopathic causes. Among the causes related to male element, hypogonadism is one of the main factors, making it crucial for clinical practice to systematize the latest scientific advances on the problem. Male hypogonadism is defined by a decreased concentration of total testosterone in circulation, associated with characteristic signs and symptoms, which can be due to testicular dysfunction or dysfunction of the hypothalamic-pituitary-testicular axis itself. It is a condition that can occur at any stage of life, presenting different clinical manifestations depending on the timing of the onset. In this literature review, we have decided to analyse the topic from a biochemical perspective.

Purpose: The present literature review aims to analyse the relationship between potential biomarkers of metabolic and oxidative stress and the diagnosis of hypogonadism in men. To achieve this, we seek to clarify concepts, characterize the phenotype of individuals diagnosed with this condition, and relate the influence of the population's lifestyles to the mentioned diagnosis, bridging the gap with the biomarkers described in the literature.

Methodology: A literature review was conducted, starting with a search in the *PubMed* digital repository, using the defined keywords. Articles written in English and published between 2018 and 2023 of any typologies were considered.

Conclusion: There are many factors that can contribute to the disruption of testosterone production. Given the increase in life expectancy, as well as chronic comorbidities often related to aging and/or unhealthy lifestyles, it is important to identify some of these factors early on. Many of the biomarkers proposed in the literature face a common limitation: their lack of specificity, as they can be altered in various contexts. However, as metabolic biomarkers, SHBG, oestradiol, HbA1c, adipokines, total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides can be highlighted, while oxidative stress biomarkers include pro- and anti-inflammatory cytokines, certain minerals and micronutrients, advanced protein oxidation products and antioxidant enzymes. Despite the need for further research, it appears to be a domain of great potential interest.

Keywords: infertility, male hypogonadism, testosterone deficiency, aging, metabolism, oxidative stress, reactive oxygen species, inflammation, biomarkers, alcohol, tobacco smoking, physical exercise, obesity.

Lista de abreviaturas

ADN	ácido desoxirribonucleico
CD	<i>cluster</i> de diferenciação
DHT	di-hidrotestosterona
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crónica
ERO	espécies reativas de oxigénio
Fe	ferro
FSH	hormona folículo-estimulante
GnRH	hormona libertadora de gonadotrofinas
HbA1c	hemoglobina glicada
hCG	gonadotrofina coriónica humana
HDL	lipoproteína de alta densidade
HTA	hipertensão arterial
ICBAS-UP	Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto
IL	interleucina
IMC	índice de massa corporal
LDL	lipoproteína de baixa densidade
LH	hormona luteinizante
MDA	malondialdeído
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i> do <i>Index Medicus</i>
MIM	Mestrado Integrado em Medicina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	proteína C-reativa
RMN	ressonância magnética nuclear
SHBG	globulina ligante de hormonas sexuais
SOD	superóxido dismutase
SARS-CoV-2	coronavírus do síndrome respiratório agudo grave 2
StAR	proteína reguladora aguda da esteroidogénese
TC	tomografia computadorizada
TL	testosterona livre
TNF-α	fator de necrose tumoral alfa
TT	testosterona total
VIH	vírus da imunodeficiência humana

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Lista de abreviaturas	iv
Lista de tabelas	vi
Lista de figuras	vii
Introdução	1
Objetivos	3
Metodologia	4
I Hipogonadismo	5
I.I Hipogonadismo masculino primário	8
I.II Hipogonadismo masculino secundário	8
I.III Outros fatores relacionados com o hipogonadismo masculino	9
II Descrição fenotípica dos homens com hipogonadismo	10
III. Influência dos estilos de vida na fisiopatogenia do hipogonadismo masculino	12
III.I Influência da prática de exercício físico para o hipogonadismo masculino	12
III.II Influência de hábitos toxicofílicos (consumo de álcool e tabaco) para o hipogonadismo masculino	14
IV Biomarcadores associados ao hipogonadismo masculino	16
IV.I Biomarcadores metabólicos associados ao hipogonadismo masculino	17
IV.II Biomarcadores de stress oxidativo associados ao hipogonadismo masculino	19
Conclusão	23
Apêndices	24
Bibliografia	48

Lista de tabelas

Tabela I – Causas de hipogonadismo primário.	36
Tabela II – Causas de hipogonadismo secundário.	37
Tabela III – Distinção bioquímica entre hipogonadismo primário e secundário.	38
Tabela IV – Sinais e sintomas de hipogonadismo, em função do momento de instalação.	39
Tabela V – Relação entre o efeito do consumo de substâncias sobre a concentração de testosterona em homens.	40
Tabela VI – Biomarcadores metabólicos associados ao hipogonadismo masculino.	41
Tabela VII – Biomarcadores de stress oxidativo associados ao hipogonadismo masculino.	43

Lista de figuras

Figura 1 – Representação gráfica das proporções de testosterona.	24
Figura 2 – Fisiologia da testosterona.	25
Figura 3 – Exemplos de órgãos, sistemas e mecanismos influenciados pela deficiência de testosterona.	26
Figura 4 – Classificação do hipogonadismo masculino.	27
Figura 5 – Algoritmo de avaliação do homem com suspeita de hipogonadismo.	28
Figura 6 – Comparação da variação da concentração de testosterona, ao longo do dia, entre homens jovens e idosos.	29
Figura 7 – Relação entre idade, IMC e testosterona total e testosterona livre.	30
Figura 8 – Mecanismos associados à disfunção gonadal decorrente da obesidade.	31
Figura 9 – O "ciclo vicioso" do hipogonadismo-obesidade.	32
Figura 10 – Mecanismos fisiopatológicos de hipogonadismo secundário ao consumo de substâncias.	33
Figura 11 – Stress oxidativo: um desequilíbrio entre sistema oxidativo aumentado e sistema antioxidante diminuído.	34
Figura 12 – Influência do stress oxidativo para a ocorrência de hipogonadismo inerente à infecção por coronavírus SARS-CoV-2.	35

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infertilidade é uma condição clínica que consiste na incapacidade de conceber uma gravidez após, pelo menos, um ano de relações sexuais regulares e desprotegidas¹.

Esta incapacidade poderá dever-se a fatores femininos, masculinos, a uma combinação de ambos ou, ainda, ser idiopática, quando, após a adequada avaliação, não se determina a causa subjacente^{1,2}.

Na verdade, tem-se observado uma progressiva deterioração da função reprodutiva masculina, especialmente nos países ocidentais³, e não deve negligenciar-se, atualmente, o impacto dos estilos de vida e do contexto ambiental das pessoas para esse facto². Pode, por isso, considerar-se a infertilidade um problema multifatorial^{2,4,5} e de interesse público, na medida em que cada indivíduo tem o direito de atingir o seu nível de saúde mais elevado possível², otimizando-o, em todas as dimensões: física, mental e social, conforme a definição da OMS, em 1946. A saúde reprodutiva não deve, pois, ser descurada, pelo que os indivíduos e casais devem ter o direito de planejar a sua família, isto é, decidir o número, momento e espaçamento entre os filhos desejados, bem como de aceder mais eficazmente aos serviços de saúde reprodutiva e planeamento familiar^{1,2}.

Compreende-se, então, que o diagnóstico de infertilidade pode negar a realização deste direito fundamental², pelo que se torna essencial compreender as diferentes dimensões deste problema, para melhor delinear intervenções apropriadas, monitorizá-las e assegurar equidade no acesso aos cuidados¹, sejam eles preventivos ou curativos. Para isso, a OMS procedeu à realização do relatório “Infertility prevalence estimates, 1990-2021”, que concluiu que 1 em cada 6 pessoas lidará com dificuldades na sua fertilidade, em algum momento da vida e que a proporção da população que enfrentará problemas de infertilidade, na sua vida, deve situar-se nos 17,5%¹. No entanto, deve ter-se em conta que os dados analisados são assimétricos geograficamente, pois trata-se de uma situação ainda pouco valorizada, algo estigmatizada e, consequentemente, subdiagnosticada em alguns países; todavia, deve ser considerado um problema social de enorme impacto, na medida em que pode afetar qualquer pessoa, de qualquer naturalidade ou estrato social¹, sendo que, inclusivamente, não aparenta existir qualquer relação entre raça ou etnia e o diagnóstico, nomeadamente, de hipogonadismo⁶, que é uma das principais causas de infertilidade no elemento masculino.

O meu interesse pela temática da infertilidade, particularmente no homem, é resultado de um percurso de vários anos realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS-UP). Pôde, ao longo

do tempo, concretizar-se pela frequência, nomeadamente, da componente de Urologia prevista no currículo formativo geral, bem como da unidade curricular de carácter opcional de Medicina da Reprodução. Ao longo deste percurso, foi possível compreender que a infertilidade, como condição complexa que é, pode ser analisada sob diversas perspetivas, desde uma mais macroscópica, até outra mais bioquímica e até genética⁵. Por exemplo, estima-se que a genética da infertilidade masculina envolva mais de 2000 genes, só a propósito da espermatogénese⁵. Abrem-se, assim, inúmeras possibilidades de discussão, pelo que, aquando do convite do orientador e coorientador, surgiu a ideia de se abordar o assunto numa perspetiva mais molecular, ainda que não plenamente compreendido e, por isso, promotor de intenso debate. Na verdade, não é um assunto consensual, de todo, desde os seus alicerces, na medida em que existem divergências entre as sociedades científicas internacionais, acerca de aspetos, tais como valores de *cut-off* para o diagnóstico ou abordagens clínicas dos doentes⁷.

Assim, esta revisão bibliográfica propõe-se a aprofundar a análise de biomarcadores metabólicos e de stress oxidativo que possam ser associados ao hipogonadismo masculino, dado que é conhecido que fatores associados a esses processos bioquímicos podem causar ou, pelo menos, contribuir significativamente para a disrupção da função endócrina. Na verdade, é consensual que a disfunção dos níveis de testosterona é responsável por alterações no perfil metabólico dos doentes e que o seu fenótipo metabólico sistémico está também associado ao perfil oxidativo individual, apesar de pouco se saber sobre os perfis metabólicos e oxidativos dos homens diagnosticados com infertilidade. Assim, a identificação de possíveis biomarcadores nos perfis metabólico e oxidativo de homens com hipogonadismo, associando-os a outras características disponíveis, poderá desvendar possíveis correlações com significância clínica, potencialmente úteis no diagnóstico e no *follow-up* dos doentes⁸.

Objetivos

A revisão bibliográfica que aqui propomos, visa analisar e sintetizar a literatura existente referente aos últimos avanços científicos no que concerne à relação entre potenciais marcadores metabólicos e de stress oxidativo e o diagnóstico de hipogonadismo em homens, pelo que se pretende:

- Enquadrar a temática em estudo e a sua importância para a prática clínica;
- Explicitar a dimensão do problema;
- Definir os conceitos basilares inerentes ao tema, nomeadamente, hipogonadismo, biomarcadores, metabolismo e stress oxidativo;
- Descrever, sucintamente, o processo diagnóstico da condição e as suas respetivas classificações;
- Caracterizar o fenótipo de homens que apresentam hipogonadismo, incluindo a avaliação do seu peso e altura corporais, perímetro abdominal, distribuição pilosa, presença de ginecomastia, volume testicular e função erétil;
- Compreender a influência dos estilos de vida da população referida, no que concerne a hábitos toxicofílicos (consumo de álcool e tabaco) e prática de atividade física, para o desenvolvimento de hipogonadismo e respetiva gestão;
- Enumerar e relacionar os potenciais biomarcadores metabólicos e de stress oxidativo, já descritos na literatura, com a condição de hipogonadismo, no homem.

Metodologia

O principal pilar para a elaboração da revisão bibliográfica narrativa proposta, foi uma pesquisa minuciosa no repositório digital da *PubMed*, com recurso aos seguintes termos MeSH: *male hypogonadism, primary male hypogonadism, secondary male hypogonadism, phenotype, testosterone deficiency, aging, metabolic, oxidative stress, biomarkers*, com recurso aos operadores booleanos “AND” e “OR”, de forma a permitir a sua combinação.

Nesta fase da pesquisa, não existiram limitações em termos de idioma ou ano de publicação dos manuscritos.

Assim, a expressão “male hypogonadism” obteve 12 578 resultados; “(primary OR secondary) AND male hypogonadism”, obteve 474 resultados; “phenotype AND male hypogonadism”, obteve 979 resultados; “male hypogonadism AND metabolic biomarkers”, obteve 511 resultados e “male hypogonadism AND oxidative stress”, obteve 103 resultados.

A referida pesquisa decorreu, fundamentalmente, até abril de 2023.

Posteriormente, foram apenas incluídos artigos escritos em inglês e priorizados aqueles publicados desde o ano 2018 (últimos 5 anos). No entanto, todos os artigos encontrados desde o ano 2000, que se revelaram pertinentes ou que serviram para colmatar lacunas detetadas, com vista à satisfação dos objetivos propostos, foram considerados.

Foram incluídas todas as tipologias de artigos (artigos originais, revisões da literatura, revisões sistemáticas e meta-análises).

Numa fase inicial, os artigos foram escolhidos mediante a leitura do seu título e *abstract*, culminando com a leitura integral dos mais pertinentes.

Dado que não se pretende explorar detalhadamente a relação entre cada biomarcador, em particular, com a condição de hipogonadismo, optou-se por não orientar a pesquisa por elementos individuais, mas sim por conjuntos (classes) de biomarcadores.

Para além da referida fonte, recorreu-se, ainda, ao repositório de informação médica *UpToDate*, sobretudo para contextualização e definição dos conceitos básicos deste trabalho e, para satisfazer a necessidade de caracterização epidemiológica do tema, recorreu-se ao *site* da Organização Mundial da Saúde, durante o período temporal no qual decorreu a pesquisa.

A análise dos dados seguiu uma abordagem narrativa.

I Hipogonadismo

A testosterona, principal hormona sexual masculina, pode ser considerada uma hormona anabólica^{9,10} e lipolítica¹¹, pelo que, para além do seu papel fundamental e inquestionável sobre a saúde reprodutiva masculina, tem outras funções, sobre outros órgãos e sistemas, mais abrangentes, podendo, inclusivamente, condicionar o risco cardiovascular^{12,13}, devido à sua atuação sobre o metabolismo dos lípidos e na regulação do tecido adiposo^{14,15}. Por outro lado, sabe-se, atualmente, que, para além da coordenação de mecanismos físicos como os referidos, também tem influência sobre tecidos, tais como medula óssea, próstata, osso e músculo¹³⁻¹⁵, e ainda sobre mecanismos psicológicos e cognitivos¹⁶⁻¹⁸. Na dimensão psicológica, conhece-se a influência da testosterona sobre o humor, comportamento e auto-perceção¹⁸ e em relação à regulação neurocognitiva, interfere com a atenção e concentração^{14,15}.

A testosterona no organismo pode circular livremente, na sua fração livre, que é a forma biologicamente ativa, ou ligada a proteínas, como a albumina ou a globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG), na sua fração ligada, sendo que a testosterona total é a soma das três frações^{19,20} (Figura 1). Em situações fisiológicas normais, a produção de testosterona e de espermatozoides é assegurada pelas gónadas masculinas, os testículos, apesar de dependerem da estimulação por parte da hipófise anterior, que, por sua vez, é regulada pelo hipotálamo^{6,21}. Resumidamente, a partir da puberdade, o hipotálamo produz hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), de forma pulsátil, a qual estimula a hipófise anterior a produzir e secretar, no mesmo padrão, as gonadotrofinas: a hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante (FSH)²¹. A LH estimula a produção de testosterona pelas células de Leydig, através de uma sequência complexa de etapas endócrinas e metabólicas, enquanto a FSH promove o início da produção de espermatozoides, pelas células de Sertoli, nos testículos⁶ (Figura 2). Este é o mecanismo que desencadeia a puberdade, que é o marco de todas as transformações físicas e mentais que marcam a entrada na idade adulta pelos indivíduos do sexo masculino²¹ e torna-se importante a manutenção de níveis adequados de testosterona, com vista ao bom funcionamento do organismo.

Quando tal não acontece, pode estar-se perante um quadro de hipogonadismo, que é caracterizado pela diminuição das hormonas sexuais, na circulação sanguínea²². No homem, em particular, concretiza-se pelos níveis diminuídos de testosterona no organismo que tem, também, impacto no número de espermatozoides produzidos pelos testículos^{6,8,19,22-27}. Portanto, trata-se de função gonadal alterada e deficiência androgénica²⁸ que, conforme se explicitará adiante, não tem, apenas, impacto sobre os elementos reprodutores, como tem também influência sobre outros tecidos, órgãos, sistemas e mecanismos (Figura 3).

Dado que se trata de um síndrome bioquímico e clínico²⁹, para além da diminuição da testosterona, visível em doseamento sérico, este quadro deve ser associado a outros sinais e sintomas³⁰.

Esta é, na verdade, uma situação subdiagnosticada, pelo que não é possível afirmar com certeza a percentagem de homens afetada²⁸. No entanto, parece oscilar entre 2 e 12% e tende a aumentar com a idade¹⁹: estima-se que ocorra em cerca de 50% dos homens com mais de 80 anos de idade⁶. O hipogonadismo é classificado tendo em conta dois grandes aspetos: o mecanismo subjacente ao hipogonadismo e o órgão responsável pela disfunção^{7,8,26} (Figura 4). Assim, relativamente ao mecanismo subjacente, o hipogonadismo pode ser orgânico ou funcional. Quando o hipogonadismo é considerado orgânico, significa que é congénito, estrutural, ou que o distúrbio que lhe deu origem conduz a uma disfunção permanente^{3,30}. Quando, por outro lado, se diagnostica um hipogonadismo funcional, conclui-se que a produção de testosterona ou de gonadotrofinas é temporariamente suprimida por condições potencialmente reversíveis^{3,30}. É, no entanto, importante salientar que, enquanto o hipogonadismo orgânico não sofreu grandes variações na sua prevalência nos últimos anos, o mesmo não se verifica com o hipogonadismo funcional, que tem vindo a aumentar, muito provavelmente, devido ao impacto dos estilos de vida³⁰. Em relação ao órgão responsável pela disfunção, o hipogonadismo pode ser primário ou secundário. No caso do hipogonadismo primário, a disfunção reside ao nível dos testículos, que não são capazes de responder ao estímulo central, proveniente do eixo hipotálamo-hipófise, enquanto no hipogonadismo secundário, é o próprio eixo hipotalâmico-hipofisário que se encontra disfuncional, tornando-se incapaz de estimular a gónada^{8,26}. A distinção entre hipogonadismo primário e secundário é, particularmente, importante, pelo que será abordado adiante, em subcapítulos próprios. Realiza-se, fundamentalmente, através do doseamento sérico das gonadotrofinas e da correlação clínica^{23,25}.

Os sinais e sintomas associados ao hipogonadismo são diversos e com especificidade variável^{16,24}. No capítulo “Descrição fenotípica dos homens com hipogonadismo”, será abordada a sua caracterização em maior detalhe. No entanto, importa referir, desde já, que essas manifestações também são determinadas pelo momento em que a disfunção se instalou, tendo em conta o estadio de desenvolvimento do homem^{6,10}, isto é, um hipogonadismo que se instala em adolescente ou jovens adultos que ainda não terminaram a puberdade, terá manifestações fenotípicas diferentes de um hipogonadismo que se instala num idoso^{8,16,23}. Por outro lado, um défice hormonal que se instalou insidiosamente, ao longo dos anos, tende a ser menos grave e impactante do que aquele quadro que se instalou mais abruptamente²³.

Não está indicado um rastreio populacional para esta condição²³, sendo reservada a investigação para situações específicas: seja perante sintomatologia característica, seja na gestão

de doentes com comorbilidades que possam condicionar alterações hormonais ou cujas alterações hormonais possam condicionar o curso da patologia; alguns desses exemplos são a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), a doença renal crónica avançada, a diabetes mellitus tipo 2, a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) grave, a osteoporose ou situações de infertilidade⁶.

Em qualquer caso, o homem deve ser adequadamente avaliado e encaminhado, em função da sua sintomatologia e gravidade das manifestações^{16,23}, excluindo outras causas que sejam pertinentes²⁹. O diagnóstico de hipogonadismo faz-se pela clínica, através de uma história clínica completa, com aplicação de instrumentos de avaliação, incluindo questionários validados⁸, bem como de um exame físico detalhado, orientado para os sinais e sintomas de hipogonadismo^{8,19,23}. Conforme será abordado adiante, existe uma clara relação entre a obesidade e o desenvolvimento de hipogonadismo, daí que a determinação do índice de massa corporal (IMC) e o perímetro abdominal, que permite realizar uma estimativa do volume de adiposidade localizado nessa região, são indispensáveis¹⁹. De facto, existem estudos que referem que a adiposidade abdominal permite fazer uma estimativa dos níveis de testosterona^{15,22,31}, sendo, no entanto, uma prática que não é amplamente estabelecida no quotidiano médico.

Analicamente, procede-se ao doseamento sérico de testosterona total, que, para confirmar o diagnóstico, deverá encontrar-se diminuído^{8,19,23} (Figura 5). Os valores de referência para a concentração de testosterona total sérica variam entre 300 e 1000ng/dL²⁴, sendo que deve ser tida em conta a idade do homem em avaliação, visto saber-se que a concentração da hormona diminui com idade^{19,32}. Estima-se, inclusivamente, que os níveis de testosterona total em circulação diminuam 100ng/dL a cada 10 anos⁶. Valores de testosterona total entre 230ng/dL e 346ng/dL são considerados ambíguos, pelo que devem ser complementados com a determinação da testosterona livre, através da medição em diálise de equilíbrio ou calculado pela fórmula: $TL = TT \text{ (nM/L)} / SHBG \text{ (nM/L)} \times 100$, conhecida como regra de Vermuelen²⁷. De facto, a testosterona livre, dado ser a forma biologicamente ativa e independente da variação individual de SHBG, seria a fração mais informativa; no entanto, os métodos de avaliação desta fração atualmente disponíveis têm muitas limitações e pouca eficiência, pelo que é reservada para situações específicas^{9,10,19,26}. Esta análise deve ser feita após colheita de sangue, sendo o indivíduo sujeito a 12h de jejum²⁶. A recolha da amostra deve ser feita entre as 8h e as 10h, em, pelo menos, dois momentos distintos²³. De notar que as próprias oscilações da concentração sérica de testosterona, decorrentes do ciclo circadiano, mais evidentes entre os homens mais jovens, tornam-se, todavia, ainda mais ténues com a idade³² (Figura 6). Para além do doseamento sérico da testosterona total, são doseadas a FSH e LH e, de acordo com as suspeitas clínicas, pode, ainda, ser solicitado um cariótipo ou outro teste genético⁵, o doseamento de prolactina, de hormonas tiroideias, da saturação do ferro e, inclusivamente, um exame de imagem, tal como a ressonância magnética nuclear (RMN)²³.

Especificamente em relação a homens com manifestações de infertilidade, também será solicitado espermograma^{23,24}, com colheita de uma amostra de sémen, por masturbação, após 2 dias de abstinência²⁴.

I.I Hipogonadismo masculino primário

O hipogonadismo primário, ou hipogonadismo hipergonadotrófico, que pode ser congénito ou adquirido^{24,25}, é uma condição em que os testículos não são capazes de produzir quantidades adequadas de hormonas sexuais masculinas, permitindo inferir uma disfunção da própria gónada^{8,22,23,25}. Esta condição pode dever-se a variadíssimas etiologias, que vão desde causas genéticas, alterações estruturais, trauma, a infeções e exposição a tóxicos ou radiação (Tabela I), com ação direta sobre os testículos, ou indireta, sobre o eixo hipotálamo-hipófise-testículo³³.

De acordo com o relatório “Infertility prevalence estimates, 1990-2021”, a prevalência de hipogonadismo primário foi estimada em 9,0%¹.

Neste tipo de hipogonadismo, a espermatogénese tende a estar mais prejudicada do que a produção de testosterona, mas com um desempenho normal do eixo hipotálamo-hipófise, pelo que é expectável que se encontre uma concentração de testosterona e/ou uma contagem de espermatozoides diminuídas, mas uma concentração sérica de GnRH, LH e/ou FSH aumentadas^{23,25} (Tabela II). Resumindo, as células de Sertoli são incapazes de responder à estimulação provocada pelas LH e FSH, que aumentam, numa tentativa de desencadear o seu funcionamento^{22,24}. De realçar que gonadotrofinas claramente elevadas são indicativas de hipogonadismo primário, mesmo perante um doseamento de testosterona sérica total normal-baixo²³.

I.II Hipogonadismo masculino secundário

O hipogonadismo secundário, ou hipogonadismo hipogonadotrófico, que pode ser congénito ou adquirido²⁴, é uma condição em que os testículos são incapazes de produzir quantidades adequadas de hormonas sexuais masculinas devido a disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário^{8,22,23,34}. À semelhança do hipogonadismo primário, esta condição também se pode dever a diferentes causas, tais como malformações craniofaciais, doenças infiltrativas, neoplasias ou malnutrição (Tabela III).

Tendo por base o relatório citado anteriormente, a prevalência de hipogonadismo secundário foi estimada em 4,9%¹.

Neste tipo de hipogonadismo, quer a produção de espermatozoides, quer a produção de hormona sexual masculina estão diminuídas, pelo que é expectável que se encontre uma concentração sérica de testosterona e/ou contagem de espermatozoides diminuída, bem como uma concentração sérica de GnRH, LH e/ou FSH normal ou diminuída^{23,34} (Tabela II).

Neste caso, conclui-se que existe uma falha do hipotálamo na produção de GnRH³⁵ e/ou da hipófise na produção de FSH ou LH^{10,22}, cuja diminuição em circulação não atinge concentração mínima necessária para induzir o adequado funcionamento das gónadas.

I.III Outros fatores relacionados com o hipogonadismo masculino

Este subcapítulo pretende destacar a importância de outros fatores que condicionam o desenvolvimento de hipogonadismo, cujas características não permitem a sua classificação linear em primário ou secundário, dado que partilham características de ambos, com disfunção da espermatogénese e eixo hipotálamo-hipófise-gónada^{10,22}. O maior exemplo desta categoria “mista” é o hipogonadismo associado ao envelhecimento, o qual é uma etapa do ciclo vital, em que se verifica uma deterioração complexa, multifatorial e gradual da função biológica, ao longo do tempo, que conduz a alterações físicas, mentais e sexuais, associada ao aparecimento de outras comorbilidades (por exemplo, cardiovasculares), que afetam a qualidade de vida dos homens^{14,28}. Existem, inclusivamente, denominações específicas para o hipogonadismo associado ao envelhecimento, tais como: hipogonadismo de início tardio, deficiência androgénica do envelhecimento masculino ou andropausa¹⁹. Assim, torna-se algo expectável a ocorrência de hipogonadismo entre a população masculina mais velha^{7,22}, apesar de que se estima que apenas cerca de 20% dos homens apresenta valores de testosterona total inferior ao limite inferior da normalidade, acima dos 60 anos³⁶. O hipogonadismo associado ao envelhecimento pode, apesar de tudo, aumentar, com a perspetiva de que também a esperança média de vida está a aumentar¹¹.

Levanta-se, todavia, a pertinente questão de que se existe hipogonadismo associado ao envelhecimento, por si só, ou se este se desenvolve motivado pelas consequências inerentes às demais comorbilidades de que o homem mais velho pode padecer^{21,29}. Na verdade, o envelhecimento integra o ciclo de vida normal e a ele está associado, invariavelmente, transformações físicas, bioquímicas, metabólicas, psicológicas e cognitivas^{29,37} que se instalam mais ou menos insidiosamente, muito com relação aos hábitos e estilos de vida do indivíduo. Ou seja, prevê-se que um indivíduo que tenha vivido uma infância, juventude e idade adulta saudáveis e ativas, com recurso a uma alimentação rica e variada, a prática regular de exercício físico, vigilância adequada da saúde, estimulação cognitiva e exposição a ambientes favoráveis, atinja a velhice de

uma forma mais positiva e com maiores reservas para vivenciar as referidas alterações fisiológicas. Como será desenvolvido adiante, no entanto, a diminuição dos níveis de testosterona em circulação, também pode ser influenciada por outras condições, tais como a obesidade^{9,10,27}, o sedentarismo³⁸ ou comorbilidades crônicas, de que é exemplo a diabetes mellitus tipo 2^{17,27,39}. Assim sendo, atendendo a que uma percentagem considerável de homens mais velhos vive com alguma(s) dessa(s) condição(ões), poderá relacionar-se a diminuição do valor de testosterona com a presença desses fatores e não, necessariamente, como uma diminuição fisiológica inevitável. Se é verdade, então, que a testosterona sérica tende a diminuir com a idade, também é sabido que nem todos os homens idosos têm diagnóstico de hipogonadismo³⁶. Conforme já foi referido, trata-se de um problema frequentemente desvalorizado e, como tal, subdiagnosticado^{1,28}, pelo que os valores exatos da sua prevalência podem não ser conhecidos com precisão. Assim, embora seja verdade que os níveis de testosterona tendam a diminuir com a idade, o hipogonadismo não parece ser uma consequência inevitável do envelhecimento, sendo, por isso, uma condição médica que requer orientação adequada e avaliação de outras possíveis etiologias, o que a torna uma condição, neste contexto em concreto, desafiante e particularmente difícil¹⁰.

II Descrição fenotípica dos homens com hipogonadismo

Como referido, não está indicado o rastreio da população geral para esta condição. Todavia, perante os resultados de estudos recentes que têm em conta o desenvolvimento e as dificuldades que surgem ao longo do ciclo de vida, este diagnóstico deverá ser equacionado, procedendo-se à sua correta avaliação e caracterização. Com efeito, esta condição pode ter um grande impacto sobre a qualidade de vida dos homens, pelo que deve ser devidamente avaliada^{3,15,18}. Os domínios do impacto do hipogonadismo podem ser divididos nas categorias: sexual, física, psicológica^{7,16} e cardiometabólica⁷, pelo que qualquer disfunção ao nível da concentração de androgénios, pode conduzir a alterações em qualquer uma destas dimensões^{14,15}.

Em função do momento de instalação do hipogonadismo, observar-se-ão diferentes consequências e magnitudes do défice hormonal (Tabela IV). Resumidamente, se a deficiência em testosterona é congénita e acontece ainda na vida intrauterina, as manifestações serão mais impactantes, podendo observar-se uma diferenciação inadequada do sexo masculino, genitália ambígua ou criptorquidia^{16,24,27}; se tiver origem pré-pubertária, observar-se-á um atraso no desenvolvimento pubertário, com uma aparência mais jovem e estatura menor do que o espetável para a idade^{19,23–25,27,34,40}, associado a desproporção entre massa magra (diminuída) e massa gorda (aumentada)¹¹, bem como subdesenvolvimento dos caracteres sexuais, quer primários, quer

secundários, com volume testicular e comprimento penianos diminuídos, rarefação pilosa e ginecomastia^{19,23-25,27,34,40}; se, por outro lado, essa alteração acontece já na idade adulta, isto é, na fase pós-pubertária, poderão surgir sinais e sintomas mais inespecíficos, com magnitude e intensidade dependente do tempo de evolução da condição, bem como regressão de caracteres previamente estabelecidos^{23,25,34}. É, também, neste âmbito que surgem as queixas mais comumente associadas a esta temática: infertilidade, diminuição da libido, disfunção erétil e volume diminuído do ejaculado^{3,8,16,19,23,40}. Volta a destacar-se, por isso, a importância basilar de um exame físico completo, de modo a descrever os achados presentes naquele indivíduo, não descurando a idade e os dados antropométricos, tais como o IMC e o perímetro abdominal. Apesar de se manter, todavia, a discussão acerca da adequabilidade do IMC, enquanto instrumento para avaliar a obesidade, na medida em que não permite aferir sobre a distribuição regional da gordura corporal¹⁵, este é um elemento fundamental a ser aferido. Na verdade, é um fator importante em diversas questões clínicas, incluindo do hipogonadismo (Figura 7). Especificamente em relação ao perímetro abdominal, a literatura aponta uma relação entre a adiposidade abdominal e a severidade da diminuição da testosterona em circulação, sendo uma medição fácil e rápida, tornando-se o aspeto imediato que mais se correlaciona com a avaliação da presença de uma acumulação de gordura que pode ser deletéria^{9,12}. De facto, sabe-se, atualmente, que o aumento da gordura abdominal diminui a produção de testosterona e que esta diminuição promove uma maior acumulação de adiposidade abdominal⁴⁰. Na verdade, o perímetro abdominal parece ter mais valor preditivo do que, por exemplo, a hemoglobina glicada¹⁵. Assim, o tecido adiposo que, outrora, era considerado apenas um reservatório energético de triglicerídeos, atualmente sabe-se que tem um papel endócrino ativo importante⁴¹.

No decorrer da avaliação clínica, outros achados sugestivos poderão ser encontrados, tais como diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL), anemia, osteopenia ou osteoporose¹⁹. Na verdade, sabe-se que a testosterona diminuída aumenta o risco cardiovascular e agrava o perfil metabólico^{22,42,43}, com evidência de que a deficiência androgénica está associada a aterosclerose⁴⁴, da mesma forma que homens com fatores de risco cardiovasculares, apresentam risco acrescido de desenvolver hipogonadismo²². Na esfera da dimensão psicológica, os indivíduos poderão queixar-se, nomeadamente, de cansaço fácil e alterações do humor⁸, particularmente, humor deprimido²³.

A combinação de alguns sinais e sintomas também podem ser sugestivos de síndromes genéticas pelo que, por esse motivo, em casos selecionados procede-se ao respetivo estudo genético²³. A ilustrar este exemplo tem-se o síndrome de Klinefelter (47, XXY), em que os homens surgem com testículos pequenos e dificuldades no comportamento e aprendizagem, e o síndrome de Kallmann, em que se verifica anosmia ou hiposmia, para além de alterações previsíveis²³.

III. Influência dos estilos de vida na fisiopatogenia do hipogonadismo masculino

Tal como foi referido na introdução deste trabalho, a função reprodutiva dos homens, particularmente nos países ocidentais, parece estar a deteriorar-se progressivamente e, sendo este um problema multifatorial, é inegável o impacto dos estilos de vida e dos hábitos de consumo, que se sabem ser uma causa reconhecida de alterações na esteroidogénese e espermatogénese³. Em termos de estilos de vida, à semelhança do que acontece com outras patologias, reconhece-se a importância da alimentação saudável, da prática regular de exercício físico e da evicção de ambientes nocivos¹⁴. Há, inclusivamente, estudos que mostram existir um impacto maior dos estilos de vida sobre a concentração de testosterona do que o próprio envelhecimento²². No entanto, idade avançada, obesidade, património genético, stress, hábitos toxicofílicos e stress oxidativo são fatores de risco para o desenvolvimento de hipogonadismo⁴⁵. De realçar que parte do impacto provocado por estes elementos nocivos pode ser potencialmente revertido³, daí a importância da deteção precoce dos fatores de risco envolvidos, da educação para a saúde e da adoção de estilos de vida mais saudáveis.

III.I Influência da prática de exercício físico para o hipogonadismo masculino

Neste segmento pretende-se discutir o potencial impacto que a prática de exercício físico pode ter sobre o hipogonadismo masculino. Efetivamente, a atividade física regular é uma medida vulgarmente prescrita em qualquer consulta de prevenção da doença e promoção da saúde, independentemente do IMC da pessoa. No entanto, é sabido que a obesidade é fator de risco para o aparecimento de comorbilidades, tais como a hipertensão arterial (HTA), dislipidemia, apneia do sono, diabetes mellitus tipo 2 e alguns tipos de cancro⁹. Para além disso, os homens apresentam, por natureza, um risco superior de sofrer de doença cardiovascular do que as mulheres, e em maior gravidade, devido ao efeito protetor do estrogénio nas mulheres, que é um anti-aterosclerótico, bem como ao facto de que a diminuição da testosterona nos homens ao longo do tempo, aumenta esse risco⁴⁶. Para além destes aspetos, já era reconhecida a influência da obesidade sobre a infertilidade feminina; no entanto, sabe-se, atualmente, que cerca de 20% dos casos de infertilidade ou subfertilidade no homem se devem a obesidade ou excesso de peso⁹, assim como o facto de 75% dos homens com obesidade sofrer de algum tipo de hipogonadismo²² (Figura 8).

Por excesso de peso, entende-se um IMC entre 25 e 30kg/m², enquanto obesidade é definida como um IMC de 30mg/kg² ou superior^{30,41}. O aumento da obesidade na população é, na verdade, um flagelo da sociedade moderna^{11,28,41,47}, coincide com a degradação da saúde

reprodutiva⁴⁸ e está relacionado com hábitos de vida não saudáveis⁴¹, tais como o sedentarismo, aporte calórico excessivo e alteração do microbioma intestinal¹¹. Dado que a obesidade é, então, das causas mais significativas de hipogonadismo⁹, foi criada, inclusivamente, a denominação “hipogonadismo secundário à obesidade masculina”²⁸, sendo que se observa uma relação bidirecional entre hipogonadismo e condições metabólicas (obesidade / diabetes), apesar de parecer haver mais influência das últimas sobre o primeiro do que o contrário^{10,11,22,37,39}.

A obesidade condiciona, pois, a fertilidade masculina negativamente, sob diferentes mecanismos⁴¹, de que são exemplo o stress oxidativo e a inflamação crónica, intimamente relacionados^{41,48}, apesar de ser dos mais importantes fatores de risco modificáveis para a disfunção metabólica³⁷. Assim, a obesidade provoca um estado inflamatório crónico e sistémico³¹, que pode culminar com a disfunção central, ao nível do hipotálamo, se se associar a diabetes mellitus^{11,39}. O estado hiperglicémico diminui os pulsos de GnRH, com todas as consequências daí inerentes²². Na verdade, este quadro associa-se a resistência à insulina (e consequente estado de hiperinsulinemia^{41,47}) e à leptina, bem como um aumento na circulação sanguínea de ácidos gordos, que se depositam em órgãos vitais²⁸. Outra consequência do aumento da massa gorda consiste no aumento da conversão da testosterona em estradiol, pela enzima aromatase³. Dado que os estrogénios são biologicamente mais ativos do que a testosterona, podem inibir o eixo hipotálamo-hipófise-gónada, através da inibição dos neurónios kisspepsina, no hipotálamo, assim como as células de Leydig e as de Sertoli⁴¹ (Figura 9).

O exercício que foi estudado, e que é recomendado, tem em vista ganhos em saúde e consiste em 150 minutos semanais, se intensidade leve, ou 90 minutos semanais, se alta intensidade²⁸. Assim, deve aconselhar-se uma atividade regular, mas com intensidade controlada, adequada às características dos seus praticantes²¹, dado que a literatura refere que, em práticas físicas de elevada intensidade e elevado volume de treinos, parece ocorrer um aumento da produção de cortisol, que tem um impacto negativo nos níveis de LH, inibindo a secreção de testosterona³⁸. O principal benefício que advém da prática regular de exercício físico é a diminuição do peso corporal, que culminam no restabelecimento do normal funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gónada, na diminuição da conversão da testosterona existente em estradiol e no aumento da sensibilidade do organismo às hormonas masculinas²¹. A concentração de testosterona tende a normalizar devido ao aumento das gonadotrofinas¹¹, da aromatase²⁸ e, consequentemente, do estrogénio¹¹. Por outro lado, a atividade física melhora o estado oxidativo dos seus praticantes, bem como o seu estado inflamatório sistémico, aumentando a produção de óxido nítrico, inibindo a atividade de citocinas pró-inflamatórias e aumentando o comprimento dos telómeros^{33,38}. Observa-se, ainda, impacto positivo da prática de exercício físico sobre a componente de massa óssea, através da carga mecânica imposta pela atividade³⁶.

Como já explicitado, a testosterona diminuída no organismo tem múltiplos efeitos nefastos para a saúde, pelo que as pessoas devem ser incentivadas a melhorar essa condição⁴⁵, seja através de exercício físico, otimização nutricional^{9,10,28,30} ou, inclusivamente, com apoio farmacológico e/ou cirurgia bariátrica, intervenções associadas a um sucesso ainda mais impactante^{27,28,47,48}. Os benefícios da prática de exercício regular, ao longo dos anos, mantêm-se até após a cessação da mesma e, aparentemente, homens fisicamente ativos também observaram minimização do impacto imposto pelo próprio envelhecimento³⁸. No fundo, a perda de peso e o tratamento da causa subjacente são prementes para se atingir os melhores resultados, que podem culminar com a reversão do quadro^{10,37}. No entanto, os indivíduos não responderam todos da mesma forma, face à aplicação das mesmas estratégias de estabilização dos níveis de testosterona, o que pode significar que há vários fatores e várias vias bioquímicas envolvidas nos mesmos processos¹⁷.

III.II Influência de hábitos toxicofílicos (consumo de álcool e tabaco) para o hipogonadismo masculino

Neste segmento seria possível discutir diversas substâncias de abuso. Sabe-se, por exemplo, que os opióides e os esteroides anabolizantes são capazes de reduzir a produção de testosterona por interferirem diretamente com a função testicular ou com a função do eixo hipotálamo-hipófise^{3,30}. Também está estudado que outras substâncias, como a nicotina, a canábida ou as anfetaminas, induzem um estado de stress oxidativo, que promove a apoptose no tecido testicular, o que afeta negativamente as funções citogénica e endócrina da gónada³ (Figura 10). Todavia, optou-se por aprofundar apenas o consumo de álcool e tabaco (Tabela V), devido à sua importância na sociedade moderna, sobretudo por serem drogas legalizadas e comumente entendidas como “leves”³⁰. É sabido, na verdade, que os hábitos toxicofílicos alteram e pioram, na generalidade, os parâmetros seminais avaliáveis^{31,41}.

Desde a Antiguidade que o consumo de bebidas alcoólicas faz parte de uma herança sociocultural, apesar de o seu consumo excessivo ser responsável por um grande leque de patologias, desde hepáticas, cardiovasculares, oncológicas ou neuropsiquiátricas³. Sabe-se, ainda, que a produção de testosterona e a espermatogénese são afetadas de diversas formas pelo consumo excessivo de álcool, de uma forma diretamente proporcional e através de diversos mecanismos, tais como a ação tóxica direta do álcool sobre as células de Leydig e de Sertoli, o desequilíbrio hormonal do organismo, a capacidade do fígado metabolizar hormonas, diminuindo-as, ou o aumento da produção de estrogénio³. Um pouco à semelhança do descrito em casos de obesidade, também o consumo de álcool pode aumentar os níveis de aromatase, aumentar a

conversão da testosterona em estrogénio, culminando na diminuição da proporção de testosterona em relação ao estrogénio do organismo³.

O condicionamento da quantidade de testosterona produzida e em circulação também pode ser explicado pela formação de espécies reativas de oxigénio (ERO), as quais suprimem, nomeadamente, a expressão da proteína reguladora aguda da esteroidogénese (StAR), a qual condiciona a biossíntese de hormonas esteroides, através da regulação do transporte de colesterol da membrana mitocondrial externa para a interna³.

Os elevados níveis de estrogénio encontrados nos consumidores crónicos de álcool, exercem *feedback* negativo sobre a secreção de gonadotrofinas, diminuindo, ainda mais, a produção de testosterona, através de um mecanismo central que pode conduzir, inclusivamente, ao surgimento de ginecomastia³.

Os principais impactos do consumo de álcool sobre o tecido testicular são a perda de células germinativas (nomeadamente, por ativação de apoptose celular, através de caspases), fibrose peritubular e acumulação de resíduos celulares entre os túbulos seminíferos, eles próprios, anormais³. Outro mecanismo possível é o estado de malnutrição proteica, comum em situações de etilismo pesado, que pode contribuir para disfunções na espermatogénese, seja devido a ingestão nutricional diminuída ou a perda excessiva³. Também se observa uma diminuição das barreiras de defesa antioxidantes testiculares, não raras vezes devidas ao défice dos minerais e micronutrientes que as constituem, deixando as células à mercê do stress oxidativo dos tóxicos³.

Talvez ainda mais que o consumo de álcool, o tabaco é associado e é reconhecido como um importante fator de risco para o aparecimento de diversas comorbilidades, visto que o fumo do tabaco é um complexo que conta com mais de 8700 substâncias nocivas³. A nicotina, e os seus metabolitos, têm vindo a ser estudados por serem capazes de atravessar a barreira hematotesticular, e tendo em vista esclarecer mecanismos neuroendócrinos que possam conduzir a alterações da espermatogénese e dos níveis de gonadotrofinas³.

Os resultados disponíveis sobre este assunto não são consensuais: alguns estudos, associam a exposição à nicotina a uma resposta diminuída à estimulação pela gonadotrofina coriónica humana (hCG), bem como o seu papel citotóxico sobre as células de Leydig, como fatores capazes de diminuir os níveis de testosterona³; outros estudos, mais robustos, indicam a presença de valores de testosterona mais elevados em fumadores, devido, provavelmente, à inibição da degradação da testosterona pelos metabolitos da nicotina e à alteração do eixo hipotálamo-hipófise que, mesmo perante um doseamento de testosterona aumentado, aumentam a secreção de GnRH e, consequentemente, de LH³. Em relação à espermatogénese, parece verificar-se uma diminuição da concentração de espermatozoides no esperma dos fumadores, os quais revelavam marcadores de apoptose (aumento da externalização de fosfatidilserina e fragmentação do DNA)³.

Neste seguimento, compreende-se que o dano testicular se deve, provavelmente, ao stress oxidativo induzido pelo fumo do tabaco, e pela acumulação de ERO, determinantes na alteração estrutural e funcional dos espermatozoides, acompanhada da diminuição seminal de elementos antioxidantes³.

Destacar, por fim, que o consumo concomitante de várias substâncias aumenta o risco metabólico e as morbilidades são, ainda, mais evidentes porque se verifica um cruzamento de fatores nefastos^{27,42}. Alguns estudos apontam que o consumo de álcool e tabaco, concomitantemente, agrava, de forma sinérgica, mas algo imprevisível, a função endócrina e espermatogénica dos testículos, mas que a cessação dos consumos poderá recuperar parte, senão toda, a função testicular perdida³.

IV Biomarcadores associados ao hipogonadismo masculino

Biomarcadores são elementos que podem ser quantificados, permitindo enquadrar, num intervalo de valores, o elemento avaliado, apoiando o exercício diagnóstico ou a monitorização da resposta a uma intervenção¹⁹.

No caso do hipogonadismo masculino, existem várias categorias de biomarcadores que se encontram já em uso ou ainda em desenvolvimento e podem ser divididos em hormonais, funcionais (em relação à função das células de Leydig e de Sertoli), seminais, genéticos, metabólicos, de microbioma, marcadores de massa muscular e de stress oxidativo¹⁹. Os biomarcadores mais consensuais e sobre os quais assenta o diagnóstico de hipogonadismo são os hormonais, entre os quais, a testosterona total sérica e as gonadotrofinas FSH e LH¹⁹. Apesar de não integrar a rotina de avaliação na prática clínica, a GnRH também tem potencial interesse neste diagnóstico¹⁹, bem como a SHBG, em circunstâncias determinadas.

Este trabalho propôs-se, no entanto, abordar biomarcadores de metabolismo e de stress oxidativo, domínios esses que, conforme foi descrito nos segmentos anteriores, têm grande relevo para o hipogonadismo, na medida em que é uma condição associada a disfunções metabólicas, apesar de os mecanismos subjacentes não serem totalmente conhecidos⁴⁹ e que essas disfunções conduzem, frequentemente, a stress oxidativo.

IV.I Biomarcadores metabólicos associados ao hipogonadismo masculino

Apesar de os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às disfunções metabólicas que contribuem para o surgimento de hipogonadismo masculino não estarem totalmente esclarecidos, parece existir uma grande influência da resistência à insulina e do estado inflamatório associado^{12,47,49}. Por esse motivo, os biomarcadores que surgem neste âmbito são moléculas que se relacionam com os referidos mecanismos, ou seja, condições patológicas que conduzem a alterações na sensibilidade à insulina, na resistência dos tecidos à glicose ou no metabolismo dos lípidos, tais como obesidade, diabetes mellitus ou dislipidemia¹⁹. Estudos revelam que o aumento da gordura corporal, seja através do ganho de peso por estilos de vida pouco saudáveis, seja devido ao envelhecimento, vai promover um estado de inflamação sistémica, que conduz à conversão da testosterona em estradiol, via aromatase no tecido adiposo^{12,15,22,38,40}. Por esse motivo, o doseamento do estradiol poderá ter interesse clínico, dado que valores elevados de estradiol têm efeitos negativa na saúde reprodutiva masculina, inibindo o eixo hipotálamo-hipófise-gónada⁹. No entanto, não será considerado neste segmento por consistir, mais corretamente, num biomarcador hormonal do que metabólico.

Os biomarcadores metabólicos e a sua utilidade clínica são sumariados na tabela VI e discutidos seguidamente. A complexa relação entre síndrome metabólico (condição caracterizada pela presença de obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia) e hipogonadismo é particularmente evidente nos indivíduos com diabetes²⁷, estando, intimamente, relacionada com uma resposta inflamatória crónica sistémica⁴⁷. A resistência à insulina observada nesta condição^{27,50} pode, ela própria, diminuir a síntese de testosterona, de LH e FSH, bem como diminuir a expressão de recetores de androgénios^{19,49}, como parece ocorrer devido à diminuição provocada sobre os níveis de SHBG¹⁹. Esta SHBG não é um marcador muito específico, na medida em que pode encontrar-se alterado em várias situações que podem condicionar hipogonadismo em homens. Na verdade, pode encontrar-se aumentada em homens mais velhos, ou naqueles que têm diagnóstico de hipertireoidismo, doença hepática crónica e infeção pelo VIH²¹. Por sua vez, pode encontrar-se diminuída, nomeadamente, em situações como a obesidade ou a diabetes mellitus tipo 2, em pessoas medicadas com androgénios ou com glucocorticóides^{3,21}. Estas considerações são relativas à testosterona total e não à fração livre. De facto, como a SHBG se liga à testosterona, se a primeira estiver aumentada, vai motivar uma diminuição da testosterona livre, pois uma quantidade de SHBG irá ligar-se à testosterona outrora livre, tornando-a ligada³. Todavia, nos homens com hipogonadismo, encontra-se diminuída^{13,44}. O doseamento de SHBG é particularmente útil como apoio ao diagnóstico do hipogonadismo masculino, nos casos em que o doseamento da testosterona total é inconsistente com a apresentação clínica ou com as

comorbilidades que o homem possa apresentar¹⁹. A SHGB é inversamente proporcional à resistência à insulina³⁸ e aumenta com a perda de peso e consequente perda de massa gorda⁴⁰.

No âmbito do metabolismo da glicose, considera-se que, para avaliar o estado de resistência à insulina, deve determinar-se a glicemia em jejum, bem como pós-prandial (2h após a ingestão de uma refeição) e a hemoglobina glicada (HbA1c)¹⁹, que avalia o valor médio de glicemia, nos últimos 3 meses¹⁵. Estes determinantes tendem a estar aumentados no hipogonadismo masculino. Numa situação como a descrita, se o diagnóstico de diabetes não for conhecido, o indivíduo deve ser avaliado nesse sentido.

Outros biomarcadores importantes neste contexto são as adipocinas, que são proteínas sinalizadoras celulares, produzidas pelo tecido adiposo¹⁹. A leptina, secretada pelo tecido adiposo, parece reduzir a função gonadal através da modulação da interação GnRH-kisspeptina^{41,48}, que conduz à diminuição da secreção de GnRH e LH^{12,19,40}. Não se procede, por rotina, ao doseamento da leptina nem a exames de imagem para quantificar o volume de gordura; determina-se o IMC (menos sensível) ou o perímetro abdominal / índice de gordura visceral (mais sensíveis), dado que quanto maior a camada adiposa, maior a quantidade de leptina¹⁹. Apesar do estado de hiperleptinemia, os homens com obesidade são resistentes à sua ação^{11,22}, pelo que esta tende a aumentar, apesar de ser uma hormona associada à regulação negativa do apetite^{21,40,41}. A leptina estimula o eixo hipotálamo-hipófise-gónada por induzir a expressão de GnRH hipotalâmico e a pulsatilidade de LH^{11,21}, assim como atravessa a barreira hematotesticular, interferindo, diretamente, com a esteroidogénese⁴⁰. Os mecanismos de *biofeedback* diminuem a sensibilidade das células de Leydig à leptina, levando a um aumento da sua produção, que vai aumentar, mais ainda, a espessura do tecido celular subcutâneo⁴⁰.

A grelina é uma hormona orexigénica, ou seja, estimuladora do apetite, que funciona como um sinal de insuficiência energética e é produzida no estômago; particularmente, em indivíduos com obesidade ou diabetes, interage com o recetor secretor da hormona de crescimento, estimulando o aporte alimentar e o início da puberdade; quando está aumentada, inibe o eixo hipotálamo-hipófise-gónada²¹.

A adiponectina, produzida pelos adipócitos, entra extensamente em circulação e regula a homeostasia celular por induzir a oxidação dos ácidos gordos, a sensibilidade à insulina e o gasto energético. Encontra-se diminuída na obesidade e na diabetes mellitus tipo 2^{21,40}, enquanto o jejum e a perda de peso estimulam o seu aumento²¹. Tem a capacidade, junto com a leptina, de reverter a resistência à insulina, tendo, assim, um papel na capacidade de diminuir a secreção LH a GnRH, cujo mecanismo, contudo, ainda não está bem esclarecido²¹.

Relativamente ao metabolismo dos lípidos, avaliam-se quatro potenciais biomarcadores: o colesterol total, a HDL, a LDL e os triglicérideos. Parece existir uma relação bidirecional entre

adiposidade e produção de testosterona, sendo que, quanto maior a adiposidade, menor os níveis de testosterona¹⁹. O colesterol total tende a encontrar-se aumentado nos homens com hipogonadismo, os quais apresentam um perfil lipídico aterogénico^{10,44,49}. Especificamente o colesterol LDL, tende a encontrar-se aumentado nos homens com hipogonadismo^{10,13,44,49}, enquanto o colesterol HDL tende a diminuir no hipogonadismo masculino⁴⁴. Os triglicéridos, contudo, encontram-se, habitualmente, aumentados nos homens com diagnóstico de hipogonadismo^{10,15,44}. Desta forma, observa-se que, não só existe uma relação entre hipogonadismo masculino e dislipidemia, como este facto aumenta, significativamente, o risco cardiovascular do indivíduo. Assim sendo, obtém-se de mais um motivo para entender o hipogonadismo masculino como um problema sério, merecedor da devida atenção, em qualquer idade em que o homem se encontre.

IV.II Biomarcadores de stress oxidativo associados ao hipogonadismo masculino

O stress oxidativo consiste no desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio^{48,49} ou nitrogénio^{45,49,50} e os mecanismos de defesa antioxidantes próprios do organismo, que conduz à lesão tecidual, através da disfunção celular decorrentes dos danos provocados às macromoléculas que constituem esses tecidos^{4,49}. Na verdade, as ERO são subprodutos do metabolismo celular normal^{41,49} que, quando em concentrações anormalmente elevadas, podem gerar moléculas altamente reativas, com potencial para oxidar irreversivelmente proteínas, lípidos e ácidos nucleicos, o que pode alterar as vias celulares, quando essa oxidação ocorre sobre enzimas-chave ou pontos de regulação⁴⁹. Essas moléculas são os radicais livres⁵¹ e, com efeito, observou-se elevada concentração de ERO no sêmen de 25-40% de homens inférteis⁴. Face ao stress oxidativo, há um aumento da disfunção mitocondrial, acumulação de produtos de oxidação de proteínas e lípidos e disfunção dos sistemas antioxidantes⁵⁰. Para além disso, quando os homens são submetidos a uma avaliação da fertilidade, observa-se que os homens inférteis apresentam marcadores de inflamação aguda ou crónica do trato reprodutor⁵². No fundo, o stress oxidativo é causado pelo estado inflamatório crónico⁵⁰. A inflamação é a resposta corporal ao dano celular, caracterizada pela presença de citocinas pró-inflamatórias em circulação^{38,40}, face a uma diminuição, sérica ou seminal, de citocinas anti-inflamatórias, tais como a interleucina (IL)-10³⁸. Também se constata, por outro lado, a influência das comorbilidades crónicas e do envelhecimento para a instalação de stress oxidativo^{14,38,40,49}. Na verdade, o próprio tecido adiposo acumula em si

substâncias tóxicas e disruptores endócrinos lipossolúveis que conduzem a situações de aumento do stress oxidativo³¹ (Figura 11).

Assim, neste segmento, serão abordados os biomarcadores de stress oxidativo associados ao hipogonadismo masculino, tendo por base alguns conjuntos: marcadores de inflamação, minerais e micronutrientes, enzimas antioxidantes primárias e secundárias, produtos proteicos de oxidação avançada e compostos com grupo funcional tiol. Serão, posteriormente, tecidos comentários sobre outras moléculas, que não se inserem nestes grupos.

As principais citocinas pró-inflamatórias são a IL-6, IL-8 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que se encontram aumentadas em diversos contextos, tais como na obesidade, condicionando as disfunções bioquímicas a ela associada⁴¹. A IL-6 também promove a produção de outra proteína pró-inflamatória pelo fígado, a proteína C-reativa (PCR), que tem função na progressão da aterosclerose, pela indução de disfunção endotelial e oxidação das lipoproteínas⁴⁷, e está elevada no hipogonadismo masculino⁴⁴, na obesidade, associando-se a maior risco cardiovascular⁴⁷. Para além destas, a mieloperoxidase, uma enzima pró-inflamatória e pró-oxidativa, associada a dano tecidular, também integra este grupo, tendendo a encontrar-se aumentada nos casos de hipogonadismo, apesar de nem sempre esse aumento ter sido significativo, sugerindo que esta diagnóstico não afeta todos os mediadores de stress oxidativo, nem aqueles que são afetados o são da mesma forma⁴⁹. No entanto, existe, no geral, uma relação inversamente proporcional entre os biomarcadores de inflamação e os níveis de LH e testosterona²¹.

Ainda entre os marcadores de inflamação, deve destacar-se a IL-10, devido à sua ação anti-inflamatória e que tende a encontrar-se diminuída no hipogonadismo masculino.

Por outro lado, o ser humano possui um sistema antioxidante não enzimático e enzimático, no soro³, bem como no sémen⁴¹, que serve para contrabalançar as ERO formadas, prevenindo e combatendo os efeitos do stress oxidativo^{41,51}. Alguns desses elementos têm, inclusivamente, características anti-inflamatórias⁴ e, na generalidade, são minerais e micronutrientes. O zinco⁴, magnésio, vitaminas A, C, E³ não são produzidas pelo organismo, pelo que devem ser consumidas através da dieta⁴. O folato não é produzido no organismo, mas este tem capacidade de acumular em reservatórios⁵³. A coenzima Q10 e a vitamina D são, por sua vez, produzidas pelo indivíduo, também tendo um papel importante neste sistema antioxidante. O doseamento destes elementos, particularmente, zinco e magnésio, poderá ter interesse no estudo do estado oxidativo do indivíduo e a sua correção parece melhorar, inclusivamente, o perfil lipídico e sensibilidade dos tecidos à insulina⁵¹. Os estudos sobre o benefício da suplementação com substâncias antioxidantes, tais como flavonoides, isoflavonoides, resveratrol, coenzima Q10, zinco e magnésio¹⁴, dado que parte deles são elementos que não apresentam reservas no organismo e têm de ser obtidos

exogenamente⁴ não são esclarecedores. Na verdade, existem investigações que parecem suportar essa prática, tanto numa ótica de recuperação do dano, como também de prevenção do mesmo^{4,45,51}, assim como outras não atestam qualquer vantagem significativa^{14,49}. O ferro tem potencial oxidativo-redutor, essencial para a função de algumas enzimas, mas também catalisa a produção de ERO⁵³. Assim, apesar de não ser considerado um biomarcador, é importante ter em conta o seu balanço, procurando o equilíbrio entre o necessário e o excesso, dado que não existem mecanismos para eliminar o excedentário, apesar de ser capaz de proceder a reservas, que podem vir a ser mobilizadas, em caso de déficit⁵³.

Na classe das enzimas antioxidantes primárias, tem-se a superóxido dismutase (SOD), a glutathione peroxidase e a catalase, que são constituintes do sistema antioxidante enzimático, estando presentes nos tecidos e sendo capazes de inativar, diretamente, espécies oxidadas potencialmente danosas para o indivíduo; naturalmente, que se encontram diminuídas em situações de hipogonadismo masculino^{49,50}. As enzimas antioxidantes secundárias, a glutathione redutase, a glutathione S-transferase e a peroxidase de peroxirredoxina, são aquelas que contribuem, indiretamente, para a homeostasia oxidativa do indivíduo, através de funções de regeneração de substâncias antioxidantes e de eliminação de produtos de oxidação, tendo um papel complementar às enzimas antioxidantes primárias e encontram-se diminuídas no hipogonadismo¹⁴.

Os produtos proteicos de oxidação avançada, derivam de proteínas plasmáticas, particularmente da albumina, sendo um biomarcador fidedigno para estimar o grau de modificação das proteínas, sendo biomarcadores gerais de dano oxidativo das proteínas e que surgem em estádios precoces do stress oxidativo; nesta classe inserem-se os produtos de glicação avançada, os produtos de nitração de tirosina, os produtos de oxidação de cisteína e os produtos de oxidação dos resíduos de triptofano; no geral, encontram-se aumentados nos casos de hipogonadismo⁴⁹.

Os compostos com grupo funcional tiol, de que é exemplo a glutathione, derivam da albumina e são um dos mais importantes membros do sistema antioxidante plasmático. Medem a capacidade de defesa antioxidante do organismo, estando diminuídos entre os homens com diagnóstico de hipogonadismo⁴⁹.

Sem serem enquadrados em qualquer uma destas categorias, é importante destacar o malondialdeído (MDA) e a 8-hidroxi-2-desoxiguanosina. O MDA, é um produto de oxidação dos lípidos^{49,53}, sendo específico da peroxidação dos ácidos gordos ómega-3 e ómega-6⁵⁰. Dado que destas reações resultam elementos com capacidade oxidante e de destruição tecidual, espera-se que se encontre aumentado no hipogonadismo⁴⁹. A 8-hidroxi-2-desoxiguanosina resulta da oxidação da guanina presente no ácido desoxirribonucleico (ADN) pelas ERO, podendo ser usada

como índice de stress oxidativo sobre o ADN⁴¹, esperando-se, por isso, encontrá-la elevada no hipogonadismo.

Todas as moléculas mencionadas neste separador, até ao momento, podem ser doseadas tanto no soro como no sêmen dos indivíduos em estudo¹⁴. Todavia, especificamente sobre o sêmen de homens, destacam-se a haptoglobina e a proteína ligante do cálcio S100A9. A haptoglobina é uma proteína produzida no fígado, que apresenta efeitos antioxidantes, dado que neutraliza a ação das ERO presentes no ejaculado, pelo que se espera encontrar diminuída no esperma de homens com hipogonadismo⁴¹. A proteína ligante do cálcio S100A9 liga-se a recetores pró-inflamatórios que iniciam a cascata inflamatória, pelo que se encontra, frequentemente, aumentada no doseamento realizado ao sêmen de homens com o diagnóstico em estudo⁴¹.

Existem, ainda, duas substâncias com importância reconhecida para o stress oxidativo das células que, no entanto, não serão consideradas, neste trabalho, biomarcadores consistentes para a prática clínica: o óxido nítrico e o ácido úrico. O óxido nítrico é uma molécula sinalizadora importante, envolvida em várias funções biológicas: em algumas condições, pode contribuir para o stress oxidativo, com consequente formação de ERO (se muito elevado), noutras pode modular a atividade de enzimas antioxidantes (se em níveis fisiológicos)⁴⁰. O ácido úrico resulta do metabolismo das purinas, que são constituintes do ADN, pelo que também poderia ser entendido como biomarcador de metabolismo¹³. Regra geral, o ácido úrico é considerado um antioxidante, pois tem a capacidade de neutralizar as ERO e os radicais livres, apesar de, sob determinadas condições, poder estar relacionado com efeitos pró-oxidantes, através da estimulação de citocinas pró-inflamatórias⁵⁰.

Conforme já foi referido, as infeções são causas possíveis de stress oxidativo. Partindo de um exemplo muito recente, a infeção pelo coronavírus do síndrome respiratório agudo grave 2 (SARS-CoV-2)^{33,52}, responsável pela última pandemia declarada pela OMS, provoca um estado de stress oxidativo, cujas consequências a médio e longo prazo serão promotoras e discussão e investigação (Figura 12).

Os biomarcadores de stress oxidativo e a sua utilidade clínica são sumariados na tabela VII. Em resumo, o estado oxidante total encontra-se, então, aumentado, enquanto a capacidade antioxidante total encontra-se diminuída em homens com hipogonadismo⁴⁹.

Conclusão

A realização desta revisão da literatura revelou-se surpreendentemente proveitosa, apesar dos desafios e dificuldades encontradas. De facto, trata-se de um assunto com interesse clínico e com uma margem considerável a investigação futura pois, na verdade, sendo a ciência um processo, a sua evolução acontece, diariamente, com avanços e retrocessos e acompanha a modernidade dos tempos, tendo um interesse crescente pela medicina personalizada, assente em biomarcadores e em alvos terapêuticos específicos.

O tema dos biomarcadores metabólicos e de stress oxidativo associados ao hipogonadismo masculino é de elevada complexidade, na medida em que se interrelacionam entre si e com variadíssimos outros contextos clínicos, tornando difícil a limitação de cada um e a determinação da grandeza da influência de uns sobre os outros. Por outro lado, não existe um consenso entre autores em relação aos vários marcadores, muito pelos motivos já enumerados. Para além desses, vários mecanismos fisiopatológicos não são, ainda, plenamente conhecidos, não sendo possível prever quais os mediadores bioquímicos envolvidos. Muitos dos biomarcadores propostos são muito inespecíficos e podem estar alterados em diferentes condições, para além de serem influenciados por diferentes fatores, tais como a sua quantidade relativa, idade, IMC e comorbilidades do indivíduo. Esta é, na verdade, uma grande limitação ao tema. Apesar de tudo, conseguiu-se sistematizar um vasto conjunto de biomarcadores que, na sua grande maioria, terá de ser utilizada e conjunto com outras e sempre no contexto de uma clínica específica.

É de referir que mais pesquisas são necessárias para validar e expandir os resultados conhecidos, com recurso a amostras maiores e mais diversificadas, além de abordagens multidisciplinares. Se conclusões mais robustas forem obtidas em investigações futuras, este assunto, não só permitirá apoiar a atividade diagnóstica e proceder ao *follow-up* de doentes sob tratamento, como também permitir a conceção de terapias voltadas para alvos terapêuticos altamente específicos, melhorando os resultados, quer em termos de aumento dos efeitos desejados, como em termos de diminuição dos efeitos laterais dos tratamentos. Tal contribuirá, indiscutivelmente, para o desenvolvimento, inclusivamente, da medicina preventiva, permitindo intervenções precoces e modificações no estilo de vida para minimizar os efeitos adversos do hipogonadismo masculino e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Apêndices

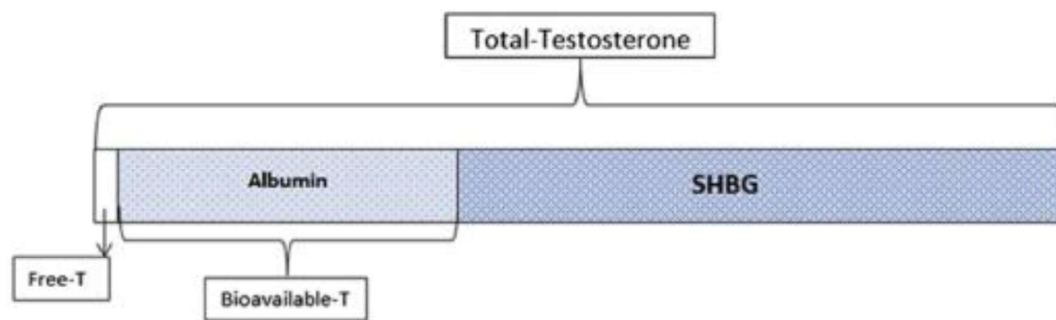


Figura 1 – Representação gráfica das proporções de testosterona. Na corrente sanguínea, a testosterona encontra-se, fundamentalmente, ligada a proteínas, seja ela a SHBG (65%) ou a albumina (35%); assim, apenas 1-2% se encontra livre, em circulação, que é a sua forma ativa^{9,19} (imagem retirada da referência 19).

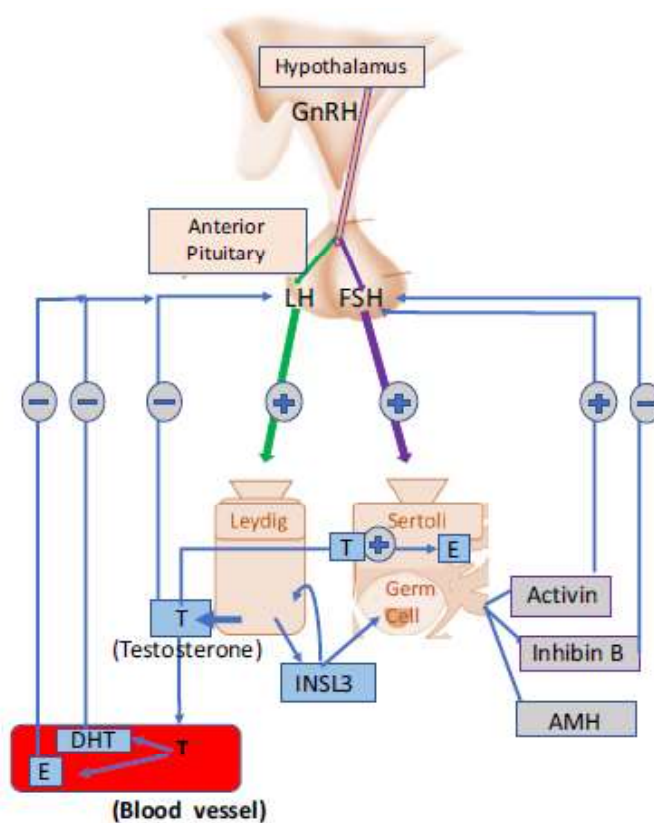


Figura 2 – Fisiologia da testosterona. O eixo hipotálamo-hipófise-gônada é regulado por kisspeptinas, expressas no hipotálamo e responsáveis pela secreção de GnRH. Esta hormona, libertada em pulsos, estimula a produção de gonadotrofinas (FSH e LH), pela hipófise anterior. Quando ambas atingem o testículo, a FSH atua sobre as células de Sertoli, com vista à espermatogénese, enquanto a LH promove a produção de testosterona, pelas células de Leydig. A ação da testosterona é mediada pelo recetor de ligação aos androgénios e parte dela é convertida, pelas enzimas aromatase e 5- α redutase, em dois metabólitos ativos: o estradiol e a di-hidrotestosterona (DHT), respetivamente. Estas substâncias condicionam *feedback* negativo sobre o eixo^{9,11,41} (imagem retirada da referência 19).

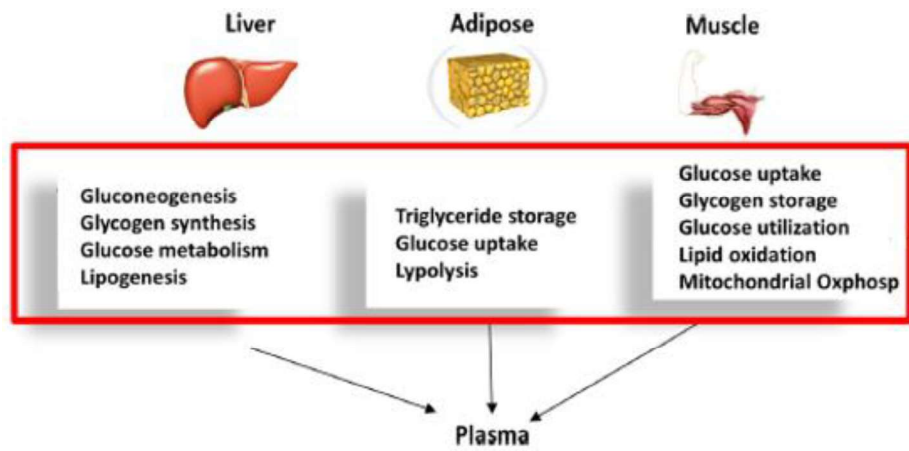


Figura 3 – Exemplos de órgãos, sistemas e mecanismos influenciados pela deficiência de testosterona (imagem adaptada da referência 17).

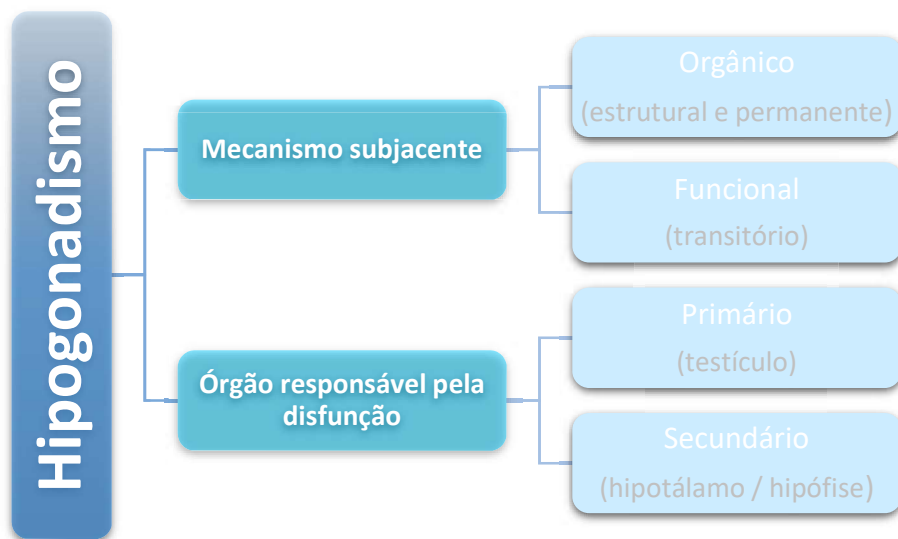


Figura 4 – Classificação do hipogonadismo masculino.

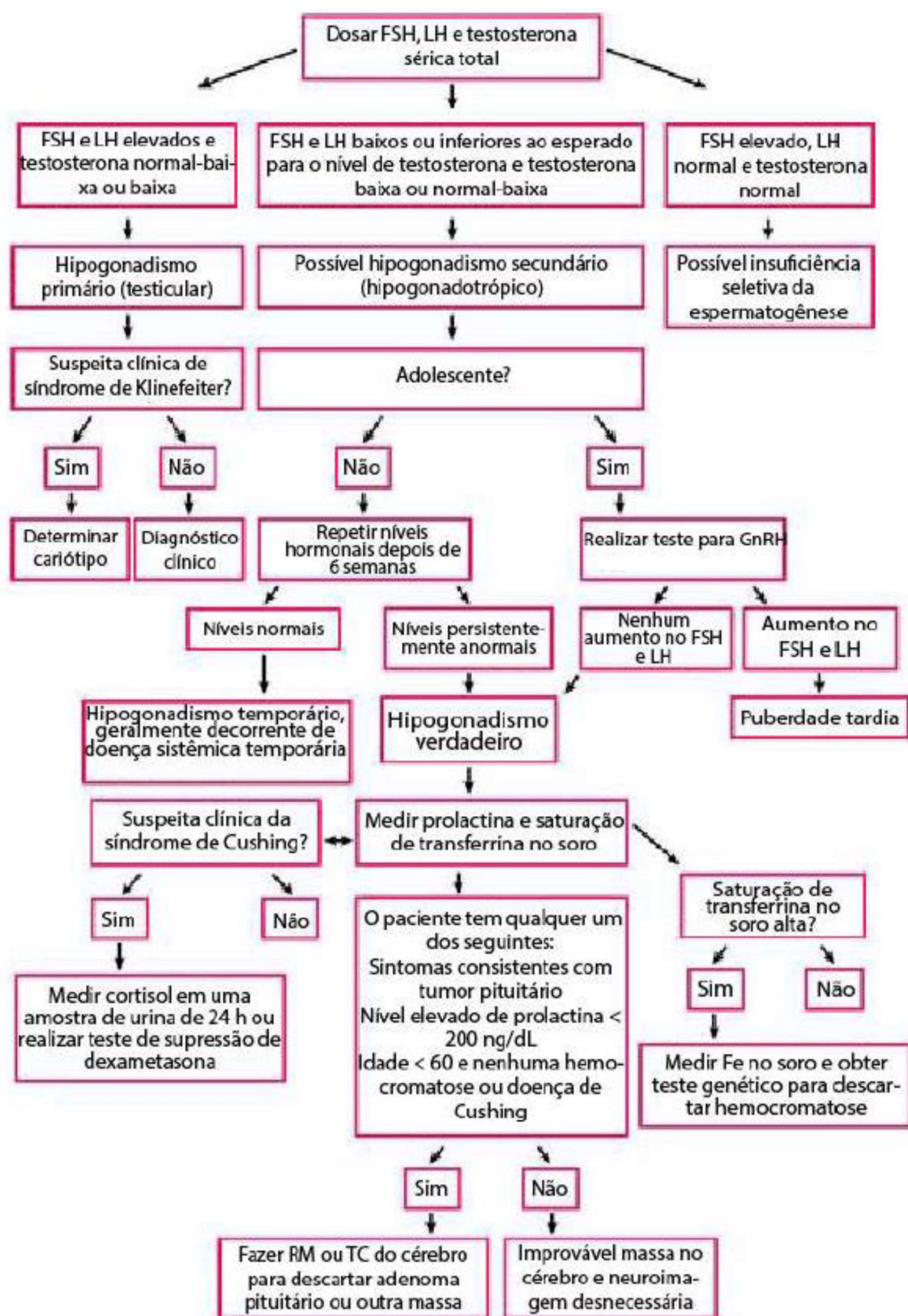


Figura 5 – Algoritmo de avaliação do homem com suspeita de hipogonadismo (imagem retirada da referência 24).

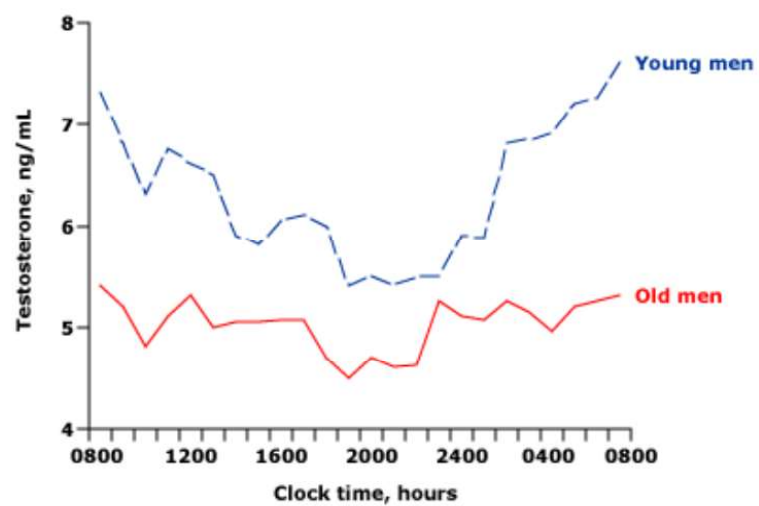


Figura 6 – Comparação da variação da concentração de testosterona, ao longo do dia, entre homens jovens e idosos (imagem retirada da referência 32).

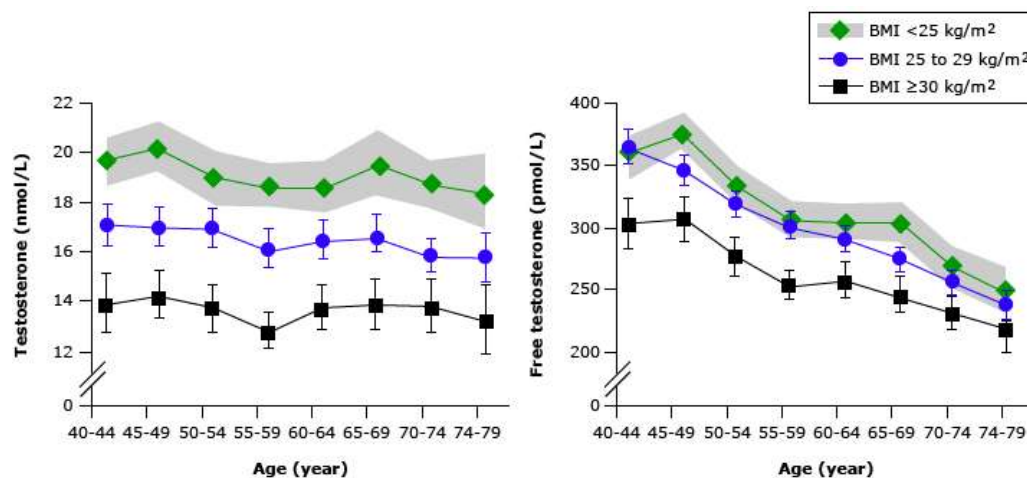


Figura 7 – Relação entre idade, IMC e testosterona total (à esquerda) e testosterona livre (à direita). Os indivíduos participantes no estudo foram divididos em três grupos, de acordo com o seu IMC: IMC normal ($< 25\text{kg/m}^2$), sobrepeso ($25\text{kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30\text{kg/m}^2$) e obesidade ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$). Observa-se que a testosterona total tende a diminuir, discretamente, com a idade, com uma notável diferença entre os 3 grupos de IMC; já a testosterona livre, verifica uma oscilação superior com a idade e, em termos de IMC, o grupo mais severamente afetado é aquele dos indivíduos com obesidade (imagem retirada da referência 32).

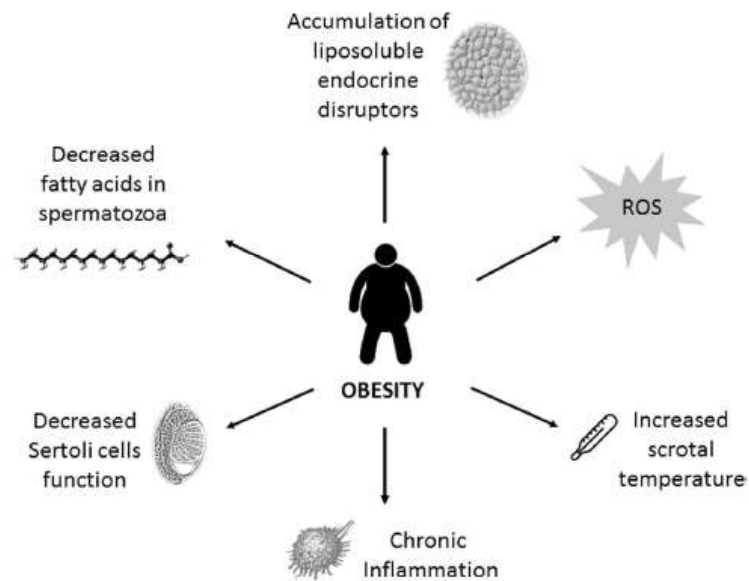


Figura 8 – Mecanismos associados à disfunção gonadal decorrente da obesidade. A obesidade condiciona diversos mecanismos que justificam a disfunção gonadal presente no hipogonadismo masculino. Observa-se, também, que a obesidade é um estado inflamatório e que promove um estado de stress oxidativo. Pelo seu impacto sobre o metabolismo dos lípidos, é uma condição que induz mecanismos ateroscleróticos, o que aumenta o risco cardiovascular do indivíduo (imagem retirada da referência 31).

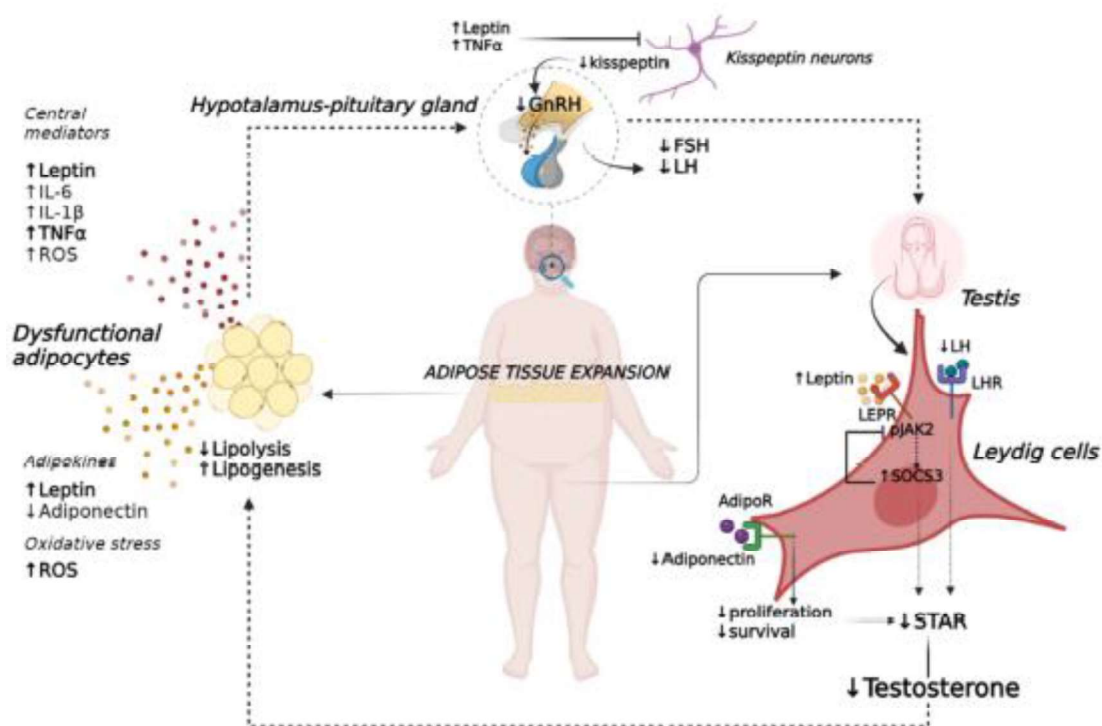


Figura 9 – O "ciclo vicioso" do hipogonadismo-obesidade. A obesidade promove múltiplas disfunções que comprometem a fisiológica secreção de GnRH e, consequentemente, de FSH e LH. Tal condiciona, negativamente, a função testicular, o que culmina num estado de hipogonadismo. A diminuição da produção de testosterona exacerba as disfunções prévias, no que concerne à diminuição da lipólise e ao aumento da lipogénese, o que sustenta a alteração do eixo hipotálamo-hipófise-testículo, agravando o descrito inicialmente (imagem retirada da referência 37).

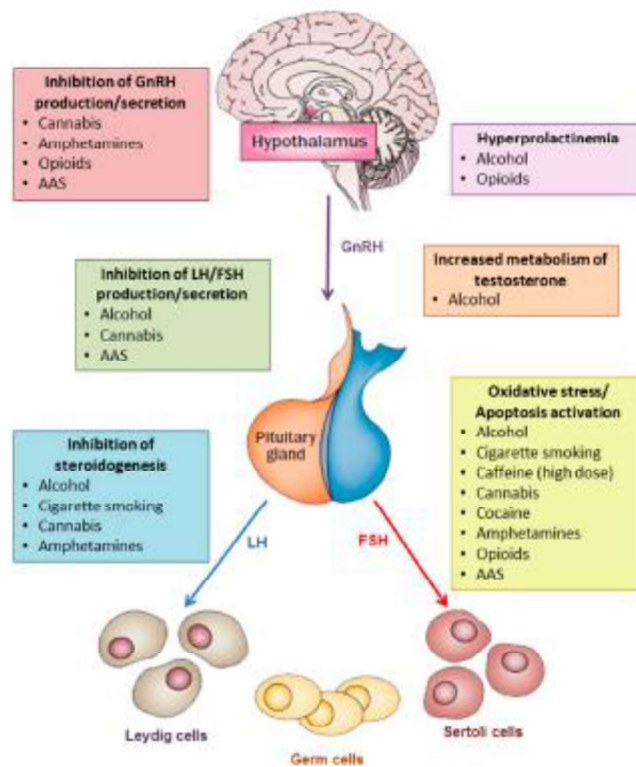


Figura 10 – Mecanismos fisiopatológicos de hipogonadismo secundário ao consumo de substâncias (imagem retirada da referência 3).

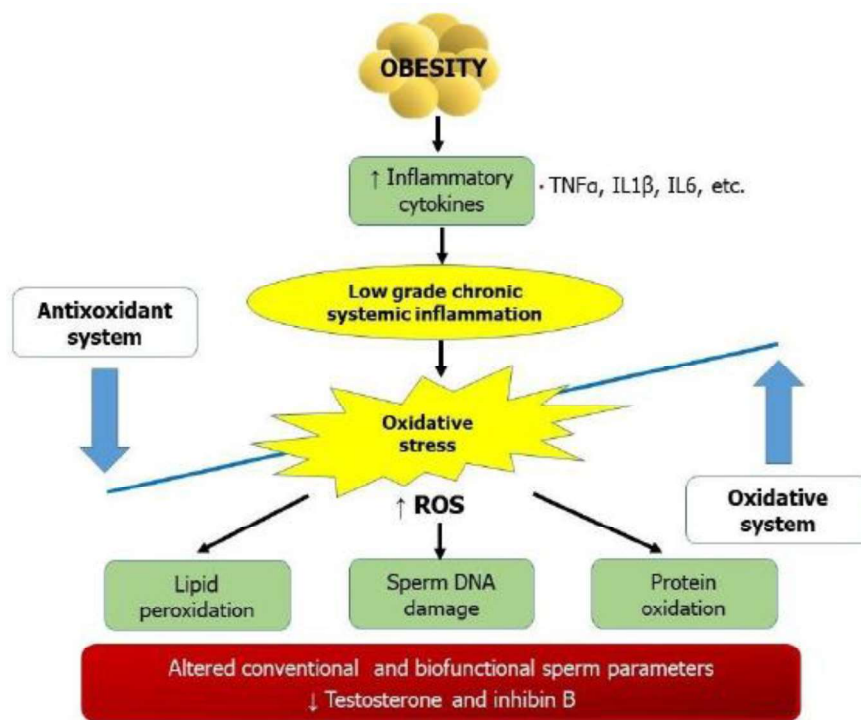


Figura 11 – Stress oxidativo: um desequilíbrio entre sistema oxidativo aumentado e sistema antioxidante diminuído. O stress oxidativo resulta, muitas vezes, de um estado inflamatório crónico, que conduz, em última análise, a um aumento da peroxidação lipídica, a dano do ADN dos espermatozoides e a aumento da oxidação das proteínas (imagem retirada da referência 43).

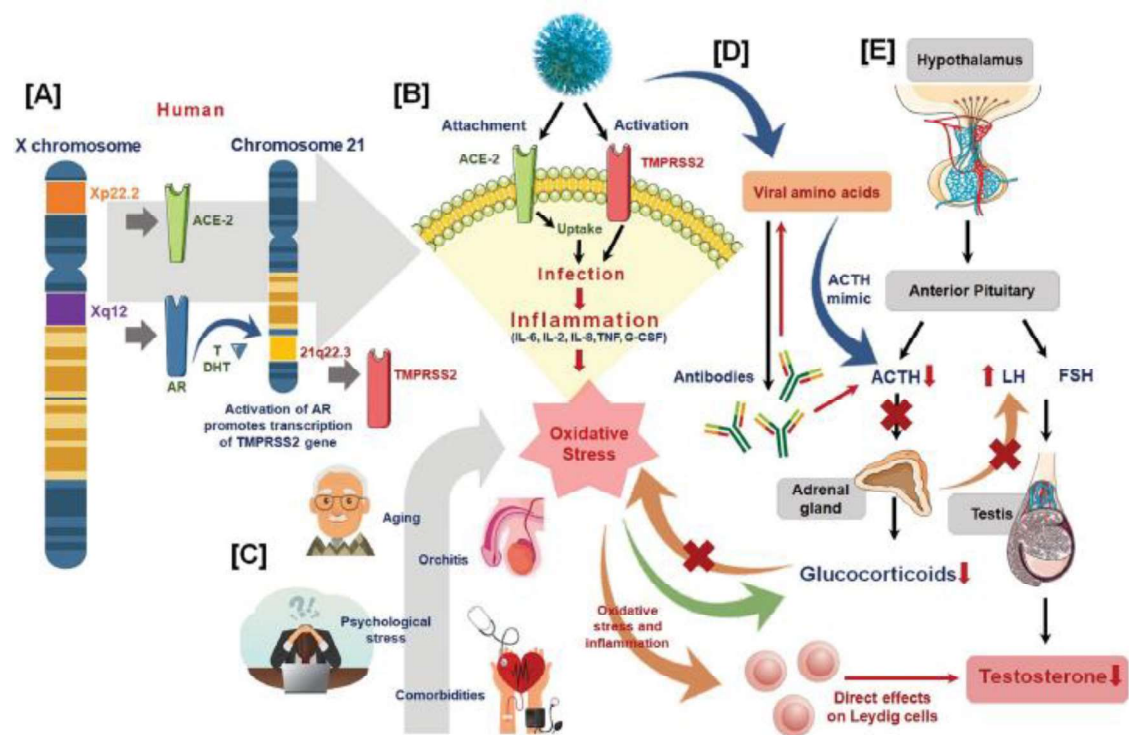


Figura 12 – Influência do stress oxidativo para a ocorrência de hipogonadismo inerente à infecção por coronavírus SARS-CoV-2 (imagem retirada da referência 33).

Tabela I – Causas de hipogonadismo primário (tabela adaptada com base nas referências 24, 25 e 30).

Causas de hipogonadismo primário	
Congénitas	Adquiridas
- alterações genéticas (síndrome de Klinefelter e variantes, síndrome de Noonan, mutações nos genes dos recetores de FSH e LH) - anorquidia bilateral / criptorquidia - alterações da síntese de androgénios - aplasia de células de Leydig - distrofia miotónica	- infeções (orquite, parotidite endémica, VIH, SARS-CoV-2) - exposição a tóxicos ambientais, radiação e fármacos (agentes alquilantes, fármacos antiandrogénicos, em altas doses, como cimetidina, espironolactona, flutamida, ciproterona, cetoconazol, suramina) - trauma ou torção testicular - orquiectomia bilateral - doenças autoimunes - doenças crónicas (cirrose hepática, doença renal crónica) - idiopática

Tabela II – Causas de hipogonadismo secundário (tabela adaptada com base nas referências 24, 30 e 34).

Causas de hipogonadismo secundário	
Congénitas	Adquiridas
- deficiência isolada de GnRH (sem anosmia, síndrome de Kallman, associada a hipoplasia adrenal congénita) - deficiência de GnRH associada a subdesenvolvimento intelectual ou obesidade (síndrome Laurence-Moon-Biedl, síndrome de Prader-Willi) - formas idiopáticas de deficiência de hormonas hipofisárias anteriores - malformações congénitas associadas a alterações craniofaciais (malformação de Dandy-Walker) - deficiência isolada de LH	- neoplásicas (tumores benignos e cistos, craniofaringiomas, germinomas, meningiomas, gliomas, astrocitomas, metástases) - deficiência funcional de gonadotrofinas (doenças crónicas sistémicas, doença aguda, desnutrição, hipotireoidismo, hiperprolactinemia, diabetes mellitus, doença de Cushing, anorexia nervosa, bulimia, consumo de opióides, esteroides anabolizantes, glucocorticoides) - doenças infiltrativas (hemocromatose, doenças granulomatosas, histiocitose) - trauma craniano - apoplexia hipofisária

Tabela III – Distinção bioquímica entre hipogonadismo primário e secundário (tabela adaptada da referência 19).

Distinção bioquímica entre hipogonadismo primário e secundário			
	Hipogonadismo primário	Hipogonadismo secundário	
Órgão lesado	Testículo	Hipotálamo	Hipófise
Elemento			
GnRH	↑	↓	↑
FSH	↑	↓	↓
LH	↑	↓	↓
Testosterona	↓	↓	↓
Espermatozoides	↓	↓	↓

Tabela IV – Sinais e sintomas de hipogonadismo, em função do momento de instalação (tabela adaptada com base nas referências 3, 8, 11, 16, 19, 23-27, 34, 37).

Sinais e sintomas de hipogonadismo, em função do momento de instalação			
Vida intrauterina	Infância Pré-puberdade	Idade adulta jovem	Idade adulta madura
- diferenciação inadequada de sexo - genitália ambígua - criptorquidia / anorquidia	- desenvolvimento pubertário tardio, com baixa estatura, proporções eunucoides, aparência mais infantil, pénis diminuído, volume testicular diminuído, diminuição da distribuição pilosa - ginecomastia - desproporção entre massa magra (diminuída) e massa gorda (aumentada) - fadiga - déficit de atenção e concentração	- baixa estatura - perímetro abdominal aumentado, com desproporção massa magra-massa gorda - rarefação da distribuição pilosa - osteoporose - ginecomastia - volume testicular diminuído (<20mL) - volume diminuído do ejaculado - libido diminuída - disfunção erétil - infertilidade - fadiga - alterações de humor	- perímetro abdominal aumentado, com desproporção massa magra-massa gorda - rarefação da distribuição pilosa - osteoporose - anemia - volume diminuído do ejaculado - libido diminuída - disfunção erétil - fadiga - depressão

Tabela V – Relação entre o efeito do consumo de substâncias sobre a concentração de testosterona em homens (tabela adaptada da referência 3).

Relação entre o efeito do consumo de substâncias sobre a concentração de testosterona em homens		
Substância	Efeito sobre a testosterona	Mecanismo provável
Álcool	↓	- supressão da expressão do gene β-LH - aumento da prolactina após ingestão pesada de bebidas alcoólicas - inibição da 3β-hidrosteróide desidrogenase e da 17-cetosteróide redutase - supressão da expressão da StAR via ERO - indução da enzima aromatase
Tabaco	↑	- promoção da liberação da GnRH ou da LH - inibição da secreção de prolactina - inibição competitiva da glucuronidação da testosterona

Tabela VI – Biomarcadores metabólicos associados ao hipogonadismo masculino (tabela adaptada com base nas referências 3, 12, 19, 21, 37, 43, 45 e 48).

Biomarcadores metabólicos associados ao hipogonadismo masculino			
Biomarcador		Local de produção / espécimen de doseamento	Interesse clínico
SHBG		Produzida pelo fígado; doseável no soro	- pouco específica (aumentada em homens mais velhos ou com algumas comorbilidades crónicas) - particularmente útil para o estabelecimento do diagnóstico de hipogonadismo em casos selecionados (doseamento de testosterona dúbia ou na presença de algumas comorbilidades) - inversamente proporcional à resistência à insulina - aumenta com a perda de peso - diminuída na obesidade, na diabetes mellitus tipo 2 e em pessoas medicadas com androgénios ou glucocorticoides - diminuída no hipogonadismo
Metabolismo da glicose	Glicemia em jejum	Doseáveis no soro	- avaliam o estado de resistência à insulina, tendo relação com o risco cardiovascular
	HbA1c		- aumentadas no hipogonadismo
Adipocinas	Leptina	Produzida pelo tecido adiposo; doseável no soro	- reduz a função gonadal através da modulação da interação GnRH-kisspeptina - diminui a secreção de GnRH e LH - aumentada na obesidade e no hipogonadismo

Adipocinas	Grelina	Produzida pelo estômago; doseável no soro	- aumentada no hipogonadismo, inibindo o eixo hipotálamo-hipófise-gónada
	Adiponectina	Produzida pelo tecido adiposo; doseável no soro	- induz a oxidação dos ácidos gordos, a sensibilidade à insulina e o gasto energético - diminuída na obesidade, na diabetes mellitus tipo 2 e no hipogonadismo
Metabolismo dos lípidos	Colesterol total	Produzidos no fígado (tem relação com a dieta); doseáveis no soro	- associado à maior quantidade de adiposidade
	LDL		- perfil lipídico aterosclerótico, com aumento do risco cardiovascular
	Triglicerídeos		- aumentado no hipogonadismo
	HDL		- perfil lipídico aterosclerótico, com aumento do risco cardiovascular - diminuído no hipogonadismo

Tabela VII – Biomarcadores de stress oxidativo associados ao hipogonadismo masculino (tabela adaptada com base nas referências 14, 21, 37, 43, 48-50, 52).

Biomarcadores de stress oxidativo associados ao hipogonadismo masculino				
Biomarcador		Local de produção / espécimen de doseamento		Interesse clínico
Marcadores de inflamação	IL-6	Produzida pelos macrófagos ativos e linfócitos T	Doseáveis no soro e no sémen	- marcadores pró-inflamatórios - associados a maior risco cardiovascular - aumentados no estado de stress oxidativo - aumentados no hipogonadismo
	IL-8	Produzida pelos macrófagos e monócitos		
	TNF- α	Produzido pelos macrófagos		
	PCR	Produzida pelo fígado		
	Mieloperoxidase	Produzida pelos neutrófilos		
	IL-10	Produzida pelas células T CD8+		- marcador anti-inflamatório - diminuída no hipogonadismo
Minerais e micronutrientes	Zinco	Não são produzidos no organismo humano, pelo que devem ser ingeridos na dieta ou	Doseáveis no soro e no sémen	
	Magnésio			
	Vitamina A			
	Vitamina C			

Minerais e micronutrientes	Vitamina E	suplementados, em caso de deficiência	Doseáveis no soro e no sêmen	- integrantes no sistema antioxidante não enzimático - constituintes de diversos cofatores em reações bioquímicas - diminuídos no hipogonadismo
	Folato (vitamina B9)	Não é produzido no organismo humano, pelo que deve ser ingerido na dieta ou suplementado, em caso de deficiência, mas é armazenado no fígado		
	Vitamina D	É produzida na pele (a forma D3) mas pode ser ingerida na dieta ou suplementada, em caso de deficiência		
	Coenzima Q10	Produzida na membrana interna mitocondrial da generalidade das células		
Enzimas antioxidantes primárias	SOD (superóxido > oxigénio e peróxido de hidrogénio)	Presentes nos diversos tecidos, em diferentes isoformas	Doseáveis no soro e no sêmen	- constituintes do sistema antioxidante enzimático - inativam espécies oxidadas

Enzimas antioxidantes primárias	Glutationa peroxidase (redução do peróxido de hidrogénio)	Presentes nos diversos tecidos, em diferentes isoformas	Doseáveis no soro e no sémen	- mecanismo de ação direto - diminuídas no hipogonadismo
	Catalase (peróxido de hidrogénio > água e oxigénio)			
Enzimas antioxidantes secundárias	Glutationa redutase (regeneração da forma reduzida da glutathione, a partir da forma oxidada)	Presentes nos diversos tecidos, em diferentes isoformas	Doseáveis no soro e no sémen	- constituintes do sistema antioxidante enzimático - papel complementar às enzimas antioxidante primárias - funções adicionais de regeneração de antioxidantes e eliminação de produtos de oxidação - diminuídas no hipogonadismo
	Glutationa S-transferase (conjugação da glutathione a substâncias tóxicas e a produtos de oxidação)			
	Peroxidase de peroxirredoxina (redução de peróxidos)			
Produtos proteicos de oxidação avançada	Produtos de glicação avançada	Presentes nos diversos tecidos, em diferentes isoformas	Doseáveis no soro e no sémen	- formados quando as proteínas são sujeitas a oxidação excessiva, derivando de proteínas plasmáticas (albumina) - marcadores que estima o grau de
	Produtos de nitração de tirosina			

	Produtos de oxidação de resíduos de cisteína			modificação de proteínas, em casos de stress oxidativo, envelhecimento e de algumas comorbilidades - aumentados no hipogonadismo
	Produtos de oxidação de resíduos de triptofano			
Compostos com grupo funcional tiol	Glutationa	Presentes nos diversos tecidos, em diferentes isoformas; glutathione produzida no fígado, com base em glutamato, cisteína e glicina	Doseáveis no soro e no sêmen	- papel na neutralização e remoção de ERO e radicais livres - antioxidante direto - marcadores do estado antioxidante, que é ameaçado em casos de stress oxidativo, envelhecimento e de algumas comorbilidades - diminuídos no hipogonadismo
MDA		Presente em várias células ou tecidos onde se realize a oxidação de ácidos gordos	Doseável no soro e no sêmen	- marcador específico da peroxidação de ácidos gordos, como os ómeas 3 e 6 - aumentado no hipogonadismo
8-hidroxi-2-desoxiguanosina		Presente em várias células ou tecidos onde se realize a oxidação de guanina do ADN	Doseável no soro e no sêmen	- resulta da oxidação da guanina, presente no ADN, pelos ERO - aumentada no hipogonadismo
Haptoglobina		Produzida no fígado	Doseável no sêmen	- efeitos antioxidantes, pois neutraliza a ação das ERO presentes no ejaculado

			- associada a stress oxidativo no sémen, associado a diversas condições, tais como inflamação, infeção, lesões testiculares, disfunção erétil e fatores ambientais - diminuída no hipogonadismo
Proteína ligante do cálcio S100A9	Secretada por células inflamatórias	Doseável no sémen	- ligação a recetores pró-inflamatórios - quando presente no sémen, pode ser indicativa de processos inflamatório no trato reprodutivo masculino - aumentada no hipogonadismo

Bibliografia

1. World Health Organization. *Infertility Prevalence Estimates, 1990-2021*.; 2023. Accessed April 6, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
2. World Health Organization. Infertility. Published April 2023. Accessed April 24, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
3. Duca Y, Aversa A, Condorelli RA, Calogero AE, La Vignera S. Substance abuse and male hypogonadism. *J Clin Med*. 2019;8(5). doi:10.3390/jcm8050732
4. Beigi Harchegani A, Dahan H, Tahmasbpour E, Bakhtiari kaboutaraki H, Shahriary A. Effects of zinc deficiency on impaired spermatogenesis and male infertility: the role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Hum Fertil*. 2020;23(1):5-16. doi:10.1080/14647273.2018.1494390
5. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. Published online April 5, 2018. doi:10.1038/s41585
6. Sizar O, Schwartz J. Hypogonadism. In: National Library of Medicine, ed. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Accessed April 6, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422528/>
7. Giagulli VA, Castellana M, Lisco G, Triggiani V. Critical evaluation of different available guidelines for late-onset hypogonadism. *Andrology*. 2020;8(6):1628-1641. doi:10.1111/andr.12850
8. Grande G, Milardi D, Baroni S, Urbani A, Pontecorvi A. Why Do We Need New Markers for Male Hypogonadism and How Seminal Proteomics Might Solve the Problem? *Protein Pept Lett*. 2020;27(12):1186-1191. doi:10.2174/0929866527666200505214021
9. Carrageta DF, Oliveira PF, Alves MG, Monteiro MP. Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obesity Reviews*. 2019;20(8):1148-1158. doi:10.1111/obr.12863
10. Rastrelli G, Filippi S, Sforza A, Maggi M, Corona G. Metabolic Syndrome in Male Hypogonadism. *Front Horm Res*. 2018;49:131-155. doi:10.1159/000485999
11. Molina-Vega M, Muñoz-Garach A, Damas-Fuentes M, Fernández-García JC, Tinahones FJ. Secondary male hypogonadism: A prevalent but overlooked comorbidity of obesity. *Asian J Androl*. 2018;20(6):531-538. doi:10.4103/aja.aja_44_18
12. Shaikh K, Sellenberg S, Nakanishi R, et al. Biomarkers and Non-Calcified Coronary Artery Plaque Progression in Older Men Treated with Testosterone. *Endocrine Society*. Published online December 3, 2019. doi:10.1210/clinem/dgz242/5648063
13. Samoszuk M, Morgentaler A, de Groot M, et al. Association of low testosterone with changes in non-cardiovascular biomarkers in adult men. *Int J Impot Res*. 2020;32(2):167-175. doi:10.1038/s41443-019-0112-4
14. Leisegang K, Roychoudhury S, Slama P, Finelli R. The mechanisms and management of age-related oxidative stress in male hypogonadism associated with non-communicable chronic disease. *Antioxidants*. 2021;10(11). doi:10.3390/antiox10111834
15. Hsu PS, Hung CL, Tu SK, Chen HH, Yang DH, Liao CC. Waist Circumference Is More Closely Associated with Hypogonadism than Is Hyperglycemia, Independent of BMI in Middle-Aged Men. *J Diabetes Res*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/1347588

16. Maggi M, Filippi S, Vignozzi L, Rastrelli G. Controversial aspects of testosterone in the regulation of sexual function in late-onset hypogonadism. *Andrology*. 2020;8(6):1580-1589. doi:10.1111/andr.12794
17. Gevi F, Fanelli G, Zolla L. Metabolic patterns in insulin-resistant male hypogonadism. *Cell Death Dis*. 2018;9(6). doi:10.1038/s41419-018-0587-9
18. Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life. *Andrology*. 2020;8(6):1598-1605. doi:10.1111/andr.12867
19. Karakas SE, Surampudi P. New Biomarkers to Evaluate Hyperandrogenemic Women and Hypogonadal Men. *Adv Clin Chem*. 2018;86:71-125. doi:10.1016/bs.acc.2018.06.001
20. De Vincentis S, Decaroli MC, Fanelli F, et al. Primary, secondary and compensated male biochemical hypogonadism in people living with HIV (PLWH): relevance of sex hormone-binding globulin (SHBG) measurement and comparison between liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and chemiluminescent immunoassay for sex steroids assay. *Aging Male*. 2022;25(1):41-53. doi:10.1080/13685538.2022.2039116
21. Marcelli M, Mediwala SN. Male hypogonadism: A review. *Journal of Investigative Medicine*. 2020;68(2):335-356. doi:10.1136/jim-2019-001233
22. Braga PC, Pereira SC, Ribeiro JC, et al. Late-onset hypogonadism and lifestyle-related metabolic disorders. *Andrology*. 2020;8(6):1530-1538. doi:10.1111/andr.12765
23. Snyder PJ. Clinical features and diagnosis of male hypogonadism. *UpToDate*. Published online May 5, 2022. Accessed April 6, 2023. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-male-hypogonadism?search=hypogonadism%20male&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
24. Hirsh IH. Hipogonadismo masculino. *Manuais MSD*. Published online February 2023. Accessed April 6, 2023. <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-geniturin%C3%A1rios/endocrinologia-reprodutiva-masculina-e-dist%C3%BArbios-relacionados/hipogonadismo-masculino>
25. Snyder PJ. Causes of primary hypogonadism in males. *UpToDate*. Published online August 22, 2022. Accessed April 6, 2023. https://www.uptodate.com/contents/causes-of-primary-hypogonadism-in-males/print?search=hypogonadism%20male&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7
26. Facondo P, Di Lodovico E, Pezzaioli LC, Cappelli C, Ferlin A, Delbarba A. Usefulness of routine assessment of free testosterone for the diagnosis of functional male hypogonadism. *Aging Male*. 2022;25(1):65-71. doi:10.1080/13685538.2022.2046727
27. Dimopoulou C, Goulis DG, Corona G, Maggi M. The complex association between metabolic syndrome and male hypogonadism. *Metabolism*. 2018;86:61-68. doi:10.1016/j.metabol.2018.03.024
28. de Lorenzo A, Noce A, Moriconi E, et al. MOSH syndrome (Male obesity secondary hypogonadism): Clinical assessment and possible therapeutic approaches. *Nutrients*. 2018;10(4). doi:10.3390/nu10040474
29. Nieschlag E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. *Andrology*. 2020;8(6):1506-1511. doi:10.1111/andr.12719

30. Crisóstomo L, Pereira SC, Monteiro MP, Raposo JF, Oliveira PF, Alves MG. Lifestyle, metabolic disorders and male hypogonadism – A one-way ticket? *Mol Cell Endocrinol.* 2020;516. doi:10.1016/j.mce.2020.110945
31. Bellastella G, Menafrà D, Puliani G, Colao A, Savastano S. How much does obesity affect the male reproductive function? *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):50-64. doi:10.1038/s41367-019-0008-2
32. Snyder PJ. Approach to older men with low testosterone. *UpToDate.* Published online May 4, 2020. Accessed April 6, 2023. https://www.uptodate.com/contents/approach-to-older-men-with-low-testosterone?search=testosterone%20deficiency&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
33. Sengupta P, Dutta S. COVID-19 and hypogonadism: secondary immune responses rule-over endocrine mechanisms. *Hum Fertil.* Published online 2021. doi:10.1080/14647273.2020.1867902
34. Snyder PJ. Causes of secondary hypogonadism in males. *UpToDate.* Published online October 25, 2022. Accessed April 6, 2023. https://www.uptodate.com/contents/causes-of-secondary-hypogonadism-in-males/print?search=hypogonadism%20male&source=search_result&selectedTitle=6~150
35. Liu Q, Yin X, Li P. Clinical, hormonal, and genetic characteristics of 25 Chinese patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1). doi:10.1186/s12902-022-00940-9
36. Rochira V. Late-onset Hypogonadism: Bone health. *Andrology.* 2020;8(6):1539-1550. doi:10.1111/andr.12827
37. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15). doi:10.3390/ijms23158194
38. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Sexual Medicine.* 2018;15(9):1260-1271. doi:10.1016/j.jsxm.2018.06.012
39. Martin Martins J, Pina Jorge M De, Martins Maia C, et al. Primary and Secondary Hypogonadism in Male Persons with Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/8799537
40. Keleşoğlu M, Kızılay F, Barutçuoğlu B, et al. The relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 with cardiovascular risk factors in testosterone deficiency. *Turk J Urol.* 2018;44(2):103-108. doi:10.5152/tud.2017.30633
41. Bak J, Lee SJ, Kim TW, et al. Schisandrol A and gomisins N from Schisandra chinensis extract improve hypogonadism via anti-oxidative stress in TM3 Leydig cells. *Nutr Res Pract.* 2023;17(1):1-12. doi:10.4162/nrp.2023.17.1.1
42. Morgunov LY, Denisova IA, Rozhkova TI, Stakhovskaya L V., Skvortsova VI. Hypogonadism and its treatment following ischaemic stroke in men with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male.* 2020;23(1):71-80. doi:10.1080/13685538.2018.1487932
43. Barbagallo F, Condorelli RA, Mongioi LM, et al. Molecular Mechanisms Underlying the Relationship between Obesity and Male Infertility. *Metabolites.* 2021;11(12). doi:10.3390/metabo11120840

44. Cobeta P, Pariente R, Osorio A, et al. The Beneficial Changes on Inflammatory and Endothelial Biomarkers Induced by Metabolic Surgery Decreases the Carotid Intima-Media Thickness in Men. *Biomolecules*. 2022;12(12). doi:10.3390/biom12121827
45. Mintziori G, Nigdelis MP, Mathew H, Mousiolis A, Goulis DG, Mantzoros CS. The effect of excess body fat on female and male reproduction. *Metabolism*. 2020;107. doi:10.1016/j.metabol.2020.154193
46. Cai M, Cui R, Yang P, et al. Incidence and Risk Factors of Hypogonadism in Male Patients With Latent Autoimmune Diabetes and Classic Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.675525
47. Grossmann M, Ng Tang Fui M, Cheung AS. Late-onset hypogonadism: metabolic impact. *Andrology*. 2020;8(6):1519-1529. doi:10.1111/andr.12705
48. Barbosa LP, da Silva Aguiar S, Santos PA, et al. Relationship between inflammatory biomarkers and testosterone levels in male master athletes and non-athletes. *Exp Gerontol*. 2021;151. doi:10.1016/j.exger.2021.111407
49. Unluhizarci K, Sık K, Ketı B, Kose K, Hacıoglu A, Karaca Z. Treatment of male hypogonadism partially reverses oxidative stress in patients with hypogonadism. *Endocr J*. 2020;67(9):935-940. doi:10.1507/endocrj.EJ20-0133
50. Vona R, Gambardella L, Cittadini C, Straface E, Pietraforte D. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/8267234
51. Santos HO, Teixeira FJ, Schoenfeld BJ. Dietary vs. pharmacological doses of zinc: A clinical review. *Clinical Nutrition*. 2020;39(5):1345-1353. doi:10.1016/j.clnu.2019.06.024
52. Sengupta P, Leisegang K, Agarwal A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab J Urol*. 2021;19(3):423-436. doi:10.1080/2090598X.2021.1955554
53. Gabrielsen JS, Lamb DJ, Lipshultz LI. Iron and a Man's Reproductive Health: the Good, the Bad, and the Ugly. *Curr Urol Rep*. 2018;19(8). doi:10.1007/s11934-018-0808-x

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

