



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Avaliação de função erétil, parâmetros androgênicos, questionários de rastreamento de hipogonadismo de início tardio, e obesidade central em homens com 40 anos ou mais, participantes de um rastreamento de câncer de próstata

Luciane Buzin

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Walter Koff

Porto Alegre

2010

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Walter Koff pela orientação e confiança durante as várias etapas deste trabalho.

À toda equipe do Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que participou da Semana da Próstata.

Ao Prof. Mathias Bressel que realizou a estatística.

À minha mãe e meu amigo Renato Moreira Rosa pelo apoio, e à Viviane Kubiszewski dos Santos por dividir comigo essa jornada.

SUMÁRIO

I.	Lista de Abreviaturas	4
II.	Lista de Tabelas	6
III.	Resumo	7
IV.	Introdução	9
V.	Revisão da Literatura	11
1.	Disfunção Erétil - Definição.....	12
1.1.	Prevalência	12
1.1.1.	Prevalência Mundial	12
1.1.2.	Prevalência no Brasil	13
2.	Fisiologia da Ereção Peniana.....	13
3.	Patofisiologia da Disfunção Erétil.....	14
4.	Testosterona.....	16
4.1.	Funções.....	16
4.2.	Síntese e Secreção	16
4.3.	Transporte no Plasma e Subfrações.....	17
4.4.	Testosterona e a Função Erétil.....	17
5.	Hipogonadismo de início tardio (LOH) - Hipogonadismo relacionado ao envelhecimento.....	19
5.1.	Diagnóstico.....	20
5.2.	Questionários de Rastreamento	20
5.3.	Diagnóstico Laboratorial	21
6.	Síndrome Metabólica.....	22
7.	Síndrome Metabólica, LOH e Disfunção Erétil	24
VI.	Objetivos	28
1.	Objetivos Gerais	28
2.	Objetivos Específicos	28
VII.	Referências	30
VIII.	ARTIGO	35
	Assessment of androgenic deficiencies, erectile dysfunction and central obesity in men aged 40 or over	35
IX.	Conclusões Gerais	59
X.	Anexos	61

I. Lista de Abreviaturas

3 β -HSD-II	3 β -hidroxiesteróide desidrogenase/isomerase II
17 β -HSD-III	17- β -hidroxiesteróide desidrogenase III
ADAM	androgen deficiency in the aging male
ADAMq	androgen deficiency in the aging male questionnaire
BT	testosterona biodisponível
BTc	testosterona biodisponível calculada calculated bioavailable testosterone
DE	disfunção erétil
FSH	hormônio folículo estimulante
FTc	calculated free testosterone
GnRH	hormônio liberador das gonadotropinas
GMPc	guanosina monofostato cíclico
HDL	lipoproteína de alta densidade
IIEF-5	Índice internacional da função erétil – versão abreviada para 5 itens
IIEF	Índice internacional da função erétil
IL-6	Interleucina 6
IMC	índice de massa corpórea
LDL	lipoproteína de baixa densidade
LH	hormônio folículo estimulante
LOH	hipogonadismo de início tardio late-onset hypogonadism
LUTS	lower urinary tract symptoms
MCP-1	proteína quimioatrativa de monócito
M-CSF	fator estimulante de colônia de macrófago
MetS	síndrome metabólica
MMAS	Massachusetts Male Aging Study
MMASq	Massachusetts Male Aging Study questionnaire
NIH	National Institutes of Health Consensus Conference
NFK- β	fator nuclear K-beta

NO	óxido nítrico
NOS	óxido nítrico sintase
OMS	Organização Mundial de Saúde
PADAM	Partial Androgen Deficiency of the Aging Male
PAI-1	inibidor do ativador de plasminogênio
PDE-5	fosfodiesterase 5
PDE5I	inibidor de fosfodiesterase 5
RCQ	relação cintura/quadril
SD	standard deviation
SHBG	globulina ligadora dos hormônios sexuais sex hormone binding globulin
STUI	sintomas do trato urinário inferior
TL	testosterona livre
TLc	testosterona livre calculada
TNF- α	fator de necrose tumoral- α
TT	testosterona total total testosterone
WHR	waste to hip ratio

II. Lista de Tabelas

Revisão da literatura

Tabela 1: Critérios de diagnóstico para Síndrome Metabólica

Artigo

Tabela 1: Médias gerais da amostra

Tabela 2: Comparação dos parâmetros androgênicos e SHBG segundo as faixas etárias

Tabela 3: Associação dos escores do MMASq com as faixas etárias

Tabela 4: Comparação dos níveis androgênicos entre pacientes com ADAMq positivos e pacientes com ADAMq negativos

Tabela 5: Avaliação da função erétil segundo IIEF

Tabela 6: Comparação da prevalência de escores normais ($IIEF \geq 26$) e de escores alterados ($IIEF < 26$) do IIEF segundo as faixas etárias

Tabela 7: Comparação da idade média, níveis hormonais, IMC, RCQ, cintura, e escores do IIEF entre pacientes com ou sem risco de hipogonadismo de acordo com o MMASq

Tabela 8: Comparação da idade média, níveis hormonais, IMC, RCQ, cintura, e escores do MMASq entre pacientes com DE e sem DE de acordo com o IIEF

Tabela 9: Correlações entre níveis androgênicos, idade, IMC, perímetro da cintura, RCQ

Tabela 10: Correlações entre níveis androgênicos, IMC, perímetro da cintura, RCQ, MMASq e IIEF

III. Resumo

Objetivo: Avaliar níveis androgênicos, índices de adiposidade central, a prevalência de disfunção erétil e o desempenho de questionários de rastreamento de hipogonadismo de início tardio (LOH), em pacientes com 40 anos ou mais participantes de um programa de rastreamento de câncer de próstata.

Materiais e métodos: Este estudo transversal foi realizado durante um programa para rastreamento de câncer de próstata. Foram convidados 465 homens a completar um questionário para avaliar a função erétil (Índice Internacional da Função Erétil - IIEF), e dois questionários para rastreamento de LOH: o questionário de avaliação da deficiência androgênica no envelhecimento masculino (ADAMq) e o questionário auto-aplicável do estudo de Massachusetts do envelhecimento masculino (MMASq). Dosagens de testosterona total, globulina ligadora dos hormônios sexuais e albumina foram feitas para calcular as frações da testosterona. O índice de massa corpórea (IMC), a relação cintura-quadril (RCQ) e o perímetro da cintura foram medidos para avaliar a obesidade central.

Resultados: Foi observado declínio dos níveis androgênicos da amostra com aumento da idade. Não foram observadas correlações importantes dos níveis androgênicos com indicadores de adiposidade central. A prevalência de disfunção erétil na amostra foi de 55,7%. Foram encontradas diferenças para testosterona total, testosterona biodisponível, IMC, RCQ e perímetro da cintura em pacientes com escores alterados segundo MMASq. A sensibilidade observada para o MMASq foi de 66,5% e a especificidade, 46,2%. O ADAMq apresentou especificidade muito reduzida: 32,3%. A BTc foi a única fração que apresentou diferenças significativas entre os grupos classificados pelo ADAMq, MMASq e IIEF. Os pacientes classificados como portadores de disfunção erétil segundo IIEF apresentaram maiores escores no MMAS (maior risco de LOH).

Conclusões: A prevalência de disfunção erétil observada nesta amostra foi semelhante à de estudos prévios. A testosterona biodisponível foi o parâmetro mais sensível ao declínio androgênico com o envelhecimento e apresentou

diferenças significativas detectadas entre os grupos classificados pelos três questionários. Neste estudo, o questionário ADAM não apresentou uma boa performance. Foi verificada uma associação entre os escores dos questionários IIEF e MMASq.

IV. Introdução

Disfunção erétil (DE) está definida como a incapacidade de atingir ou manter uma ereção para uma relação sexual satisfatória. Sua real prevalência é desconhecida devido a diferentes critérios utilizados na avaliação dos indivíduos, mas as estimativas são de que 10 a 20 milhões de norte-americanos apresentem DE (1).

A DE apresenta uma etiologia multifatorial, podendo envolver causas orgânicas, psicológicas, ou ambas. Assim sendo, para o diagnóstico desta disfunção as várias etiologias podem ser avaliadas: fatores psicológicos, insuficiência arterial, fatores neurogênicos, disfunção veno-oclusiva, uso de drogas ou medicamentos, doença de Peyronie e insuficiência hormonal (2). Além disso, pode-se utilizar questionários de rastreamento como o Inventário Internacional de Função Erétil (IIEF) (3) para auxílio do diagnóstico.

A incidência desta patologia aumenta com o envelhecimento (1). Ao mesmo tempo, já se sabe que com o aumento da idade é observado um declínio dos níveis da testosterona, processo conhecido como hipogonadismo de início tardio (LOH) (4-6).

O LOH é definido como uma síndrome clínica e bioquímica associada ao envelhecimento e caracterizada por sintomas e por uma deficiência nos níveis de testosterona no plasma (abaixo do valor de referência para adultos jovens). É caracterizada por uma série de sintomas como perda de força muscular, síndrome metabólica, osteoporose, diminuição da performance cognitiva, depressão, diminuição da libido, e também a DE, entre outros. O diagnóstico do LOH envolve exame clínico (avaliação de sintomas) e avaliação hormonal (6). Questionários de rastreamento foram desenvolvidos para auxiliar no diagnóstico dessa condição como o *Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaire* (7), baseado nos sintomas, e o *Massachusetts Male Aging Study (MMAS) questionnaire* (8), baseado nos fatores de risco para o hipogonadismo.

Atualmente a dosagem de testosterona total (TT) é o principal parâmetro do perfil hormonal utilizado no diagnóstico do LOH (6). Já se sabe que os

níveis da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), que aumentam com o envelhecimento (9). A testosterona circulante distribui-se da seguinte maneira: 44% ligada a SHBG, 54% ligada à albumina e 2% livre. A ligação entre a SHBG e a testosterona é uma ligação estável; já a ligação com a albumina é uma ligação fraca e facilmente rompida. Portanto, considera-se como testosterona biodisponível (BT) a fração ligada à albumina em adição à testosterona livre, sendo esta a fração bioativa (9). Com o envelhecimento, o decréscimo da fração biodisponível é mais pronunciado que o da TT, por causa do aumento simultâneo da SHBG (4). Não há consenso de qual ensaio seria o mais apropriado para avaliação do hipogonadismo.

Alguns autores defendem que a medida da BT seria um parâmetro mais fidedigno para avaliar o hipogonadismo (10-12). Ainda, não está bem definido o intervalo de referência para BT, o que dificulta a classificação de um indivíduo como hipogonádico.

A DE, que pode ser um sintoma de LOH, tem um impacto negativo sobre a vida do indivíduo, sobretudo na auto-estima, podendo afetar as relações interpessoais e afetiva do homem (13).

Com o aumento da expectativa de vida e, conseguinte, aumento da população idosa, ressalta-se a importância deste trabalho em avaliar o desempenho dos parâmetros hormonais e dos questionários de rastreamento como ferramentas de auxílio ao diagnóstico do LOH e DE.

V. Revisão da Literatura

1. Disfunção Erétil - Definição

Disfunção erétil (DE) está definida como a incapacidade de atingir ou manter uma ereção para uma relação sexual satisfatória. O termo impotência foi substituído por ser pejorativo e não específico, portanto mudado para um termo mais preciso (1).

1.1. Prevalência

1.1.1. Prevalência Mundial

A prevalência de DE varia consideravelmente comparando-se diversos países e também as estimativas para as populações. Isso se deve principalmente pela maneira que foi definida a presença de DE e da população analisada. Segundo o Instituto Nacional de Saúde dos EUA (*National Institutes of Health Consensus Conference – NIH -1993*), as estimativas são de que 10 a 20 milhões de norte-americanos apresentem DE; com a inclusão de indivíduos com DE parcial essas estimativas aumentam para 30 milhões (1).

Em pesquisas mais recentes, a prevalência observada numa população dos Estados Unidos foi de 18,4% considerando-se homens com 20 anos de idade ou mais. Em faixas etárias mais elevadas essa prevalência aumenta: 14,8% de 40-59 anos, 43,8% de 60-69 anos e 70,2% em homens com 70 anos ou mais. A prevalência de DE sobe para aproximadamente 50% (51,3%) quando observados pacientes com diabetes (14). O estudo longitudinal *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), obteve estimativas de que 10% dos homens com idade entre 40 a 70 anos apresentem grau completo de DE, e 50% nesta mesma faixa etária apresentem grau no mínimo moderado (15).

Projeções para o ano de 2025 são de uma prevalência de 322 milhões de homens no mundo com DE, um aumento de aproximadamente 170 milhões considerando-se a partir do ano de 1995 – essas projeções foram baseadas no MMAS (16). Os maiores aumentos estimados são projetados para África, Ásia,

e América do Sul (aproximadamente 2,5 vezes mais), seguidos pela América do Norte e Oceania (no máximo, o dobro) (16).

1.1.2. Prevalência no Brasil

Em uma pesquisa realizada em 2000, com dados de vários centros metropolitanos do Brasil, incluindo nove cidades brasileiras (São Paulo, Rio de Janeiro, Salvador, Porto Alegre, Curitiba, Santos, Recife, Belo Horizonte e Ribeirão Preto) 46,2% dos participantes relataram algum grau de DE, através de resposta a uma pergunta global baseada na definição de DE da conferência da NIH de 1993 (1). Aplicando-se a taxa para a população brasileira, estima-se que atualmente 25 milhões de homens com 18 anos ou mais apresentem algum nível de DE e 11,3 milhões apresentem-na em nível completo a moderado (17).

Com método semelhante de avaliação, foram conduzidos em Santos e em Salvador estudos sobre DE. O primeiro foi observado que 45,9% dos homens relataram algum grau de DE, e no estudo segundo 39,5%. As freqüências de mínima, moderada e completa observadas nos estudos de Santos e Salvador foram 33,9% e 25,1%; 8,5% e 13,1%; 3,5% e 1,3% respectivamente (18, 19).

Em Porto Alegre, um estudo foi conduzido na Santa Casa de Porto Alegre, onde foi observada prevalência de DE, aplicando-se o índice internacional da função erétil – versão abreviada para 5 itens (IIEF-5), em 55% dos pacientes. Quando agrupados em faixas etárias observou-se a seguinte distribuição: 40-49 anos (36,4%), 50-59 anos (42,5%), 60-69 anos (58,1%), 70-79 anos (79,4%), acima de 80 anos (100%) (20, 21).

2. Fisiologia da Ereção Peniana

A ereção peniana é um evento neuromuscular modulado por fatores psicológicos e estado hormonal. Na estimulação sexual, impulsos nervosos causam liberação de neurotransmissores dos terminais do nervo cavernoso, e de fatores relaxantes das células endoteliais do pênis, resultando no relaxamento da musculatura lisa das artérias e arteríolas que suprem o tecido

erétil, levando ao aumento do fluxo sanguíneo peniano. Ao mesmo tempo o relaxamento da musculatura lisa trabecular aumenta a dilatação dos sinusóides, facilitando o rápido enchimento e expansão do sistema sinusoidal (2). A expansão do corpo cavernoso comprime as vênulas contra túnica albugínea, restringindo o fluxo sanguíneo, resultando em uma rígida ereção (22).

3. Patofisiologia da Disfunção Erétil

As causas de DE podem ser classificadas como psicogênica, orgânica (neurogênica, arterial, hormonal, do músculo liso cavernoso ou droga-induzida), ou ainda uma combinação de causas psicogênicas e orgânicas, sendo esta última a mais comum (2, 23).

Causas psicogênicas comuns de DE incluem ansiedade, desgaste do relacionamento afetivo, e desordens psiquiátricas como depressão e esquizofrenia (2). A depressão tanto pode causar como exacerbar sintomas de DE, bem como a DE pode causar ou exacerbar sintomas depressivos, não sendo possível determinar qual patologia se instalou primeiro (13).

Já Doença de Parkinson, Alzheimer, isquemia, neuropatia diabética, ou trauma cerebral, são exemplos de origem neurogênica de DE, que afetam a função erétil diminuindo a libido ou inibindo a iniciação da ereção. Em homens com lesão da medula espinhal, o grau de DE depende principalmente da natureza, localização e extensão da lesão (2).

Dos fatores orgânicos, os fatores de risco de origem vascular para DE apresentam-se comuns à doença coronariana: fumo, hipertensão, sobrepeso, hiperlipidemia e diabetes mellitus (24). Aterosclerose é provavelmente a causa vascular mais comum de DE, sendo o hábito de fumar cigarros um fator de risco independente para doença aterosclerótica assim como a hipertensão e hipercolesterolemia (25). Além disso, hipertensão pode aumentar a necessidade da utilização de medicações anti-hipertensivas que podem induzir ou piorar a DE (2).

Além da aterosclerose, a Disfunção Venó-oclusiva - falha de oclusão das veias durante a ereção - é outro exemplo de origem vascular de DE, podendo

ser causada pela formação de largos canais venosos que drenam o corpo cavernoso, mudanças degenerativas na túnica albugínea (devido à doença de Peyronie, diabetes mellitus, ou idade avançada), injúria traumática (fratura peniana), alterações estruturais do músculo cavernoso e endotélio, e pequeno relaxamento do músculo liso trabecular (em homens ansiosos com excessivo tônus adrenérgico) (26). Outros fatores como os sintomas do trato urinário inferior (STUI), que incluem urgência miccional, freqüência, noctúria, fluxo lento, são atualmente relacionados com DE (27, 28).

Como causas hormonais de DE há a hiperprolactinemia e o hipogonadismo. A hiperprolactinemia resulta em disfunção reprodutiva e sexual, pois a prolactina inibe a secreção do hormônio liberador das gonadotropinas (GnRH), diminuindo a liberação de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulantes (FSH), diminuindo os níveis de testosterona, resultando em hipogonadismo hipogonadotrópico (29).

As causas de hipogonadismo são diversas e incluem desordens genéticas, tumores na hipófise, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, doenças sistêmicas, anomalias anatômicas congênitas, trauma no cérebro ou cirurgia, toxinas e infecções(5). Neste trabalho focaremos no hipogonadismo relacionado ao envelhecimento – hipogonadismo de início tardio (LOH)- que é o declínio androgênico verificado com o aumento da idade, cujo um dos sintomas é a DE (6).

Além das causas vasculares e hormonais, muitas medicações têm sido relacionadas como causa de disfunção erétil (DE droga-induzida). Vias de neurotransmissores centrais, incluindo serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica, envolvidas na função sexual podem ser afetadas por antidepressivos (30), antipsicóticos e medicações anti-hipertensivas de ação central (31); medicações usadas para diminuir a lipídemia - estatinas (32). Bloqueadores β -adrenérgicos podem causar DE por potencializar a atividade α -adrenérgica no pênis. Diuréticos tiazídicos têm sido associados a DE, mas a causa é desconhecida. Espironolactona pode causar falha erétil bem como ginecomastia e decréscimo da libido (2, 31). Ainda na categoria DE droga-induzida, o álcool em pequenas quantidades melhora a ereção e aumenta a libido por causa de seu efeito vasodilatatório e supressão da ansiedade.

Entretanto grandes quantidades podem causar seditação, decréscimo da libido, e DE transitória (2).

O envelhecimento, que pode ser considerado um fator orgânico, na verdade, é um fator de risco para DE cujo mecanismo patofisiológico é multifatorial (2). Com o envelhecimento aumentam tanto os fatores de riscos neurogênicos quanto os orgânicos para DE, como, por exemplo, as comorbidades citadas acima, bem como o uso de medicações.

4. Testosterona

4.1. Funções

Entre as principais funções androgênicas da testosterona nas células alvo estão: regulação da secreção de gonadotrofinas pelo eixo hipotálamo-hipófise, iniciação e manutenção da espermatogênese, diferenciação dos caracteres secundários masculinos, promoção de amadurecimento sexual na puberdade, controle do impulso sexual e potência nos homens (22). Além disso, os andrógenos são conhecidos por terem efeitos importantes na massa muscular e adiposa, e na formação e reabsorção óssea (5).

4.2. Síntese e Secreção

O precursor esteróide colesterol pode ser obtido pela síntese de novo ou através de endocitose mediada por receptor de LDL – ambas as fontes são importantes para a célula de Leydig (22).

A reação inicial do processo de conversão do colesterol a testosterona inicia-se pela transferência do colesterol para dentro da membrana mitocondrial pela proteína StAR – passo limitante da velocidade de reação. Ocorre a clivagem da cadeia lateral pelo citocromo CYP11A1 para formar pregnenolona. Para a clivagem da segunda cadeia ocorrer, 17-hidroilação e clivagem da ligação 17,20 via CYP17 precisa acontecer antes da redução da 17-cetona pela

17- β -hidroxiesteróide desidrogenase III (17 β -HSD-III). Em contraste oxidação do anel A pela 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase/isomerase II (3 β -HSD-II) pode ser realizada em qualquer etapa do processo. O caminho predominante da formação de testosterona no testículo parece ser o delta 5 (Δ^5), com a oxidação do anel A sendo a última reação da seqüência. Testosterona é o principal produto mas dihidroxitestosterona, androsterona, 5- α -androstane-3 α ,17 β -diol, androstenediona, 17-hidroxiprogesterona, progesterona, e pregnenolona também são formados pelos testículos em pequenas quantidades. A síntese de testosterona é estimulada por LH pelo aumento da oferta de colesterol à membrana mitocondrial via proteína StAR para clivagem por CYP11A1 (22).

4.3. Transporte no Plasma e Subfrações

Em homens em torno de 44% da testosterona circulante está ligada à globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), uma proteína ligante de esteróides, produzida no fígado. Ligada à albumina encontram-se 54%, restando uma pequena fração de 2% livre (5, 9). A ligação entre a SHBG e a testosterona é uma ligação estável; já a ligação com a albumina é uma ligação fraca e facilmente rompida. Portanto, considera-se como testosterona biodisponível (BT) a fração ligada à albumina em adição à testosterona livre (TL), sendo esta a fração bioativa (9).

Em função da forte ligação da SHBG à testosterona, condições que aumentem os níveis de SHBG se tornam importantes, pois diminuem a fração biodisponível, como por exemplo a idade. Condições que diminuam os níveis de SHBG, por sua vez, levam à diminuição nos níveis totais de testosterona, como a obesidade (10).

4.4. Testosterona e a Função Erétil

Muitos dados sobre o papel da testosterona na função erétil provêm de estudos com animais. Modelos de supressão androgênica via castração

realizados com ratos ou coelhos resultaram em profundas alterações estruturais no tecido peniano: atrofia peniana, com apoptose de células do tecido cavernoso e espongiocele; perda de fibras elásticas na túnica albugínea e corpo cavernoso; substituição das fibras elásticas por fibras colágenas, resultando em fibrose; acumulação de adipócitos na região subtunica do corpo cavernoso, que pode impedir fluxo sanguíneo venoso durante estimulação sexual. Isso pode explicar a disfunção veno-oclusiva e DE observada nestes animais, revertidas com administração de testosterona (33, 34). Portanto andrógenos, exercem um efeito direto para manutenção da função erétil através da manutenção da estrutura e integridade funcional peniana.

Atualmente já se conhece o papel crítico da via do óxido nítrico (NO)-guanossina monofostato cíclico (GMPc) para iniciação e manutenção das ereções. No músculo o NO ativa uma guanilil ciclase solúvel, que aumenta a concentração de GMPc. GMPc ativa uma proteína quinase específica, que fosforila certas proteínas e canais iônicos, resultando na abertura de canais de potássio e hiperpolarização da membrana da célula muscular, seqüestro do cálcio intracelular pelo retículo endoplasmático, e bloqueio do influxo de cálcio pela inibição dos canais de cálcio. A consequência é a queda da concentração de cálcio citosólica e relaxamento da musculatura lisa, permitindo o influxo sanguíneo (2).

Em roedores, a expressão da endotelial e neuronal óxido nítrico sintase (NOS), e a capacidade de produção de NO pelas enzimas, é regulada por andrógenos (35). A castração resulta em marcado decréscimo na atividade da NOS e formação de GMPc, como também da resposta erétil a estimulação do nervo pélvico (36). A administração de testosterona normalizou a expressão protéica e atividade da NOS e restaurou a resposta erétil. Portanto, não há dúvida que a via NO-GMPc é dependente de testosterona (35, 36).

Entretanto, GMPc, o sinal chave para relaxamento do músculo liso cavernoso e, por conseguinte, para ereção, é inativado pela enzima fosfodiesterase 5 (PDE5) presente no corpo cavernoso. Após estimulação sexual, inibidores de fosfodiesterase 5 (PDE5I) reduzem a hidrólise de GMPc, e permitem acumulação de GMPc dentro do músculo liso cavernoso, que causa aumento do relaxamento muscular e melhora a qualidade da ereção (37). Em roedores, a castração reduz expressão protéica e atividade da PDE5 e o

tratamento com testosterona diminui esse efeito (38). Além disso, castração medicamentosa ou cirúrgica previne o efeito de PDE5I nas ereções induzidas por eletroestimulação dos nervos cavernosos. Em modelos animais, portanto, níveis normais de andrógenos parecem ser um pré-requisito para o funcionamento dos inibidores de PDE5 (39, 40).

Isidori e colaboradores (41), em uma metanálise, observaram os seguintes efeitos da testosterona na função erétil analisando estudos de reposição androgênica: aumento da frequência, magnitude, duração ou qualidade de ereções noturnas; aumento da libido, exceto quando outros fatores psicológicos estavam presentes; aumento do número de ereções por dia, rigidez peniana, de ereções com sucesso para relação sexual, e aumento da satisfação e orgasmo. A análise observou também que quanto menor os níveis de testosterona total (TT) melhor a resposta na função erétil; esses efeitos não foram muito detectáveis quando a TT basal estava acima de 12 nmol/L (346 ng/dL); entre 7 nmol/L (200 ng/dL) e 12 nmol/L os efeitos ainda foram detectáveis. Apenas dois dos 17 estudos elegidos para análise dosaram SHBG, portanto, variáveis como testosterona livre e biodisponível não foram incluídas nestas avaliações.

5. Hipogonadismo de início tardio (LOH) - Hipogonadismo relacionado ao envelhecimento

Dados demográficos claramente demonstram que o percentual da população idosa tem aumentado. A deficiência androgênica com o envelhecimento tem se tornado, portanto, um tópico de crescente interesse e debate no mundo. Múltiplos nomes já foram usados para descrever esta condição: menopausa masculina, andropausa, viropausa, deficiência androgênica parcial do idoso (Partial Androgen Deficiency of the Aging Male-PADAM) (42), e hipogonadismo de início tardio (LOH) (6). O último termo é o que melhor descreve essa condição e atualmente recomendado internacionalmente (6).

LOH é definido como uma síndrome clínica e bioquímica associada ao envelhecimento e caracterizada por sintomas e por uma deficiência nos níveis de testosterona no plasma (abaixo do valor de referência para adultos jovens)

(6). Estes sintomas incluem: fraqueza muscular, diminuição da massa muscular magra, aumento de gordura visceral, fadiga, depressão, irritabilidade, distúrbios do sono, decréscimo de pêlos, osteoporose, diminuição da libido, enfraquecimento das ereções matinais, e disfunção erétil. Nenhum desses sintomas é específico, mas eles elevam a suspeita da deficiência de testosterona (43). Essa condição resulta em detrimento da qualidade de vida e afeta o funcionamento de múltiplos órgãos. Com a atual disponibilidade de terapias de reposição androgênicas, as questões que são levantadas são quanto poderão se beneficiar os homens hipogonádicos submetidos ao tratamento e quais os riscos associados a tal intervenção (6).

5.1. Diagnóstico

O diagnóstico dessa condição inclui exame clínico, verificação da presença de sintomas, e análise laboratorial.

5.2. Questionários de Rastreamento

Para o rastreamento de sintomas foram desenvolvidos questionários para auxiliar no diagnóstico do LOH, como o Questionário para avaliação da deficiência androgênica no idoso (*Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire- ADAMq*) (7), e o Questionário auto-aplicável para rastreamento do hipogonadismo do estudo de Massachusetts do envelhecimento masculino (*self-administered screening questionnaire developed by Massachusetts Male Aging Study - MMASq*)(8). Além disso foi aplicado o Índice internacional da função erétil (*International index of erectile function*) (3) para rastrear disfunção erétil que pode ser um sintoma de hipogonadismo.

O ADAMq é um questionário baseado nos sintomas, composto por 10 perguntas (Anexo V). Um resultado positivo no ADAMq para LOH é definido como uma resposta afirmativa nas questões 1 ou 7, ou outras 3 questões com respostas afirmativas.

O MMASq é composto por oito questões baseadas nos fatores de risco para o hipogonadismo (Anexo IV). Às respostas são atribuídos diferentes escores de acordo com as perguntas (Anexo IV). O ponto de corte do questionário é igual a 5. Homens com escores menores ou iguais a 4 provavelmente não apresentam hipogonadismo. Homens com escores de 5 a 9, aproximadamente 25% apresentam níveis de testosterona diminuídos. Homens com escores iguais ou acima de 10 apresentam 50% de chance de ter hipogonadismo.

5.3. Diagnóstico Laboratorial

Para diagnóstico laboratorial a atual recomendação é a dosagem de TT de amostra coletada preferencialmente entre 07h e 11h da manhã. Não há um consenso geral dos limites inferiores do normal. Há, de qualquer maneira, um consenso geral de que níveis de TT acima de 350 ng/dL (12 nmol/L) não requerem substituição hormonal. Similarmente, baseado em dados de homens jovens, há um consenso de que pacientes com níveis de TT abaixo de 230 ng/dL (8 nmol/L) poderão se beneficiar da reposição de testosterona. Se o nível de TT estiver entre 230 e 350 ng/dL, a repetição da dosagem de TT com dosagem concomitante de SHBG para cálculo da testosterona livre calculada (TLc) ou a dosagem de TL por equilíbrio de diálise pode ser útil (6).

A medida de TL ou BT deve ser considerada quando a concentração de TT não diagnostica hipogonadismo, particularmente em homens obesos. Não há limites inferiores do normal bem estabelecidos. De qualquer maneira, um nível de TL abaixo de 65 pg/mL (225pmol/L) pode fornecer evidência para tratamento com testosterona (6).

Quanto à dosagem de testosterona livre, a metodologia considerada padrão ouro para sua determinação é a técnica de equilíbrio de diálise, mas por ser muito trabalhosa só é realizada em centros de referência. Não se recomenda a dosagem de testosterona livre por radioimunoensaio, pois os níveis são subestimados (5). A TLc correlaciona bem com a TL por equilíbrio de diálise (6).

Com relação à BT, essa pode ser dosada ou calculada. A dosagem é feita por radioimunoensaio com base na precipitação seletiva da testosterona ligada à SHBG com solução de sulfato de amônio a 50% (44). Entretanto é uma técnica cara, difícil, incompatível com a rotina laboratorial, realizada apenas em alguns laboratórios de referência. Outra opção é a testosterona biodisponível calculada (BTc), obtida através de um modelo matemático que inclui os níveis de TT, SHBG e albumina e constantes de associação da testosterona a estas proteínas de ligação, como o proposto por Vermeulen e colaboradores (4). Alguns autores defendem que a medida da BT seria um parâmetro mais fidedigno para avaliar o hipogonadismo (4, 11, 12)

No site www.issam.ch/freetesto.htm está disponível uma calculadora para as frações da testosterona (Tlc e BTc), sendo apenas necessário entrar com os dados de TT, SHBG e albumina (45).

Dosagens de LH vão auxiliar na diferenciação entre hipogonadismo primário ou secundário, e determinação de prolactinemia é indicada quando a TT é inferior a 150 ng/dL (5,2 nmol/L) ou quando se suspeita de hipogonadismo secundário(6).

6. Síndrome Metabólica

Uma acumulação preferencial de gordura intra-abdominal associada à hipertensão, dislipidemia (elevados níveis de colesterol, triglicerídeos, LDL, e baixos níveis de HDL), tolerância à glicose prejudicada com hiperinsulinemia, são as principais características observadas num quadro conhecido como Síndrome Metabólica (MetS) (46, 47). Baseados nestes componentes existem diferentes critérios de diagnóstico para MetS (tabela1). Além destes, outros componentes podem estar presentes tais como microalbuminúria, hiperuricemia, um estado pró-coagulante ou pró-inflamatório (48).

Tabela 1. Critérios de diagnóstico para Síndrome Metabólica

	WHO ^a	ATPIII ^b	IDF ^c
Adiposidade Central	Relação cintura/quadril	Cintura:	Cintura:
Homens	>0,90	>102cm	>94 cm
Mulheres	>0,85 Ou IMC >30Kg/m ²	>88 cm	>80cm
HDL			
Homens	<35 mg/dL	<40 mg/dL	<40 mg/dL
Mulheres	<39 mg/dL	<50 mg/dL	<50 mg/dL
Triglicerídeos	>150 mg/dL	≥150 mg/dL	>150 mg/dL
Glicose em jejum	≥110 mg/dL ou DM2	≥110 mg/dL ou DM2	≥110 mg/dL ou DM2
Pressão Sangüínea	sistólica: ≥140 mmHg e/ou diastólica: ≥90 mmHg ou hipertenso	sistólica: ≥135 mmHg e/ou diastólica: ≥ 85mmHg ou hipertenso	>130/>85mmHg ou hipertenso

^a Grupo Europeu para estudo de resistência à insulina (2006). Três dos 5 componentes são requeridos(49).

^b Painel para detecção, avaliação e tratamento de colesterol sangüíneo alto em adultos (2001)(50). Adiposidade central é requerida; quaisquer outros critérios dois são requeridos.

^c Federação Internacional de Diabetes (2006)(51).

A atenção que a MetS tem recebido nos últimos anos é crescente. Isso se deve à associação deste quadro a diversas patologias e devido ao aumento da obesidade no mundo, que tem atingido níveis de epidemia. Nos Estados Unidos, entre 2003 e 2004, 17,1% das crianças e adolescentes (2 a 19 anos), apresentavam sobrepeso; dos adultos maiores de 20 anos 32,2% estavam obesos; considerando-se com sobrepeso ou obesos, esta prevalência subia para 66% (52). Segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência de obesidade central observada em diversas coortes conduzidas na Europa, foi de 32% em homens com idade inferior a 40 anos, 57% em 40 a 55 anos, e 88% em indivíduos com mais de 55 anos. Nestas mesmas faixas etárias a frequência de MetS foi 14%, 23% e 41%, respectivamente (49). Em um estudo publicado recentemente, realizado na região de Novo Hamburgo (Brasil - Rio Grande do Sul), verificou-se que 64% das mulheres e 44% dos

homens tinham MetS, sendo que 84%, dos 362 indivíduos avaliados, apresentavam hipertensão (53).

A síndrome metabólica por si só não é uma doença, mas um caminho para o adoecimento (47). Um estudo clínico prospectivo de 11 coortes na Europa, analisando 6156 homens em um tempo médio de 8,6 anos, concluiu que indivíduos não diabéticos com MetS tiveram risco aumentado de morte de todas causas, incluindo de doença cardiovascular (54).

Cada doença cujo risco é aumentado pelo excesso de peso pode ser classificada em uma de duas categorias patofisiológicas. A primeira categoria inclui as cujo risco resulta de mudanças metabólicas associadas com os produtos secretados pelo excesso de gordura. Nesta encontram-se *diabete mellitus*, cálculo biliar, hipertensão, doença cardiovascular, e algumas formas de câncer associadas ao excesso de peso. A segunda são doenças decorrentes do aumento da massa de gordura em si, como osteoartrite, apnéia do sono, o estigma da obesidade, e a resposta comportamental resultante (55).

7. Síndrome Metabólica, LOH e Disfunção Erétil

Obesidade tem sido reconhecida como um fator de predisposição a uma grande variedade de doenças: hipertensão arterial, glomerulopatia com proteinúria, diabetes mellitus, osteoartrite, câncer, aterosclerose; conseqüentemente, esta condição está relacionada a uma diminuição da expectativa de vida (56). A obesidade central (ou abdominal) pode ser verificada por diversas características incluindo índice de massa corpórea (IMC), perímetro da cintura e relação cintura quadril (RCQ), é considerada um marcador da MetS. Essa adiposidade, em especial, têm sido apontada como o maior fator de risco para doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e doenças vasculares periféricas (36), e os mecanismos pelos quais a obesidade aumenta o risco de doenças vasculares têm sido objetos de intensa investigação (55-57).

Na última década, o tecido visceral adiposo foi reconhecido como um dinâmico órgão endócrino. Como disfunção endotelial é um dos estágios prematuros de aterosclerose, é razoável considerar que adiposidade e as

substâncias secretadas pelo tecido adiposo possam influenciar direta ou indiretamente a função das células endoteliais (56). Esse tecido secreta uma vasta gama de moduladores bioquímicos e pró-inflamatórios que podem contribuir para inflamação vascular tanto sistêmica quanto periférica (36). Entre esses produtos secretados (adipoquinas) estão o inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), leptina, interleucina-6 (IL-6) e angiotensina II (57). Paradoxalmente, ao mesmo tempo, a obesidade visceral também se relaciona à diminuição dos níveis de adiponectina, um hormônio protéico secretado pelos adipócitos (58). Essa proteína pode reduzir o risco de disfunção endotelial e aterosclerose por seus efeitos como estímulo da produção de óxido nítrico, produzindo vasodilatação (59); proliferação de células do músculo liso vascular (56); diminuição da expressão vascular de moléculas de adesão em resposta a um estímulo inflamatório (60); estabilização de placas ateroscleróticas (61).

O desbalanço entre citocinas inflamatórias e adipoquinas resulta no aumento do fator nuclear K-beta (NFK- β). Esse aumento resulta em decréscimo da óxido nítrico sintase (NOS) e da atividade do NO, aumento da expressão de moléculas de adesão, e aumento de proteína quimioatrativa de monócito (MCP-1) e fator estimulante de colônia de macrófago (M-CSF), causando injúria e disfunção endotelial (56). Isso leva a um estado patofisiológico que envolve redução da hemodinâmica aos tecidos periféricos. Como qualquer fator que contribua para disfunção endotelial certamente contribui para DE, dessa forma, as citocinas inflamatórias produzidas pela gordura visceral, que desempenham um importante efeito danoso ao endotélio, podem, conseqüentemente, levar a DE (57).

A gordura visceral além de contribuir para DE através do dano endotelial, está relacionada a níveis androgênicos diminuídos (10, 62-65). Uma das hipóteses que tenta explicar a relação entre obesidade e hipogonadismo seria que a obesidade visceral poderia romper com o equilíbrio endócrino reduzindo os níveis de hormônio luteinizante (LH) e testosterona, levando a hipogonadismo (57, 66). A aumentada atividade da aromatase da gordura visceral e periférica contribuiria diminuindo os níveis de testosterona e aumentando os níveis de estradiol. Assim homens com obesidade visceral entrariam num círculo vicioso onde a deficiência de testosterona leva a

reduzida lipólise, diminuição da taxa metabólica, contribuindo para deposição de mais gordura visceral, redução dos níveis de LH e testosterona com progressivo hipogonadismo e aumento de obesidade (57, 66). Entretanto, Isidori e colaboradores não observaram níveis aumentados de estradiol em homens obesos comparados a controles. A resposta androgênica prejudicada ao estímulo de LH foi relacionada a um defeito da enzima conversora de 17-OH-progesterona a testosterona relacionada a um aumento da leptina, produto de secreção do tecido adiposo. Um outro contribuinte para diminuição dos níveis de andrógenos seria a diminuição dos níveis de SHBG, mas com menor importância, explicando apenas 3% numa análise de regressão múltipla da correlação entre leptina e testosterona. O estudo em questão não avaliou os pulsos de LH, mas não exclui que possa haver uma alteração na secreção de LH (67). Além disso, outros fatores relacionados à MetS podem estar relacionados à diminuição dos níveis de testosterona: a hiperinsulinemia está associada a baixos níveis de testosterona, cujo mecanismo pode estar relacionado a alterações da função da célula de Leydig (68); o TNF- α - produto de secreção do tecido adiposo – quando administrado nos testículos de ratos inibiu a síntese de testosterona basal ou estimulada por HCG e a expressão da proteína StAR (69). Assim os componentes da MetS contribuem para a deficiência androgênica e essa última contribui para os componentes de MetS, e ambas estão relacionadas à DE.

Outro fato que corrobora com essa idéia da interrelação entre LOH, DE e MetS são os resultados de estudos que têm mostrado que a terapia de reposição androgênica além de melhorar a DE, causa uma melhora dos componentes da síndrome metabólica – como, por exemplo, diminuição da resistência à insulina, da hemoglobina A1c, da gordura corporal, da lipidemia (70-75). Entretanto, as maiores preocupações a respeito da terapia de reposição de testosterona são potenciais efeitos adversos na próstata e fatores de risco para doença cardiovascular (76).

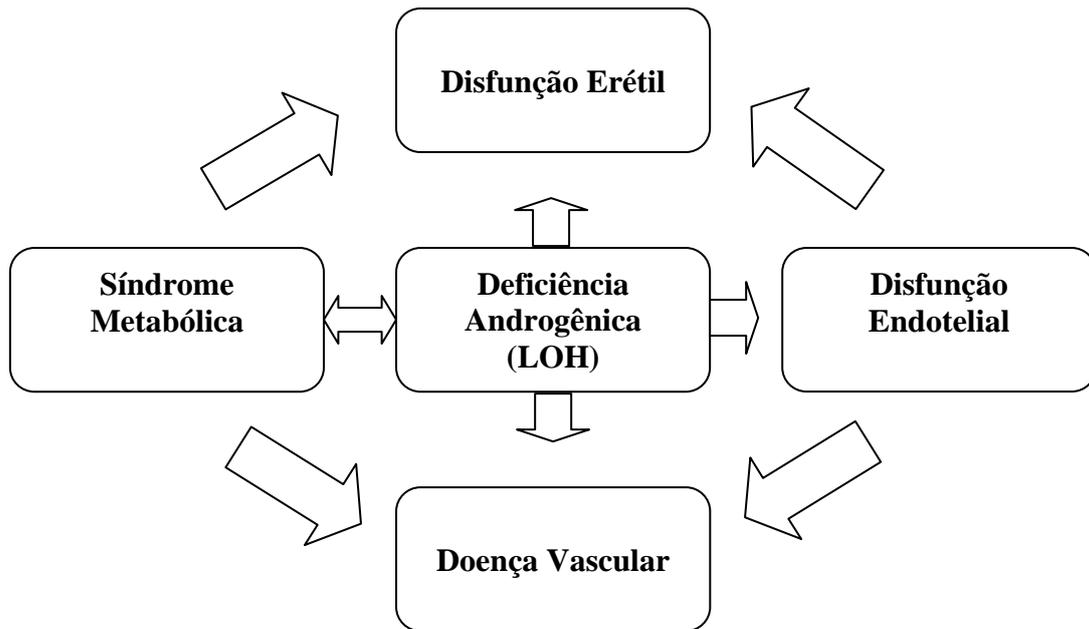


Figura 1: Relação entre hipogonadismo de início tardio (LOH), disfunção erétil (DE) e síndrome metabólica (MetS).

VI. Objetivos

1. Objetivos Gerais

Avaliar a prevalência de disfunção erétil em homens com mais de 40 anos participantes de um rastreamento para câncer de próstata.

Avaliar sintomas de LOH através dos questionários de rastreamento em homens com mais de 40 anos participantes de um rastreamento para câncer de próstata.

2. Objetivos Específicos

- Avaliar os níveis de TT, TLc e BTc segundo as diferentes faixas etárias.
- Avaliar a relação entre declínio androgênico e obesidade central avaliada através de índices como índice de massa corpórea, relação cintura quadril e perímetro da cintura.
- Avaliar o desempenho de questionários de rastreamento de LOH (ADAMq e MMASq), através de critérios como sensibilidade e especificidade.
- Comparar os níveis das frações da testosterona (TT, FTc e BTc) entre os pacientes classificados como com presença de sintomas de LOH com os sem sintomas de LOH segundo os questionários de rastreamento de LOH.
- Comparar os níveis das frações da testosterona (TT, FTc e BTc) entre os pacientes classificados como portadores de DE com os não-portadores de DE.

- Comparar indicadores de obesidade como RCQ, IMC, e perímetro da cintura, entre os portadores de DE com os não-portadores de DE e a relação entre esses indicadores e o escore do questionário.
- Comparar indicadores de obesidade como RCQ, IMC, e perímetro da cintura entre os pacientes classificados com presença de sintomas de LOH com os sem sintomas de LOH segundo os questionários de rastreamento de LOH, e a relação entre esses indicadores e os escores dos questionários.
- Avaliar a associação entre os escores do MMASq e os escores do IIEF.

VII. Referências

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993 Jul 7;270(1):83-90.
2. Wood AJJ. Erectile Dysfunction. *The New England Journal of Medicine*. 2000;15.
3. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997 Jun;49(6):822-30.
4. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3666-72.
5. Darby E, Anawalt BD. Male hypogonadism : an update on diagnosis and treatment. *Treat Endocrinol*. 2005;4(5):293-309.
6. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008 Nov;159(5):507-14.
7. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCreedy D, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism*. 2000 Sep;49(9):1239-42.
8. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Dec;53(6):703-11.
9. Lepage R. Measurement of testosterone and its sub-fractions in Canada. *Clin Biochem*. 2006 Feb;39(2):97-108.
10. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 May;81(5):1821-6.
11. de Ronde W, van der Schouw YT, Pols HA, Gooren LJ, Muller M, Grobbee DE, et al. Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms. *Clin Chem*. 2006 Sep;52(9):1777-84.
12. Clapauch R, Carmo AM, Marinheiro L, Buksman S, Pessoa I. Laboratory diagnosis of late-onset male hypogonadism andropause. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Dec;52(9):1430-8.
13. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med*. 1998 Jul-Aug;60(4):458-65.
14. Selvin E, Burnett AL, Platz EA. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med*. 2007 Feb;120(2):151-7.
15. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol*. 1994 Jan;151(1):54-61.
16. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int*. 1999 Jul;84(1):50-6.

17. Moreira ED, Jr., Abdo CH, Torres EB, Lobo CF, Fittipaldi JA. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology*. 2001 Oct;58(4):583-8.
18. Moreira ED, Jr., Bestane WJ, Bartolo EB, Fittipaldi JA. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in Santos, southeastern Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2002 Mar 7;120(2):49-54.
19. Moreira ED, Jr., Lisboa Lobo CF, Villa M, Nicolosi A, Glasser DB. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Salvador, northeastern Brazil: a population-based study. *Int J Impot Res*. 2002 Aug;14 Suppl 2:S3-9.
20. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR, Souto CA. The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. *J Urol*. 2002 Apr;167(4):1745-8.
21. Rhoden EL, Teloken C, Mafessoni R, Souto CA. Is there any relation between serum levels of total testosterone and the severity of erectile dysfunction? *Int J Impot Res*. 2002 Jun;14(3):167-71.
22. Larsen R, Kronenberg, H. M. , Melmed, S., Polonsky, K. Williams Textbook of Endocrinology. 10 ed. Philadelphia: Saunders; 2003.
23. Andersson KE. Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev*. 2001 Sep;53(3):417-50.
24. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med*. 2000 Apr;30(4):328-38.
25. McVary KT, Carrier S, Wessells H. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1624-32.
26. Rajfer J, Rosciszewski A, Mehringer M. Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. *J Urol*. 1988 Jul;140(1):69-71.
27. Reggio E, de Bessa J, Jr., Junqueira RG, Timm O, Jr., Sette MJ, Sansana V, et al. Correlation between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in men presenting for prostate cancer screening. *Int J Impot Res*. 2007 Sep-Oct;19(5):492-5.
28. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Mert C, Aslan Y. Is there a relationship among age, international index of erectile function, international prostate symptom score, and aging males' symptoms score? *Int Urol Nephrol*. 2007;39(1):215-22.
29. Henry JB. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Twenty-first ed. McPherson RA, Pincus MR, editors. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
30. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Apr;29(2):157-64.
31. McVary KT. Clinical practice. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2007 Dec 13;357(24):2472-81.
32. Reffelmann T, Kloner RA. Sexual function in hypertensive patients receiving treatment. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(4):447-55.
33. Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, Traish AM, Yassin A, Kalinchenko SY, et al. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract*. 2006 Sep;60(9):1087-92.
34. Shen ZJ, Zhou XL, Lu YL, Chen ZD. Effect of androgen deprivation on penile ultrastructure. *Asian J Androl*. 2003 Mar;5(1):33-6.
35. Park KH, Kim SW, Kim KD, Paick JS. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int*. 1999 Feb;83(3):327-33.

36. Traish A, Kim N. The physiological role of androgens in penile erection: regulation of corpus cavernosum structure and function. *J Sex Med.* 2005 Nov;2(6):759-70.
37. Buvat J, Bou Jaoude G. Significance of hypogonadism in erectile dysfunction. *World J Urol.* 2006 Dec;24(6):657-67.
38. Morelli A, Filippi S, Mancina R, Luconi M, Vignozzi L, Marini M, et al. Androgens regulate phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. *Endocrinology.* 2004 May;145(5):2253-63.
39. Zhang XH, Morelli A, Luconi M, Vignozzi L, Filippi S, Marini M, et al. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. *Eur Urol.* 2005 Mar;47(3):409-16; discussion 16.
40. Armagan A, Kim NN, Goldstein I, Traish AM. Dose-response relationship between testosterone and erectile function: evidence for the existence of a critical threshold. *J Androl.* 2006 Jul-Aug;27(4):517-26.
41. Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, Greco EA, Bonifacio V, Aversa A, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Oct;63(4):381-94.
42. Basar MM, Aydin G, Mert HC, Keles I, Caglayan O, Orkun S, et al. Relationship between serum sex steroids and Aging Male Symptoms score and International Index of Erectile Function. *Urology.* 2005 Sep;66(3):597-601.
43. Huhtaniemi I, Makinen JI, Perheentupa A, Raitakari OT. Late-onset hypogonadism in men. Experience from the Turku Male Ageing Study (TuMAS). *Hormones (Athens).* 2008 Jan-Mar;7(1):36-45.
44. Gheorghiu I, Moshyk A, Lepage R, Ahnadi CE, Grant AM. When is bioavailable testosterone a redundant test in the diagnosis of hypogonadism in men? *Clin Biochem.* 2005 Sep;38(9):813-8.
45. Free & Bioavailable Testosterone calculator Belgium: Hormonology department, University Hospital of Ghent; [cited 20/12/2009]; Available from: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.
46. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004 Jan 27;109(3):433-8.
47. Yassin AA, Saad F, Gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Andrologia.* 2008 Aug;40(4):259-64.
48. Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine.* 2006 Feb;29(1):109-17.
49. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002 Nov;28(5):364-76.
50. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2486-97.
51. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Belgium; 2006 [updated 2006; cited 2009 06/17/09]; Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf.

52. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1549-55.
53. Dalacorte RR, Reichert CL, Vieira JL. Metabolic syndrome and physical activity in southern Brazilian community-dwelling elders: a population-based, cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2009;9:25.
54. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004 May 24;164(10):1066-76.
55. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2583-9.
56. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep*. 2006;58 Suppl:81-8.
57. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS J*. 2009 Oct;276(20):5755-67.
58. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Apr 2;257(1):79-83.
59. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003 Nov 7;278(45):45021-6.
60. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999 Dec 21-28;100(25):2473-6.
61. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*. 2004 May 4;109(17):2046-9.
62. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):911-7.
63. Jones TH. Testosterone Associations with Erectile Dysfunction, Diabetes, and the Metabolic Syndrome. *European Urology Supplements*. 2007(6):10.
64. Mohr BA, Bhasin S, Link CL, O'Donnell AB, McKinlay JB. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol*. 2006 Sep;155(3):443-52.
65. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Sep;63(3):239-50.
66. Traish AM, Guay A, Feeley R, Saad F. The dark side of testosterone deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl*. 2009 Jan-Feb;30(1):10-22.
67. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3673-80.
68. 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 May;90(5):2636-41.
69. Morales V, Santana P, Diaz R, Tabraue C, Gallardo G, Lopez Blanco F, et al. Intratesticular delivery of tumor necrosis factor-alpha and ceramide directly abrogates

steroidogenic acute regulatory protein expression and Leydig cell steroidogenesis in adult rats. *Endocrinology*. 2003 Nov;144(11):4763-72.

70. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):899-906.

71. Page ST, Amory JK, Bowman FD, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, et al. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1502-10.

72. Boyanov MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male*. 2003 Mar;6(1):1-7.

73. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. Effects of testosterone gel followed by parenteral testosterone undecanoate on sexual dysfunction and on features of the metabolic syndrome. *Andrologia*. 2008 Feb;40(1):44-8.

74. Steidle C, Schwartz S, Jacoby K, Sebree T, Smith T, Bachand R. AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2673-81.

75. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 May;89(5):2085-98.

76. Francis RM. Androgen replacement in aging men. *Calcif Tissue Int*. 2001 Oct;69(4):235-8.

VIII. ARTIGO

**Assessment of androgenic deficiencies, erectile dysfunction
and central obesity in men aged 40 or over**

(A ser submetido)

Assessment of androgenic deficiencies, erectile dysfunction and central obesity in men aged 40 or over

Luciane Buzin¹, Walter Koff^{2*}

¹ Aluna do Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas

² Professor titular de Urologia da UFRGS

* Corresponding author: Serviço de Urologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos nº 2.350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil

Tel: +55 51 33598286; fax: +55 51 33598286

e-mail address: wkoff@hcpa.ufrgs.br

Abstract

Objective: Assess androgenic levels, central adiposity rates, the prevalence of erectile dysfunction and the performance of late-onset hypogonadism screening questionnaires in patients aged 40 or over participating of a prostate cancer screen program.

Materials and methods: This was a transversal study conducted during a prostate cancer screen program. 465 males were invited to fill in a questionnaire to assess the erectile function (International Index of Erectile Function - IIEF), and two questionnaires to trace late-onset hypogonadism: the questionnaire to assess androgenic deficiency in male aging (ADAMq) and the self-applicable questionnaire of the Massachusetts study on male aging (MMASq). Measurements of testosterone total, sex hormone binding globulin and albumin were performed to calculate testosterone fractions. Measurements of body mass index (BMI), waste to hip ratio (WHR) and waist circumference were done to evaluate central obesity.

Results: With aging a decrease of androgenic levels of the sample was observed. No important correlations of androgenic levels with central adiposity indicators were detected. The prevalence of erectile dysfunction found in this sample was 55.7%. Differences were found for total testosterone, calculated bioavailable testosterone, BMI, WHR and waist circumference in patients with abnormal scores according to MMASq. The sensibility found for the MMASq was 66.5% and the specificity, 46.2%. ADAMq presented a much reduced specificity of 32.3 %. The bioavailable testosterone was the only fraction that presented significant differences for all the groups classified by the three questionnaires. Patients classified as having ED

according to the IIEF presented greater scores in the MMAS (higher risk of late-onset hypogonadism).

Conclusions: The prevalence of erectile dysfunction found in this sample was similar to previous studies. Bioavailable testosterone was the most sensible parameter to androgen decline with aging, and present significant differences between groups of the three questionnaires. Important associations between central obesity and androgen decline were not found. In this study, the ADAM questionnaire didn't have good performance. An association between the IIEF and MMASq scores was found.

Introduction

Erectile dysfunction (ED) is defined as the inability to achieve and maintain an erection sufficient to permit a satisfactory sexual intercourse.¹ DE can be classified as psychogenic, organic (neurogenic, arterial, cavernosal, drug-induced or hormonal), or mixed psychogenic and organic. The last form is the most common.^{2,3}

ED is commonly associated with aging.⁴ With aging there is a decline in the levels of testosterone, leading to symptomatic hypogonadism related to aging, from which ED is often a consequence.⁵ Late-Onset Hypogonadism (LOH) is the current recommended denomination for this condition.⁶ LOH is a clinical and biochemical syndrome associated with advancing age and characterized by symptoms and deficiency in serum testosterone levels, below the young healthy adult male reference range.⁶ The main manifestations of LOH are: low libido, erectile dysfunction, increased of body fat, reduction of strength and muscular mass, decreased bone mineral density and osteoporosis, decreased vitality and depressed mood. Besides this, hypogonadal individuals usually present several components of the metabolic syndrome.⁶ With increasing life expectancy and as a result an increase in the elderly population, LOH has become a subject of greater and greater interest. The purpose of this study was assess androgenic levels, central obesity, erectile function and the performance hypogonadism screening questionnaires - like self-administered screening questionnaire developed by the Massachusetts Male Aging Study (MMASq)⁷ and questionnaire for androgen deficiency in aging males (ADAMq)⁸ – and analyze the relationship among these factors in a sample of individuals participants of a prostate cancer screening, over 40 years of age, from the population of Porto Alegre.

Patients and Methods

The study was submitted to and approved by the ethics committee on research from one general hospital. All of the patients participating in the study gave written informed consent.

The population consisted of 465 males aged 40 or over, participating of a program of prostate cancer screening. The sample size was calculated at Statistical Package for Sciences for the Social Sciences (SPSS) program for a power of 80% at a significance level of $p=0,05$.

Individuals with important anatomic penile defects, uncontrolled serious disease, important psychological disorders, with penile prosthesis, with regular use of phosphodiesterase 5 (PDE5I) inhibitors, known drug use and alcohol abuse were excluded from the study, as well as patients with recent surgery and clinical history of prostate cancer.

Initially, patients filled out self-administered questionnaires to assess the erectile function (IIEF)⁹ - was applied just the erectile function domain - and LOH, MMASq and ADAMq. The cut-off of the questionnaires IIEF and MMASq were 26 ($26 \leq$ no ED) and 5 ($5 \leq$ positive MMASq), respectively. The results of ADAMq were qualitative, what means a positive or negative questionnaire.

After, they were referred for clinical examination. Then measurements of weight (Kg), height (cm), waist and hip perimeter (measured in full cm with a tape-measure) were carried out by the doctors, and clinical complaints were taken down, whenever present.

Soon afterwards, blood samples were collected for the total testosterone (TT) dosages, sexual hormone-binding globulin (SHBG), and albumin, carried out in the Laboratory of Clinical Pathology of HCPA. The material was centrifuged and the serum separated for analysis. The TT was dosed through radioimmunoassay (kit: DSL-4000 Active); the SHBG was determined by electrochemiluminescent immunoassay in the Modular equipment E170 (Roche), and the albumin determined by colorimetric assay, (utilizing green of bromocresol), in Modular P equipment (Roche).

The calculated free testosterone (FTc) and calculated bioavailable testosterone (BTc) were obtained through mathematical models proposed by Vermeulen and collaborators¹⁰, based on TT concentrations, SHBG and albumin (available in www.issam.ch/freetesto.htm).¹¹ The body mass index (BMI) was calculated by the BMI formula = weight/height², and the waist to hip ratio (WHR)= waist circumference divided by hip circumference.

We used cut-offs for TT levels (346ng/dL=12nmol/L) and FTc (65 pg/mL = 225pmol/L) according to recent recommendations of several international associations of urology and endocrinology.⁶ There is no general consensus yet regarding the limits of BTc; so the cut-off point adopted was based on the literature: 150ng/dL (5,3 nmol/L).¹² This cut-offs were adopted to classify the patients into hypogonadal or not, and then calculate the sensibility of questionnaires.

The statistical analysis was conducted with the Statistical Package for Sciences for the Social Sciences (SPSS) program, version 14, for Windows. The Kolmogorov-Smirnov test was carried out to attest normality. Only the IIEF scores did not present normal distribution, being the Spearman coefficient of correlation used in the analyses of correlations with this questionnaire. The other correlations were

assessed by the correlation coefficient of Pearson. The comparison of androgenic parameters according to age brackets was carried out through the One-Way ANOVA test, Post-Hoc Tukey test. Analyses associations for qualitative variables were performed by means of the Chi-Square test. To compare the means of age, hormone levels, BMI, WHR and waist was carried out through Student's t test, except for the IIEF, for which it was made Wilcoxon Mann-Whitney test. A $p \leq 0,05$ value was considered significant for the analyses.

Results

The main complaints reported by patients participating in the study were classified in mictional/urinary, 19.6% (n=91); sexual, 16.1% (n=75); mictional/urinary and sexual, 6.7% (n=31); others complaints, 4.7% (n=22); and no claim, 52.9% (n=246). According to the patients' report 22.8% (106/465) presented a sexual complaints.

The table 1 show the means of the sample's parameters.

The sample was stratified into 4 age groups: 40-49 years old, 23.7% (109/459 patients); 50-59 years old, 34.6% (159/459); 60-69 years old, 32.7% (150/459); ≥ 70 years old, 8.9% (41/459).

Table 2 compares androgenic parameters based on these groups. We observed a significant androgenic decline of TT, FTc, BTc with the increase of the age. There was one significant difference of SHBG levels in the age group of 60-69 years.

According to MMASq, the distribution of scores in these sample was: 43.4% (194/447) of scores were ≤ 4 ; 51.7% (231/447) were of 5 up to 9; 4.9% (22/447) were ≥ 10 . Table 3 shows an association of MMASq scores with the age groups.

According to ADAMq, 70.8% of the sample (325/459 patients) presented a positive questionnaire, while only 29.2% (134/459) presented a negative. Table 4 shows a comparison between the androgen levels among patients with positive ADAMq and patients with negative ADAMq.

The assessment of the erectile function in the sample according to IIEF is presented in table 5. In table 6 the prevalence of ED, according to the IIEF, is compared in the age group.

The comparison of means \pm SD of age, hormonal levels and BMI, WHR, and waist circumference of patients with normal scores (scores ≤ 4) with patients with abnormal scores (scores ≥ 5) in the MMASq is presented in table 7.

The comparison of means \pm standard deviation (SD) of age, hormonal levels and BMI, WHR, and waist circumference of patients with ED with patients without ED, according to IIEF, is shown in table 8.

All the correlations tested are shown in table 9 e 10.

Considering score = 5 as cut-off for MMASq, we observed a 66.5% sensibility and a 46.2% specificity for a level of TT < 346 ng/dL. For a FTc (<65ng/dL) and BTc (<150ng/dL) the sensibility was 59.3% and 60%, respectively, and a 42.7% specificity for both.

Calculating ADAMq sensibility for TT < 346 ng/dL we observed 76.5% of sensibility and 32.3% of specificity. Utilizing the other fractions, for the level of FTc < 65 ng/dL we verified 73.6% of sensibility and 31.9% of specificity, and for BTc < 150ng/dL, 74.7% and 31.4%, respectively.

Table 1: Baseline characteristics of patients

Parameter	Mean±SD
Age (years)	57.17±8.81
TT (ng/dL)	399.11±120.70
FTc (pg/mL)	67.66±22.29
BTc (ng/dL)	174.89±61.34
SHBG (nmol/L)	43.94±21.57
BMI (Kg/m ²)	27.45±5.19
Waist circumference (cm)	98.07±12.04
WHR	0.97±0.06
MMASq	5.07±2.45
IIEF	21.79±7.85

SD: standard deviation

Table 2: Comparison of androgenic parameters and SHBG according to age groups

	Age (years)	N	Mean	SD	95% confidence interval for mean		Minimum	Maximum
					Lower bound	Upper Bound		
TT (ng/dL)	40 - 49	109	427.33 ^a	113.92	405.70	448.96	211	774
	50 - 59	159	410.22 ^{a,b}	124.17	390.77	429.67	162	820
	60 - 69	150	375.99 ^{b,c}	118.10	356.93	395.04	171	848
	≥70	41	361.41 ^c	119.66	323.65	399.18	193	699
	Total	459	398.74	121.25	387.61	409.86	162	848
FTc (pg/mL)	40 - 49	109	77.66 ^a	23.86	73.13	82.19	29	162
	50 - 59	159	69.68 ^a	20.78	66.42	72.93	14	143
	60 - 69	150	60.63 ^b	20.03	57.40	63.86	23	123
	≥70	41	58.97 ^b	20.89	52.37	65.56	29	107
	Total	459	67.66	20.36	65.61	69.71	14	162
BTc (ng/dL)	40 - 49	109	205.20 ^a	66.02	192.67	217.74	70	413
	50 - 59	159	181.40 ^b	58.11	172.29	190.50	32	375
	60 - 69	150	153.89 ^c	52.06	145.49	162.29	55	320
	≥70	41	146.00 ^c	54.50	128.80	163.20	65	283
	Total	459	174.90	61.53	169.25	180.54	32	413
SHBG (nmol/L)	40 - 49	109	39.54 ^a	23.63	35.05	44.03	8.7	166.6
	50 - 59	159	42.70 ^a	19.97	39.57	45.83	11.4	121.4
	60 - 69	150	47.36 ^b	21.70	43.86	50.86	9.1	176.7
	≥70	41	47.08 ^{a,b}	19.82	40.83	53.34	13.4	96.1
	Total	459	43.86	21.60	41.88	45.85	8.7	176.7

TT: total testosterone; FTc: calculated free testosterone; BTc: calculated bioavailable testosterone; SHBG: sexual hormone binding globulin. SD: standard deviation. One-Way ANOVA followed by Post-Hoc Tukey test (p<0.05). Means indicated by the same letter do not differ significantly among themselves.

Table 3: Association of MMASq scores with the age groups

Age (years)	MMASq score			Total
	≤ 4	5 - 9	≥10	
40 - 49	54 (54.5%)*	45 (45.5%)	0 (0%)*	99 (100%)
50 - 59	92 (60.1%)*	61 (39.9%)*	0 (0%)*	153 (100%)
60 - 69	37 (24.8%)*	95 (63.8%)*	17 (11.4%)*	149 (100%)
≥70	10 (25.0%)*	25 (62.5%)	5 (12.5%)	40 (100%)
Total	193 (43.8%)	226 (51.2%)	22 (5.0%)	441 (100%)

* p<0.001

Table 4: Comparison of androgen levels between patients with positive ADAMq and patients with negative ADAMq

	ADAMq	N	Mean	SD	p
TT	Positive	325	395.58	124.298	ns
	Negative	134	405.88	110.644	
FTc	Positive	325	66.18	21.067	0.03
	Negative	134	71.49	24.871	
BTc	Positive	325	170.03	57.793	0.009
	Negative	134	187.61	68.257	

TT: total testosterone; FTc: calculated free testosterone; BTc: calculated bioavailable testosterone; SD: standard deviation; ns= not significant.

Table 5: Assessment of erectile function according to IIEF

Assessment of erectile function		N	%	%
Without ED		196		44.3
	Mild	73	16.5	
With ED	Mild-moderate	66	14.9	55.7
	Moderate	60	13.6	
	Severe	47	10.6	
Total		442		100.0

Table 6: Comparison of the prevalence of normal scores (IIEF> 26) and altered scores (IIEF <26) of IIEF according to age groups

Age group	Presence de ED		
	No	Yes	Total
	N (%)	N (%)	N (%)
40 - 49	71 (67.6%)*	34 (32.4%)*	105 (100%)
50 - 59	68 (45.9%)*	80 (54.1%)*	148 (100%)
60 - 69	45 (31.0%)*	100 (69.0%)*	145 (100%)
≥70	11 (28.9%)*	27 (71.1%)*	38 (100%)
Total	195 (44.7%)	241(55.3%)	436(100%)

* p<0.001

Table 7: Comparison of age, hormonal levels, BMI, WHR, waist circumference and IIEF scores for patients between patients with normal scores and patients with abnormal scores according to MMASq

parameter	Score MMASq		P
	Normal MMASq≤4	Abnormal MMASq≥5	
	mean±SD (N)	mean±SD (N)	
Age (years)	54.99 ± 7.80 (193)	59.35 ± 9.01 (249)	<0.001*
TT (ng/dL)	418.71 ± 122.23 (194)	379.01 ± 115.25 (253)	<0.001*
FTc (pg/mL)	68.87 ± 22.44 (194)	65.11 ± 20.67 (253)	0.067
BTc (ng/dL)	179.14 ± 62.88 (194)	167.39 ± 56.28 (253)	0.038*
SHBG (nmol/L)	46.06 ± 21.72 (194)	42.79 ± 21.65 (253)	0.114
BMI (Kg/m ²)	25.29 ± 2.86 (192)	28.96 ± 5.97 (252)	<0.001*
WHR	0.96 ± 0.06 (193)	0.99 ± 0.06 (252)	<0.001*
Waist circumference (cm)	92.45 ± 9.73 (194)	102.11 ± 12.00 (252)	<0.001*
IIEF	23.32 ± 6.73 (190)	20.63 ± 8.45 (243)	0.001*

TT: total testosterone; FTc: calculated free testosterone; BTc: calculated bioavailable testosterone; SHBG: sexual hormone binding globulin; WHR: waist to hip ratio; BMI: Body mass index; IIEF: International Index of erectile function. SD: standard deviation

Table 8: Comparison of age, hormonal levels, BMI, WHR, waist circumference and MMASq scores between patients with ED and without ED according to IIEF

parameter	Erectile Dysfunction		p
	No mean ± SD (N)	Yes mean ± SD (N)	
Age (years)	54.05 ± 8.33 (195)	59.64 ± 8.48 (242)	<0.001*
TT (ng/dL)	401.26 ± 113.43 (196)	394.04 ± 124.85 (246)	0.530
FTc (pg/mL)	68.78 ± 22.59 (196)	66.18 ± 21.34 (246)	0.215
BTc (ng/dL)	180.03 ± 63.07 (196)	168.70 ± 57.44 (246)	0.049*
SHBG (nmol/L)	43.45 ± 23.97 (196)	44.33 ± 19.50 (246)	0.672
BMI (Kg/m ²)	27.39 ± 6.56 (195)	27.51 ± 3.85 (244)	0.809
WHR	0.97 ± 0.06 (194)	0.98 ± 0.06 (246)	0.028*
Waist circumference (cm)	96.59 ± 11.84 (195)	99.47 ± 11.96 (246)	0.012*
MMASq	4.43 ± 2.19 (190)	5.55 ± 2.53 (243)	<0.001*

TT: total testosterone; FTc: calculated free testosterone; BTc: calculated bioavailable testosterone; SHBG: sexual hormone binding globulin.; WHR: waist to hip ratio; BMI: Body mass index; MMASq: self-administered screening questionnaire developed by the Massachusetts Male Aging Study; SD: standard deviation.

Table 9: Correlations between age, BMI, waist circumference, WHR and androgen levels

	TT	FTc	BTc	Age	BMI	Waist circumference	WHR
TT	-	0.638*	0.637*	-0.183*	-0.185*	-0.179*	-0.120 [§]
FTc		-	0.98*	-0.303*	0.031 [#]	0.011 [#]	-0.018 [#]
BTc			-	-0.342*	0.013 [#]	-0.016 [#]	-0.029 [#]

BMI: Body mass index; WHR: waist to hip ratio; TT: total testosterone; FTc: calculated free testosterone; BTc: calculated bioavailable testosterone. *p<0.001; [§]p=0.01; [#] = not significant.

Table 10: Correlations between BMI, waist circumference, WHR, androgen levels, MMASq and IIEF scores

	MMASq	BMI	Waist circumference	WHR	TT	FTc	BTc
IIEF	-0.254*	-0.038 [#]	-0.120 [§]	-0.140 [§]	0.067 [#]	0.103 [§]	0.138 [§]
MMASq	-	0.487*	0.43*	0.19*	-0.205*	-0.118 [§]	-0.142 [§]

BMI: Body mass index; WHR: waist to hip ratio; TT: total testosterone; FTc: calculated free testosterone; BTc: calculated bioavailable testosterone; MMASq: scores of self-administered screening questionnaire developed by the Massachusetts Male Aging Study; IIEF: International Index of erectile function. *p<0.001, [§]p<0.05, [#]ns = not significant.

Discussion

Patients participating in this study came to the hospital spontaneously for prostate cancer screening. The invitation to participate in a research about ED and LOH was informed only during the interview when patients were officially invited and signed the written informed consent.

The sample was stratified into four age groups and according to table 2, a decline in androgenic parameters was observed in patients as they were getting older. Results are compatible with the androgenic decline expected to happen with aging.^{6,13,14}

Analyzing the behavior of androgenic levels along the age, testosterone fractions, FTc and BTc presented stronger correlations with age than TT. Although correlations between the two fractions of TT (FTc and BTc) are almost perfect and both present similar correlations with age ($r = -0.303$ and $r = -0.342$), respectively, $p < 0.001$) (table 9), the BTc was the only one to present significant consecutive decreases as the age increased, except for the last age group. Therefore, one may observe that the reduction of BTc levels was more sensitive to the increase in age. This observation is consistent with the findings by Feldman and collaborators, who observed a decrease of 0.8%/year in the TT levels, 1.7%/year for free testosterone and 2%/year for bioavailable testosterone in the beginning of the longitudinal MMAS study.¹⁴ According to Vermeulen¹⁵ TT levels remain relatively stable until 55 years of age and later decrease about 0.85% a year. Many authors defend that the BTc is the most reliable marker of the androgenic decline, in view of the increase of SHBG levels parallel to the fall of TT.¹⁵⁻¹⁷ We observed this increase in SHBG levels with age in our study; however, this was significant only in the third age group (60-69

years). The non significant result of the last age group in relation to the first two may be due to smaller number of individuals in the ≥ 70 year-group.

Studies suggest that besides the age influence in the testosterone level decrease, life habits play an important role in the androgenic decrease, in which obesity assumes an important role. According to Travison, a relative gain in weight is associated with an approximate decrease of 2% in the concentrations of TT and 0.6% in the FTc levels per kilogram by square meter of increase in BMI.¹⁸ This might be due to the fact that with the increase in the visceral fat there would be an activity increase of aromatase, whose activity is expressive in the adipose tissue, leading to a decrease of testosterone due to the conversion to estradiol.⁵ On the other hand, according to Isidori and collaborators¹⁹ the low levels of androgens are due to a defect in the conversor enzyme of 17-OH-progesterone to testosterone related to an increase in leptin, a secretion product of the adipose tissue. Kappor and collaborators showed significant correlations between TT and BTc with BMI and WHR.²⁰ In our study, correlations were assessed between testosterone fractions and obesity parameters (BMI, waist circumference and WHR) (table 9); weak significant correlations of these parameters were observed only with TT (BMI and TT $r = -0.185$ $p < 0.001$, waist circumference and TT $r = -0.179$ $p < 0.001$; WHR and TT $r = -0.120$ $p < 0.01$). The other fractions did not present any significant correlations with these parameters.

According to MMASq, 51.7% of the patients would stand a 25% chance of having hypogonadism (scores of 5 to 9) and 4.9% of the patients would have a 50% chance of having hypogonadism (MMASq score ≥ 10). An association between the age and the distribution of cases with hypogonadism risk was observed (table 3). The increase of cases was not a gradual transition between the age groups, but

altered scores began to prevail from the ages of 60 to 69. In the groups of 40 to 49 and 50 to 59 years old scores up to 4 prevail (minimum risk of hypogonadism), 54.55% and 60.1% of the sample, respectively. From the 60 to 69 year-old age group, the risk of hypogonadism increases (scores higher than 5). From 60 to 69 years, 63.8% of the patients presented scores between 5 and 9, and 11.4% presented scores higher than 10. In patients over 70 years, the percentages observed were similar, although no significant association had been found in all score categories, possibly because of the low number of individuals in this group. Comparing androgenic parameters between patients with normal scores ($MMASq \leq 4$) and patients with altered ones ($MMASq \geq 5$), the TT and BTc showed a significant decrease (table 7). Associations observed between age and MMASq scores (table 3) and the differences between the TT and BTc levels found among groups according to MMASq (table 7), show that this questionnaire has a better performance than the aging male symptoms scale (AMS - Aging Male Symptoms). Basar and collaborators observed a significant difference only in the FT values for the groups with or without LOH symptoms classified according to the AMS.²¹ Another study did not manage to see any relation between age and the scores of the AMS scale.²²

Significant differences were also observed for parameters related to central adiposity (BMI, WHR and waist circumference) when patients with normal MMASq scores were compared to patients with altered ones (table 7). However, even in patients with scores ≤ 4 , the BMI, WHR and waist circumference values already indicate a degree of obesity. According to the World Health Organization (WHO) individuals with BMI between 25.00 and 25.99 are considered pre-obese.²³ On the other hand, a $WHR > 0.90$ is indicative of central obesity according to the WHO.²⁴

According to the International Federation of Diabetes (IDF) the waist circumference over 94 cm indicates this condition²⁵; according to the Adult Treatment Panel III (ATPIII) the circumference must be over 102 cm.²⁶ Based on the IDF or ATPIII criterion, individuals with MMASq scores ≥ 5 show central obesity and not those with scores ≤ 4 . For the BMI, despite the significant difference, individuals of both groups fit into the overweight ranking. The fact that the MMASq does not identify an important clinical difference of these parameters between patients with normal and altered scores may be due to the fact that the baseline mean of these parameters in this sample (table 1) is already indicating overweight and central obesity. The MMASq scores showed a good correlation with waist circumference ($r=0.43$; $p<0.001$), beyond the already expected for the BMI ($r= 0.487$; $p<0.001$), once BMI is taking into account by this questionnaire. The correlation with WHR was weak ($r= 0.19$; $p<0.001$). Results indicating overweight in this sample are in accordance with a study conducted in a similar population, from a region near this study's region, assessing 362 individuals, 116 males of 60 to 79 years of age. Results of the group indicated that 44% of the men presented Metabolic Syndrome (MetS); the waist circumference was ≥ 94 cm in 58% of the men, obesity (BMI ≥ 30) was present in 26% of the men and central obesity was detected in 25% of the men who did not present MetS.²⁷ We point out that in our study it was not possible to classify patients with MetS and patients without MetS, since just measures of corporal adiposity were performed. The mean of IIEF scores for patients with MMASq ≤ 4 was statistically greater than the IIEF mean of patients with MMASq ≥ 5 . Even so, the scores of patients with MMASq ≤ 4 is already smaller than the IIEF questionnaire cut-off (cut-off: 26). This may be the influence of other factors, like the overweight observed

through BMI, WHR and waist perimeter in this population, once we already know that obesity is related with either ED or LOH.^{5,20,28}

The MMASq sensibility and specificity verified in this sample (66.5% and 46.2%, respectively), for a TT level <346ng/dL, was a little lower than the one observed by the group that devised the questionnaire: 75.8% of sensibility and 49.4% of specificity.⁷ We tried to find out if there would be an improvement in the sensibility and specificity of the questionnaire taking into account the other fractions of testosterone (FTc and BTc), but this was not observed.

According to ADAMq, 70.8% of the sample presented a positive questionnaire for hypogonadism. Comparing androgenic parameters between patients with positive ADAMq and negative ADAMq, we observed a significant difference between the means of FTc and BTc values; however, the means for patients with positive ADAMq are above the limits considered in this study, stipulated according to the literature, mainly for the TT. The explanation is in the sensibility and specificity verified in the questionnaire. For the ADAMq for a TT level <346ng/dL, we observed a high sensibility of 76.5% and a low specificity of 32.3%, much lower than the one observed by the group that devised the questionnaire (60% of specificity)⁸; however, our results of sensibility and specificity were similar to other studies.^{29,30} We tried to find out if considering other fractions there would be improvements in the sensibility and specificity of the questionnaire, but this was not observed.

According to the IIEF, 55.7% of the sample presents some degree of ED (table 5), prevalence similar to the one found by a study conducted in a population of the same region.^{31,32} The erectile dysfunction was of a light degree in 16.5% of the cases, light to moderate in 14.9%, moderate in 13.6% and severe in 10.6%. The percentage of patients with ED is much higher than the percentage of patients who

reported complaints of the sexual kind in the clinical examination (22.8%, including sexual complaints and mictional/urinary and sexual ones. In addition, 19.6% reported complaints of mictional/urinary kind. Studies have shown that there is a relation between the lower urinary tract symptoms (LUTS) and ED, which is independent of age, and the LUTS are likely to be a possible predictor of ED.³³⁻³⁵ Our study did not evaluate the LUTS, but this might help to explain the difference between the percentages of ED, according to the IIEF, and the percentage of complaints of the sexual kind during the clinical examination. Another reason may be found in the hypogonadism. Two results corroborate for this: the percentage of patients with some degree of ED was similar to the percentage of patients with MMASq \geq 5, 56.6%, and the mean of MMASq scores for patients without DE is very close to the normal values (up to 4), whereas the MMASq mean of patients with ED is above the cut-off point of the questionnaire (MMASq cut-off f= 5) (table 8); the sample was practically separated into normal scores and altered scores of MMASq by the IIEF questionnaire, which shows an association between ED and LOH. The correlation between the scores of these questionnaires was $r = - 0.254$ ($p < 0.001$).

A gradual increase of ED prevalence was seen with the age (table 6). From 40 to 49 years there is a significant difference with the predominance of cases without ED, 67.6% of the patients in this age group ($p < 0.001$); from 50 to 59 years, there is no significant difference between the number of patients with ED; from 60 to 69 years the number of ED cases begin to prevail (69% of the patients of this age group) ($p < 0.001$), and in patients over 70 years this tendency remains stable, although no significant difference was observed due to the low number of patients in this group. The average difference of age between patients classified with and without ED was approximately 5 years (table 8).

Of the testosterone fractions, the TT and FTc levels did not present a difference between patients with ED and patients without ED (table 8), a significant difference being verified only for the BTc, results in accordance with the literature.^{4,5} Previously other groups also did not manage to demonstrate a relation between the TT and ED.^{31,36} Correlations of WHR, waist circumference, FTc, BTc with IIEF were weak, and the correlations with TT and BMI were not significant (table 10). We also observed a significant difference between the WHR means and the waist circumference between groups with and without ED (table 8), but these differences do not present clinical importance.

Conclusion

LOH is a complex process that follows aging and it is a portal to man's health. There is still no consensus on which is the best androgenic parameter to diagnose this condition. The population of this study was compound by volunteers of a prostate cancer screen program. Maybe these individuals can be more concerned about their health than the general population. This study corroborates the literature data over a straight relationship between aging, the androgenic decline and ED. Our results reinforce the idea that BTc is a better marker of the androgenic decline and ED than the TT. We didn't found an important association between obesity and androgen decline. In this sample, the ADAM questionnaire showed low specificity to detect the androgenic decline. A predominance of altered scores was verified in MMASq in patients with ED according to IIEF, which demonstrates an association between the scores of these questionnaires.

References

1. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA. 270: 83-90, 1993.
2. Wood AJJ: Erectile Dysfunction. The New England Journal of Medicine. 15: 1802-1813, 2000.
3. Andersson KE: Pharmacology of penile erection. Pharmacol Rev. 53: 417-50, 2001.
4. Hwang TI, Lo HC, Tsai TF and Chiou HY: Association among hypogonadism, quality of life and erectile dysfunction in middle-aged and aged male in Taiwan. Int J Impot Res. 19: 69-75, 2007.
5. Kapoor D, Clarke S, Channer KS and Jones TH: Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. Int J Androl. 30: 500-7, 2007.
6. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A *et al.*: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. Eur J Endocrinol. 159: 507-14, 2008.
7. Smith KW, Feldman HA and McKinlay JB: Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. Clin Endocrinol (Oxf). 53: 703-11, 2000.
8. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCready D and Perry HM, 3rd: Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism. 49: 1239-42, 2000.
9. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J and Mishra A: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 49: 822-30, 1997.
10. Vermeulen A, Verdonck L and Kaufman JM: A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab. 84: 3666-72, 1999.
11. Free & Bioavailable Testosterone calculator Belgium, Hormonology department, University Hospital of Ghent.
12. Vermeulen A: Hormonal cut-offs of partial androgen deficiency: a survey of androgen assays. J Endocrinol Invest. 28: 28-31, 2005.
13. Gurbuz N, Mammadov E and Usta MF: Hypogonadism and erectile dysfunction: an overview. Asian J Androl. 10: 36-43, 2008.
14. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ and McKinlay JB: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab. 87: 589-98, 2002.
15. Vermeulen A: Decreased androgen levels and obesity in men. Ann Med. 28: 13-5, 1996.
16. de Ronde W, van der Schouw YT, Pols HA, Gooren LJ, Muller M, Grobbee DE and de Jong FH: Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms. Clin Chem. 52: 1777-84, 2006.
17. Clapauch R, Carmo AM, Marinheiro L, Buksman S and Pessoa I: Laboratory diagnosis of late-onset male hypogonadism andropause. Arq Bras Endocrinol Metabol. 52: 1430-8, 2008.

18. Travison TG, Araujo AB, Kupelian V, O'Donnell AB and McKinlay JB: The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 549-55, 2007.
19. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A and Fabbri A: Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 3673-80, 1999.
20. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS and Jones TH: Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care.* 30: 911-7, 2007.
21. Basar MM, Aydin G, Mert HC, Keles I, Caglayan O, Orkun S and Batislam E: Relationship between serum sex steroids and Aging Male Symptoms score and International Index of Erectile Function. *Urology.* 66: 597-601, 2005.
22. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Mert C and Aslan Y: Is there a relationship among age, international index of erectile function, international prostate symptom score, and aging males' symptoms score? *Int Urol Nephrol.* 39: 215-22, 2007.
23. WHO: Global database on body mass index - BMI classification, in Organization WH, vol. 2009, pp BMI classification.
24. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E *et al.*: Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 28: 364-76, 2002.
25. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, in Federation ID. Belgium, 2006, vol. 2009.
26. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 285: 2486-97, 2001.
27. Dalacorte RR, Reichert CL and Vieira JL: Metabolic syndrome and physical activity in southern Brazilian community-dwelling elders: a population-based, cross-sectional study. *BMC Public Health.* 9: 25, 2009.
28. Kratzik CW, Schatzl G, Lunglmayr G, Rucklinger E and Huber J: The impact of age, body mass index and testosterone on erectile dysfunction. *J Urol.* 174: 240-3, 2005.
29. Tancredi A, Reginster JY, Schleich F, Pire G, Maassen P, Luyckx F and Legros JJ: Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *Eur J Endocrinol.* 151: 355-60, 2004.
30. Martinez-Jabaloyas JM, Queipo-Zaragoza A, Rodriguez-Navarro R, Queipo-Zaragoza JA, Gil-Salom M and Chuan-Nuez P: Relationship between the Saint Louis University ADAM questionnaire and sexual hormonal levels in a male outpatient population over 50 years of age. *Eur Urol.* 52: 1760-7, 2007.
31. Rhoden EL, Teloken C, Mafessoni R and Souto CA: Is there any relation between serum levels of total testosterone and the severity of erectile dysfunction? *Int J Impot Res.* 14: 167-71, 2002.
32. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR and Vargas Souto CA: The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 14: 245-50, 2002.
33. Reggio E, de Bessa J, Jr., Junqueira RG, Timm O, Jr., Sette MJ, Sansana V and Gomes CM: Correlation between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in men presenting for prostate cancer screening. *Int J Impot Res.* 19: 492-5, 2007.

34. Paick SH, Meehan A, Lee M, Penson DF and Wessells H: The relationship among lower urinary tract symptoms, prostate specific antigen and erectile dysfunction in men with benign prostatic hyperplasia: results from the proscar long-term efficacy and safety study. *J Urol.* 173: 903-7, 2005.
35. Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs R, Fourcade R, Kiemeny L and Lee C: The association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction in four centres: the UrEpik study. *BJU Int.* 92: 719-25, 2003.
36. Rhoden EL, Teloken C, Sogari PR and Souto CA: The relationship of serum testosterone to erectile function in normal aging men. *J Urol.* 167: 1745-8, 2002.

IX. Conclusões Gerais

- A prevalência de DE observada neste estudo foi de 55,7%, semelhante à encontrada em trabalhos anteriores.
- Segundo o MMASq 56,6% dos indivíduos apresentariam chance de ter LOH. Já Segundo o ADAMq 70,8% dos indivíduos apresentariam um questionário positivo para sintomas de hipogonadismo.

IX.1. Conclusões específicas

- Pode-se observar um declínio androgênico da TT e duas frações, embora a BTc tenha sido a que apresentou redução mais sensível em relação ao parâmetro etário.
- Embora estudos anteriores ressaltem a influência importante da obesidade no declínio androgênico não foram observadas correlações importantes entre as frações da testosterona (TT, FTc e BTc) e indicadores de obesidade (IMC, RCQ e perímetro da cintura).
- A especificidade verificada para o ADAMq foi muito reduzida.
- A sensibilidade observada para o MMASq foi de 66,5% e a especificidade de 46,2%, um pouco menores que as observadas pelo grupo que desenvolveu o questionário.
- Para pacientes classificados segundo o ADAMq foram verificadas diferenças significativas entre os níveis de FTc e BTc.
- Para pacientes classificados segundo o MMASq foram verificadas diferenças significativas entre os níveis de TT e BTc.

- Apenas para os níveis de BTc foi verificada diferença significativa entre os pacientes classificados segundo o IIEF como portadores ou não de DE.
- Não foram observadas correlações importantes entre os escores do IIEF e índices de adiposidade central. Embora o IIEF tenha detectado diferenças significativas para a RCQ e o perímetro da cintura entre os pacientes classificados segundo este questionário, estas não foram clinicamente importantes.
- O MMASq detectou diferenças significativas para os índices de adiposidade central (IMC, RCQ, perímetro da cintura) entre os grupos classificados segundo o questionário, entretanto essa diferença não foi clinicamente importante, o que pode ser devido à média geral desses parâmetros na amostra já indicar sobrepeso. Os escores do questionário em questão apresentaram uma correlação mais fraca com a RCQ e forte correlação com perímetro da cintura, além do IMC, que é levado em conta na avaliação feita por esta ferramenta. Em função da baixa especificidade o ADAMq não foram feitas comparações dos indicadores de obesidade entre os pacientes classificados segundo este questionário.
- Pacientes classificados como portadores de DE apresentaram maiores escores no questionário de rastreamento MMAS. A correlação entre os escores do IIEF e MMAS foi leve $r = -0,254$ ($p < 0,001$).

X. Anexos

ANEXO I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Este projeto de pesquisa tem como objetivo estudar a contribuição dos parâmetros laboratoriais índice de hormônios masculinos livres, testosterona livre calculada e testosterona biodisponível no diagnóstico de impotência e diminuição dos hormônios masculinos.

Os pacientes que buscam o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) para participar da Semana da Próstata estão sendo convidados a participar de um estudo sobre a diminuição dos hormônios masculinos e impotência. Durante o atendimento se buscará obter informações sobre os possíveis sinais e sintomas que os pacientes estejam apresentando.

Essa avaliação será feita através de: questionários de sexualidade (IIEF) e questionários de avaliação da diminuição dos hormônios masculinos (ADAM e MMAS), compostos por questões objetivas, os quais você terá 20 minutos para responder; e exames laboratoriais, a partir da coleta de 10 mL do seu sangue, se você aceitar participar deste projeto. A coleta de sangue será necessária para dosar os níveis de testosterona total, globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) e albumina, necessária para cálculo dos demais parâmetros.

Gostaríamos de solicitar também a sua autorização para que seu material continue armazenado em nosso laboratório por no máximo 5 anos para que possa eventualmente ser utilizado em outros projetos, desde que aprovados pelo Conselho de Ética em Pesquisa, visto que a disfunção erétil e a diminuição dos hormônios masculinos estão associadas a muitas outras enfermidades. No caso de utilização do seu material armazenado o seu consentimento será novamente solicitado.

Risco e Desconforto

Os riscos associados à coleta de sangue são mínimos, podendo ocorrer manchas roxas e dor no local da coleta. O desconforto será mínimo, pois a coleta será realizada por profissional treinado e experiente.

Benefícios

Os benefícios trazidos pelo estudo serão diretos e indiretos. Diretamente, ele contribuirá para informação de alguns aspectos da saúde masculina, possibilitando aos participantes uma melhor compreensão destas duas condições que afetam a saúde do homem, fazendo com que procurem acompanhamento médico quando for o caso de dúvida quanto à própria saúde, e indiretamente, pois o estudo poderá contribuir para melhora do diagnóstico da impotência e da diminuição dos hormônios masculinos.

Recusa ou Descontinuação da participação

Eu entendo que a minha participação neste estudo é voluntária. Posso retirar meu consentimento e interromper minha participação a qualquer momento. A recusa em participar ou a desistência não ocasionará nenhum prejuízo aos cuidados médicos que estou recebendo.

Pelo presente termo, declaro que fui informado de forma clara e detalhada sobre o presente projeto de pesquisa, e que tive minhas dúvidas esclarecidas por _____ . Fui igualmente informado sobre a garantia da manutenção do anonimato, da privacidade das informações que forneci e também recebi respostas e esclarecimentos sobre todos os procedimentos envolvidos nesta pesquisa.

Declaro também que estou de pleno acordo com a minha participação neste projeto.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

Responsabilidade do pesquisador

Eu, _____ expliquei a _____ o objetivo deste estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e benefícios, usando o meu melhor conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável e cumprir com aquilo que foi informado ao paciente.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

Contato: Dr. Walter José Koff, pesquisador responsável (Fone: 2101.8286 ou 51-9805.6575).

Anexo II

PROJETO 07-573
FICHA DE COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO (1ª SEMANA)

Segunda Terça manhã Terça tarde
 Quinta manhã Quinta tarde Sexta
Nome: _____ Prontuário: _____
Nascimento: ____/____/____ Telefones: _____

ANAMNESE (1ª SEMANA)

Queixa Principal: Miccional/Urinária Sexual Outra Nenhuma
História familiar: Neoplasia de Próstata: Pai Irmão Tio Avô
Neoplasia de Mama: Mãe Irmã
Ejaculação nas últimas 48 horas? Não Sim. Qual? _____
Usa remédio para próstata? Não Sim
Horário predominante de trabalho: Dia Noite

COLETA DE MATERIAL (1ª SEMANA)

Proceder à coleta de sangue. Entregar questionário.

EXAME FÍSICO (1ª SEMANA)

Perímetro da Cintura: _____ Perímetro do Quadril: _____
Altura: _____ Peso: _____

Toque Retal: Normal Aumentada Assimétrica Endurecida
Nódulo
Volume da Próstata (em gramas): _____

EXAMES (2ª SEMANA)

PSA Total: _____ SHBG: _____
Testosterona Total: _____ Albumina: _____

QUESTIONÁRIO (2ª SEMANA)

Questionários COMPLETAMENTE preenchidos? Sim Não – completar agora

SEGUIMENTO / ENCAMINHAMENTO (2ª SEMANA)

Indicação de Biópsia Trans-Retal: PSA Total > 2,5
 Toque Retal Alterado

Anexo III

IIEF (INTERNATIONAL INDEX OF ERECTILE FUNCTION)

Perguntas referentes à ereção

Q1 – No último mês, com que frequência você conseguiu uma ereção durante a atividade sexual?

0. Nenhuma atividade sexual.
1. Quase nunca/nunca.
2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
3. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
4. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
5. Quase sempre/sempre.

Q2 – No último mês, quando você teve ereções após estímulo sexual, com que frequência suas ereções foram suficientemente rígidas para a penetração?

0. Nenhuma atividade sexual.
1. Quase nunca/nunca.
2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
3. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
4. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
5. Quase sempre/sempre.

Q3 – No último mês, quando você tentou ter uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetrar sua companheira?

0. Não tentei ter relação sexual.
1. Quase nunca/nunca.
2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
3. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
4. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
5. Quase sempre/sempre.

Q4 – No último mês, durante a relação sexual, com que frequência você conseguiu manter a ereção depois de ter penetrado a sua companheira?

0. Não tentei ter relação sexual.
1. Quase nunca/nunca.
2. Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes).
3. Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes).
4. Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes).
5. Quase sempre/sempre.

Q5 - No último mês, durante a relação sexual qual foi o seu grau de dificuldade para manter a ereção até completar a relação sexual?

0. Não tentei ter relação sexual.
1. Extremamente difícil.
2. Muito difícil.
3. Difícil.
4. Um pouco difícil.
5. Não é difícil.

Q15 – No último mês, qual foi o seu grau de confiança de que você pode conseguir e manter uma ereção?

1. Muito baixo.
2. Baixo.
3. Moderado.
4. Alto.
5. Muito alto.

Anexo IV

Questionário auto-aplicável para rastreamento de hipogonadismo do Estudo de Massachusetts do Envelhecimento Masculino (Massachusetts Male Aging Study questionnaire - MMASq)

Auto-verificação para hipogonadismo

As Questões. Leia cada questão cuidadosamente e siga as instruções.

Marque suas respostas. Responda preenchendo nos parênteses apropriados. Em algumas linhas, talvez não precise nenhuma resposta. Em outras linhas, mais de uma resposta pode ser necessária.

1. Qual a sua idade?

abaixo de 60 anos 60 anos ou mais.

2. Algum profissional de saúde disse que você tem diabetes?

Sim Não

Se sim, você está recebendo tratamento?

Sim Não

Se sim, qual tipo de tratamento? (marque todos os aplicáveis)

dieta comprimidos injeções de insulina

3. Algum profissional de saúde disse que tem asma?

Sim Não

Se sim, você está recebendo tratamento?

Sim Não

Se sim, qual tipo de tratamento e com que frequência? (marque todos os aplicáveis)

comprimidos inalável todos os dias somente quando precisa

4. Quanto você costuma dormir?

menos de 5h 5h ou mais

5. Você fuma cigarros? (marque apenas uma alternativa).

Sim Fumava Nunca fumei.

6. Você recentemente tem tido dores de cabeça?

Sim Não

7. Você gosta de dirigir o trabalho de outras pessoas?

Sim Não

8. Encontre a linha para sua altura e marque seu peso: (Marque apenas uma alternativa)

1,52m ou menos

abaixo de 61,24 kg

61,24 a 68,04 kg

acima de 68,04 kg

1,55 a 1,60m

abaixo de 68,04 kg

68,04 a 74,84 kg

acima de 74,84 kg

1,63 a 1,68m

abaixo de 72,57 kg

72,57 a 81,65 kg

acima de 81,65 kg

1,70 a 1,76m

abaixo de 81,65kg

81,65 a 88,45kg

acima de 88,45 kg

1,78 a 1,83m

abaixo de 88,45 kg

88,45 a 97,52 kg

acima de 97,52kg

1,85 a 1,90m

abaixo de 95,25kg

95,25 a 106,59kg

acima de 106,59kg

1,93 a 1,98m

abaixo de 104,33 kg

104,33 a 115,67 kg

acima de 115,67 kg

2,0m ou mais

abaixo de 111,13kg

111,13 a 124,74kg

acima de 124,74 kg

Valores dos aspectos de rastreamento do hipogonadismo.

(Respostas às questões de rastreamento são avaliadas pelos pontos mostrados abaixo. Todas as outras respostas valem zero pontos).

1. Idade: 60 ou mais = 2 pontos.
2. Recebendo tratamento para diabetes = 3 pontos
3. Recebendo tratamento para asma = 1 ponto.
4. Horas de sono: Menos de 5 horas = 1 ponto.
5. Fumar cigarros. Fumava = 2 pontos. Nunca fumou = 2 pontos.
6. Tem tido dores de cabeça: Sim = 2 pontos.

7. Gosta de dirigir o trabalho de outras pessoas. Não = 1 ponto.

8. Grupos de peso e altura. Categoria do meio = 2 pontos.

Categorias mais abaixo = 3 pontos.

Como interpretar seu escore

4 ou abaixo: Você provavelmente não tem hipogonadismo. Apenas 1 em cada 8 homens com escore nesta faixa apresentam baixos níveis de testosterona.

5 – 9: Você pode ter hipogonadismo. Dos homens que obtiveram escore nesta faixa, apenas 1 em 4 ou 25% tinham níveis baixos de testosterona.

10 ou acima: As chances são de 50% que você tenha hipogonadismo. Aproximadamente metade dos homens com escore nesta faixa tem baixos níveis de testosterona.

Anexo V

Questionário para avaliação da Deficiência Androgênica no idoso (DAEM)

Questões usadas como parte do Questionário da Universidade de Sant Louis - *Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire (ADAM)*

1. Você tem diminuição do interesse sexual?
() sim () não
2. Você tem uma diminuição de energia?
() sim () não
3. Você sente uma diminuição na força e tônus muscular?
() sim () não
4. Você perdeu peso?
() sim () não
5. Você tem notado uma diminuição de prazer nas atividades diárias?
() sim () não
6. Você se sente triste ou desanimado?
() sim () não
7. As suas ereções estão mais fracas?
() sim () não
8. Você notou uma diminuição na sua habilidade para praticar esportes?
() sim () não
9. Você sente sono logo após o jantar?
() sim () não
10. Você notou uma diminuição na sua performance no trabalho?
() sim () não