

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação: Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

O PAPEL DA TESTOSTERONA SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR EM HOMENS COM HIPOGONADISMO

Renato Alexandre Oliveira Lopes*

*Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, UP
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto
mim09064@icbas.up.pt

Orientador

Dr. Nuno Rossano Monteiro Louro

Grau académico: Licenciado em Medicina

Título profissional: Assistente Hospitalar de Urologia no Centro Hospitalar do Porto. Assistente Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, UP

Porto, 2015

Resumo

Introdução: A prevalência do hipogonadismo masculino aumenta consideravelmente com a idade, comprometendo a qualidade de vida de homens com um habitual vasto leque de comorbidades, nomeadamente fatores de risco cardiovasculares. Apesar dos seus potenciais benefícios na qualidade de vida de homens com hipogonadismo, dois estudos concluíram recentemente que a terapêutica de substituição hormonal com testosterona está associada a um aumento do risco para eventos cardiovasculares, o que conduziu a uma revisão da segurança dos medicamentos que contêm testosterona pela *European Medicines Agency*.

Objetivos: Esta revisão bibliográfica procura averiguar a tendência dos estudos científicos quanto aos efeitos da testosterona sobre o sistema cardiovascular de modo a compreender e a comparar os seus riscos e/ou os benefícios cardiovasculares em homens com hipogonadismo.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa na base dados PubMed de artigos científicos originais, de revisão sistemática e de revisão bibliográfica, escritos em inglês e publicados entre 2000 e 2015.

Desenvolvimento: Vários estudos ao longo dos últimos 30 anos, demonstrando o aumento da prevalência da síndrome metabólica, da obesidade, da *diabetes mellitus* tipo 2, da hipertensão arterial, da dislipidemia e da aterosclerose aórtica em doentes com hipogonadismo masculino, criaram o paradigma da associação entre a deficiência de testosterona e a doença cardiovascular. Além disso, há alguma evidência dos benefícios cardiovasculares do tratamento com testosterona neste mesmo grupo de doentes. Por outro lado, as críticas realizadas aos dois estudos referidos fundamentam a baixa probabilidade dos seus resultados serem precisos ou reprodutíveis.

Conclusões: Não há dados suficientemente consistentes para concluir que o risco cardiovascular associado ao tratamento com testosterona é real, não havendo novas contraindicações para a prescrição de testosterona a homens com hipogonadismo masculino. Parece haver evidências de que a terapêutica de substituição hormonal com testosterona será um fator protetor para a doença cardiovascular.

Palavras-chave: testosterona; risco cardiovascular; doença cardiovascular; hipogonadismo masculino; terapêutica de substituição hormonal com testosterona; cuidados de saúde primários.

Abstract

Introduction: The prevalence of male hypogonadism increases considerably with age, affecting the quality of life of men with an usual wide range of comorbidities such as cardiovascular risk factors. Despite of its potential benefits in the quality of life of men with hypogonadism, two studies have recently attempted that testosterone replacement therapy is associated with an increased risk for cardiovascular events, leading to a safety review of drugs containing testosterone by the *European Medicines Agency*.

Objectives: This literature review aims to evaluate the trend of scientific studies on the effects of testosterone on the cardiovascular system in order to understand and to compare its cardiovascular risks or benefits in men with hypogonadism.

Methods: A search was performed in the PubMed database looking for original scientific articles, systematic reviews and literature reviews, written in English and published between 2000 and 2015.

Development: Several studies over the last 30 years, attesting the increased prevalence of metabolic syndrome, obesity, type 2 diabetes, arterial hypertension, dyslipidemia and aortic atherosclerosis in patients with male hypogonadism, built up the paradigm of an association between testosterone deficiency and cardiovascular disease. Furthermore, there is some evidence of cardiovascular benefits of the treatment with testosterone in this same group of patients. On the other hand, the various reviews of the two aforementioned studies show the low probability of the accuracy and the reproducibility of their results.

Conclusions: There is no consistent data to conclude the veracity of cardiovascular risk associated with testosterone treatment and therefore there are no new contraindications for prescribing testosterone to men with male hypogonadism. Moreover, there seems to be evidence suggesting that hormone replacement therapy with testosterone is a protective factor for cardiovascular diseases.

Keywords: testosterone; cardiovascular risk; cardiovascular disease; male hypogonadism; testosterone replacement therapy; primary healthcare.

Agradecimentos

Manifesto o meu agradecimento e apreço a todos os que contribuíram para que esta dissertação fosse realizada com sucesso e que marcaram de algum modo os seis anos do Mestrado Integrado em Medicina.

Em primeiro lugar e como agradecimento especial, ao Dr. Nuno Louro pela sugestão do tema da dissertação, pela disponibilidade, pela confiança, pela enorme paciência bem como pelo empenho e dedicação enquanto orientador, professor e exemplo.

Aos meus pais, o meu braço direito, pelo apoio incondicional, pela disponibilidade contínua, pelo esforço, pelo carinho, pelos conselhos e pelo modelo de humildade e simplicidade. Sois o meu orgulho.

Aos meus irmãos pelo auxílio, pelo estímulo e pelo aplauso, pelo caminho que percorremos juntos e por me terem concedido uma das maiores alegrias ao chegar a casa a cada dia: o sorriso das minhas sobrinhas.

Aos meus amigos de sempre pela presença constante, pela ajuda e pelos conselhos nos momentos certos, pelas noites de fim-de-semana, pelas gargalhadas e pela amizade eterna e inquestionável.

À Isabel, à Liliana e à Urânia pela amizade, pelo companheirismo e pela união ao longo destes seis anos. Obrigado pelos momentos de trabalho, pelos momentos de divertimento, pelos momentos únicos que levo comigo para o resto da vida.

Ao ICBAS, que me deu a oportunidade de superar barreiras, de desenvolver competências e de alcançar sonhos e que foi a minha casa durante seis anos, onde encontrei pessoas fantásticas e onde aprendi, acima de tudo, a ser uma pessoa melhor.

Muito obrigado!

Índice

Resumo	ii
Abstract	iii
Agradecimentos.....	iv
Lista de abreviaturas.....	vi
Objetivos.....	2
Métodos.....	2
Hipogonadismo masculino: definição clínica e bioquímica	2
Terapêutica de substituição hormonal de testosterona	4
Hipogonadismo masculino e doença cardiovascular.....	6
Testosterona exógena e aumento do risco cardiovascular: novo paradigma?	9
Discussão e conclusão	12
Referências bibliográficas	14

Lista de abreviaturas

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ASA	<i>American Society of Andrology</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
CV	Cardiovascular
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doença cardiovascular
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM2	<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>
DMO	Densidade mineral óssea
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EAA	<i>European Academy of Andrology</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EM	Enfarte do miocárdio
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HBP	Hiperplasia benigna da próstata
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HIM	<i>Hypogonadism in Males</i> (estudo)
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
HM	Hipogonadismo masculino
HTA	Hipertensão arterial
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IMC	Índice de massa corporal
ISA	<i>International Society of Andrology</i>
ISSAM	<i>International Society for the Study of Ageing Male</i>
JAMA	<i>Journal of the American Medical Association</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa
PDE5i	Inibidor da fosfodiesterase tipo 5
PRAC	Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SHBG	Globulina transportadora de hormonas sexuais

TL		Testosterona livre
TOM		<i>Testosterone in Older Men with Mobility Limitations</i> (estudo)
TST		Terapêutica de substituição hormonal com testosterona
TT		Testosterona total

Introdução

O hipogonadismo masculino (HM) é uma síndrome clínica consequente à insuficiente produção testicular de testosterona, afetando não só a função sexual mas também a de múltiplos órgãos e sistemas.

Um grande número de estudos verificou que a prevalência de HM aumenta com a idade, sendo elevada entre homens idosos e de meia-idade (1), aos quais compromete a qualidade de vida. Segundo o estudo *Hypogonadism in Males* (HIM), o HM atinge aproximadamente 39% da população masculina acima dos 45 anos, 34% da população entre os 45 e os 54 anos e 50% da população acima dos 80 anos (2). De acordo com o *Baltimore Longitudinal Study on Ageing*, a percentagem de homens com deficiência em testosterona aumenta de 12% em homens com mais de 50 anos para 49% em homens com mais de 80 anos (3). Na verdade, tem-se registado um aumento recente da prevalência de HM, o que aparentemente está relacionado com o atual envelhecimento da população (4).

O HM faz-se acompanhar de múltiplas comorbilidades como a osteoporose, a artrite reumatóide e frequentemente vários fatores de risco cardiovascular como a síndrome metabólica e a *diabetes mellitus* (DM) (4) pelo que classicamente se associa o HM e a doença cardiovascular (DCV).

O objetivo do tratamento é restabelecer os níveis fisiológicos de testosterona e assim melhorar a qualidade de vida dos doentes. Por conseguinte, os homens com hipogonadismo beneficiam com a terapêutica de reposição hormonal, com melhorias ao nível, por exemplo, da função sexual (líbido, função erétil) (5). Por outro lado, na mesa do dia, permanece a discussão quanto às contraindicações e aos riscos desta terapêutica, particularmente velhas questões como a sua contribuição para o agravamento da hiperplasia benigna da próstata e o aumento do risco de carcinoma da próstata.

Recentemente, na sequência de dois estudos (6, 7), levantou-se uma nova problemática quanto ao possível risco cardiovascular (CV) inerente à terapêutica de substituição hormonal com testosterona (TST). Assim, em Março de 2014, a *European Medicines Agency* (EMA) iniciou a revisão da segurança dos medicamentos que contêm testosterona. O aumento da prevalência do HM a par do envelhecimento da população tem proporcionado um aumento drástico da prescrição de testosterona na última década, pelo que o eventual risco CV da TST deverá ser motivo de preocupação para todos os médicos, particularmente para os cuidados de saúde primários quer pela maior probabilidade do médico de família encontrar homens com sintomas de hipogonadismo na prática clínica, quer pela sua particular responsabilidade na prevenção primária da DCV.

Objetivos

Esta revisão bibliográfica procura sistematizar os resultados, conclusões e críticas de estudos científicos de modo a averiguar a sua tendência quanto aos efeitos da testosterona sobre o sistema cardiovascular em homens com hipogonadismo. Além de compreender e comparar os riscos e/ou benefícios cardiovasculares subjacentes à TST, o objetivo desta revisão será tomar uma posição quanto às recomendações e precauções desta terapêutica, nomeadamente ao nível dos cuidados de saúde primários.

Métodos

Para a realização de uma revisão bibliográfica com vista aos objetivos propostos, recorreu-se aos textos na íntegra ou aos resumos de artigos científicos originais, de revisão sistemática e de revisão bibliográfica, escritos em inglês e publicados entre 2000 e 2015. Na elaboração desta revisão bibliográfica, foram privilegiados os artigos mais recentes e os artigos por eles mais citados.

A pesquisa foi iniciada em janeiro de 2015 na base de dados PubMed utilizando os seguintes critérios de pesquisa: testosterona, risco cardiovascular, doença cardiovascular, hipogonadismo masculino, terapêutica de substituição hormonal com testosterona e cuidados de saúde primários. Como se trata de uma problemática atual com vários estudos e revisões em curso, a pesquisa foi frequentemente atualizada, tendo terminado em maio de 2015.

Esta revisão bibliográfica abrange inicialmente um enquadramento direcionado quanto ao HM e à TST que se estende à descrição dos estudos que apoiavam o paradigma da associação do HM e da DCV. Num segundo tempo, é realizada uma apresentação, crítica e discussão dos dois artigos-problema referidos com vista a uma avaliação da TST como fator de risco CV. Em jeito de conclusão, é feita uma atualização do tema tendo em conta a evidência científica mais consistente e são realizadas propostas para uma compreensão mais verdadeira do papel da testosterona sobre o sistema CV em homens com hipogonadismo.

Hipogonadismo masculino: definição clínica e bioquímica

O HM é reconhecido como um estado bioquímico e clínico pelo que as recomendações clínicas das associações mais reconhecidas internacionalmente têm em conta quer sintomas quer achados laboratoriais na sua definição. Na verdade, o diagnóstico baseado apenas na sintomatologia não é fiável uma vez que os sintomas são pouco específicos. Por outro lado, um homem pode apresentar níveis séricos de testosterona baixos e não manifestar clínica sugestiva de HM (1). No que diz respeito aos níveis séricos de testosterona, as recomendações de

diferentes entidades sugerem um diferente *cut-off* a partir do qual aparecem habitualmente os sintomas de hipogonadismo (Tabela 1).

Tabela 1. Limite inferior do normal da concentração sérica de testosterona total de acordo com diferentes entidades (5, 8, 9)

Entidade	Cut-off
<i>Endocrine Society</i>	300 ng/dL
<i>American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)</i>	200 ng/dL
<i>International Society of Andrology (ISA)</i>	230 ng/dL
<i>International Society for the Study of Ageing Male (ISSAM)</i>	
<i>European Association of Urology (EAU),</i>	
<i>European Academy of Andrology (EAA)</i>	
<i>American Society of Andrology (ASA)</i>	

O intervalo considerado normal, isto é, eugonadal para jovens saudáveis corresponde a 300-1050 ng/dL (5, 10). A *Endocrine Society* sugere que os sintomas clínicos do HM aparecem habitualmente face uma concentração de testosterona total (TT) inferior a 300 ng/dL (5). Por outro lado, a AACE propõe um nível de TT correspondente ao nível limite inferior do normal de 200ng/dL (8) enquanto a proposta da ISA, da ISSAM, da EAU, da EAA e da ASA assenta nos 230 ng/dL, embora já recomendem a TST para concentrações séricas de TT acima de 230 ng/dL e abaixo de 350 ng/dL na presença de sintomas sugestivos de HM (9). Os consensos internacionais referidos não definem parâmetros relativos à testosterona livre (TL) apesar de sugerirem a sua determinação em caso de forte suspeita e níveis normais de TT (4).

Os sintomas mais comuns do HM são a redução da libido, a fadiga, a disfunção erétil e as alterações de humor mas existe um conjunto vasto de manifestações clínicas que compõem esta síndrome tal como listado na Tabela 2. De acordo com as recomendações clínicas, qualquer um destes sintomas ou sinais, mesmo os menos específicos, devem levantar a suspeita de HM e motivar a quantificação sérica dos níveis de testosterona (5, 9).

O médico de família é o clínico que mais contacta com este quadro clínico, sem frequentemente estar consciente disso. A fadiga, por exemplo, é um dos principais motivos de consulta nos cuidados de saúde primários, mas o clínico não deve esquecer que, muitas vezes, ela faz-se acompanhar de outras manifestações como a redução da libido ou a disfunção erétil,

mascarando um HM (4). O clínico deverá estar também atento a vários outros riscos e comorbilidades que estão frequentemente associado a esta síndrome (Tabela 3).

Tabela 2. Sintomas e sinais sugestivos de hipogonadismo masculino (5, 8, 9).

Manifestações clínicas mais específicas	Manifestações clínicas menos específicas
Redução da libido Disfunção erétil Osteoporose ou diminuição da densidade mineral óssea (DMO) Diminuição da ereção espontânea Diminuição da intensidade do orgasmo Oligospermia/azoospermia Diminuição do volume testicular Suores e calores Perda de pelo axilar e genital	Fadiga e perda de vitalidade Humor depressivo Perda de massa muscular Perda de concentração e memória Perturbação do sono; aumento da sonolência Anemia ligeira Aumento da massa gorda e aumento do índice de massa corporal (IMC) Diminuição da performance física e laboral

Tabela 3. Riscos, comorbilidades e outras situações clínicas associados ao hipogonadismo masculino (1, 2, 5, 11, 12).

Síndrome metabólica, incluindo obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial Anomalias do metabolismo da glicose e <i>diabetes mellitus</i> tipo 2 Elevação da proteína C reativa (PCR) Doença cardiovascular (incluindo aterosclerose aórtica) Doença renal de estadio terminal Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) Fratura traumática do membro inferior Artrite inflamatória (como a artrite reumatóide) Perda de peso associada ao vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) Hemocromatose Doenças da região selar (tumor, irradiação) Dor crónica / tratamento com opióides Corticoterapia Prostatectomia radical
--

Terapêutica de substituição hormonal de testosterona

O objetivo do tratamento do HM passa por restabelecer os níveis séricos fisiológicos de testosterona e assim obter uma melhoria sintomática e da qualidade de vida. Segundo a *Endocrine Society*, o intervalo alvo ideal da concentração sérica de TT é 400-700ng/dL (5). Para

isso, a terapêutica *gold standard* é a TST. Não há recomendações para a utilização de doses sobreterapêuticas de testosterona para obtenção de maior eficácia terapêutica e esta prática pode até aumentar o risco de efeitos laterais (13). A TST deve também alcançar níveis fisiológicos de metabolitos da testosterona como o estradiol: a hormona sexual com maior impacto ao nível da densidade mineral óssea (DMO) (14).

A TST apresenta benefícios em vários domínios da função sexual, nomeadamente com aumento da libido e melhoria da função erétil (5). Em homens com HM, a conjugação TST-sildenafil obtém uma melhoria significativa da função sexual que não era responsiva ao sildenafil isolado (15). A suplementação com testosterona ocasiona ainda uma moderada (5) a marcada (16) melhoria da DMO, especialmente em 2-3 anos após o início do tratamento (17, 18). No entanto, os estudos não permitem indagar acerca da eventual redução do risco de fratura com a melhoria da DMO após TST (16, 19, 20). O humor e a cognição são também favorecidos pelo tratamento com testosterona (21-23), melhorando até estados depressivos em doentes com HM (21).

A TST está também associado a uma redução da massa gorda, ao aumento da massa muscular e a um possível efeito positivo sobre os níveis séricos de lípidos e o controlo glicémico (5, 18, 19, 22, 23). No entanto, não se verificam alterações significativas ao nível do IMC dado que a massa gorda é substituída por massa muscular, determinando um aumento da força muscular (4). A TST tem particular impacto positivo em doentes com força muscular reduzida, não só homens com hipogonadismo mas também idosos e doentes com mobilidade reduzida (24).

Quando se atinge níveis séricos fisiológicos, a TST é geralmente bem tolerado. No entanto, podem existir alguns efeitos adversos infrequentes, na sua maioria mais comuns em idosos, para os quais o clínico deve estar alerta, nomeadamente o aumento da hemoglobina e do hematócrito, a ligeira redução da *high-density lipoprotein* (HDL), a retenção de fluídos, a ginecomastia, o acne e a exacerbação da apneia do sono (5, 25, 26). A infertilidade pode ocorrer em indivíduos mais jovens mas habitualmente é reversível (4). Na verdade, alguns deles estão mais associados com determinadas vias de administração. Por exemplo, a eritrocitose ocorre em cerca de 44% dos homens sob TST injetável enquanto essa percentagem reduz para 3-18% se a aplicação for em gel ou adesivo (26).

Existem várias contraindicações e precauções para a prescrição de testosterona listadas na Tabela 4. A potenciação do crescimento do cancro da próstata é um dos eventuais riscos mais preocupantes da TST pelo que várias recomendações clínicas consideram o cancro da próstata não tratado como contraindicação absoluta para a TST e o alto risco de cancro da próstata (nódulo ou induração prostática não avaliada ou PSA > 4 ng/mL) como contraindicação relativa (5, 9).

Tabela 4. Contraindicações e principais precauções para a terapêutica de substituição hormonal com testosterona (5).

Contraindicações	Precauções
Cancro da mama no sexo masculino	Hiperplasia benigna da próstata (HBP) / sintomas do trato urinário inferior
Cancro da próstata (conhecido ou suspeito)	Edema em doentes com doença cardíaca, renal ou hepática pré-existente
Hipersensibilidade conhecida ou suspeita a excipientes associados às formulações de testosterona	Ginecomastia
	Precipitação ou agravamento de síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS)
	Azoospermia, atrofia testicular
	Eritrocitose

Apesar da TST estar disponível e em uso há décadas, a incerteza da sua associação com o cancro da próstata nunca foi totalmente resolvida uma vez que nunca foram levados a cabo ensaios clínicos com suficiente dimensão e duração (1). No entanto, a análise recente de dados clínicos sugere que a TST não tem efeito específico sobre os níveis de PSA em homens com hipogonadismo e não aumenta o seu risco de cancro da próstata (27, 28), segundo o “modelo da saturação”, podendo marcar uma mudança de paradigma em que se poderá considerar seguro a TST em homens com cancro da próstata (29).

Atualmente emerge um outro dilema semelhante quanto a possíveis riscos associados à TST sobre o sistema CV. Portanto, é necessário avaliar a plausibilidade da DCV ou dos seus fatores de risco poderem vir a ser eventualmente assumidos como contraindicação ao uso da TST.

Hipogonadismo masculino e doença cardiovascular

Um grande dilema relativamente ao HM e ao seu tratamento é as suas repercussões a nível CV. Biologicamente, o que se sabe é que o tecido vascular (incluindo o endotélio e as células musculares lisas vasculares) contém recetores androgénicos, o que poderá sustentar os eventuais efeitos da testosterona e dos seus metabolitos sobre o sistema CV (30).

Na verdade, a simples constatação da diferença entre sexos quanto à morbidade e mortalidade por DCV pode sugerir que os androgénios ou os níveis mais reduzidos de estrogénios no homem possam ter papel no maior risco CV que é inerente ao sexo masculino. No entanto, uma revisão sistemática de Shabsigh *et al* concluiu que os efeitos endógenos de testosterona não são suficientes para explicar as diferenças sexuais na morbidade e mortalidade por DCV (30).

Por outro lado, estudos observacionais em humanos não têm verificado a associação entre elevadas concentrações séricas de testosterona e doença arterial coronária (DAC). Aliás, foi demonstrada a capacidade da testosterona em dilatar as artérias coronárias quer *in vitro*, quer *in vivo* (31).

O que na realidade se verifica é uma associação entre outros fatores de risco CV e a deficiência de testosterona, nomeadamente pela maior prevalência de condições médicas comuns como a obesidade, a DM, a hipertensão arterial (HTA) e a dislipidemia entre este grupo de doentes (4). Segundo o *Rancho Bernardo Study*, no qual foram estudados os níveis de testosterona de homens entre os 50 e os 91 anos na Califórnia ao longo de vinte anos (1979-1999), houve evidência da sua relação inversa com o peso, o IMC, a pressão arterial, a glicemia em jejum e o nível sérico de insulina. Além disso, o mesmo estudo mostrou que o homem cuja concentração sérica de TT estava abaixo do quartil inferior (< 241 ng/dL) tinha maior risco de morte (38%) independentemente da obesidade, do estilo de vida (por exemplo, hábitos tabágicos e exercício físico) e até mesmo da idade (11).

Sabe-se que concentrações baixas de testosterona ocorrem em associação com *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), embora os clínicos não o identifiquem habitualmente na prática diária (1). Em 2004, Dhindsa *et al* (32) foram os primeiros a avaliar as concentrações de TL e a considerar o hipogonadismo como uma característica da DM2, o que foi sustentado pouco depois pelo estudo transversal HIM, que incluiu 2162 homens com mais de 45 anos que visitaram uma unidade de cuidados de saúde primários em 2003 e 2004. O estudo HIM mostrou que um homem diabético tinha um risco aproximadamente duas vezes superior de ter hipogonadismo do que um homem não diabético. Além disso, verificou que a probabilidade de ter baixos níveis de testosterona eram 2,4 vezes maior para homens obesos, 2,1 vezes maior para homens com DM, 1,8 vezes maior para homens hipertensos e 1,5 vezes maior para homens dislipidémicos (Tabela 5) (2). Em 2010, Dhindsa *et al* (33), por intermédio da análise do estudo HIM, revelaram que 40% dos homens obesos e 50% dos homens obesos com DM2 apresentavam deficiência de testosterona.

A prevalência de hipogonadismo em homens diabéticos foi estimada em 33-55% (2, 32, 34). Dada a sua elevada prevalência, o hipogonadismo é candidato a complicação mais comum da DM2 em homens (1). Por outro lado, a *diabetes mellitus* tipo 1 parece não estar associada a HM, o que sugere que esta seja uma condição médica mais específica da DM2 e não relacionada especificamente com a hiperglicemia (35). A análise dos níveis de gonadotrofina demonstrou que o hipogonadismo secundário (hipogonadotrófico) é o mais comum na DM2 (32). Não parece existir relação entre o grau de hiperglicemia e da concentração de testosterona (32, 35), mas curiosamente as baixas concentrações de testosterona predizem o aparecimento de DM2. Recorrendo a dados do *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), foi descrito que os homens com concentração sérica de TL abaixo do tercil inferior estavam quatro

vezes mais propensos a desenvolver DM2 do que aqueles com elevados níveis de testosterona (36).

Tabela 5. *Odds ratio* para hipogonadismo masculino relativamente a várias comorbilidades de acordo com o estudo HIM (2).

Comorbilidade	<i>Odds ratio</i> (OR)
Obesidade	2,38
<i>Diabetes mellitus</i>	2,09
Hipertensão arterial	1,84
Dislipidemia	1,47
Osteoporose	1,41
Asma/DPOC	1,40

A síndrome metabólica constitui uma constelação de fatores fisiológicos, bioquímicos, clínicos e metabólicos que diretamente aumentam o risco de DCV e de morte e cada um desses fatores, como vimos, está correlacionado com as concentrações de testosterona, pelo que não é surpreendente que o HM esteja também relacionado com a síndrome metabólica, tal como evidenciado em múltiplos estudos epidemiológicos (37, 38).

A obesidade central é um ponto-chave na definição da síndrome metabólica e, como referido, a obesidade está associada com a deficiência em testosterona mas também com níveis reduzidos de globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG). Existe uma clara relação inversa entre os níveis de TT e TL quer com o IMC quer com a quantidade de gordura visceral mas, ao contrário do que acontece com a DM2, o grau de hipogonadismo está positivamente correlacionado com o grau de obesidade no homem (37, 38).

A deficiência de testosterona é responsável pela diminuição da massa muscular e pelo aumento da massa gorda à custa de novo tecido adiposo. Acontece que a enzima aromatase está concentrada no tecido adiposo, o que faz aumentar a aromatização da testosterona em estradiol e reduzir ainda mais os níveis de testosterona tecidual e sérica. O estradiol resultante e a produção da leptina e de adipocinas (como o TNF- α) pelo tecido adiposo mantêm efeito de *feedback* negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise, o que reduz a produção de testosterona pelas células de Leydig. Assim, a adiposidade conduz potencialmente ao hipogonadismo, que, por sua vez, faz aumentar ciclicamente a adiposidade (39-42).

O aumento da adiposidade faz-se acompanhar também pelo aumento da insulino-resistência. O mecanismo subjacente aos efeitos insulino-sensibilizantes da testosterona carecem de melhor

explicação, mas verificou-se que a suspensão da TST prolongado em homens com HM conduziu a aumento da insulino-resistência dentro de duas semanas seguido de aumento significativo do peso, o que favorece essa associação (43).

A síndrome metabólica e os seus componentes isolados são então fatores de risco CV que aumentam a incidência de DCV, nomeadamente doença coronária e cerebrovascular, pelo que é expectável que haja portanto uma associação entre HM e DCV. O *Rotterdam Study*, em que são avaliados os níveis de TL em homens idosos e de idade média, pôs em evidência uma relação inversa entre os níveis de testosterona e a aterosclerose aórtica (12). Um outro estudo italiano demonstrou que o tratamento com testosterona em homens idosos com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) melhorou a sensibilidade à insulina e vários outros indicadores a nível CV e muscular, nomeadamente a tolerância ao exercício (44).

Face a diversos estudos levados a cabo durante os últimos 30 anos, o paradigma da comunidade médica apontava na associação do HM e da DCV, ponderando até os benefícios CV da TST em homens com hipogonadismo (45).

Testosterona exógena e aumento do risco cardiovascular: novo paradigma?

O paradigma que versava entre a comunidade médica era de que a deficiência de testosterona estava associada a um maior risco CV e a fatores de risco conhecidos para DCV, tais como a obesidade e a DM2. Além disso, não estavam descritos efeitos laterais da TST a nível CV. No entanto, uma meta-análise publicada em 2007, que reunia vários ensaios clínicos que avaliavam o efeito da testosterona exógena nos eventos CV, concluiu que a inferência de que a TST no homem não está associada com efeitos CV importantes era apenas insuficientemente suportada e que eram necessários ensaios clínicos randomizados, participando homens com ou sem DCV para avaliar de modo mais fidedigno as consequências CV da TST (46).

Em Março de 2014, a EMA decidiu iniciar uma revisão da segurança dos medicamentos que contêm testosterona na sequência de dois estudos que sugerem um aumento do risco de eventos CV como o enfarte do miocárdio (EM) e o acidente vascular cerebral (AVC) com a administração exógena de testosterona.

O primeiro estudo, publicado em 2013 no *Journal of the American Medical Association* (JAMA) por Vigen *et al*, consiste num estudo retrospectivo realizado numa amostra de 8709 doentes do VA health system com níveis de testosterona inferiores a 300 ng/dL e submetidos a angiografia coronária entre 2005 e 2011. 1223 destes homens iniciaram TST depois de uma mediana de 531 dias após a angiografia coronária. Após a aplicação da análise de Kaplan-Meier, os autores verificaram que, ao fim de três anos após a angiografia coronária, a percentagem cumulativa de homens que morreram ou tiveram um EM ou um AVC era superior no grupo tratado (25,7% vs

19,9%), pelo que os autores concluíram que o uso da TST estava associado a um risco aumentado de eventos CV e a um aumento da mortalidade por DCV (6).

A grande dúvida quanto a este estudo é que os dados ajustados para mais de 50 variáveis segundo um modelo estatístico complexo traduzem um impacto adverso da TST, mas os dados não ajustados demonstram um efeito protetor da TST no risco CV (47): a percentagem de homens que sofreram um evento CV ao fim dos 3 anos após a angiografia coronária no grupo tratado é aproximadamente metade da verificada para o grupo não tratado (10,1% vs 21,2%) (4, 48), o que está de acordo com os resultados de dois estudos prévios que descrevem uma redução da mortalidade em 50% em homens tratados com testosterona relativamente aos não tratados (49, 50).

A crítica mais forte é efetivamente a utilização de uma metodologia inadequada para reverter os resultados dos dados brutos (47, 48). No entanto, várias outras críticas são feitas a este estudo. Por exemplo, são desconhecidos os níveis de testosterona quer entre os homens sob TST e os não tratados quer entre os homens que experienciaram um evento CV e aqueles que não o experimentaram (47). Além disso, outro fator que torna este estudo pouco credível é que 100 dos participantes foram mais tarde reportados como mulheres (47). A conclusão da *Food and Drug Administration* (FDA) comenta que, dadas as limitações descritas do estudo de Vigen *et al*, é difícil atribuir os seus achados ao tratamento com testosterona (48).

O segundo estudo, por sua vez, foi publicado em 2014 na revista *PLoS One* por Finkle *et al* e constitui também uma análise retrospectiva de dados provenientes de agências de seguros de saúde em que a informação disponível nas respetivas bases de dados está limitada a códigos relativos a diagnósticos e procedimentos e a prescrições. O estudo comparou a incidência de EM não fatal durante os 90 dias após a prescrição de testosterona ou de um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i). Foram incluídos 55593 homens a quem foi prescrita testosterona e 167000 a quem foi prescrito um PDE5i. O estudo verificou um aumento da incidência de EM não fatal no grupo tratado com testosterona: o *ratio* da incidência pós/pré-prescrição foi de 1,36, aumentando para 2,19 se excluirmos homens com menos de 65 anos. Em comparação, não se verificou nenhum aumento da incidência de EM no grupo tratado com PDE5i. Tendo em conta a faixa etária, o estudo revelou ainda um aumento do risco de EM em homens com mais de 65 anos sem história prévia de doença cardíaca e em homens com menos de 65 anos com história de doença cardíaca prévia após a prescrição da TST (7).

Uma das críticas realizadas a este segundo estudo é a fonte dos dados e a sua codificação: não é efetuada, por exemplo, uma verificação de que o EM realmente ocorreu, recorrendo nomeadamente a um código de diagnóstico primário a nível hospitalar, o que aumentaria a probabilidade de capturar um evento verdadeiro (48). Além disso, o estudo falha pela ausência de informação quanto a fatores de risco CV concomitantes ou a parâmetros bioquímicos como a testosterona sérica ou o perfil lipídico (48).

Metodologicamente, o estudo de Finkle *et al* é também inapropriado ao comparar incidências “pós-tratamento” com incidências “pré-tratamento” (45), uma vez que pode mascarar a relutância dos clínicos em prescrever TST a homens com EM recente. Essa relutância levaria assim a uma menor incidência “pré-prescrição” de EM enquanto a incidência “pós-prescrição” pode refletir naturalmente a incidência de EM na população (48). Por outro lado, Morgentaler *et al* constata que as incidências reportadas no período “pós-prescrição” são baixas, quer em geral quer em cada subgrupo, quando comparadas com as incidências calculadas por intermédio do *National Institutes of Health (NIH) heart attack risk calculator* para um homem de 54 anos (a idade média dos participantes do estudo) com parâmetros de risco favoráveis (não fumador; colesterol total 230 mg/dL; HDL 40 mg/dL; pressão arterial sistólica (PAS) 140 mmHg). Na verdade, a incidência de EM em geral reportada no estudo (4,775 eventos por cada 1000 pessoas-ano) corresponde a aproximadamente um terço da calculada pelo algoritmo da NIH (13 eventos por cada 1000 pessoas-ano). Na ausência de um grupo controlo de homens que não foram tratados, é impossível determinar qual a verdadeira magnitude destas incidências (48).

Por fim, outra crítica ao estudo assenta na inadequabilidade de interpretar a comparação entre homens sob TST e homens sob PDE5i, uma vez que se tratam de duas terapêuticas farmacológicas com indicações diferentes para tratar dois grupos distintos. Na verdade, os PDE5i têm ação vasodilatadora e o sildenafil está aprovado para o tratamento da hipertensão pulmonar pelo que os PDE5i obtêm efeitos benéficos sobre o risco CV. Assim, o grupo tratado com PDE5i poderá tratar-se de um grupo de comparação inapropriado (48).

A FDA conclui, relativamente ao estudo de Finkle *et al*, que é difícil atribuir o risco aumentado de EM não fatal à testosterona sem considerar que os participantes podem permanecer com níveis séricos reduzidos de testosterona mesmo após iniciarem a TST (48), lembrando que vários estudos mostraram a associação do HM com vários fatores de risco CV e DCV propriamente dita.

Apesar dos autores de ambos os estudos terem citado o estudo *Testosterone in Older Men with Mobility Limitations* (TOM), publicado em 2010 por Basaria *et al*, para fundamentar o risco CV associado à TST, este estudo controlado com grupo placebo não foi desenhado para avaliar o risco CV (4, 47, 48). Trata-se de um ensaio randomizado prospetivo com 209 homens com problemas de mobilidade e deficiência em testosterona, que foi conduzido, na verdade, para investigar se a testosterona em gel tem benefícios a nível muscular e funcional. No momento do término do estudo, verificou-se que o grupo tratado com testosterona parecia ter melhorias significativas relativamente a vários indicadores de força muscular, como *leg press* e *chest press*, e na subida de escadas (51). Contudo, o estudo foi terminado antecipadamente quando 23 dos 106 homens do grupo tratado com testosterona experimentaram eventos CV como EM, arritmias e HTA, comparando com 5 dos 103 homens do grupo placebo. No entanto, o grupo tratado com testosterona englobava homens cuja média de idades era de 74 anos, com elevada prevalência

de doenças crônicas e aos quais estavam a ser administradas doses suprafisiológicas de testosterona (100 mg), o que pode justificar que um maior número de efeitos adversos tenha sido sofrido por este grupo quando comparado com o grupo placebo. No entanto, esta conclusão foi baseada numa grande variedade de eventos de significância questionável tais como palpitações, edema peri-maleolar e contrações ventriculares prematuras, que são frequentemente achados subjetivos e/ou incidentais (47, 48, 52). Além disso, apenas se verificaram 4 eventos CV *major* (1 morte, 2 EM e 1 AVC) no grupo tratado com testosterona, o que não é incomum quando se trata de ensaios clínicos, podendo ser apenas resultado do acaso sobretudo quando a amostra populacional é pequena (48).

Assim, a FDA concluiu que o estudo de Basaria *et al* parece mostrar uma associação empírica dose-dependente entre a testosterona e risco CV, mas que não é conclusiva dado o número reduzido de eventos CV encontrados e a imprecisão na sua definição (48).

Em suma, nenhum dos dois estudos que deram mote à revisão da segurança dos medicamentos que contêm testosterona pela EMA deteve evidência credível relativamente às suas conclusões por, entre outras razões, se tratarem de estudos retrospectivos e recorrerem a modelos estatísticos inapropriados, sendo muito pouco provável que os seus resultados sejam reproduzíveis ou precisos (48, 53). Nesta sequência, em Outubro de 2014, o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA atestou que os benefícios da terapêutica com testosterona superam os riscos no tratamento do hipogonadismo desde que confirmado pela clínica e pelos testes laboratoriais, argumentando que não se reuniram dados suficientemente consistentes para concluir que o risco é real.

Discussão e conclusão

O HM é uma síndrome complexa, multifatorial e cuja fisiopatologia não é ainda claramente conhecida, mas sabe-se que existe uma relação bidirecional com algumas condições clínicas como a obesidade, a DM e a síndrome metabólica (54) que, além de fatores de risco CV comprovados, são comuns nas populações observadas em cuidados de saúde primários (4).

Embora a evidência clínica suportasse previamente o risco CV inerente à deficiência de testosterona, alguns estudos recentes levantaram a problemática de que esse risco estaria acoplado também à TST. Todavia, na realidade, um exame imparcial da literatura revela um resultado muito diferente daquele que os estudos de Vigen *et al* e Frinkle *et al* mostraram, havendo uma riqueza de estudos que nos fazem crer que a TST poderá até proteger este grupo de doentes da DCV.

Por exemplo, nove de onze estudos longitudinais têm demonstrado taxas de mortalidade aumentadas em homens com níveis mais baixos de testosterona e uma melhoria da sobrevivência naqueles com níveis mais elevados (55). Os restantes dois não mostraram nenhum efeito. Na

revisão sistemática de Shabsigh *et al*, encontrou-se evidência para concluir que os efeitos cardiovasculares da TST devem ser considerados neutros a benéficos (30). Em ensaios controlados por placebo, verificou-se um aumento da capacidade de exercício livre de angina em homens (56) e ainda da capacidade funcional em homens com ICC quando tratados com testosterona (57). Tal como referido anteriormente, existem também dois estudos retrospectivos que demonstraram uma redução da mortalidade, pela metade, em homens com TT < 300 ng/dL e que receberam prescrições de testosterona em comparação com os homens não tratados (49, 50). Na verdade, as evidências emergentes sugerem que a TST melhora o controlo glicémico, a sensibilidade à insulina e a síndrome metabólica (4).

Até o momento, não há um único estudo que forneça evidência definitiva de que a TST aumente o risco CV e, por outro lado, um leque vasto de informações sugere que a testosterona pode ser benéfica para a saúde CV. Neste sentido, aguardamos por ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, com uma amostragem populacional e duração razoáveis, que investigue a segurança CV da testosterona de modo a esclarecer conclusiva e definitivamente quais as tendências desta terapêutica. Miner *et al* propõem que esses ensaios incluam mais de 900 homens e tenham a duração de pelo menos 1 ano (4). Seriam também pertinentes estudos que investigassem a provável fisiopatologia comum do HM e de condições como a síndrome metabólica e a DM. Na realidade, não é claro se a deficiência de testosterona se trata de uma consequência dessas doenças, se partilham uma etiologia comum, ou se, por outro lado, ela é uma das suas causas (1).

Por enquanto, a EMA e a FDA não propõem novas contraindicações para o uso da TST em homens com diagnóstico clínico de hipogonadismo e com fatores de risco CV ou DCV manifesta. No entanto, será boa prática clínica que prévia ou concomitantemente à TST, os clínicos, nomeadamente ao nível dos cuidados de saúde primários, explorem alterações terapêuticas dos estilos de vida dos seus doentes com suspeita ou confirmação de HM, nomeadamente a prática de exercício físico e o controlo do peso. Sabe-se que estas atitudes repõem os níveis deprimidos de testosterona sérica, além de outros parâmetros correlacionados com o risco CV, para valores considerados normais (4). Kumagai *et al* demonstraram recentemente que um programa de modificação do estilo de vida de um ano (isto é, uma combinação de alterações dietéticas e de exercício aeróbico) aumentou significativamente os níveis séricos de testosterona e diminuiu a PAS central em homens obesos ou com excesso de peso. Os autores sugerem que a redução da PAS central não se deva apenas às modificações do estilo de vida como o exercício aeróbico, mas também ao aumento dos níveis de testosterona sérica (58).

Outras medidas que podem refinar o tratamento do HM e o controlo do risco CV inerente são a educação do doente acerca dos potenciais riscos e benefícios da terapêutica hormonal, tal como das opções de formulações da testosterona exógena (4). Atualmente, observa-se um aperfeiçoamento dos modos de administração de testosterona, particularmente a disponibilidade

de formulações mais potentes mas de menor volume transdérmico, e a tendência de individualização da dosagem para cada doente, ao que estará associada uma redução do risco de eventos adversos (4), sejam eles CV ou não.

Em conclusão, na prática clínica, a DCV e o risco CV aumentado não são contraindicações para a prescrição de testosterona a homens com hipogonadismo, até porque parece haver evidências de que a TST será um fator protetor da DCV.

Referências bibliográficas

1. Dandona P, Rosenberg MT. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting. *Int J Clin Pract.* 2010;64(6):682-96.
2. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(7):762-9.
3. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):724-31.
4. Miner M, Barkin J, Rosenberg MT. Testosterone deficiency: myth, facts, and controversy. *Can J Urol.* 2014;21 Suppl 2:39-54.
5. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, *et al.* Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2536-59.
6. Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, *et al.* Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013;310(17):1829-36.
7. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, *et al.* Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One.* 2014;9(1):e85805.
8. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ, American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients - 2002 update. *Endocr Pract.* 2002;8(6):440-56.
9. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom WJ, Gooren LJ, *et al.* ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male.* 2009;12(1):5-12.
10. Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med.* 2011;8(3):639-54; quiz 655.

11. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):68-75.
12. Hak AE, Wittteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3632-9.
13. Aaronson AJ, Morrissey RP, Nguyen CT, Willix R, Schwarz ER. Update on the safety of testosterone therapy in cardiac disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(5):697-704.
14. Lunenfeld B, Nieschlag E. Testosterone therapy in the aging male. *Aging Male.* 2007;10(3):139-53.
15. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol.* 2004;172(2):658-63.
16. Nieschlag E, Behre HM, Bouchard P, Corrales JJ, Jones TH, Stalla GK, *et al.* Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update.* 2004;10(5):409-19.
17. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* . 2001;56(5):M266-72.
18. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, *et al.* Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(3):280-93.
19. Bassil N, Morley JE. Late-life onset hypogonadism: a review. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(2):197-222.
20. Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(2):251-70.
21. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4335-43.
22. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, *et al.* Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):639-50.
23. Permpongkosol S, Tantirangsee N, Ratana-olarn K. Treatment of 161 men with symptomatic late onset hypogonadism with long-acting parenteral testosterone undecanoate: effects on body composition, lipids, and psychosexual complaints. *J Sex Med.* 2010;7(11):3765-74.
24. Travison TG, Basaria S, Storer TW, Jette AM, Miciek R, Farwell WR, *et al.* Clinical meaningfulness of the changes in muscle performance and physical function associated with

testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(10):1090-9.

25. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, *et al*. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2560-75.

26. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Eng J Med*. 2004;350(5):482-92.

27. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(3):170-83.

28. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res*. 2009;21(1):9-23.

29. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol*. 2009;55(2):310-20.

30. Shabsigh R, Katz M, Yan G, Makhsida N. Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *Am J Cardiol*. 2005;96(12B):67M-72M.

31. Nettleship JE, Jones RD, Channer KS, Jones TH. Testosterone and coronary artery disease. *Front Horm Res*. 2009;37:91-107.

32. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5462-8.

33. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, Chaudhuri A, *et al*. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1186-92.

34. Dandona P, Dhindsa S, Chaudhuri A, Bhatia V, Topiwala S. Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *Aging Male*. 2008;11(3):107-17.

35. Tomar R, Dhindsa S, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R, Dandona P. Contrasting testosterone concentrations in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(5):1120-2.

36. Selvin E, Feinleib M, Zhang L, Rohrmann S, Rifai N, Nelson WG, *et al*. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care*. 2007;30(2):234-8.

37. Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl*. 2009;30(1):10-22.

38. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, *et al*. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):712-9.

39. Dandona P, Dhindsa S, Chaudhuri A, Bhatia V, Topiwala S, Mohanty P. Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Curr Mol Med*. 2008;8(8):816-28.
40. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(3):239-50.
41. Cohen PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection. *Med Hypotheses*. 2001;56(6):702-8.
42. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, *et al*. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2636-41.
43. Yialamas MA, Dwyer AA, Hanley E, Lee H, Pitteloud N, Hayes FJ. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4254-9.
44. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, *et al*. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(10):919-27.
45. Morgentaler A, Kacker R. Andrology: Testosterone and cardiovascular risk - deciphering the statistics. *Nat Rev Urol*. 2014;11(3):131-2.
46. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Bolona ER, Sideras K, *et al*. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):29-39.
47. Grober ED. Testosterone deficiency and replacement: Myths and realities. *Can Urol Assoc J*. 2014;8(7-8 Suppl 5):S145-7.
48. Morgentaler A, Miner MM, Caliber M, Guay AT, Khera M, Traish AM. Testosterone therapy and cardiovascular risk: advances and controversies. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):224-51.
49. Shores MM, Smith NL, Forsberg CW, Anawalt BD, Matsumoto AM. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2050-8.
50. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):725-33.
51. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, *et al*. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363(2):109-22.
52. Traish AM, Guay AT, Morgentaler A. Death by testosterone? We think not! *J Sex Med*. 2014;11(3):624-9.

53. Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA*. 2005;294(2):218-28.
54. Oskui PM, French WJ, Herring MJ, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000272.
55. Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am J Med*. 2011;124(7):578-87.
56. English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 2000;102(16):1906-11.
57. Stout M, Tew GA, Doll H, Zwierska I, Woodroffe N, Channer KS, *et al*. Testosterone therapy during exercise rehabilitation in male patients with chronic heart failure who have low testosterone status: a double-blind randomized controlled feasibility study. *Am Heart J*. 2012;164(6):893-901.
58. Kumagai H, Zempo-Miyaki A, Yoshikawa T, Tsujimoto T, Tanaka K, Maeda S. Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men. *Endocr J*. 2015;62(5):423-30.