



**Remissão de *diabetes*
tipo 2 em pacientes
hipogonádicos sob
TRT a longo prazo**

Dr. João Eduardo Nunes Salles

Remissão de *diabetes* tipo 2 em pacientes hipogonádicos sob TRT a longo prazo



Dr. João Eduardo Nunes Salles

CRM-SP 83123

- Coordenador da disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
- Doutor em Ciências (Endocrinologia clínica) pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Expediente

Remissão de *diabetes* tipo 2 em pacientes hipogonádicos sob TRT a longo prazo 407/32018 - junho, 2018

Produção Editorial



redacao@congressesupdate.com.br www.congressesupdate.com.br

Consultoria científica Dr. João Eduardo Nunes Salles (CRM-SP 83123) **Direção** Magali A. Luiz Martins **Coordenação e Edição** Fabiane Martins (Mtb 45459)

Revisão Carolina Guimarães **Projeto Gráfico** Vivian Luis **Foto** Shutterstock **Produção gráfica e Distribuição** Bayer

É proibida a reprodução parcial ou total desta publicação sem autorização prévia da editora. O anúncio publicado nesta edição é de exclusiva responsabilidade do anunciante, assim como os conceitos emitidos em artigo assinado são de exclusiva responsabilidade do autor, não refletindo necessariamente a opinião da editora e do patrocinador. Todos os direitos reservados à Luiz Martins Editorial Ltda.

Distribuição exclusiva à classe médica.

O *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) está relacionado a maior risco cardiovascular, principalmente devido à resistência insulínica (RI), que é clinicamente representada pela síndrome metabólica (SM). A SM é um conjunto de sinais e sintomas que engloba:

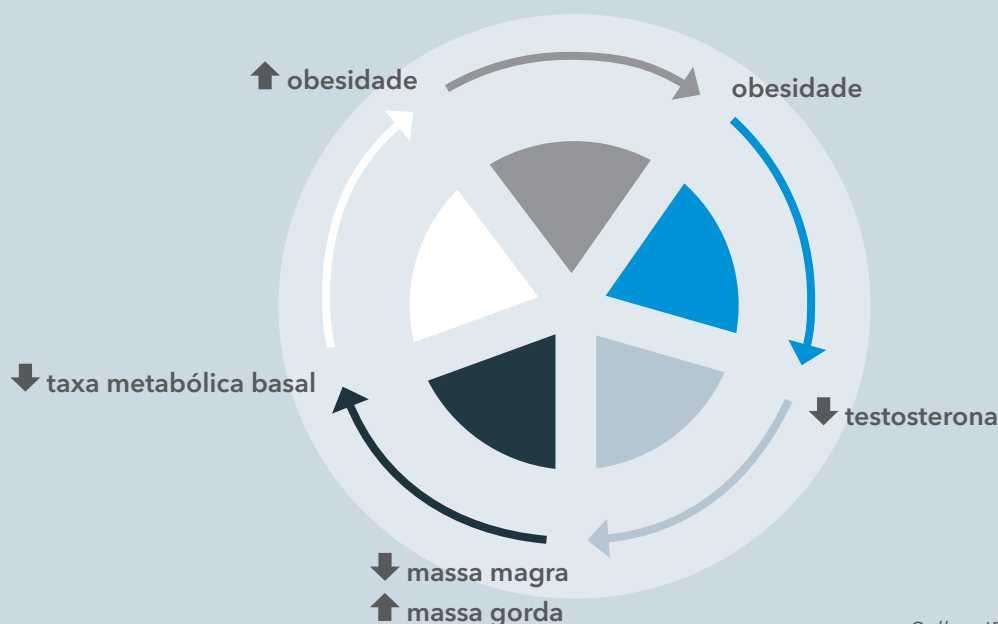
- hipertensão arterial $\geq 130 \times 85$ mmHg;
- triglicérides > 150 mg/dl;
- colesterol com lipoproteína de alta densidade (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres;
- glicemia de jejum > 100 mg/dl ou *diabetes* prévio;
- circunferência abdominal > 94 cm para homens e > 80 cm para mulheres.

A presença de dois ou mais dentre estes cinco sinais já determina o diagnóstico para SM.¹ Trabalhos²⁻⁴ recentes mostram aumento da incidência de doença cardiovascular em indivíduos portadores de SM. Esse aumento torna-se mais evidente quando associado a distúrbios da glicemia. Aproximadamente mais da metade dos pacientes com DM2 é obesa com SM.

Nos últimos anos, vem crescendo o número de correlações clínicas entre DM2 e um de seus pilares, a RI. Dentre essas correlações, notou-se um importante aumento da prevalência de hipogonadismo hipogonadotrófico^{2,5}; as consequências clínicas desta complicação e o impacto de intervenções medicamentosas têm sido alvo de diversas pesquisas²⁻⁴. As causas para tal relação estão associadas à insulina e à leptina, que apresentam efeitos inibitórios sobre a esteroidogênese testicular e os pulsos de hormônio luteinizante (LH, *luteinizing hormone*)³, que se traduzem na redução dos valores de testosterona total e livre com LH inapropriadamente normal ou reduzido. Com a diminuição da testosterona, há redução da massa magra e concomitante aumento de massa gorda, devido à diminuição da taxa metabólica basal. Este ciclo piora a obesidade, condição desencadeadora da RI e posteriormente da DM2 (*Figura 1*). Importante ressaltar que as taxas de testosterona sérica e de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG, *sexual hormone-binding globulin*) do paciente com DM2 devem ser solicitadas e interpretadas de acordo com o quadro clínico.

Também vale destacar a importância de se investigar e afastar causas secundárias de hipogonadismo central, como o prolactinoma.

Figura 1. Ciclo da obesidade em relação a testosterona e taxa metabólica basal



Salles JEN. São Paulo, 2018.

Estudo de caso

Haider A et al⁴ apresentaram em 2017 o estudo de um caso com remissão do DM2 após terapia de reposição com testosterona (TRT) exógena a longo prazo.

Tratava-se de paciente masculino, 63 anos, portador de prostatite recorrente com sintomas do trato urinário inferior, concomitante à perda de libido e disfunção erétil.

No momento da consulta com o especialista, o paciente estava obeso, com índice de massa corporal (IMC) de 37,1 kg/m² e apresentava DM2 há quatro anos, período durante o qual esteve em uso de metformina. Os exames laboratoriais mostravam que o DM2 estava fora de controle metabólico, com hemoglobina glicada (HbA1c) de 9,4% [valor de referência (VR) 4%-6%]. Além disso, o paciente fazia uso de insulina do tipo NPH (*neutral protamine Hagedorn*) há dois anos, em doses de 22 UI/dia, período durante o qual ganhou 5 kg. Foi instruído a perder peso com dieta e exercícios, porém sem sucesso. Como doenças associadas, apresentava as seguintes comorbidades: dislipidemia, hipertensão leve e doença arterial coronariana (DAC). Tinha histórico familiar de infarto agudo do miocárdio (IAM), tendo seu pai sofrido morte súbita. Orientado pelo cardiologista a praticar atividade física, o paciente iniciou o uso de bicicleta ergométrica. Foi também encaminhado ao endocrinologista.

Devido à suspeita clínica de hipogonadismo, foi iniciada TRT com undecilato de testosterona 1.000 mg a cada três meses, sendo o primeiro intervalo de seis semanas. O nível de testosterona total do paciente, medido pela manhã em duas ocasiões, apresentou valores abaixo da taxa média de referência de 12,1 nmol/l. Idealmente, em um primeiro momento deve-se dosar também a SHBG além da testosterona e, caso haja redução dos respectivos níveis, avaliar o diagnóstico etiológico com dosagens de hormônio folículo estimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*), LH e prolactina.

Evolução

O paciente foi rotineiramente monitorado por dez anos, antes de cada injeção de testosterona realizada a cada três meses. A testosterona sérica foi normalizada no primeiro controle e permaneceu dentro da faixa normal (Figura 2).

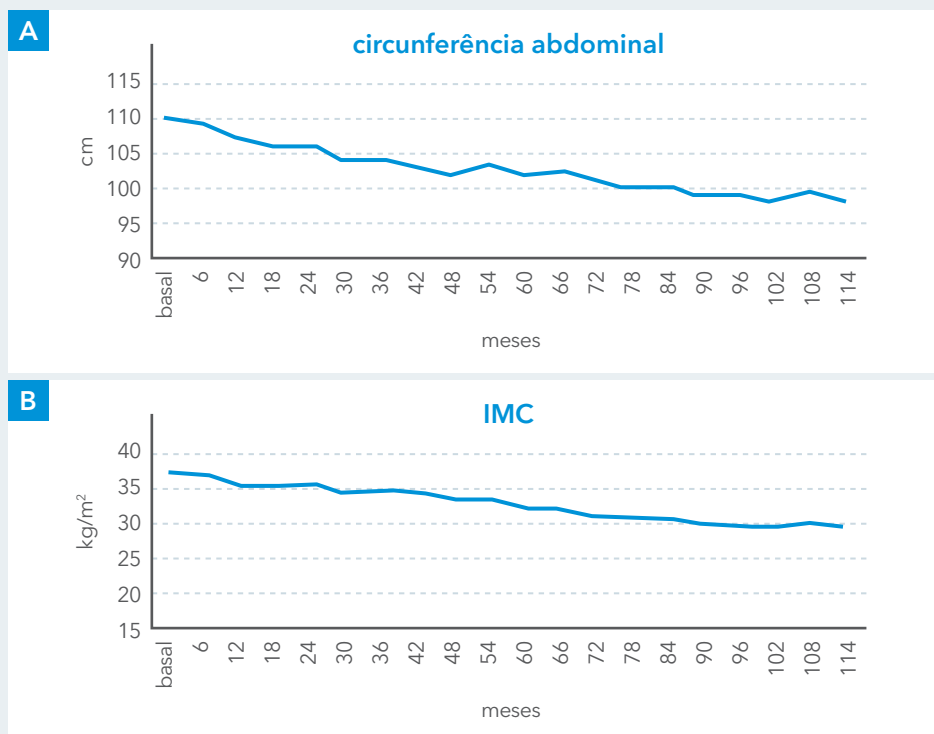
Figura 2. Evolução do índice de testosterona sérica em dez anos



Adaptada de Haider A et al, 2017.⁴

Sob TRT por dez anos, o paciente perdeu peso continuamente, acumulando uma redução de 24 kg do peso original (20,2%) e diminuição de 12 cm na circunferência abdominal (Figura 3A). O IMC foi reduzido para 29,6 kg/m² (Figura 3B). Além disso, os exames laboratoriais apresentaram melhora substancial dos valores relacionados a DM2 e outras comorbidades.

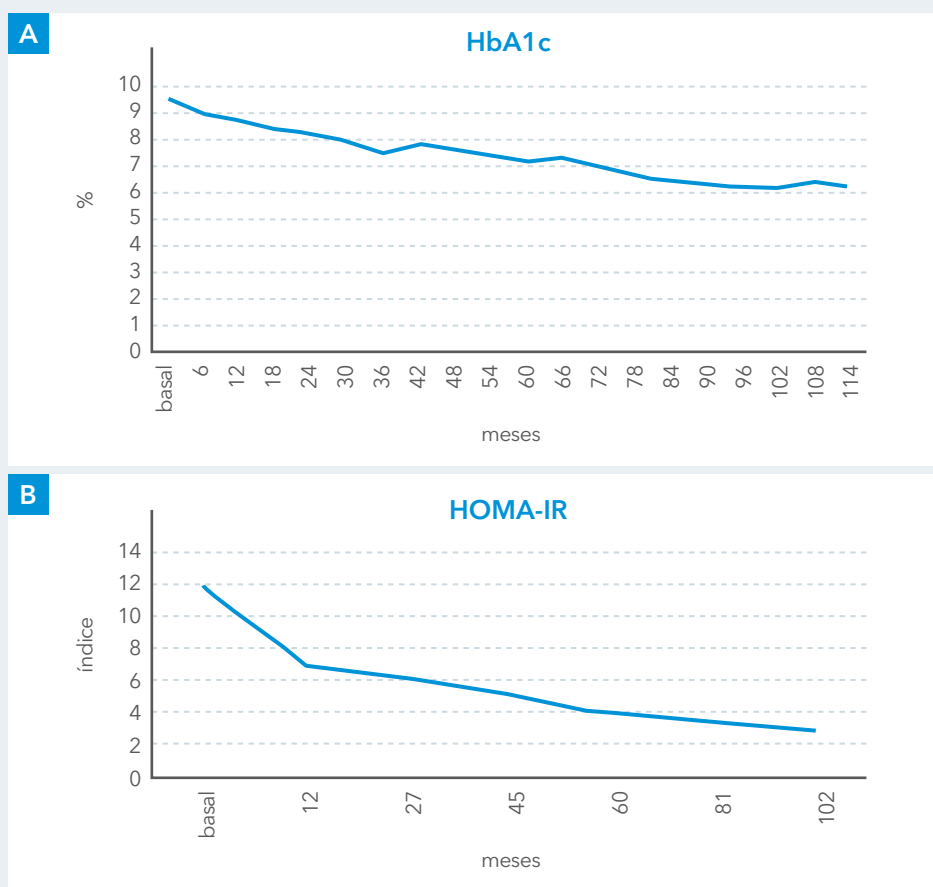
Figura 3. Evolução da circunferência abdominal e do IMC em dez anos



IMC: índice de massa corporal.
Adaptada de Haider A et al, 2017.⁴

Desde o início da terapia com testosterona, a glicemia de jejum declinou e permaneceu abaixo de 110 mg/dl a partir do terceiro ano. Devido à diminuição progressiva da RI, demonstrada pela queda dos valores de HbA1c, foi possível reduzir gradativamente a dose de insulina: de 22 UI/dia para 18 UI/dia. Ao final do primeiro ano, a dose foi reduzida para 14 UI/dia e aos 30 meses para 12 UI/dia. No sexto ano de tratamento, após alcançar um valor de HbA1c de 6,7%, o uso de insulina foi descontinuado no sétimo ano, sendo mantida a metformina. Após o sétimo ano sem administração adicional de insulina, o valor de HbA1c diminuiu para 6,1% (Figura 4A) e o índice HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) foi reduzido para 2,8 no oitavo ano (Figura 4B). O uso da metformina foi descontinuado no décimo ano de tratamento.

Figura 4. Evolução da HbA1c e do índice HOMA-IR em dez anos



HbA1c: hemoglobina glicada. **HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.
Adaptada de Haider A et al, 2017.⁴

Considerações finais

No caso apresentado no estudo de Haider A et al⁴, houve remissão completa do DM2 após normalização e manutenção dos valores de testosterona, devido à prescrição de TRT contínua. Com isso, fica claro o excelente resultado metabólico obtido com esse tratamento em dez anos. Em pacientes com DM2, deve-se sempre investigar sintomas de hipogonadismo e avaliar a taxa de testosterona pelo menos uma vez ao ano. Se confirmado hipogonadismo, a TRT deverá ser iniciada com o intuito de melhorar a qualidade de vida e o controle do DM2.

Referências:

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
2. Rhoden EL, Ribeiro EP, Teloken C, Souto CA. Diabetes mellitus is associated with subnormal serum levels of free testosterone in men. *BJU Int*. 2005;96(6):867-70.
3. Dandona P, Dhindsa S. Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2643-51.
4. Haider A, Haider KS, Saad F. Remission of type 2 diabetes in a hypogonadal man under long-term testosterone therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017. doi:10.1530/EDM-17-0084.
5. 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;30(4):911-7.

APENAS 4 APLICAÇÕES AO ANO.^{1*}

**MAIS TEMPO PARA O SEU PACIENTE
APROVEITAR OS BONS MOMENTOS DA VIDA.**

90% DE ADESÃO

nos dois primeiros anos²

BENEFÍCIOS A LONGO PRAZO^{}**

comprovados em diferentes estudos clínicos^{3,4}

- parâmetros metabólicos
- libido
- redução de Hb A1c
- humor
- função erétil

bayer
para **você**

ATÉ 40% DE DESCONTO
R\$ 117,91
*por mês****

NEBIDO[®]: UNDECILATO DE TESTOSTERONA 1000 MG. REG. MS-1.7066.0061. **INDICAÇÕES**: REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA EM HIPOGONADISMO MASCULINO PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO. **CONTRAINDICAÇÕES**: CARCINOMAS ANDROGÊNIO-DEPENDENTES DE PRÓSTATA OU DE GLÂNDULA MAMÁRIA DO HOMEM. HIPERCALCEMIA QUE ACOMPANHA TUMORES MALIGNOS. TUMORES HEPÁTICOS ATUAIS OU PREVIOS. HIPERSENSIBILIDADE À SUBSTÂNCIA ATIVA OU A QUALQUER UM DE SEUS EXCIPIENTES. USO CONTRAINDICADO EM MULHERES. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**: PACIENTES IDOSOS TRATADOS COM ANDROGÊNIOS PODEM APRESENTAR RISCO MAIS ELEVADO DE DESENVOLVIMENTO DE HIPERPLASIA PRÓSTÁTICA. RECOMENDAM-SE EXAMES REGULARES DA PRÓSTATA, AVALIAR HEMOGLOBINA E HEMATÓCRITO PERIODICAMENTE. EM CASO DE SUSPEITA CLÍNICA A POSSIBILIDADE DE UM TUMOR HEPÁTICO DEVE SER CONSIDERADA. PODE OCORRER EDEMA. NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS OU ADOLESCENTES COM IDADE INFERIOR A 18 ANOS. PODE OCORRER O APARECIMENTO DE ACNE VULGAR. APNEIA DO SONO PREEXISTENTE PODE SER POTENCIALIZADA. OS ANDROGÊNIOS NÃO SÃO ADEQUADOS PARA PROMOÇÃO DE DESENVOLVIMENTO MUSCULAR EM INDIVÍDUOS SADIOS OU PARA AUMENTO DE HABILIDADE FÍSICA. NEBIDO[®] DEVE SER INJETADO EXCLUSIVAMENTE POR VIA INTRAMUSCULAR E DE FORMA MUITO LENTA. MICROEMBOLISMO PULMONAR POR SOLUÇÕES OLEOSAS PODE OCORRER EM CASOS RAROS. SUSPEITAS DE REAÇÕES ANAFILÁTICAS APÓS A INJEÇÃO. A TERAPIA DE REPOSIÇÃO COM TESTOSTERONA PODE REDUZIR REVERSIVELMENTE A ESPERMATOGÊNESE. ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DOPING. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**: BARBITURATOS E OUTROS INDUTORES ENZIMÁTICOS. OXIFEMBUZONA. ANTICOAGULANTES ORAIS. HIPOGLICEMIANTE. **EVENTOS ADVERSOS**: POLICITEMIA, AUMENTO DE PESO CORPORAL, FOGAÇÃO, ACNE, AUMENTO DO PSA, EXAME ANORMAL DA PRÓSTATA, HIPERPLASIA PRÓSTÁTICA BENIGNA, REAÇÕES NO LOCAL DA INJEÇÃO. **POSOLOGIA**: ADMINISTRAR 1 AMPOLA DE NEBIDO[®] POR VIA IM A CADA 10 A 14 SEMANAS. O INTERVALO ENTRE A PRIMEIRA E SEGUNDA INJEÇÃO DEVE SER REDUZIDO PARA 6 SEMANAS. **CLASSIFICAÇÃO**: PARA FORNECIMENTO: MEDICAMENTO SUJEITO A RECEITA DE CONTROLE ESPECIAL EM DUAS VIAS. (COD: NEB 2016-07-22-105) PARA INFORMAÇÕES COMPLETAS, VIDE BULA DO PRODUTO (MEI215-CCDS07).

CONTRAINDICAÇÃO: CARCINOMAS ANDROGÊNIO-DEPENDENTES DE PRÓSTATA. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: INSULINA.

* NO INÍCIO DO TRATAMENTO, RECOMENDA-SE UMA DOSE ADICIONAL DE IMPREGNAÇÃO, SEIS SEMANAS APÓS A PRIMEIRA APLICAÇÃO. ** FUNÇÃO ERÉTL, LIBIDO, HUMOR, SENSIBILIDADE À INSULINA, COMPOSIÇÃO CORPORAL, DENSIDADE MINERAL ÓSSEA. *** UTILIZANDO O PROGRAMA BAYER PARA VOCÊ. DESCONTO APLICADO SOBRE O PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR. CUSTO MENSAL DE TRATAMENTO CONSIDERANDO O INTERVALO DE 12 SEMANAS ENTRE AS APLICAÇÕES. A BAYER RESERVA-SE O DIREITO DE ALTERAR OU INTERROMPER O PROGRAMA A QUALQUER MOMENTO, OBRIGANDO-SE AO CUMPRIMENTO DAS PROMOÇÕES ANUNCIADAS ATÉ A INTERUPÇÃO. REFERÊNCIA: LISTA CMED - ABRIL/2018

REFERÊNCIAS: 1. BULA DO PRODUTO NEBIDO[®] (UNDECILATO DE TESTOSTERONA). • 2. CONAGLEN HM1, PAUL RG, YARNLEY T, KAMP J, ELSTON MS, CONAGLEN JV, ET AL. RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF TESTOSTERONE UNDECANOATE DEPOT FOR THE LONG-TERM TREATMENT OF MALE HYPOGONADISM IN CLINICAL PRACTICE. J SEX MED. 2014 FEB;11(2):574-82. • 3. SAAD F, YASSIN A, DOROS G, HAIDER A. EFFECTS OF LONG-TERM TREATMENT WITH TESTOSTERONE ON WEIGHT AND WAIST SIZE IN 411 HYPOGONADAL MEN WITH OBESITY CLASSES I-III: OBSERVATIONAL DATA FROM TWO REGISTRY STUDIES. INT J OBES (LOND). 2016 JAN;40(1):162-70. • 4. YASSIN AA, NETTLESHIP J, ALMEHDADI Y, SALMAN M, ET AL. EFFECTS OF CONTINUOUS LONG-TERM TESTOSTERONE THERAPY (TTH) ON ANTHROPOMETRIC, ENDOCRINE AND METABOLIC PARAMETERS FOR UP TO 10 YEARS IN 115 HYPOGONADAL ELDERLY MEN: REAL-LIFE EXPERIENCE FROM AN OBSERVATIONAL REGISTRY STUDY. ANDROLOGIA 2016 SEP 48(7): 733-9.