

Autores: Alexandre Hohl, Camila Sartor Spivakoski, Fernanda Augustin Rigon, Simone van de Sande-Lee, Marcelo Fernando Ronsoni

Editor Chefe: Marcello Bertoluci

Ultima revisão em: 01/02/2024

DOI: [10.29327/5238993.2023-5](https://doi.org/10.29327/5238993.2023-5) | [Cite este Artigo](#)

Introdução

Hipogonadismo masculino é definido como a incapacidade testicular em produzir concentrações adequadas de testosterona ou em produzir espermatozoides devido a uma ou mais doenças no eixo hipotálamo-hipófise-testículo. Pode ser primária, com alterações em nível testicular ou secundária quando acomete a região hipotalâmica ou a hipofisária⁽¹⁾.

Estudos demonstram relação entre diabetes *mellitus* (DM), síndrome metabólica (SM) e baixos níveis de testosterona em homens desde a década de 1980⁽²⁻⁶⁾, com evidência atual de hipogonadismo em cerca de 25 a 40% dos homens com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)⁽⁷⁾, chegando a 50% quando a obesidade é associada⁽⁸⁾, de maneira bidirecional. Revisões sistemáticas⁽⁹⁾ evidenciam que pacientes com DM2 apresentam menores níveis de testosterona sérica, com uma diferença média de 80 ng/dL, em relação aos indivíduos sem DM2.

Mecanismos fisiopatológicos

Os mecanismos fisiopatológicos associados ao hipogonadismo no paciente com DM são múltiplos, principalmente derivados da obesidade e da resistência à insulina, além da ação direta da própria doença nas alterações do eixo gonadal masculino⁽¹⁰⁾. Esta relação é inversamente proporcional ao controle glicêmico, com menores níveis de hemoglobina glicada (A1C) associados a níveis mais elevados de testosterona total⁽¹¹⁾.

Laboratorialmente, apesar de acometer o eixo gonadal em diversos níveis, frequentemente encontra-se ausência de elevação dos níveis das gonadotrofinas, o que sugere que o

principal defeito ocorra em nível hipotálamo-hipofisário, promovendo um hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) (8). Porém, também pode atuar diretamente em nível testicular, por diversos mecanismos, como apoptose das células germinativas decorrentes do aumento da temperatura da bolsa escrotal secundária à obesidade (12), além do aumento do estresse oxidativo, com elevação da produção de espécies reativas de oxigênio pelo líquido seminal (13) secundários ao DM, com conseqüente redução do número e qualidade dos espermatozoides.

Causas de hipogonadismo

As causas gerais de hipogonadismo podem ser orgânicas (quando desencadeadas por distúrbios congênitos, estruturais ou destrutivos, que resultam em quadros de hipogonadismo persistentes) e funcionais, causadas por condições que levam à supressão de gonadotrofinas e dos níveis de testosterona, mas que são potencialmente reversíveis com o tratamento da causa-base (1).

Dados demonstram que, em casos de hipogonadismo funcional, quando há melhora ou resolução do fator etiológico, os valores de testosterona total retornam a níveis fisiológicos, comparáveis aos de homens saudáveis. Rigon *et al.* acompanharam os valores de testosterona sérica em homens com obesidade pré-bariátrica e após seis meses do procedimento cirúrgico, com média de elevação dos valores de testosterona total de 69,2% (média pré-operatória de $229,53 \pm 96,45$ ng/dL e pós-operatória de $388,38 \pm 160,92$ ng/dL, considerando uma porcentagem média de redução de peso após o procedimento de $25,14 \pm 6,94\%$) (14).

Em pacientes que apresentem hipogonadismo confirmado e valores de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) elevados, é necessário descartar a possibilidade de síndrome de Klinefelter ou mosaicismos, pois, pode haver sobreposição de obesidade, síndrome metabólica e aumento de circunferência abdominal (CA), semelhante a um quadro de hipogonadismo funcional por síndrome metabólica.

Relação entre DM, obesidade e hipogonadismo

Os mecanismos envolvidos na relação entre DM, obesidade e hipogonadismo são complexos e ainda não totalmente definidos. Dentre os múltiplos fatores etiológicos sugeridos destacam-se:

- Resistência à insulina (RI) - a produção de testosterona pelas células de Leydig é inversamente relacionada à sensibilidade à insulina. O aumento dos mediadores inflamatórios (fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) e interleucina-1 (IL-1) estão associados ao estresse oxidativo) e suprimem o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) hipotalâmico e secreção de LH em experimentos animais (15).

- Estradiol - o aumento da concentração de estradiol derivado do aumento da atividade da enzima aromatase, presente no tecido adiposo, está associado a uma maior conversão de testosterona em estradiol e estrona (10,15).

- Leptina - a ausência do gene da leptina ou de sua sinalização resulta em HH. Apesar de a imensa maioria dos casos de obesidade apresentarem elevação da leptina, sugere-se a possibilidade que a resistência à sua ação possa estar associada ao hipogonadismo visto na obesidade. Somado a isso, estudos em ratos demonstraram também a presença de receptores de leptina nas células de Leydig e que a leptina tem ação inibitória da produção de testosterona induzida pela gonadotrofina coriônica humana (hCG) (10).

Evidências recentes apontam para um potencial risco de agentes ambientais químicos e físicos na reprodução masculina. Fatores da vida moderna estão sendo potencialmente associados a mudanças nos parâmetros do sêmen. Estes incluem tabagismo, consumo de drogas recreativas, aumento dos níveis de poluentes ambientais e, particularmente, produtos químicos com propriedades hormonais, ou desreguladores endócrinos. Embora atualmente haja interesse científico público e governamental no potencial risco à saúde da exposição aos desreguladores endócrinos, as evidências sobre a associação destes com a saúde reprodutiva masculina em humanos ainda são limitadas e, muitas vezes, inconsistentes entre os estudos (16).

Hipogonadismo e COVID 19

Nos últimos anos, com o surgimento da pandemia por COVID-19, tem se aventado a relação de hipogonadismo masculino e aumento de risco de complicações pela infecção do SARS-CoV-2. Dhindsa *et al.*, demonstraram em uma coorte com 723 homens de dois centros acadêmicos americanos, que aqueles com diagnóstico de hipogonadismo e que não estavam com tratamento adequado tinham maior probabilidade de hospitalização por COVID-19 em comparação com aqueles com eugonadismo, independentemente de outros fatores de risco conhecidos. Esse risco aumentado não foi observado entre os homens que receberam terapia com testosterona de forma adequada. A triagem e a terapia apropriada para hipogonadismo têm sido consideradas como estratégias para prevenir desfechos graves de COVID-19 entre homens (17).

Sinais e sintomas de hipogonadismo

Os sinais e sintomas sugestivos de deficiência de testosterona em homens são apresentados no Quadro 1. São considerados sinais e sintomas inespecíficos, porém também associados à deficiência de testosterona: humor deprimido, cansaço, dificuldade de concentração e memória, distúrbios do sono, anemia leve inexplicada (normocítica e normocrômica), redução da massa e da força muscular, aumento da gordura corporal e aumento do índice de massa corporal (IMC) (18).

Quadro 1. Sinais e sintomas de hipogonadismo

Quadro 1. Sinais e sintomas sugestivos de deficiência de testosterona em homens

Sinais e sintomas específicos

Desenvolvimento sexual incompleto ou atrasado

Perda de pelos púbicos e axilares

Testículos de tamanho < 6 cm

Sinais e sintomas sugestivos

Redução de libido

Redução das ereções espontâneas/disfunção erétil

Mastalgia, ginecomastia

Proporções corporais eunucoides

Infertilidade, baixa contagem de espermatozoides

Perda de altura, fratura com baixo trauma, baixa DMO

Ondas de calor, sudorese

Adaptado de Bhasin *et al.* (1).

Em quem avaliar hipogonadismo

Sugere-se a avaliação das concentrações de testosterona em homens que apresentam diminuição da libido, disfunção erétil (DE), infertilidade, perda de peso associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), osteoporose, fratura por fragilidade, antecedente de uso de esteroides androgênicos anabólicos, tratamento com drogas que afetem a produção ou metabolismo da testosterona (como opioides e glicocorticoides), tumores hipofisários ou outras afecções da região selar (1).

Pontos de corte

Os pontos de corte laboratoriais que definem o hipogonadismo masculino são variáveis entre os consensos, com valores de TT entre 264 a 349 ng/dL (1,19,20), sendo descartado hipogonadismo pela maior parte das diretrizes quando valores de TT acima de 400 ng/dL.

Valores de TT abaixo de 264 ng/dL são sugestivos de hipogonadismo masculino, considerando um estudo de corte que envolveu uma população saudável, sem obesidade,

com idades entre 19 e 39 anos, relacionado ao percentil 2,5 dos valores encontrados (considerando como intervalo normal valores entre 264 e 916 ng/dL) (21). Não existem estudos claros com valores de ponto de corte específicos associados a comorbidades como obesidade e DM. Em caso de valores abaixo de 150 ng/dL a propedêutica deve seguir para investigação de outras causas além do hipogonadismo funcional (22).

SHBG e Testosterona livre (TL) Nas situações em que possa ocorrer variação dos níveis de SHBG e em que os valores de TT encontrem-se no limite inferior da normalidade, torna-se necessário avaliação da TL, a qual pode ser dosada diretamente por métodos de diálise de equilíbrio, ou calculada, indiretamente, por meio da fórmula de Vermeulen, disponível na página da *Internacional Society for the study of the Aging Male* (ISSAM) (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>), que utiliza para cálculo os valores de TT, SHBG e albumina. Medidas realizadas por meio da técnica de imunoensaio não são acuradas e não devem ser realizadas (23).

A concentração de TT sérica reflete o somatório entre a TL circulante e a porção ligada a proteínas, sendo a principal parte ligada, de maneira forte, à globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e, mais fracamente, à albumina. Dentre os fatores que fazem reduzir a concentração de SHBG estão a resistência à insulina, a obesidade e o DM (24).

O estudo de Bhasin *et al.* (25), avaliou uma população da coorte do estudo Framingham, que incluiu 456 pacientes jovens saudáveis e sem obesidade, que realizaram análise dos valores de TT e TL, encontrando como valores de corte para normalidade, níveis de TL abaixo de 7 ng/dL. No entanto, os pontos de corte recomendados diferem entre as sociedades, variando de 6,5 a 7,0 ng/dL de acordo com a ISSAM (26) e 7 ng/dL pela Sociedade Europeia de Urologia (27). Já a *Endocrine Society* recomenda uso do limite inferior de referência estabelecido pelo laboratório (1).

Medidas de estilo de vida e níveis de testosterona

Com as crescentes evidências de que a obesidade e a SM são determinantes para o declínio da testosterona relacionada à idade, esta redução pode ser parcialmente evitada, ou mesmo

revertida, por medidas de mudança de estilo de vida (MEV). A perda de peso, seja por medidas conservadoras ou cirurgia, leva ao aumento significativo da TT, especialmente em homens com obesidade grave, proporcionalmente à quantidade de peso perdido (28).

Reposição de testosterona

Embora disponíveis para uso clínico nas últimas oito décadas, apenas a partir da década de 1990 as preparações de testosterona com resultados séricos fisiológicos entraram e foram progressivamente expandindo no mercado. A preparação ideal visa segurança e efetividade, evitando flutuações excessivas dos níveis hormonais (29). As opções disponíveis atualmente no Brasil encontram-se na tabela abaixo:

Tabela 1. Opções de reposição de testosterona

Formulação	Via de Administração	Apresentação	Dose
Testosterona gel 1%	Transdérmica	1 sachê = 50mg	1 sachê ao dia
Testosterona gel 1,62%	Transdérmica	1 pump = 20,25mg de testosterona	1 a 4 pumps ao dia
Cipionato de Testosterona	Injetável	100mg/mL	1 ampola (2mL) a cada 2 - 4 semanas
Propionato de testosterona + fempropionato de testosterona + isocaproato de testosterona + decanoato de testosterona	Injetável	30mg + 60mg + 60mg + 100mg	1 ampola (1mL) a cada 2 - 4 semanas

Undecilato de Testosterona	Injetável	250mg/mL	1 ampola (4mL) a cada 10 - 12 semanas
----------------------------	-----------	----------	---------------------------------------

Gel de testosterona

O uso de testosterona em gel a 1% eleva com eficiência os níveis séricos de TT e TL em homens com hipogonadismo já no primeiro dia após a aplicação, atingindo níveis estáveis dentro de alguns dias e mantendo-se com aplicações repetidas uma vez ao dia. O perfil farmacocinético e administração transdérmica fornece flexibilidade de dose e níveis séricos que variam na faixa normal-baixo a normal-alto em homens adultos (30).

Preparações intramusculares

Preparações injetáveis intramusculares (IM) vem sendo usadas desde 1950. A meia-vida da testosterona natural é de aproximadamente dez minutos quando injetada. Entretanto, a esterificação do carbono 17 β das formulações atuais é capaz de aumentar a solubilidade do hormônio em óleo, permitindo uma meia-vida prolongada. Além do tamanho da cadeia de ácidos graxos na posição 17 β , a farmacocinética também é influenciada pelo veículo oleoso, o local e volume de injeção (29).

As formulações com cipionato de testosterona ou a combinação de diferentes ésteres de testosterona disponível são consideradas de curta duração, mostrando grandes flutuações dos níveis hormonais duas semanas após a aplicação, podendo resultar em oscilações de humor ou alterações de libido (31,32).

O undecilato de testosterona mostra uma meia-vida mais longa em comparação com as outras preparações injetáveis, de cerca de 34 dias (33). Seu perfil farmacocinético não demonstra picos suprafisiológicos, mantendo concentração sérica de testosterona dentro da normalidade (34).

Ação da testosterona

A testosterona desempenha um papel importante na regulação da massa muscular, tecido adiposo, inflamação e sensibilidade à insulina e, portanto, regula indiretamente várias vias metabólicas. Existem evidências de efeitos benéficos na composição corporal e sensibilidade à insulina com a TRT em homens com deficiência hormonal e um perfil metabólico desfavorável. Os resultados mais consistentes são em relação a redução de massa gorda, aumento de massa magra, diminuição da glicemia de jejum e índice HOMA-IR (35).

Complicações do hipogonadismo

Osteoporose

O hipogonadismo masculino é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose secundária (36). Em homens jovens com hipogonadismo, a TRT garante que obtenham um pico fisiológico de massa óssea e previne a perda de densidade mineral óssea (DMO) adicional (37). O papel da TRT na saúde óssea de homens mais velhos, no entanto, é mais controverso. A eficácia da TRT na melhora da DMO é provavelmente proporcional à severidade da deficiência androgênica, sendo assim, devemos esperar melhora mais significativa naqueles com valores muito baixos de testosterona no início do tratamento (36).

Um estudo de coorte realizado na Suécia, *Osteoporotic Fracture in Men – MrOS*, que incluiu 3.014 homens com idade média de 75 anos, acompanhados por um período médio de 5 anos demonstrou aumento da mortalidade em 65% nos pacientes com TL abaixo de 6,1 ng/dL (43). No entanto, a maior parte desses estudos apresenta limitações consideráveis, como: não considerar a necessidade de duas coletas de TT para definição diagnóstica, além de não considerarem a atuação de outros fatores (dieta, atividade física, história familiar) como influenciadores do desfecho terapêutico.

Risco cardiovascular

O hipogonadismo tem sido associado com impactos negativos em inúmeros fatores de risco cardiovasculares, como DM2, RI e obesidade visceral, os quais atuam por meio da produção de fatores pró-inflamatórios (38). O mecanismo patológico envolvido nesses casos decorre da síntese de substâncias inflamatórias pelo tecido adiposo visceral, o que gera produção de diversas citocinas inflamatórias, adipocinas, outros fatores pró-inflamatórios (IL1, TNF-alfa, angiotensinogênio), os quais irão ativar e lesar o endotélio. Além disso a leptina pode ser considerada um agente pró-trombótico e, devido a sua elevação no paciente com obesidade, pode levar à piora do risco cardiovascular (39).

A ação direta dos níveis de testosterona e desfechos cardiovasculares tem sido demonstrada em diversos estudos, que tentam determinar atuação do hipogonadismo no risco cardiovascular independentemente da idade, obesidade, hiperlipidemia e estilo de vida em homens com ou sem DM2 (40-42).

Apesar da melhora dos parâmetros metabólicos, Basaria *et al.* não encontraram melhora da progressão de doença aterosclerótica, quando avaliados a espessura da íntima-média da carótida comum e o *score* de cálcio coronário após três anos de terapia de reposição com testosterona (TRT) em relação ao placebo, em homens com hipogonadismo (44).

Corona *et al.* demonstraram em sua metanálise que a TRT não é efetiva em reduzir o risco CV, entretanto, quando corretamente aplicada, não está associada ao aumento do risco CV, podendo ter efeito benéfico em algumas subpopulações (45).

O Estudo TRAVERSE (*Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men*), um ensaio clínico randomizado, cegado, controlado por placebo, demonstrou que a TRT em gel, em homens com hipogonadismo e risco preexistente ou alto de doença cardiovascular, em que foram mantidos níveis fisiológicos de testosterona durante o tratamento, a terapia de reposição de testosterona não foi inferior ao placebo em relação à incidência de eventos cardiovasculares graves. (46)

Este e outros estudos, com delineamento e objetivos bem definidos e com tempo prolongado, auxiliarão na definição com mais clareza se o hipogonadismo masculino pode ser considerado um fator de risco CV independente e se a normalização dos níveis de testosterona sérica poderia reduzir esse risco.

Hemoglobina e hematócrito

A TRT aumenta os níveis de hemoglobina e hematócrito (1) efeito esse determinado principalmente pela dose, via de administração e idade, sendo mais intensa em pacientes mais idosos e com uso de formulações injetáveis (47). Em alguns pacientes pode ocorrer eritrocitose (valores de hematócrito superiores a 54%) (1) porém, os estudos ainda não conseguiram mostrar relação direta entre a eritrocitose e aumento de riscos cardiovasculares/trombóticos (47). Devido ao risco de eritrocitose, não se recomenda iniciar TRT em pacientes com valores basais de hematócrito acima de 50%. Em pacientes em TRT, se houver elevação superior a 54%, orienta-se redução da dose, suspensão temporária da reposição ou mudança da formulação, com realização de flebotomia terapêutica em casos específicos (1).

Hiperplasia da Próstata

Apesar de a próstata ser considerada um órgão androgênio-dependente, os estudos a curto prazo não têm demonstrado correlação entre concentração sérica de testosterona e risco de câncer de próstata (27,48). No entanto, estudos de longo prazo ainda não estão disponíveis.

De acordo com a *Endocrine Society*, em pacientes que escolheram monitorar a próstata após início da terapia, o acompanhamento deve incluir a dosagem de PSA e toque retal a cada 3 a 12 meses após início da terapia (1). Já a Sociedade Europeia de Urologia recomenda monitoramento em todos os pacientes (27). No caso de aumentos dos valores de PSA total maiores de 1,4 ng/mL acima do valor basal, valores acima de 4 ng/mL ou alteração no exame de toque retal durante os primeiros 12 meses de tratamento, recomenda-se avaliação urológica (1). A reposição é contraindicada em pacientes com câncer de próstata avançado ou metastático (1,27,48).

Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS)

O hipogonadismo masculino tem sido associado, em diversos estudos, ao surgimento de SAHOS (49). Estudos iniciais realizados com objetivo de avaliar os efeitos da TRT e SAHOS, com uso de doses supra-fisiológicas e por curto período, associaram a reposição de testosterona exógena à piora do quadro de apnéia (50,51). Apesar da escassez de evidências (52) e de estudos em longo prazo, a TRT é contraindicada em pacientes com SAHOS grave pela maior parte das diretrizes atuais (1,27).

Supressão da espermatogênese

Embora a TRT seja considerada o tratamento padrão para homens com hipogonadismo sintomático, ela pode levar à supressão da espermatogênese e à atrofia testicular, não sendo a melhor opção para homens jovens que desejam preservar a fertilidade. O citrato de clomifeno (CC), modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), inibe o *feedback* negativo do estradiol no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), levando a secreção de gonadotrofinas e, conseqüentemente de testosterona pelo estímulo às células de Leydig. Os estudos em geral mostraram um incremento significativo dos níveis de TT (53) e gonadotrofinas sem efeitos colaterais significativos, apoiando o potencial uso de CC na restauração do eixo HHG em pacientes com HH com função testicular preservada (54,55). Entretanto, ainda são necessários estudos quanto ao impacto em parâmetros metabólicos, função endotelial e risco cardiovascular (56-58).

Recomendações

R1. É RECOMENDADO a realização de diagnóstico de hipogonadismo em homens que apresentem sinais e sintomas de deficiência de testosterona associados a níveis séricos de testosterona total (TT) ou testosterona livre (TL) inequivocamente e consistentemente baixos.

Classe I

Nível B

Sumário de evidências:

- Um estudo observacional multiétnico que incluiu 1.475 homens de 30 a 79 anos mostrou que baixos níveis de testosterona se associaram a sintomas de baixa libido, disfunção erétil, osteoporose/fratura e dois ou mais sintomas inespecíficos (59).
- Um grande estudo observacional com 3.369 homens de 40 a 79 anos participantes do *European Male Aging Study* (EMAS) demonstrou que sintomas de falta de ereção matinal, baixo desejo sexual, disfunção erétil, incapacidade de realizar atividades vigorosas, depressão e fadiga foram significativamente relacionados ao nível de testosterona, sendo que apenas os três sintomas sexuais apresentaram uma associação sindrômica (60).
- Um estudo de coorte com 132 homens saudáveis de 30 a 79 anos de idade, de diversas etnias, mostrou um alto grau de variabilidade intraindividual nos níveis de testosterona, sendo que uma única amostra não foi suficiente para caracterizar os níveis hormonais de cada indivíduo (61).

Nota importante 1: Determinação da Testosterona

Determinação da Testosterona

- A realização da coleta para avaliação dos níveis séricos de testosterona deve acontecer no período da manhã, em jejum, entre as 07h e 10h.
- Caso sejam encontrados baixos níveis séricos, essa dosagem deverá ser repetida em outro momento para confirmação, devido a variação circadiana da concentração hormonal (62).
- Alguns imunoenaios podem sofrer interferências pelo uso de biotina; portanto, recomenda-se evitar o uso suplementos que a contenham 72 horas antes da avaliação laboratorial.
- As dosagens hormonais NÃO DEVEM ser realizadas em homens que estiverem na vigência ou em recuperação de uma doença aguda, ou em uso temporário de medicações que interferem no eixo gonadal (1)

- Os sistemas de pontuação baseados em questionários têm baixa especificidade e carecem de ensaios clínicos para avaliação dos seus valores preditivos e custo-efetividade; portanto o seu emprego como meio de triagem ou confirmação diagnóstica atualmente não é recomendado (1,63).

R2. O rastreamento de rotina do hipogonadismo masculino na população geral NÃO É RECOMENDADO, porque baixos níveis de testosterona isoladamente, em homens sem sinais e sintomas compatíveis, não estabelecem o diagnóstico de hipogonadismo.

Classe III

Nível C

Sumário de evidências:

- Não existem estudos que avaliaram a utilidade da triagem populacional, nem o impacto do tratamento de indivíduos assintomáticos com baixos níveis séricos de testosterona (63).

R3. É RECOMENDADO a dosagem de SHBG em homens com DM2, SM e obesidade para cálculo da testosterona livre quando os níveis de testosterona total forem limítrofes.

Classe I

Nível B

- Uma análise do EMAS avaliou 3.334 homens de 40 a 79 anos, residentes na comunidade. Demonstrou que níveis baixos de testosterona livre, mesmo quando a testosterona total se encontra dentro dos valores normais, se associam a sintomas de hipogonadismo (64).
- Um estudo observacional incluiu inicialmente 1667 homens com idade entre 40 e 70 anos, para avaliar a contribuição do envelhecimento e fatores de estilo de vida no declínio dos níveis séricos de TT, TF e SHBG nos tempos T1 (1987 - 1989), T2 (1995 - 1997) e T3 (2002

- 2004). Tanto o aumento da idade quanto os fatores de estilo de vida foram associados a redução da testosterona sérica. Notou-se que, embora os efeitos apresentados para TL sejam semelhantes em magnitude aos da TT, a contribuição das doenças crônicas e estilo de vida no declínio da TL em relação ao envelhecimento parece ser menor do que sua contribuição para o declínio da TT. (65)

- Um estudo observacional retrospectivo com 3672 registros médicos de pacientes do sexo masculino avaliou o painel hormonal, incluindo TT, SHBG, albumina e TL. Observou-se que uma TT entre 280 e 350ng/dL não tem sensibilidade suficiente para excluir com segurança o diagnóstico de hipogonadismo. A TT deve exceder 350 a 400ng/dL para prever com segurança a TL normal (23).

R4. É RECOMENDADO para todos os homens com DM, síndrome metabólica e obesidade, otimizar as medidas de estilo de vida visando a perda de peso e o controle metabólico para melhora dos níveis hormonais e dos sintomas de hipogonadismo.

Classe I

Nível A

Sumário de evidências:

- Um estudo clínico randomizado controlado com 38 participantes, mostrou aumento dos níveis séricos de TT no grupo de homens com obesidade que participaram de um programa de perda de peso com dieta e mudança de comportamento (66).
- Entre os 293 homens de meia-idade com excesso de peso e intolerância à glicose randomizados para o grupo de modificação intensiva do estilo de vida no *Diabetes Prevention Program* (DPP), houve um aumento significativo dos níveis de TT após um ano de seguimento (67). A redução de tecido gorduroso visceral, assim como do tecido adiposo subcutâneo foram associados ao aumento de TT e SHBG nesses homens (68).
- Em uma revisão sistemática e metanálise, tanto dieta de baixa caloria quanto cirurgia

bariátrica foram associadas a um aumento significativo nos níveis plasmáticos de SHBG, TT e TL, assim como de gonadotrofinas, com redução paralela dos níveis de estradiol. O estudo demonstrou melhora dos níveis de TT em homens submetidos à cirurgia bariátrica, sendo a intervenção cirúrgica mais eficaz quando comparada à dieta com baixa caloria, provavelmente devido aos seus efeitos superiores na redução do excesso de peso em curto e longo prazo (69).

R5. É RECOMENDADO o tratamento do hipogonadismo masculino sintomático com terapia de reposição com testosterona (TRT), visando a melhora da qualidade de vida, da composição corporal, dos parâmetros metabólicos, da vida sexual e da saúde óssea.

Classe I

Nível B

Sumário de evidências:

- Um estudo randomizado com 406 homens com hipogonadismo comparou o uso de gel de testosterona com placebo, observando melhora da função sexual e composição corporal em relação ao placebo (70).
- Brock G *et al.* compararam o uso de testosterona e placebo em um estudo clínico randomizado duplo-cego com 715 homens apresentando testosterona < 300mg/dL e pelo menos um sintoma de hipogonadismo, mostrando uma melhora significativa dos sintomas sexuais (71).
- Glenn R *et al.* também demonstraram melhora do desejo e atividade sexual em homens com 65 anos ou mais em uso de testosterona *versus* placebo em um estudo clínico placebo-controlado com 470 participantes (72).
- O estudo observacional prospectivo RHYME, com um total de 999 homens com hipogonadismo demonstrou benefícios sustentados de melhora da qualidade de vida a longo prazo naqueles que fizeram uso de TRT. Os benefícios e a melhora dos sintomas

psicológicos, sexuais e somáticos foram evidentes nos primeiros 3 a 6 meses após o início do tratamento e persistiram ao longo de 36 meses de acompanhamento, nesse estudo (73).

- Uma recente revisão sistemática de 38 estudos clínicos randomizados e controlados também mostrou melhora da função sexual e qualidade de vida em homens com hipogonadismo que realizaram TRT, porém discreto ou nenhum benefício quanto a capacidade física, sintomas depressivos, energia ou vitalidade e função cognitiva (74).
- Uma metanálise de estudos observacionais incluindo 32 estudos e 4513 pacientes sobre TRT em homens com hipogonadismo, mostrou redução de peso, índice de massa corporal (IMC) e CA com a reposição hormonal (75).
- O estudo BLAST é o maior estudo clínico randomizado (ECR) exclusivamente com homens e DM2, onde foram selecionados 199 homens com hipogonadismo, com TT em média de 262,46 ng/dL. Naqueles que realizaram TRT observou-se redução significativa do peso, IMC e CA, além de melhora da função sexual e qualidade de vida, após 30 semanas (76).
- Zhang *et al.* encontraram resultados semelhantes em uma metanálise de ensaios clínicos randomizados e estudo observacionais, incluindo 596 homens com DM2 e HH. Os pacientes tratados com testosterona apresentaram melhora do controle glicêmico por meio da redução da resistência à insulina, redução da glicemia e insulina de jejum e da A1C. Além disso, houve redução do colesterol total (CT) e triglicérides (TG) (77).
- Corona *et al.* avaliaram 75 ECR, incluindo 3016 e 2448 pacientes em TRT e placebo, respectivamente. Revelaram claras evidências quanto a redução de massa gorda e aumento de massa muscular, assim como melhora da resistência à insulina e controle glicêmico no grupo que realizou TRT, principalmente naqueles com doenças metabólicas. Não houve efeitos significativos em relação ao perfil lipídico e pressão arterial (78).
- Outra metanálise, com sete ECR avaliou o uso de testosterona em homens com diabetes e HH em relação ao metabolismo dos lipídios, resultando em redução significativa de CT e TG, comparado ao grupo placebo. O aumento do HDL-colesterol, entretanto, foi significativo apenas no subgrupo de países em desenvolvimento, porém sem aumento

significativo no subgrupo de pacientes em países desenvolvidos (79).

- A TRT em homens com SM mostrou melhora da obesidade central, assim como de outros parâmetros relacionados a resistência à insulina em uma metanálise de 20 estudos, incluindo estudos transversais, longitudinais e ECR. Esse estudo demonstrou uma redução da adiposidade visceral e do índice HOMA-IR, assim como da glicemia de jejum e níveis de TG (80).
- Hoyos *et al.* estudaram 69 homens com obesidade e apneia obstrutiva do sono em um ECR com duração de 18 semanas. Encontraram melhora da sensibilidade à insulina e redução da gordura hepática no grupo que utilizou TRT (81).
- Um estudo clínico placebo-controlado, duplo-cego, com 211 homens acima de 65 anos e TT menor de 275 ng/dL mostrou melhora significativa na DMO em coluna e quadril com o uso de testosterona em gel durante um ano(82).

R6. É RECOMENDADO evitar níveis suprafsiológicos de testosterona devido ao risco de aumento de eventos adversos e do risco cardiovascular.

Classe I

Nível B

Sumário de evidências:

- Um estudo observacional testou 2013 homens para o uso de esteroides anabolizantes, tendo como resultado 20% (409 indivíduos) com teste positivo. O uso de esteroides anabolizantes sem indicação clínica mostrou-se um fator de risco independente para morbidade cardiovascular e morte prematura (83).
- Uma revisão sistemática com 33 estudos mostrou intenso e prolongado impacto do uso de esteroides anabolizantes no sistema reprodutivo e potencial infertilidade (82).
- Um estudo observacional avaliou parâmetros cardíacos de 12 usuários AE de longo prazo e 7 não-usuários semelhantes. O grupo de usuários de EA apresentou fração de ejeção do

ventrículo esquerdo significativamente menor, assim como uma menor função diastólica, podendo aumentar o risco de insuficiência cardíaca (84).

- Em um ECR Pope et al. administraram 600mg/semana cipionato de testosterona durante seis semanas, seguido por seis semanas sem tratamento e ainda seis semanas com placebo para 56 homens com idade entre 30 e 50 anos. O uso de testosterona aumentou as taxas de sintomas maníacos em homens normais. Entretanto esse efeito não foi uniforme entre os indivíduos, onde a maioria deles mostrou pouca mudança psicológica, quanto alguns desenvolveram efeitos proeminentes (85).
- Uma série de casos identificou a associação de glomeruloesclerose focal segmentar e proteinúria em uma coorte de 10 fisioculturistas após o abuso de EA de longo prazo. A apresentação clínica incluiu proteinúria e insuficiência renal; três pacientes se apresentaram com síndrome necrótica. Sete pacientes seguidos por um tempo médio de 2,2 anos, que descontinuaram o uso de EA tiveram perda de peso, estabilização ou melhora da creatinina sérica e redução da proteinúria. Um paciente retomou o uso de EA e sofreu recidiva da proteinúria e insuficiência renal (86).

R7. NÃO É RECOMENDADO o uso de testosterona exógena com o objetivo exclusivo de controle glicêmico, emagrecimento, redução de risco cardiovascular e/ou melhora da saúde óssea.

Classe III

Nível C

Sumário de evidências:

- Um ECR de Basaria et al. não encontrou melhora da progressão de doença aterosclerótica, quando avaliado a espessura da íntima-média da carótida comum e o score de cálcio coronário após três anos de terapia de reposição com testosterona (TRT) em relação ao placebo, em 308 homens com 60 anos ou mais e hipogonadismo (44).
- Corona et al. demonstraram que entre os ECR de sua metanálise, a TRT não foi efetiva em

reduzir o risco CV, entretanto, quando corretamente aplicada, não está associada ao aumento do risco CV, podendo ter efeito benéfico em algumas subpopulações (45).

- O estudo TRAVERSE foi o primeiro estudo de não inferioridade multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a segurança cardiovascular da terapia de reposição de testosterona em homens de meia-idade e idosos com hipogonadismo. Um total de 5.204 homens de 45 a 80 anos com diagnóstico prévio de hipogonadismo e alto risco cardiovascular (história prévia de doença cardiovascular em 55% dos indivíduos ou presença de três ou mais fatores de risco cardiovascular em 45% dos homens avaliados), foram randomizados para reposição androgênica com gel de testosterona a 1,62% (titulado para obter nível sérico de testosterona total entre 350 e 750 ng/dL) ou placebo. O período médio de duração do tratamento foi de $21,7 \pm 14,1$ meses. O desfecho cardiovascular primário (MACE-3P) foi identificado em 182 indivíduos (7,0%) do grupo intervenção e em 190 (7,0%) indivíduos do grupo placebo (HR 0,96; intervalo de confiança de 95%: 0,78 a 1,17; $P < 0,001$ para não inferioridade). Desta forma, em homens com hipogonadismo e risco preexistente ou alto de doença cardiovascular, em que foram mantidos níveis fisiológicos de testosterona durante o tratamento, a terapia de reposição de testosterona em gel não foi inferior ao placebo em relação à incidência de eventos cardiovasculares graves. (46)
- Diante da falta de evidências científicas, o uso de testosterona exógena com o objetivo exclusivo de controle glicêmico, emagrecimento, redução do risco cardiovascular e melhora óssea não deve ser recomendado.

R8. É RECOMENDADO realizar acompanhamento dos níveis de hematócrito e da síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) para todos os homens em uso de terapia de reposição de testosterona e avaliar individualmente o acompanhamento dos níveis de PSA de acordo com as diretrizes específicas.

Classe I

Nível A

Sumário de evidências:

- Um ECR, duplo-cego com 60 homens com idade entre 60 e 75 anos e 61 homens entre 19 e 35 anos avaliou a mudança de hemoglobina e hematócrito com o uso de testosterona. Observou um aumento dose-dependente da eritropoiese, mais pronunciada em homens com mais idade (87).
- Um ECR, duplo-cego, placebo-controlado com 44 homens com idade entre 44 e 78 anos e TT < 300ng/dL avaliou as mudanças dos níveis de androgênio no tecido prostático, assim como características clínicas relacionadas a próstata, histologia, biomarcadores e expressão genética de células epiteliais após seis meses do uso de TRT. Os dados sugerem que em homens idosos com hipogonadismo, a TRT parece ter pouco efeito nos níveis de andrógenos do tecido prostático e nas funções celulares.
- Uma metanálise de 18 estudos epidemiológicos prospectivos não mostrou associação entre o risco de câncer de próstata e níveis séricos de testosterona (88).
- Outra metanálise demonstrou aumento de aproximadamente duas vezes no risco de desenvolver câncer de próstata em homens com níveis séricos de testosterona no quartil superior da média da população (89).
- Um estudo randomizado, duplo-cego, crossover com 17 homens saudáveis com mais de 60 anos de idade, avaliou o uso de testosterona intramuscular em altas doses e por curta duração em relação ao sono, respiração e atividade física e mental. Observou-se piora do sono e SAHOS, apesar de não modificar as funções física, mental e metabólica.
- Um ECR de Hoyos *et al.* avaliou 67 homens com SAHOS severa. O uso de undecanoato de testosterona em doses convencionais por 18 semanas desencadeou piora dos sintomas nas primeiras sete semanas de reposição, porém não em 18 semanas de tratamento (90).

R9. o uso de citrato de clomifeno em homens com DM2, SM ou obesidade DEVE SER CONSIDERADO como forma de tratamento do hipogonadismo principalmente no enfoque da preservação da fertilidade, sempre avaliando riscos e benefícios.

Classe IIa

Nível B

Sumário de evidências:

- Um estudo clínico longitudinal com 46 pacientes com idade média de 44 anos e TT basal média de 228ng/dL, avaliou o uso de CC por 12 meses. A droga aumentou os níveis de TT substancialmente e melhorou outras manifestações do hipogonadismo, como a osteopenia/osteoporose e sintomas (91).
- Um estudo longitudinal retrospectivo analisou 11 homens obesos com idade entre 18 e 21 anos e TT < 350ng/dL, que receberam CC 25mg em dias alternados. Houve aumento médio da TT de 233 +/- 66ng/dL para 581 +/- 161ng/dL (p< 0.0001) após 3 meses (92).
- Soares *et al.* realizaram um ECR onde avaliaram o uso de CC por 12 semanas em 78 homens com obesidade e hipogonadismo funcional. Em relação ao grupo placebo, os participantes que usaram CC apresentaram melhora do perfil hormonal e da composição corporal apesar de não demonstrar melhora da função endotelial, possivelmente pelo curto período do estudo (56).
- Um ECR comparou o uso de CC *versus* testosterona em gel em pacientes com excesso de peso e hipogonadismo, aqueles que usaram o SERM mostraram aumento da TT, assim como do LH e FSH, além da manutenção da concentração de espermatozoides dentro da faixa normal, enquanto o uso de TRT levou a redução da espermatogênese e dos níveis de gonadotrofinas (93).
- O uso de baixa dose de CC em homens com hipogonadismo, obesidade e intolerância à glicose ou DM2 em uso de metformina foi avaliado por Perlusi *et al.* em um estudo crossover, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. Durante os três meses de tratamento com CC 25mg houve aumento dos níveis de TT, LH e FSH, assim como uma redução significativa da glicose e insulina de jejum e do HOMA-IR, enquanto no período de uso do placebo essas alterações não foram observadas (54).
- Um estudo prospectivo com 86 homens com hipogonadismo, fez uso de CC com meta de TT 550 +/- 50ng/dL. O acompanhamento do tratamento com CC de longo prazo mostrou-

se uma alternativa segura e eficaz em homens que desejam preservar sua fertilidade, com melhora significativa do *score* ADAM (94).

- Ramasamy *et al.* avaliaram retrospectivamente um total de 93 homens com hipogonadismo sintomático que utilizaram testosterona injetável ou gel ou CC. Apesar de valores menores de TT sérica, os homens que utilizaram CC e testosterona gel relataram melhora dos sintomas semelhante àqueles que utilizaram a formulação injetável (95).
- Quanto à fertilidade, no maior estudo randomizado e controlado, a Organização Mundial de Saúde não encontrou nenhuma mudança nas taxas de gestação ou densidade de esperma entre quase 200 homens inférteis tratados com 25mg de CC em comparação com placebo, durante 6 meses de tratamento (96).
- Uma metanálise com 11 ECR revelou um aumento significativo na taxa de fertilidade em comparação com placebo, aumento na concentração de esperma, porcentagem de motilidade espermática, assim como aumento dos níveis séricos de FSH e TT(97).
- Um estudo retrospectivo avaliou a prevalência de policitemia secundária em 188 homens que utilizaram CC e 175 homens que receberam TRT para o tratamento de hipogonadismo sintomático. A prevalência de policitemia foi marcadamente menor no grupo que fez uso de CC, apesar de níveis séricos absolutos de TT terem se apresentado de forma semelhante nos dois grupos(98).
- Uma revisão retrospectiva avaliou o uso de CC em pacientes com hipogonadismo por até 7 anos, sendo observados níveis de TT > 450ng/dL em mais de 80% dos homens, com 78% deles relatando melhora subjetiva dos sintomas relacionados ao hipogonadismo e apenas 9% apresentando efeitos colaterais, porém sem efeitos adversos significativos (99).
- Ros *et al.* realizaram um estudo prospectivo, e não encontraram eventos adversos ou alterações significativas nos níveis de HDL-colesterol, triglicerídeos, glicose de jejum ou prolactina pré e pós-tratamento em 125 homens recebendo CC para tratamento de hipogonadismo (100).

R10. É RECOMENDADO que o médico informe ao paciente quanto ao uso *off label*

do citrato de clomifeno, enfatizando os riscos e benefícios da medicação, para tomada de decisão compartilhada de tratamento.

Classe I

Nível C

Sumário de evidências:

Este painel considera com base em opinião de especialistas ser de extrema importância que os pacientes sejam informados dos riscos da utilização off-label do citrato de clomifeno.

Tabela de Recomendações

Recomendações	Classe	Nível
R1 - É RECOMENDADO a realização de diagnóstico de hipogonadismo em homens que apresentem sinais e sintomas de deficiência de testosterona associados a níveis séricos de testosterona total (TT) e/ou testosterona livre (TL) inequivocamente e consistentemente baixos.	I	B
R2 - O rastreamento de rotina do hipogonadismo masculino na população geral NÃO É RECOMENDADO, porque baixos níveis de testosterona isoladamente, em homens sem sinais e sintomas compatíveis, não estabelecem o diagnóstico de hipogonadismo.	III	C
R3 - É RECOMENDADO a dosagem de SHBG em homens com DM2, SM e obesidade para cálculo da testosterona livre naqueles com níveis de testosterona total limítrofes.	I	B
R4 - É RECOMENDADO para todos os homens com DM, síndrome metabólica e obesidade que realizem otimização de estilo de vida e tratamento visando a perda de peso e o controle metabólico para melhora dos níveis hormonais e dos sintomas de hipogonadismo.	I	A

R5 - É RECOMENDADO o tratamento do hipogonadismo masculino sintomático com a terapia de reposição com testosterona (TRT), com benefícios em relação a melhora da qualidade de vida, composição corporal, parâmetros metabólicos, vida sexual e saúde óssea.

R6 - É RECOMENDADO evitar níveis suprafisiológicos de testosterona devido ao risco de aumento de eventos adversos e do risco cardiovascular.

R7 - NÃO É RECOMENDADO o uso de terapia de reposição de testosterona com o objetivo exclusivo de controle glicêmico, emagrecimento, redução de risco cardiovascular e/ou melhora da saúde óssea.

R8 - É RECOMENDADO realizar acompanhamento dos níveis de hematócrito e da síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) para todos os homens em uso de terapia de reposição de testosterona e avaliar individualmente o acompanhamento dos níveis de PSA de acordo com as diretrizes específicas.

R9 - PODE SER CONSIDERADO o uso de citrato de clomifeno em homens com DM2, SM ou obesidade como forma de tratamento do hipogonadismo principalmente no enfoque da preservação da fertilidade, sempre avaliando riscos e benefícios.

R10 - É RECOMENDADO que o médico informe ao paciente quanto ao uso off label do citrato de clomifeno, enfatizando os riscos e benefícios da medicação, para tomada de decisão compartilhada de tratamento.

I	B
I	B
III	C
I	A
Ila	B
I	C

Referências

1. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 May 1;103(5):1715-44.

2. Daubresse JC, Meunier JC, Wilmotte J, Luyckx AS, Lefebvre PJ. Pituitary-testicular axis in diabetic men with and without sexual impotence. *Diabete Metab.* 1978 Dec;4(4):233-7.
3. Shahwan MM, Spathis GS, Fry DE, Wood PJ, Marks V. Differences in pituitary and testicular function between diabetic patients on insulin and oral anti-diabetic agents. *Diabetologia.* 1978 Jul 1;15(1):13-7.
4. Andò S, Rubens R, Rottiers R. Androgen plasma levels in male diabetics. *J Endocrinol Invest.* 1984 Feb 1;7(1):21-4.
5. Phillips GB. Evidence for hyperestrogenemia as the link between diabetes mellitus and myocardial infarction. *Am J Med.* 1984 Jun 1;76(6):1041-8.
6. Small M, MacRURY S, Beastall GH, Maccuish AC. Oestradiol Levels in Diabetic Men with and without a Previous Mocardial Infarction. *QJM Int J Med.* 1987 Jul 1;64(1):617-23.
7. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A, Dandona P. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5462-8.
8. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Mar;78(3):330-7.
9. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Sforza A, Lenzi A, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl.* 2011 Dec;34(6 Pt 1):528-40.
10. Costanzo PR, Knoblovits P. Male gonadal axis function in patients with type 2 diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 May 1;26(2):129-34.
11. Ho CH, Jaw FS, Wu CC, Chen KC, Wang CY, Hsieh JT, et al. The Prevalence and the Risk Factors of Testosterone Deficiency in Newly Diagnosed and Previously Known Type 2 Diabetic Men. *J Sex Med.* 2015 Feb 1;12(2):389-97.
12. Lee Y, Dang JT, Switzer N, Yu J, Tian C, Birch DW, et al. Impact of Bariatric Surgery on Male

- Sex Hormones and Sperm Quality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2019 Jan;29(1):334-46.
13. Condorelli RA, La Vignera S, Mongioì LM, Alamo A, Calogero AE. Diabetes Mellitus and Infertility: Different Pathophysiological Effects in Type 1 and Type 2 on Sperm Function. *Front Endocrinol [Internet]*. 2018 May 25 [cited 2020 Nov 4];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980990/>
 14. Rigon FA, Ronsoni MF, Hohl A, van de Sande-Lee S. Effects of Bariatric Surgery in Male Obesity-Associated Hypogonadism. *Obes Surg.* 2019;29(7):2115-25.
 15. Dandona P, Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes and Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2643-51.
 16. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):293-342.
 17. Dhindsa S, Champion C, Deol E, Lui M, Campbell R, Newman J, et al. Association of Male Hypogonadism With Risk of Hospitalization for COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2022 Sep 1;5(9):e2229747.
 18. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, et al. Correlates of Low Testosterone and Symptomatic Androgen Deficiency in a Population-Based Sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3870-7.
 19. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology.* 2020;8(5):970-87.
 20. Fode M, Salonia A, Minhas S, Burnett AL, Shindel AW. Late-onset Hypogonadism and Testosterone Therapy - A Summary of Guidelines from the American Urological Association and the European Association of Urology. *Eur Urol Focus.* 2019 Jul;5(4):539-44.
 21. Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, Wu F, Kaufman JM, Wang Y, et al. Harmonized

- Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 01;102(4):1161-73.
22. Dalvi M, Walker BR, Strachan MWJ, Zammitt NN, Gibb FW. The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(6):858-61.
23. Anawalt BD, Hotaling JM, Walsh TJ, Matsumoto AM. Performance of total testosterone measurement to predict free testosterone for the biochemical evaluation of male hypogonadism. *J Urol.* 2012 Apr;187(4):1369-73.
24. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, Krishna M, Matsumoto AM, Jasuja R. A Reappraisal of Testosterone's Binding in Circulation: Physiological and Clinical Implications. *Endocr Rev.* 2017 01;38(4):302-24.
25. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, et al. Reference Ranges for Testosterone in Men Generated Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry in a Community-Based Sample of Healthy Nonobese Young Men in the Framingham Heart Study and Applied to Three Geographically Distinct Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;96(8):2430-9.
26. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* 2015 Mar;18(1):5-15.
27. Professionals SO. EAU Guidelines: Male Hypogonadism [Internet]. Uroweb. [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>
28. Grossmann M. Low Testosterone in Men with Type 2 Diabetes: Significance and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Sep 27];96(8):2341-53. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2011-0118>
29. Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology* [Internet]. 2020 Mar 9 [cited 2020 Oct 25];andr.12774. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/andr.12774>

30. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, et al. Long-Term Pharmacokinetics of Transdermal Testosterone Gel in Hypogonadal Men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2000 Dec [cited 2020 Oct 25];85(12):4500–10. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.85.12.7045>
31. Nankin HR. Hormone kinetics after intramuscular testosterone cypionate. *Fertil Steril* [Internet]. 1987 Jun [cited 2020 Oct 25];47(6):1004–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028216592371>
32. Shoskes JJ, Wilson MK, Spinner ML. Pharmacology of testosterone replacement therapy preparations. *Transl Androl Urol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2020 Oct 25];5(6):834–43. Available from: <http://tau.amegroups.com/article/view/11328/13164>
33. Corona G, Maseroli E, Maggi M. Injectable testosterone undecanoate for the treatment of hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Oct 25];15(13):1903–26. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2014.944896>
34. Wang C, Harnett M, Dobs AS, Swerdloff RS. Pharmacokinetics and Safety of Long-Acting Testosterone Undecanoate Injections in Hypogonadal Men: An 84-Week Phase III Clinical Trial. *J Androl* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2020 Oct 25];31(5):457–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.2164/jandrol.109.009597>
35. Lapauw B, Kaufman JM. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Rationale and current evidence for testosterone therapy in the management of obesity and its complications. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2020 Oct 31];183(6):R167–83. Available from: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/183/6/EJE-20-0394.xml>
36. Rochira V. Late-onset Hypogonadism: Bone health. *Andrology* [Internet]. 2020 Jun 17 [cited 2020 Oct 31];andr.12827. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/andr.12827>
37. Laitinen EM, Hero M, Vaaralahti K, Tommiska J, Raivio T. Bone mineral density, body composition and bone turnover in patients with congenital hypogonadotropic

- hypogonadism: Bone health in patients with congenital HH. *Int J Androl* [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 Oct 31];35(4):534-40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2605.2011.01237.x>
38. Wang C, Jackson G, Jones TH, Matsumoto AM, Nehra A, Perelman MA, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1669-75.
 39. Khripun I, Vorobyev S, Belousov I, Kogan M, Zitzmann M. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Aging Male*. 2019 Oct 2;22(4):241-9.
 40. Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ, Niu F, Sidney S, Quesenberry CP, et al. Association of Testosterone Replacement With Cardiovascular Outcomes Among Men With Androgen Deficiency. *JAMA Intern Med*. 2017 01;177(4):491-9.
 41. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Asif S, Jones TH, Channer KS. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart Br Card Soc*. 2010 Nov;96(22):1821-5.
 42. Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SAP, Jamrozik K, et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul;94(7):2353-9.
 43. Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK, et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct 11;58(16):1674-81.
 44. Basaria S, Harman SM, Travison TG, Hodis H, Tsitouras P, Budoff M, et al. Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*

- [Internet]. 2015 Aug 11 [cited 2020 Sep 12];314(6):570. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.8881>
45. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. *J Sex Med* [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Sep 12];15(6):820–38. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743609518309445>
 46. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden WE, et al; TRAVERSE Study Investigators. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2023 Jul 13;389(2):107-117. doi: 10.1056/NEJMoa2215025.
 47. Jones SD, Dukovac T, Sangkum P, Yafi FA, Hellstrom WJG. Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sex Med Rev*. 2015 Apr;3(2):101-12.
 48. Mulhall John P., Trost Landon W., Brannigan Robert E., Kurtz Emily G., Redmon J. Bruce, Chiles Kelly A., et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol*. 2018 Aug 1;200(2):423-32.
 49. Barrett-Connor E, Dam TT, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E. The Association of Testosterone Levels with Overall Sleep Quality, Sleep Architecture, and Sleep-Disordered Breathing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2602-9.
 50. Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, et al. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Aug;88(8):3605-13.
 51. Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV, McDermott MT, Santen RJ, et al. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol*. 1986 Aug 1;61(2):618-23.
 52. Hanafy HM. Testosterone therapy and obstructive sleep apnea: is there a real connection? *J Sex Med*. 2007 Sep;4(5):1241-6.
 53. Solomon ZJ, Mirabal JR, Mazur DJ, Kohn TP, Lipshultz LI, Pastuszak AW. Selective Androgen

- Receptor Modulators: Current Knowledge and Clinical Applications. *Sex Med Rev* [Internet]. 2019 Jan [cited 2020 Oct 18];7(1):84–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2050052118301100>
54. Pelusi C, Giagulli VA, Baccini M, Fanelli F, Mezzullo M, Fazzini A, et al. Clomiphene citrate effect in obese men with low serum testosterone treated with metformin due to dysmetabolic disorders: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Handelsman DJ, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2017 Sep 8 [cited 2020 Sep 12];12(9):e0183369. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0183369>
55. Moskovic DJ, Katz DJ, Akhavan A, Park K, Mulhall JP. Clomiphene citrate is safe and effective for long-term management of hypogonadism. *BJU Int* [Internet]. 2012 Nov [cited 2020 Sep 27];110(10):1524–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2012.10968.x>
56. Soares AH, Horie NC, Chiang LAP, Caramelli B, Matheus MG, Campos AH, et al. Effects of clomiphene citrate on male obesity-associated hypogonadism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Obes* [Internet]. 2018 May [cited 2020 Sep 12];42(5):953–63. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41366-018-0105-2>
57. Goldstein SR. A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2020 Sep 27];6(3):212–24. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/6.3.212>
58. Habous M, Giona S, Tealab A, Aziz M, Williamson B, Nassar M, et al. Clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin are both effective in restoring testosterone in hypogonadism: a short-course randomized study. *BJU Int* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Sep 12];122(5):889–97. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bju.14401>
59. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of Symptomatic Androgen Deficiency in Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov 1;92(11):4241–7.
60. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of Late-Onset

- Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):123-35.
61. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Dec;67(6):853-62.
62. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Dec;67(6):853-62.
63. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primer*. 2019 May 30;5(1):38.
64. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, Pye SR, Ahern TB, Laurent MR, et al. Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul;101(7):2647-57.
65. Tg T, Ab A, V K, Ab O, Jb M. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Feb [cited 2023 Mar 1];92(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17148559/>
66. Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P. Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obes Res*. 2003 Jun;11(6):689-94.
67. Kim C, Barrett-Connor E, Aroda VR, Mather KJ, Christophi CA, Horton ES, et al. Testosterone and depressive symptoms among men in the Diabetes Prevention Program. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2016 Oct [cited 2020 Sep 12];72:63-71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453016301822>
68. Kim C, Dabelea D, Kalyani RR, Christophi CA, Bray GA, Pi-Sunyer X, et al. Changes in Visceral Adiposity, Subcutaneous Adiposity, and Sex Hormones in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Sep 12];102(9):3381-9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/102/9/3381/3885822>

69. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2020 Sep 27];168(6):829-43. Available from: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/168/6/829.xml>
70. 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.
71. Brock G, Heiselman D, Maggi M, Kim SW, Rodríguez Vallejo JM, Behre HM, et al. Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men: Results of a Placebo Controlled Study. *J Urol*. 2016 Mar;195(3):699-705.
72. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, Wang C, Bhasin S, Matsumoto AM, et al. Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug;101(8):3096-104.
73. Rosen RC, Wu F, Behre HM, Porst H, Meuleman EJH, Maggi M, et al. Quality of Life and Sexual Function Benefits of Long-Term Testosterone Treatment: Longitudinal Results From the Registry of Hypogonadism in Men (RHYME). *J Sex Med* [Internet]. 2017 Sep [cited 2020 Sep 12];14(9):1104-15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743609517313395>
74. Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, McKenzie LG, Dahm P, Ercan-Fang N, et al. Efficacy and Safety of Testosterone Treatment in Men: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Jan 21 [cited 2020 Nov 10];172(2):105. Available from: <https://annals.org/aim/fullarticle/2758506/efficacy-safety-testosterone-treatment-men-evidence-report-clinical-practice-guideline>
75. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Sep 12];39(9):967-81.

Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40618-016-0480-2>

76. Hackett G, Cole N, Bhartia M, Kennedy D, Raju J, Wilkinson P, et al. The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study). *Int J Clin Pract* [Internet]. 2014 Feb [cited 2020 Sep 12];68(2):203–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijcp.12235>
77. Zhang J, Yang B, Xiao W, Li X, Li H. Effects of testosterone supplement treatment in hypogonadal adult males with T2DM: a meta-analysis and systematic review. *World J Urol* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Sep 12];36(8):1315–26. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00345-018-2256-0>
78. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2014 Oct [cited 2020 Sep 12];13(10):1327–51. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.2014.950653>
79. Zhang KS, Zhao MJ, An Q, Jia YF, Fu LL, Xu JF, et al. Effects of testosterone supplementation therapy on lipid metabolism in hypogonadal men with T2DM: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Andrology* [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Sep 12];6(1):37–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/andr.12425>
80. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011 Jan;8(1):272–83.
81. Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, Machan EA, Grunstein RR, Liu PY. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015 Nov [cited 2020 Oct 25];173(5):X3. Available from: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/173/5/X3.xml>
82. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Cauley JA, Ensrud KE, et al. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2017 Apr 1

[cited 2020 Oct 31];177(4):471. Available from:

<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2016.9539>

83. I T, H G, M G, L H, L B, K M, et al. Anabolic steroids and cardiovascular risk: A national population-based cohort study. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015 Jan 7 [cited 2023 Mar 1];152. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26005042/>
84. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Picard MH, Hutter AM, et al. Long-term anabolic-androgenic steroid use is associated with left ventricular dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2010 Jul;3(4):472-6.
85. Pope HG, Kouri EM, Hudson JI. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Feb;57(2):133-40; discussion 155-156.
86. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C, et al. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2010 Jan;21(1):163-72.
87. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):914-9.
88. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Feb 6;100(3):170-83.
89. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Feb;18(4):847-53.
90. Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, Machan EA, Grunstein RR, Liu PY. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2012 Oct;167(4):531-41.

91. Moskovic DJ, Katz DJ, Akhavan A, Park K, Mulhall JP. Clomiphene citrate is safe and effective for long-term management of hypogonadism. *BJU Int*. 2012 Nov;110(10):1524-8.
92. Bendre SV, Murray PJ, Basaria S. Clomiphene Citrate Effectively Increases Testosterone in Obese, Young, Hypogonadal Men. *Reprod Syst Sex Disord Curr Res*. 2015 Dec;4(4):155.
93. Kim ED, McCullough A, Kaminetsky J. Oral enclomiphene citrate raises testosterone and preserves sperm counts in obese hypogonadal men, unlike topical testosterone: restoration instead of replacement. *BJU Int* [Internet]. 2016 Apr [cited 2020 Sep 12];117(4):677-85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bju.13337>
94. Katz DJ, Nabulsi O, Tal R, Mulhall JP. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men. *BJU Int*. 2012 Aug;110(4):573-8.
95. Ramasamy R, Scovell JM, Kovac JR, Lipshultz LI. Testosterone Supplementation Versus Clomiphene Citrate for Hypogonadism: An Age Matched Comparison of Satisfaction and Efficacy. *J Urol*. 2014 Sep 1;192(3):875-9.
96. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility.: WORLD HEALTH ORGANIZATION: Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction; Task Force on the Prevention and Management of Infertility. *Int J Androl* [Internet]. 1992 Aug [cited 2020 Oct 18];15(4):299-307. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2605.1992.tb01129.x>
97. Chua ME, Escusa KG, Luna S, Tapia LC, Dofitas B, Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology* [Internet]. 2013 Sep [cited 2020 Oct 18];1(5):749-57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2047-2927.2013.00107.x>
98. Wheeler KM, Smith RP, Kumar RA, Setia S, Costabile RA, Kavoussi PK. A Comparison of Secondary Polycythemia in Hypogonadal Men Treated with Clomiphene Citrate versus Testosterone Replacement: A Multi-Institutional Study. *J Urol* [Internet]. 2017 Apr [cited 2020 Oct 18];197(4):1127-31. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2016.10.068>

99. Krzastek SC, Sharma D, Abdullah N, Sultan M, Machen GL, Wenzel JL, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Clomiphene Citrate for the Treatment of Hypogonadism. *J Urol* [Internet]. 2019 Nov [cited 2020 Oct 18];202(5):1029-35. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1097/JU.0000000000000396>
100. Da Ros CT, Averbeck MA. Twenty-five milligrams of clomiphene citrate presents positive effect on treatment of male testosterone deficiency - a prospective study. *Int Braz J Urol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2020 Oct 18];38(4):512-8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382012000400011&lng=en&tlng=en
-

Cite este artigo

Alexandre Hohl, Camila Sartor Spivakoski, Fernanda Augustin Rigon, Simone van de Sande-Lee, Marcelo Fernando Ronsoni. Hipogonadismo Masculino na Síndrome Metabólica e DM2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). DOI: [10.29327/5238993.2023-5](https://doi.org/10.29327/5238993.2023-5), ISBN: 978-85-5722-906-8.