



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº 17.228 de 25/11/2016



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXIV SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2020

A RAZÃO TGL/HDL É CAPAZ DE PREDIZER UM PIOR PROGNÓSTICO NA DEFICIÊNCIA DE TESTOSTERONA?

Igor Vasconcellos Nunes¹; José de Bessa Jr.²; Monique Tonani Novaes³

1. Voluntário PEVIC, Graduando em Medicina, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail:

igorvasconcellosnunes@outlook.com

2. Orientador, Departamento de nome, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: beltrano@provedor.br

3. Participante do projeto ou núcleo tal, Departamento de Nome, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail:

codinome@provedor.br

4. Participante do projeto ou núcleo tal, Departamento de Nome, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail:

codinome@provedor.br

PALAVRAS-CHAVE: Deficiência testosterona; Síndrome Metabólica; Acurácia diagnóstica.

INTRODUÇÃO

A comunidade médica vem demonstrando um interesse crescente sobre os efeitos da testosterona na saúde cardiovascular. (DI BONITO et al., 2012; ELAGIZI; KÖHLER; LAVIE, 2018) Atualmente, as doenças não transmissíveis (DNTs) são os principais problemas de saúde no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o planejamento da prevenção e controle dessas doenças no período de 2013 até 2020 demonstraram uma redução de 25% na mortalidade geral por DNTs, incluindo doenças cardiovasculares (DCVs), câncer, diabetes mellitus (DM) e doenças respiratórias crônicas. (BO et al., 2018)

A testosterona, o andrógeno mais importante produzido pelos testículos, desempenha um papel essencial na saúde dos homens. (LIVINGSTON et al., 2017) Sob o controle dos hormônios hipofisários, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), a testosterona é produzida pelas células de Leydig nos testículos. (ELAGIZI; KÖHLER; LAVIE, 2018; LIVINGSTON et al., 2017; PETERING; BROOKS, 2017) A globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG), proteína específica de ligação a esteroides sexuais, é produzida pelo fígado e controla a disponibilidade de testosterona na corrente sanguínea. (CHUNG; KWON; LEE, 2020) Cerca de 60% da testosterona no soro está ligada ao SHBG, 38% encontra-se vagamente ligada à albumina e outras proteínas de ligação, enquanto a proporção restante é "livre" ou não ligada, ou seja, considerada a forma fisiologicamente ativa no corpo. Como a testosterona se liga fortemente ao SHBG, é a testosterona livre e ligada à albumina que está disponível para ação biológica. Assim, a testosterona livre depende da quantidade total de SHBG presente. Embora a testosterona livre de soro seja talvez uma medida mais confiável do status androgênico, apenas a testosterona total (TT) sérica está disponível rotineiramente. (LIVINGSTON et al., 2017)

O hipogonadismo (HG) masculino é definido como a presença de baixos níveis séricos de testosterona e espermatozoides, acompanhados por sinais e sintomas

clínicos.(MILLAR et al., 2016)A prevalência de deficiência TT em homens aumenta com a idade e está associado a vários efeitos deletérios no sistema músculo-esquelético, incluindo osteopenia e sarcopenia, bem como com maior taxas de mortalidade por todas as causas.(FERLIN et al., 2019; PETERSON et al., 2018)Embora haja evidências de que a deficiência de testosterona esteja associada ao aumento da mortalidade em vários estudos de coorte, ainda não está claro se essa é uma relação causal ou se o baixo nível de testosterona é um biomarcador de problemas de saúde geral. Portanto, um alto nível de testosterona em homens idosos pode ser um sinal de boa saúde geral e, portanto, está associado a um risco reduzido de eventos de DCV.(ELAGIZI; KÖHLER; LAVIE, 2018)

Existem incertezas quanto ao que constitui níveis fisiológicos ótimos de TT entre homens de diferentes faixas etárias e aos efeitos que níveis variáveis de TT têm no risco de doenças. A forte associação entre baixos níveis de testosterona e a multimorbidade, definida como a presença de pelo menos duas condições crônicas autorreferidas ou por exames anormais, demandam detecções precoces que permitam orientar o tratamento, bem como a progressão lenta ou potencialmente interromper completamente os processos mórbidos. É improvável que a doença em estágio final tenha sido responsável por esse achado e, portanto, que a baixa testosterona possa desempenhar um papel causal precoce nos processos de doenças crônicas. Isso garante pesquisas adicionais, pois permite alterar as diretrizes de triagem para a deficiência de testosterona, além de ter um significativo impacto nas taxas de processos de doenças crônicas nos homens.(FERLIN et al., 2019; PETERSON et al., 2018)

Embora haja evidências de que a deficiência de testosterona esteja associada ao aumento da mortalidade em vários estudos de coorte, ainda não está claro se essa é uma relação causal ou se o baixo nível de testosterona é um biomarcador de problemas de saúde geral. Portanto, um alto nível de testosterona em homens idosos pode ser um sinal de boa saúde geral e, portanto, está associado a um risco reduzido de eventos de DCV.(ELAGIZI; KÖHLER; LAVIE, 2018) Os efeitos dos níveis de testosterona em relação aos níveis de lípides plasmáticos são controversos na literatura. A maior incidência de doença coronariana no sexo masculino e diminuição dos níveis de HDL colesterol (HDL-c) na puberdade induzem que este hormônio seja fator de risco para doenças cardiovasculares (DCVs). No entanto, tanto os níveis de HDL-c quanto de testosterona podem ser influenciados por múltiplos fatores, tais como doenças associadas, estilo de vida, índice de massa corpórea (IMC), distribuição de gordura e relação cintura quadril. Geralmente, fatores que diminuem os níveis de HDL-c também diminuem os níveis de testosterona.(GEBARA et al., 2002)

Níveis séricos baixos de testosterona e SHBG são fatores de risco para Síndrome Metabólica (SM). A obesidade abdominal está fortemente relacionada à SM e à resistência insulínica (RI) e tem sido associada a níveis mais baixos de testosterona. Hipertensão arterial, níveis baixos de HDL-c e hipertrigliceridemia também têm sido associados ao hipogonadismo.(FIGUEIREDO et al., 2009) Indivíduos morbidamente obesos e com RI têm frequentemente baixos níveis de TT, que aumentam com a perda de peso.(GUEDES, 2009)

A RI é considerada o principal fator biológico da SM, podendo ser definida como a incapacidade da insulina de desempenhar suas muitas funções.(EBRAHIMI; CHRIST-CRAIN, 2016) O comprometimento da sinalização da insulina leva ao comprometimento do transporte de glicose, diminuição do metabolismo dos adipócitos e músculo esquelético e aumento da liberação de glicose pelo fígado.(IWANI et al., 2017)

Nos adultos, as proporções de lipoproteínas são reconhecidas como sendo mais úteis que os valores lipídicos isolados para avaliação de risco de DCV, porque refletem melhor as interações entre as frações lipídicas. Em particular, a proporção de triglicéridos para colesterol HDL (TG/HDL-C) está intimamente relacionada à RI e ao

risco cardiometabólico (CMR).(DI BONITO et al., 2012)Os TG e HDL-C são elementos de fácil análise e rotineiramente medidos em pacientes obesos por uma taxa relativamente pequena. Em indivíduos com RI, os níveis de TG estão aumentados enquanto os níveis de HDL-C diminuem. Diante disso, proporção TG/HDL-C tem sido proposta como uma ferramenta alternativa para medir RI, assim como tem demonstrado ser um fator de risco independente para doença arterial coronariana (DAC).(IWANI et al., 2017)

A deficiência de testosterona (DT) apresenta uma associação estabelecida com múltiplos fatores de risco cardiovascular, como DM2, obesidade central e dislipidemia. Estudos epidemiológicos e observacionais têm relacionado a DT com o aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV).(LIAO et al., 2016)Os dados da população em geral têm documentado que a maioria dos eventos cardiovasculares ocorrem em indivíduos de “baixo risco” utilizando parâmetros convencionais. Assim, a identificação de novos parâmetros que contribuem para este “risco residual de DCV” é clinicamente relevante. Acreditamos que a baixa T em homens do envelhecimento pode ser considerado um novo potencial marca CV em prever não só a mortalidade CV, mas também morbidade.(CORONA et al., 2018)

MATERIAL E MÉTODOS OU METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em um estudo transversal, observacional e retrospectivo, realizado a partir da análise de um banco de dados produzido com informações clínicas e laboratoriais, prospectivamente coletados por meio de revisão de prontuários de 2796 homens em idade média de 45 a 75 anos avaliados num programa de Saúde do Homem de janeiro de 2014 a fevereiro de 2019, administrado e concebido pelo pesquisador responsável, Dr. José de Bessa Jr.

O banco de dados foi obtido a partir de pacientes do sexo masculino, onde foram avaliadas as informações: idade, história clínica, valor da circunferência abdominal (CA), níveis de glicose e do perfil lipídico (HDL e triglicérides), valor de antígeno prostático específico (PSA), além dos valores dos níveis séricos de testosterona.

RESULTADOS E/OU DISCUSSÃO (ou Análise e discussão dos resultados)

O contexto atual, em que a sociedade se encontra, revela um mundo em que a obesidade e a SM são tornaram-se pandemias causadoras de uma infinidade de condições comórbidas e estão associados a um risco aumentado de DCV, principal causa de morte e incapacidade no mundo. Entender os fatores de risco modificáveis para as doenças crônicas, como tabagismo, hipertensão, diabetes, excesso de peso e colesterol alto podem ajudar a prevenir e reduzir a carga de doenças, na qual, a população vive progressivamente desenvolvendo. A associação fisiológica entre testosterona e as comorbidades é multifatorial. Essa relação é melhor explicada pela hipótese hipogonadal-obesidade-adipocitocina proposta por Kapoor e colaboradores. Esse modelo bidirecional demonstra que as citocinas inflamatórias do tecido adiposo (adipocinas) e a RI desempenham um papel central na redução dos níveis séricos de testosterona.(MEDEROS et al., 2016)

Os estudos epidemiológicos variam quanto à prevalência de DT. Possivelmente o estudo mais útil é o European Aging Study, que avaliou mais de 3000 homens entre 40 e 79 anos, registrando sintomas e resultados bioquímicos. Do total, foi relatada uma prevalência de 2,5% e as taxas variavam de 0,1% nos homens entre 40 e 49 anos para 5,1% naqueles entre 70 e 79 anos. Três quartos dos homens mantiveram níveis normais na terceira idade. (KIRBY; HACKETT; RAMACHANDRAN, 2019)

Tabela 1: sinais e sintomas de hipogonadismo em homens

1. Anemia (normocítica, normocrômica)
2. Desconforto mamário, ginecomastia
3. Humor deprimido
4. Densidade óssea diminuída, fraturas por baixo trauma
5. Energia diminuída, sensação de vitalidade ou sensação de bem-estar
6. Massa muscular diminuída e força
7. Diminuição do desempenho físico ou de trabalho
8. Ondas de calor, suores
9. Cognição prejudicada
10. Desenvolvimento sexual incompleto ou retardado (em casos de
11. início pré-puberal)
12. Aumento da gordura corporal, índice de massa corporal *
13. Fadiga aumentada
14. Infertilidade
15. Perda de pelos do corpo
16. Sintomas sexuais (diminuição da libido, diminuição espontânea
17. ereção)
18. Testículos muito pequenos

Estudos demonstram uma estreita associação entre o hipogonadismo, e condições como obesidade central, RI, DM2, SM e DHGNA.(CHUNG; KWON; LEE, 2020) Notavelmente, existem dados substanciais sugerindo que baixos níveis séricos de testosterona estão associados a aumento risco de aterosclerose e morbimortalidade cardiovascular.(EBRAHIMI; CHRIST-CRAIN, 2016) Nesse sentido, uma medida unidimensional foi definida pela razão TG / HDL-C, como um índice de mortalidade por doenças cardíacas e incidência de RI, dislipidemia aterogênica e SM em homens. Essa medida está associada ao aumento do risco de DCV e consequente mortalidade.(BORRAYO et al., 2018; HAJIAN-TILAKI; HEIDARI; BAKHTIARI, 2020; HAYMANA et al., 2017) A relação TG / HDL tem forte associação positiva com HOMA-IR na população. Portanto, consiste em um método fácil e parâmetro econômico em contextos clínicos, atuando como um marcador substituto para RI, disfunção endotelial e inflamação.(CHUNG; KWON; LEE, 2020; DI BONITO et al., 2012; HAYMANA et al., 2017)

A DT sérica tem sido associada à obesidade, DM2, SM e aterosclerose, além do aumento da mortalidade por todas as causas em homens. Indivíduos com essas comorbidades têm maior risco de morte prematura e outros efeitos adversos à saúde. Os dados clínicos prenunciam a baixa testosterona como um fator de risco para o desenvolvimento dessas condições, que são apoiados pela hipótese hipogonadal-obesidade-adipocitocina.(LAOUALI et al., 2018; MEDEROS et al., 2016)

O índice aterogênico do plasma (AIP) (TG / HDL-C) tornou-se um parâmetro laboratorial utilizado em grande escala, devido a sua praticidade, diante da forte correlação entre os valores do AIP com o tamanho das partículas de lipoproteínas pré e anti-aterogênicas, o que explica seu alto valor preditivo positivo, principalmente para DAC.(ERMIS et al., 2020; ZHAN; XU; TAN, 2016) O AIP é um índice crítico que pode ser usado de modo autônomo para a estimativa de risco cardíaco. Nas últimas décadas, os epidemiologistas e clínicos avaliaram a importância dos riscos de DCVs se basearem na análise de múltiplas proporções lipídicas ou índices aterogênicos. O AIP é o marcador mais sensível e forte na avaliação de risco de DCV em comparação com outros três índices aterogênicos: índice de risco I de Castelli (TC / HDL-C), o índice de risco II de

Castelli (LDL-C / HDL-C) e o coeficiente aterogênico (TC-HDL-C / HDL-C).(BO et al., 2018)

No presente estudo, podemos perceber que a prevalência geral DT foi de 23,28%, e a idade não diferiu entre aqueles com e sem DT, respectivamente 59[50-66] e 58[50-67] (p=0.189). Observamos uma significativa correlação negativa entre a Testosterona sérica e TGL/HDL ($r=-0,23$, $p<0.0001$). Da mesma forma, a razão TGL/HDL foi significativamente maior nos sujeitos com DT do que naqueles com valores séricos considerados normais, respectivamente 3.9[2.7-5.9] e 2.91[1.9-4.3]($p<0.0001$).

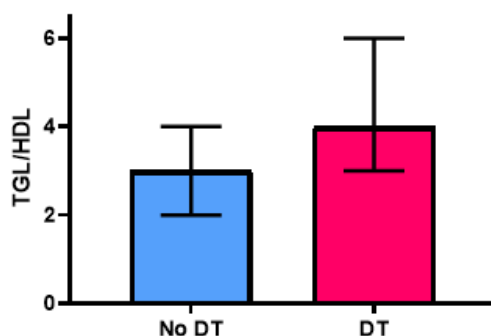


Figura 1: correlação gráfica entre os níveis de testosterona sérica e TGL/HDL.

A análise da curva ROC revelou que a razão TGL / HDL tem uma acurácia de 64% no diagnóstico de DT. A razão TGL/HDL \geq 4 foi o ponto de corte com melhor valor discriminatório com uma sensibilidade de 59%, Especificidade de 63 % o que em nosso cenário possibilita um valor preditivo negativo foi 86%. OR=2,4[2-2,9] IC95%. $p<0.001$, sendo relevante no diagnóstico de SM, porém, não precisando ser dosado em todos os pacientes, com exceção daqueles que possuem elevados fatores de risco, podendo ser dosado, já que estes, apresentam uma maior tendência de DT.

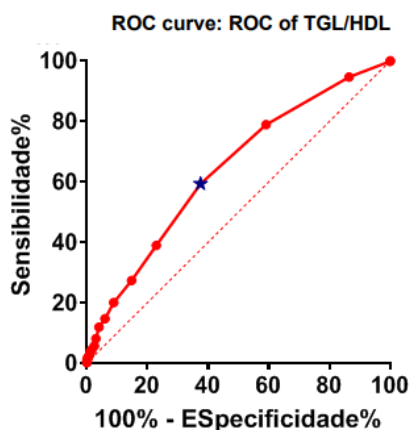


Figura 2: curva ROC da razão TGL/HDL.

CONSIDERAÇÕES FINAIS (ou Conclusão)

A relação TGL/HDL correlaciona-se com os níveis séricos de testosterona e fatores de risco cardiometabólicos bem como é significativamente menor naqueles com DT. Dado a simplicidade e disponibilidade, a TGL/HDL deve ser utilizada como preditor de DT na população masculina.

A deficiência de testosterona, a partir dos dados e condições analisadas pode servir como um biomarcador adicional preditor positivo de SM e risco cardiovascular independente. Reciprocamente, a SM leva a uma diminuição dos níveis de testosterona, o que sugere uma relação bidirecional. Entretanto, devido os seus níveis variarem em concomitância com os fatores de risco já consolidados da dislipidemia, surgem controvérsias quando a sua aplicabilidade.

A função sexual, incluindo o desempenho sexual, ereção durante a manhã, e libido, tem influência da relação entre a testosterona e o risco cardiovascular e, portanto, devem ser considerados na determinação de um limiar de testosterona para o risco de DCV. Vale ressaltar que o possível benefício da terapia de suplementação de testosterona no intuito de reduzir este risco deve ser analisada em mais longo prazo.

REFERÊNCIAS

- BO, M. S. et al. Understanding the Relationship between Atherogenic Index of Plasma and Cardiovascular Disease Risk Factors among Staff of an University in Malaysia. **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2018, n. 2015, 2018.
- BORRAYO, G. et al. TG/HDL-C ratio as cardio-metabolic biomarker even in normal weight women. **Acta Endocrinologica**, v. 14, n. 2, p. 261–267, 2018.
- CHUNG, T. H.; KWON, Y. J.; LEE, Y. J. High triglyceride to HDL cholesterol ratio is associated with low testosterone and sex hormone-binding globulin levels in Middle-aged and elderly men. **Aging Male**, v. 23, n. 2, p. 93–97, 2020.
- CORONA, G. et al. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. **Journal of Sexual Medicine**, v. 15, n. 9, p. 1260–1271, 2018.
- DI BONITO, P. et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. **Diabetes Care**, v. 35, n. 1, p. 158–162, 2012.
- EBRAHIMI, F.; CHRIST-CRAIN, M. Metabolic syndrome and hypogonadism--two peas in a pod. **Swiss medical weekly**, v. 146, n. March, p. w14283, 2016.
- ELAGIZI, A.; KÖHLER, T. S.; LAVIE, C. J. Testosterone and Cardiovascular Health. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 93, n. 1, p. 83–100, 2018.
- ERMIS, E. et al. The relationship between erectile dysfunction and the Atherogenic Index of Plasma. **International Journal of Impotence Research**, v. 32, n. 4, p. 462–468, 2020.
- FERLIN, A. et al. Sperm Count and Hypogonadism as Markers of General Male Health. **European Urology Focus**, 2019.
- FIGUEIREDO, P. R. L. et al. Influência dos níveis séricos de IGF-I e de testosterona sobre o perfil lipídico e glicêmico em homens acromegálicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 8, p. 1026–1032, 2009.
- GEBARA, O. C. E. et al. Efeitos cardiovasculares da testosterona. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 79, n. 6, p. 644–649, 2002.
- GUEDES, A. D. Cardiovascular Em Homens. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 539, n. 9, p. 915–922, 2009.
- HAJIAN-TILAKI, K.; HEIDARI, B.; BAKHTIARI, A. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratios are predictors of cardiovascular risk in Iranian adults: Evidence from a population-based cross-sectional study. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 11, n. 1, p. 53–61, 2020.
- HAYMANA, C. et al. Visceral adiposity index and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio in hypogonadism. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v.

61, n. 3, p. 282–287, 2017.

IWANI, N. A. K. Z. et al. Triglyceride to HDL-C Ratio is Associated with Insulin Resistance in Overweight and Obese Children. **Scientific Reports**, v. 7, n. August 2016, p. 1–7, 2017.

KIRBY, M.; HACKETT, G.; RAMACHANDRAN, S. Testosterone and the Heart. **Radcliffe Cardiology**, v. 14, n. 2, p. 103–110, 2019.

LAOUALI, N. et al. Testosterone and all-cause mortality in older men: The role of metabolic syndrome. **Journal of the Endocrine Society**, v. 2, n. 4, p. 322–335, 2018.

LIAO, P. W. et al. Testosterone Threshold for Increased Cardiovascular Risk in Middle-Aged and Elderly Men: A Locally Weighted Regression Analysis. **Journal of Sexual Medicine**, v. 13, n. 12, p. 1872–1880, 2016.

LIVINGSTON, M. et al. Serum testosterone levels in male hypogonadism: Why and when to check—A review. **International Journal of Clinical Practice**, v. 71, n. 11, p. 1–9, 2017.

MEDEROS, M. A. et al. Can Serum Testosterone Be Used as a Marker of Overall Health? v. 17, n. 4, p. 226–230, 2016.

MILLAR, A. C. et al. Predicting low testosterone in aging men: A systematic review. **Cmaj**, v. 188, n. 13, p. E321–E330, 2016.

PETERING, R. C.; BROOKS, N. A. Testosterone Therapy: Review of Clinical Applications. **American family physician**, v. 96, n. 7, p. 441–449, 2017.

PETERSON, M. D. et al. Testosterone Deficiency, Weakness, and Multimorbidity in Men. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 2–10, 2018.

ZHAN, Y.; XU, T.; TAN, X. Two parameters reflect lipid-driven inflammatory state in acute coronary syndrome: Atherogenic index of plasma, neutrophil-lymphocyte ratio. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 16, n. 1, p. 1–6, 2016.