

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

Efeitos de uma dieta com restrição de carboidratos em homens hipogonádicos e com
síndrome metabólica sobre a função erétil e níveis séricos de testosterona

Caio da Silva Schmitt

Porto Alegre, 2021

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

Efeitos de uma dieta com restrição de carboidratos em homens hipogonádicos e com síndrome metabólica sobre a função erétil e níveis séricos de testosterona

Caio da Silva Schmitt

Orientador: Prof. Dr. Brasil Silva Neto

Tese apresentada como requisito parcial
para obtenção do Título de Doutor no
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2021

CIP - Catalogação na Publicação

SCHMITT, CAIO DA SILVA
Efeitos de uma dieta com restrição de carboidratos
em homens hipogonádicos e com síndrome metabólica
sobre a função erétil e níveis séricos de testosterona
/ CAIO DA SILVA SCHMITT. -- 2021.
89 f.
Orientador: BRASIL SILVA NETO.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Testosterona. 2. Síndrome Metabólica. 3. Dieta.
4. Hipogonadismo. 5. Função Sexual. I. NETO, BRASIL
SILVA, orient. II. Título.

“ O objetivo do conhecimento não é descobrir o segredo do mundo numa palavra-chave.

É dialogar com o mistério do mundo.”

Edgar Morin no livro "Do Caos à Inteligência Artificial”.

DEDICATÓRIAS

Eu dedico esta tese de doutorado a memória do meu pai, Ismael Geraldo Vallandro Schmitt. Ele foi uma das pessoas mais inteligentes e estudiosas que eu conheci. Fonte de inspiração da profissão de médico. Sempre me incentivou ao estudo e a busca incessante do conhecimento em todas as áreas do desenvolvimento humano. Tenho certeza que ele deve estar feliz com a conclusão de mais esta etapa da minha carreira profissional. Além disso, dedico este trabalho ao meu filho, Ricardo Brasil de Freitas Schmitt, para que sirva de exemplo e inspiração na sua jornada de estudos ao longo de sua vida. Desta forma, mantendo uma tradição intelectual em nossa família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço minha esposa, Verônica Brasil de Freitas, pelo apoio incondicional nesta longa jornada, compreendendo os momentos difíceis, mas também sabendo da importância que esta etapa representa para mim. Obrigado por tornar esta conquista em uma realidade.

Agradeço minha mãe, Maria da Graça da Silva Schmitt, pelo incentivo constante ao estudo e por me mostrar a importância do conhecimento para o bem da Sociedade. Obrigado por ser, realmente, uma mãe para mim.

Agradeço ao Dr. José Carlos Stumpf Souto por ser inspirador desta tese e pela amizade que desenvolvemos ao longo destes anos. Obrigado por dividir comigo tantas idéias ainda não comprovadas e despertar em mim o desejo por novas descobertas.

Agradeço ao Prof. Dr. Ernani Luis Rhoden por ser um mestre a quem muito admiro e respeito e que, certamente, é o exemplo de pesquisador e médico que tento seguir desde o início de minha carreira. Obrigado por fazer parte da minha história.

Agradeço aos colaboradores e parceiros desta pesquisa, Carla Martins Costa, Lorenzo Miron Chiogna e Profa. Zilda Elizabeth de Albuquerque Santos, pela excelente contribuição e pela dedicação que tiveram para que atingíssemos nosso objetivo de realizar este tão complexo estudo.

Agradeço ao Prof. Dr. Brasil Silva Neto por ter aceito o desafio de coordenar este estudo e acreditar que seria possível. Obrigado por ser um amigo, médico e pesquisador tão competente, além de meu orientador neste grande momento da minha vida.

Agradeço aos participantes do estudo que acreditaram na idéia da nossa equipe de pesquisadores e aceitaram colaborar com o desenvolvimento científico em busca de novos conhecimentos para a saúde de todos.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	8
RESUMO	9
ABSTRACT	11
INTRODUÇÃO	13
REVISÃO DA LITERATURA	16
REFERÊNCIAS DA REVISÃO	20
JUSTIFICATIVA	24
HIPÓTESES	25
OBJETIVOS	26
ARTIGO EM INGLÊS	27
ARTIGO EM PORTUGUÊS	53
CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
PERSPECTIVAS	82
ANEXOS	83

LISTA DE ABREVIATURAS

ADAM: Androgen Deficiency of the Aging Male

AMS: Aging Male Symptoms

BMI: Body Mass Index

COVID-19: Coronavirus 19 Disease

DM: Diabete Mellitus

FSH: Hormônio Folículo Estimulante

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL: Lipoproteína de Alta Densidade

IC95%: Intervalo de Confiança de 95%

IIEF: International Index of Erectile Function

IIEF-5: International Index of Erectile Function-5

IMC: Índice de Massa Corporal

LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade

LH: Hormônio Luteinizante

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Program III

OR: Odds Ratio

SHBG: Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais

SM: Síndrome Metabólica

US: United States

RESUMO

Introdução: Síndrome metabólica tem sido considerada um fator de risco para diversas doenças, incluindo neoplasias, doenças cardiovasculares e endocrinológicas, entre outras. A relação entre hipogonadismo, testosterona total menor que 300 ng/dL, e síndrome metabólica é bem estabelecida, assim como uma dieta com baixo índice de carboidratos é capaz de melhorar os parâmetros que compõem esta síndrome. O objetivo deste estudo é avaliar se uma dieta *low carb* pode aumentar os níveis séricos de testosterona total e melhorar a função erétil em homens hipogonádicos.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, não cego, onde foram avaliados somente homens hipogonádicos e com síndrome metabólica, divididos em dois grupos: dieta *low carb* e grupo controle, que manteve sua dieta habitual, por 3 meses. Em função da pandemia do COVID19 o estudo foi prematuramente encerrado. Foram avaliadas medidas antropométricas, assim como os níveis séricos de testosterona, sintomas de hipogonadismo, através dos questionários ADAM e AMS, e a função sexual, através do questionário IIEF-5.

Resultados: Ao todo foram avaliados 18 homens hipogonádicos e com síndrome metabólica, no período de março de 2018 a outubro de 2020. Não houve diferença estatística entre os grupos no início do estudo para todas as variáveis analisadas. Em relação as medidas antropométricas, houve uma melhora estatisticamente significativa somente no grupo que fez a dieta *low carb*. Além disso, o grupo intervenção obteve um aumento médio de 2,35 pontos no questionário IIEF-5 ($p < 0,001$), uma redução média de 11 pontos no questionários AMS ($p < 0,001$) e redução de hipogonadismo de 78,6% para 21,4% de hipogonádicos através do

questionários ADAM ($p < 0,001$), o que não ocorreu no grupo controle quando avaliados estes três questionários. O aumento dos níveis séricos de testosterona total foi estatisticamente significativo no grupo *low carb* comparado com o grupo controle (229,1 ng/dL para 310,7 ng/dL vs 217,6 ng/dL para 227,1 ng/dL; $p = 0,003$). Em relação a testosterona livre calculada, obteve-se a mesma diferença e estatisticamente significativa, com um aumento médio de 2 ng/dL no grupo *low carb* ($p < 0,001$).

Conclusões: A dieta *low carb* melhorou os níveis séricos de testosterona total, resgatou homens com hipogonadismo, melhorou medidas antropométricas e a função erétil de homens hipogonádicos com síndrome metabólica. No entanto, nosso estudo foi precocemente encerrado em função da pandemia do COVID19, tornando necessários estudos com maior número de participantes para que possamos ter resultados mais robustos que comprovem a eficácia desta dieta em tratar o hipogonadismo masculino.

Palavras-chave: hipogonadismo, síndrome metabólica, dieta *low carb*, disfunção erétil, obesidade

ABSTRACT

Background: Metabolic syndrome is a risk factor for several diseases as endocrine and cardiovascular diseases, cancer and others. The relationship between metabolic syndrome and hypogonadism, serum total testosterone less than 300 ng/dL, is well known just like a low carb diet is able to improve the parameters of thus syndrome. The aim of our study is to assess wether a low carb diet can increase serum total testosterone and improve erectile function in hypogonadal men.

Methods: An open label randomized clinical trial where only hypogonadal men with metabolic syndrome were evaluated, divided into two groups: low carb diet and control group that keep your usual diet for three months. Due to the COVID-19 pandemia the study was prematurely ended. Anthropometric measurements were evaluated as well as serum testosterone levels, symptoms of hypogonadism, using the ADAM and AMS scores, and sexual function using IIEF-5 score.

Results: In all, 18 hypogonadal men with metabolic syndrome were evaluated from March 2018 to October 2020. There was no statistical difference between groups at baseline for all variables analyzed. Regarding anthropometric measures, there was a statistically significant improvement only in the group of low carb diet. In addition, the intervention group had a mean increase of 2.35 points in the IIEF-5 score ($p < 0.001$), a mean reduction of 11 points in then AMS score ($p < 0.001$) and a reduction in hypogonadism from 78.6% to 21.4% through the ADAM score ($p < 0.001$), which did not occur in the control group in these three scores. The increase in serum total testosterone levels was statistically significant in the low carb

group compared to the control group (229.1 ng/dL to 310.7 ng/dL vs 217.6 ng/dL to 227.1 ng/dL; $p=0.003$). Regarding calcularem free testosterone, the same difference was obtained between groups and statistically significant with an average increase of 2.0 nd/dL in the low carb group ($p<0.001$).

Conclusions: The low carb diet improved serum levels of total and calculated free testosterone, recovered men with hypogonadism, improved anthropometric measurements and erectile function in hypogonadal men with metabolic syndrome. However, our study was ended early due to the COVID-19 pandemic, making studies with a larger number of participants necessary so that we can have hard results that prove the effectiveness of the low carb diet in treating male hypogonadism.

Keywords: hypogonadism, metabolic syndrome, low carb diet, erectile dysfunction, obesity

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares estão presentes em grande parte da população, principalmente na masculina. Dentre os fatores de risco para estas doenças, encontra-se a, obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica. Em 2004, a *American Heart Association* definiu a síndrome metabólica como o conjunto de 3 ou mais dos seguintes achados: cintura maior que 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres, pressão arterial elevada, igual ou superior que 130/85 mmHg, ou uso de fármacos para o seu tratamento, triglicérides igual ou superior a 150 mg/dL, ou uso de fármaco para o seu controle, glicemia de jejum igual ou superior a 110 mg/dL, ou uso de fármacos para o seu controle, e nível de HDL no sangue igual ou inferior a 40 mg/dL nos homens e 50 mg/dL nas mulheres, ou uso de fármaco para seu tratamento (1).

Sabe-se que a síndrome metabólica, diabetes mellitus e o hipogonadismo, definido como nível sérico baixo de testosterona total, estão relacionados, assim como o hipogonadismo pode influenciar negativamente a saúde masculina (2,3). Já existe a proposição de alguns autores que o hipogonadismo seja incluído como critério da síndrome metabólica (2,3). Alguns estudos têm demonstrado que níveis séricos baixos de testosterona estão associados com estados de aumento da resistência insulínica, com uma prevalência estimada em 50% de hipogonadismo em homens diabéticos (4). A resistência insulínica, por sua vez, é um fator de risco para síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (5).

Um estudo de revisão publicado em 2009 evidenciou que homens submetidos à castração medicamentosa bem sucedida, para tratamento de câncer de próstata, aumentaram os índices de gordura corporal, nível sérico de insulina, assim como houve uma alta taxa de novos casos de diabetes mellitus neste grupo (3). Os dados dos estudos clínicos revisados são

robustos em demonstrar que homens em reposição de testosterona melhoram o índice de gordura corporal. Alguns estudos também comprovaram melhora da resistência à insulina e do controle glicêmico com a reposição de testosterona (3).

Estudo publicado recentemente, com uma população de mais de 40 mil homens e mais de 160 mil mulheres, mostrou que os indivíduos com maior índice glicêmico na dieta tiveram 33% mais diabetes mellitus ao longo de mais de 20 anos de acompanhamento, comprovando que a dieta pode ser um fator de risco para diabetes mellitus (6). Uma revisão recente evidenciou que uma dieta com baixo carboidrato reduz o peso bem como o risco de doenças cardiovasculares (7).

Quando foi realizada uma meta-análise comparando dieta com baixo índice de carboidratos e dieta com baixo teor de gordura, ambas as dietas melhoraram os fatores de risco para doenças cardiovasculares, como redução do colesterol total, da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e dos triglicerídeos bem como um aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL). Não houve diferença entre as duas dietas quanto aos resultados acima descritos, mostrando que uma dieta com baixo carboidrato pode ser útil em indivíduos onde objetiva-se redução de risco para doenças cardiovasculares (8). Além disso, um estudo de revisão publicado em 2009 (9) e outro estudo publicado em 2014 (10) não só corroboraram com estes achados, mas também demonstraram que uma dieta com baixo carboidrato foi superior a uma com baixo teor de gordura no que diz respeito a peso, pressão arterial sistólica, níveis de HDL e triglicerídeos, comprovando ser mais eficaz na redução de risco cardiovascular. Seguindo nesta linha, uma meta-análise também publicada em 2014 (11), avaliando 32 estudos observacionais de dieta com baixo teor de gordura e mais de 500 mil participantes, 17 estudos observacionais de biomarcadores de ácidos graxos e 25 mil participantes e 27 estudos prospectivos e randomizados com suplementação de ácidos graxos

e com 105 mil participantes, observou que não houve benefício no risco de doenças cardiovasculares com a restrição de gordura na dieta.

Alguns estudos já foram realizados para avaliar o efeito de dietas específicas na redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. Um deles, publicado em 2004, avaliou homens obesos e o perfil lipídico após dieta com baixo carboidrato ou dieta com baixo nível de gordura. Um dos aspectos avaliados foi a lipemia pós-prandial, que é um fator de risco cardiovascular independente. Os resultados deste estudo mostraram que houve uma perda de peso em ambas as dietas, assim como a redução no perfil lipídico, no entanto, na avaliação da lipemia pós-prandial houve uma redução maior (34%) com a dieta de baixo carboidrato (12).

Outro estudo de 2007, que avaliou homens obesos e com síndrome metabólica, randomizou-os para dieta rica em carboidrato versus pobre em carboidrato e rica em proteína por 5 meses. Com a dieta de baixo carboidrato houve uma redução estatisticamente significativa na prevalência de hipertensão arterial sistêmica ($p < 0,05$), assim como na hipertrigliceridemia ($p < 0,001$) (13).

Portanto, o presente projeto pretende estudar o efeito da dieta de baixo carboidrato em homens com síndrome metabólica, nos seus diversos aspectos, com enfoque principal no nível sérico da testosterona e a função erétil, tendo em vista a suposta correlação entre eles.

REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma pesquisa no PUBMED/MEDLINE, no período de 2017 a outubro de 2021, utilizando-se os termos dieta de baixo carboidrato, síndrome metabólica e hipogonadismo. Selecionou-se os estudos mais recentes e relevantes, além daqueles que despertaram o nosso interesse em realizar este trabalho.

Volek JS e colaboradores (14), publicaram um estudo experimental, em julho de 2002, onde homens saudáveis e com peso adequado foram submetidos a uma dieta com 8% de carboidratos por um período de 6 semanas. As suas dietas habituais continham 48% de carboidratos. Houve uma redução significativa da gordura corporal (média de 3,4 kg) e um aumento, também significativo, da massa magra (média 1,1 kg) ($p \leq 0,05$). Não houve diferença nas dosagens hormonais. O principal achado foi uma redução estatisticamente significativa de 34% nos níveis séricos da insulina, que deve ter sido a responsável, ao menos em parte, pelos achados acima descritos.

Mavropoulos JC e colaboradores (15), publicaram, em dezembro de 2005, um interessante estudo em mulheres com síndrome dos ovários policísticos, que possuem algumas características da síndrome metabólica, caracterizados por resistência à insulina e hiperinsulinismo compensatório. Foram incluídas 11 mulheres obesas, com esta síndrome, que foram submetidas a uma dieta com baixo carboidrato, com 20 gramas ou menos por dia, durante um período de 6 meses. Ao final do estudo, houve uma redução significativa de peso (-12%), percentual de testosterona livre (-22%), razão LH/FSH (-36%) e nível sérico de insulina (-54%).

Westman EC e colaboradores (16), publicaram uma completa revisão, em 2007, abrangendo todos os estudos bem conduzidos sobre dieta com baixo carboidrato. Esta revisão

mostrou que todos os estudos, com esta dieta, em diversas populações, evidenciaram uma redução, dentre outras variáveis, de peso (-5,1 a 12,0 kg) e redução nos triglicerídeos (-20 a 48%). Concluindo que uma dieta com restrição de carboidrato reduz os fatores de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica.

Volek JS e colaboradores (17), publicaram, em 2008, outra revisão, porém avaliando o efeito da dieta restrita em carboidrato no metabolismo dos ácidos graxos e síndrome metabólica. Os estudos comprovaram que a dieta com baixo carboidrato altera o metabolismo celular dos ácidos graxos, sendo responsável por uma redução estatisticamente significativa nos níveis séricos de triglicerídeos (-48%) , colesterol total (-56%) e fosfolípidos (-45%). Os autores concluem que a dieta com baixo carboidrato é a principal estratégia dietética para controle dos fatores de risco para doenças cardiovasculares do que um simples controle de peso.

Mellberg C e colaboradores (18), publicaram, neste ano de 2014, um ensaio clínico randomizado comparando dieta paleolítica, com baixo teor de carboidratos, com dieta seguindo orientações nutricionais locais, em mulheres obesas após a menopausa, por 2 anos de seguimento. Os resultados demonstraram que a dieta paleolítica foi mais benéfica que a outra dieta no que diz respeito a massa gordurosa (-6,5 Kg vs -2,6 Kg, $p<0,001$), obesidade abdominal (-11,1 cm vs - 5,8 cm, $p=0,01$) e níveis séricos de triglicerídeos (-10,95 nd/dL vs -3,45 ng/dl, $p<0,001$).

Hu T e Bazzano LA (19), publicaram, em abril de 2014, um estudo de revisão avaliando estudos comparando dieta com baixo carboidrato e dieta com baixo teor de gordura. Os autores fizeram uma vasta pesquisa, que envolveu todos os estudos publicados nos últimos 50 anos. Ao final desta revisão eles concluem que as recomendações nutricionais devem ser revistas uma vez que a dieta de baixo índice de carboidrato demonstrou ser mais eficaz na

prevenção de obesidade, com uma redução média de peso variando de -2,1 a -14,3 Kg em 6 meses, e controle dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, com um aumento médio de 3,1 mg/dL no HDL, redução média de 10,1 mg/dl do colesterol total, redução média de 7,1 mg/dL no LDL e redução média de 31 mg/dL nos triglicerídeos.

Uma excelente revisão da literatura foi publicada em agosto de 2019, associando a síndrome metabólica e todos os seus fatores de risco, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidade, entre outros com disfunção erétil, levantando a hipótese que a correção destes fatores poderia melhorar a sexualidade destes homens (20).

Guerreiro V e colaboradores (21) publicaram um estudo retrospectivo em novembro de 2019, onde avaliaram os efeitos da cirurgia bariátrica na perda de peso e síndrome metabólica num período de 4 anos de seguimento. Os autores identificaram que, independentemente da técnica cirúrgica, a cirurgia bariátrica foi eficaz na melhora dos parâmetros da síndrome metabólica. De acordo com a técnica cirúrgica, houve uma redução média da circunferência abdominal de - 13,8 cm a -28,7 cm ($p<0,001$), dos triglicerídeos de - 40,6 ng/dL a - 47,4 ng/dL ($p<0,001$) e um aumento no HDL de + 6,6 ng/dL a + 11,6 ng/dL ($p=0,014$). Nesta mesma linha, Jia W (22) publicou um estudo de revisão em 2020, onde constatou que a cirurgia bariátrica traz um benefício enorme para pacientes com síndrome metabólica, devendo ser indicada nos casos de falha do tratamento não-cirúrgico, como dieta, atividade física e uso de medicamentos.

Machado FP e colaboradores (23) realizaram um estudo semelhante ao nosso, publicado em agosto de 2021, com 33 homens, porém somente com um grupo, avaliando o perfil hormonal e função sexual antes e após cirurgia bariátrica. Após a cirurgia, houve um aumento significativo na testosterona total (201 ng/dL - 548 ng/dL, $p<0,01$) e na testosterona livre calculada (5,8 ng/dL - 9,3 ng/dL, $p<0,001$), assim como melhora significativa da função

sexual, através da melhora no escore do IIEF, e dos sintomas de hipogonadismo, através da melhora dos escores ADAM e AMS.

Um estudo publicado agora, dezembro de 2021, por Freedland SJ e colaboradores (24) avaliou o efeito da dieta *low carb*, em 3 e 6 meses, sobre o risco de síndrome metabólica e cardiovascular em homens com câncer de próstata. Os autores encontraram que esta dieta melhorou todos os parâmetros da síndrome da metabólica, reduzindo significativamente a chance de ter síndrome metabólica (OR 0,95; IC95% 0,91-0,99; p=0,023). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao risco cardiovascular pelo escore de Framingham (p=0,14).

Não existe nenhuma evidência que uma dieta com baixo teor de carboidratos melhore os níveis dos hormônios sexuais masculinos assim como melhore a função erétil, porém existem evidências que mostram a eficácia desta dieta em controlar os fatores de risco da síndrome metabólica, que está intimamente ligada a estes aspectos da saúde masculina.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO

1. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National, Heart, Lung and Blood Institute / American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109:433-438.
2. Corona G, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2008;11(4):193-9.
3. Stanworth R, Jones TH. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res*. 2009; 37:74-90
4. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Aug; 9(8): 479-93
5. Malik S, Wong ND. Metabolic syndrome, cardiovascular risk and screening for subclinical atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(3):273-80.
6. Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014 Apr 30 [Epub ahead of print].

7. Hu T, Bazzano LA. The low-carbohydrate diet and cardiovascular risk factors: evidence from epidemiologic studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Apr; 24(4):337-43.
8. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of Low-Carbohydrate Diets versus Low-Fat Diets on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Am J Epidemiol*. 2012; 176 (Suppl):S44–S54.
9. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, et al. Systemic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev* 2009 Jan;10(1):36-50.
10. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014 Sep 2;161(5):309-18.
11. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):398-406.
12. Sharman MJ, Gomez AL, Kraemer WJ, et al. Very Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets Affects Fasting Lipids and Postprandial Lipemia Differently in Overweight Men. *J Nutr*. April, 2004; 134(4):880-5.

13. Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, et al. Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:946-51.
14. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, et al. Body composition and Hormonal Responses to a Carbohydrate-Restricted Diet. *Metabol.* July 2002;51(7):864-70.
15. Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, et al. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Nutr & Metabol.* 2005;2:35-9.
16. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:276–84.
17. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, et al. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lip Res.* 2008;47:307-18.
18. Mellberg C, Sandberg S, Ryberg M, et al. Long-term effects of a Palaeolithic-type diet in obese postmenopausal women: a 2-year randomized trial. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Mar;68(3):350-7.
19. Hu T e Bazzano LA. The low-carbohydrate diet and cardiovascular risk factors: evidence from epidemiologic studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014 Apr;24(4):337-43.

20. DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying risk factors in the management of erectile dysfunction: a review. *World J Men's Health*. 2019;34(2):89-100.
21. Guerreiro V, Neves JS, Salazar D, et al. Long-Term Weight Loss and Metabolic Syndrome Remission after Bariatric Surgery: The Effect of Sex, Age, Metabolic Parameters and Surgical Technique – A 4-Year Follow-Up. *Obes Facts* 2019;12:639–652.
22. Jia W. Obesity, metabolic syndrome and bariatric surgery: A narrative review. *J Diabetes Investig*. 2020 Mar;11(2):294-296.
23. Machado FP, Rhoden EL, Pioner SR, et al. Weight Loss Through Bariatric Surgery in Men Presents Beneficial Effects on Sexual Function, Symptoms of Testosterone Deficiency, and Hormonal Profile. *Sex Med*. 2021 Aug; 9(4): 100400.
24. Freedland SJ, Howard LE, Ngo A, et al. Low Carbohydrate Diets and Estimated Cardiovascular and Metabolic Syndrome Risk in Prostate Cancer. *J Urol*. 2021 Dec; 206: 1411-1419.

JUSTIFICATIVA

A síndrome metabólica é um conjunto de fatores que prejudicam a saúde das pessoas como um todo. Sabemos que esta síndrome está cada vez mais presente na nossa população tendo em vista a piora da qualidade do estilo de vida que estamos adotando ultimamente. No que tange a saúde masculina, além da síndrome metabólica, o hipogonadismo, quando o nível sérico de testosterona total está abaixo de 300 ng/dL, também é um aspecto que piora a qualidade de vida dos homens. Portanto, surgiu a idéia de estudar a relação entre estas duas enfermidades, testando se a melhora de uma, como a síndrome metabólica, poderia auxiliar na melhora de outra, como o nível sérico de testosterona total, além da função sexual que é outro aspecto importante da qualidade de vida dos homens e está intimamente relacionada com a testosterona.

HIPÓTESES

A hipótese nula é que a dieta com baixo índice de carboidratos não altere os níveis séricos de testosterona assim como não melhore a função erétil dos homens hipogonádicos e com síndrome metabólica. A hipótese alternativa é que esta dieta pode afetar positivamente os níveis séricos da testosterona assim como melhorar a função erétil nos homens hipogonádicos e com síndrome metabólica.

OBJETIVOS

Principal

Avaliar os efeitos de uma dieta com baixo índice de carboidratos sobre os níveis séricos de testosterona total e livre, bem como sobre a função erétil, em uma população masculina com síndrome metabólica e níveis subnormais de testosterona.

Secundários

Avaliar os efeitos de uma dieta com baixo índice de carboidratos sobre medidas antropométricas como peso, circunferência abdominal, cintura e quadril, na população em estudo.

Avaliar os efeitos de uma dieta com baixo índice de carboidratos sobre a pressão arterial sistólica e diastólica, na população em estudo.

ARTIGO EM INGLÊS

Title: The effects of a low carbohydrate diet on erectile function and serum testosterone levels in hypogonadal men with metabolic syndrome

Authors:

- Caio da Silva Schmitt 1,4
- Carla Martins da Costa 3
- José Carlos Stumpf Souto 1
- Lorenzo Miron Chiogna 3
- Zilda Elizabeth de Albuquerque Santos 3
- Ernani Luis Rhoden 1
- Brasil Silva Neto 2,4

1. Department of Urology, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil
2. Department of Surgery, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
3. Department of Nutrition, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
4. Post Graduate Program in Medicine: Surgical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

ABSTRACT

Background: Metabolic syndrome is a risk factor for several diseases as endocrine and cardiovascular diseases, cancer and others. The relationship between metabolic syndrome and hypogonadism, serum total testosterone less than 300 ng/dL, is well known just like a low carb diet is able to improve the parameters of thus syndrome. The aim of our study is to assess wether a low carb diet can increase serum total testosterone and improve erectile function in hypogonadal men.

Methods: An open label randomized clinical trial where only hypogonadal men with metabolic syndrome were evaluated, divided into two groups: low carb diet and control group that keep your usual diet for three months. Due to the COVID-19 pandemia the study was prematurely ended. Anthropometric measurements were evaluated as well as serum testosterone levels, symptoms of hypogonadism, using the ADAM and AMS scores, and sexual function using IIEF-5 score.

Results: In all, 18 hypogonadal men with metabolic syndrome were evaluated from March 2018 to October 2020. There was no statistical difference between groups at baseline for all variables analyzed. Regarding anthropometric measures, there was a statistically significant improvement only in the group of low carb diet. In addition, the intervention group had a mean increase of 2.35 points in the IIEF-5 score ($p < 0.001$), a mean reduction of 11 points in then AMS score ($p < 0.001$) and a reduction in hypogonadism from 78.6% to 21.4% through the ADAM score ($p < 0.001$), which did not occur in the control group in these three scores. The increase in serum total testosterone levels was statistically significant in the low carb

group compared to the control group (229.1 ng/dL to 310.7 ng/dL vs 217.6 ng/dL to 227.1 ng/dL; $p=0.003$). Regarding calculated free testosterone, the same difference was obtained between groups and statistically significant with an average increase of 2.0 nd/dL in the low carb group ($p<0.001$).

Conclusions: The low carb diet improved serum levels of total and calculated free testosterone, recovered men with hypogonadism, improved anthropometric measurements and erectile function in hypogonadal men with metabolic syndrome. However, our study was ended early due to the COVID-19 pandemic, making studies with a larger number of participants necessary so that we can have hard results that prove the effectiveness of the low carb diet in treating male hypogonadism.

Keywords: hypogonadism, metabolic syndrome, low carb diet, erectile dysfunction, obesity

INTRODUCTION

Metabolic syndrome has been widely studied in recent years, mainly due to its role as a risk factor for several diseases. In 2004, the American Heart Association defined metabolic syndrome as a set of three or more of the following findings: waist circumference > 102 cm in men or 88 cm in women, blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or use of antihypertensive drugs, triglycerides ≥ 150 mg/dL or use of triglyceride-lowering drugs, fasting glucose ≥ 110 mg/dL, or use of glucose-lowering drugs, and serum high density lipoprotein ≤ 40 mg/dL in men or 50 mg/dL in women, or use of cholesterol-lowering drugs (1). Overweight or obesity, which is one aspect of metabolic syndrome, has a high prevalence and is considered a public health problem. Brazilian data show that the obesity rate in individuals aged ≥ 20 years more than doubled (from 12.2% to 26.8%) between 2003 and 2019. During this period, female obesity rose from 14.5% to 30.2%, while male obesity rose from 9.6% to 22.8% (<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos>). The 2012 National Health and Nutrition Examination Survey estimated the prevalence of obesity in the US population at 35% (2). Some recent studies have associated a low-carbohydrate diet with weight loss, adding another potential treatment for this pathology (3,4,5).

Testosterone deficiency, also called hypogonadism, is also a prevalent condition, affecting around 5 million Americans (6,7). Hypogonadism is defined both biochemically and clinically: total serum testosterone < 300 ng/dL and clinical manifestations such as cognitive deficit, decreased lean mass, lower bone mineral density, erectile dysfunction, decreased libido, etc. (6,7). Metabolic syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism can negatively influence male health (8,9). Some authors have even proposed that hypogonadism should be

included as a criterion for metabolic syndrome (8,9). Some studies have shown that low serum testosterone levels are associated with increased insulin resistance, including an estimated 50% prevalence of hypogonadism in diabetic men (10). Insulin resistance, in turn, is a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular diseases (11).

An excellent literature review from 2019 associated metabolic syndrome and all of its risk factors (eg, cardiovascular disease, diabetes mellitus and obesity) with erectile dysfunction, raising the hypothesis that correcting these factors could improve the sexuality of men who suffer from this condition (12).

A 2009 review found that men who underwent successful chemical castration as a prostate cancer treatment had increased levels of body fat and serum insulin, as well as a high rate of new cases of diabetes mellitus (9). The reviewed clinical trials robustly demonstrated that body fat index is improved in men who receive testosterone replacement therapy. Some studies have also shown improvement in insulin resistance and glycemic control after testosterone replacement therapy (9). A recently published study, with a population of more than 40,000 men and more than 160,000 women, showed that individuals with a higher glycemic index in the diet had a 33% higher rate of diabetes mellitus over more than 20 years of follow-up, proving that diet is a risk factor for diabetes mellitus (13).

A low-carbohydrate diet can reduce weight and the risk of cardiovascular disease (14). A meta-analysis comparing low-carbohydrate and low-fat diets found that both types improved risk factors for cardiovascular disease, including lower total cholesterol, low-density lipoprotein, and triglyceride levels, as well as an increase in high-density lipoproteins (HDL)(15). The results for these diet types did not differ regarding the above-described variables, showing that a low-carbohydrate diet can be useful in individuals whose goal is to reduce the risk of cardiovascular disease (15). In addition, a review from 2009 (16) and a

randomized trial from 2014 (17) not only corroborated these findings, but also demonstrated that a low-carbohydrate diet was superior to a low-fat diet regarding weight loss and reduced systolic blood pressure, HDL, and triglyceride levels, proving more effective at reducing cardiovascular risk. A meta-analysis from 2014 (18), which evaluated 32 observational studies on low-fat diets (more than 500,000 participants), 17 observational studies on fatty acid biomarkers (25,000 participants), and 27 randomized and prospective studies on fatty acid supplementation (105,000 participants), found that restricting dietary fat does not reduce the risk of cardiovascular disease.

A number of studies have already assessed the effects of specific diets on cardiovascular risk factors. One study, published in 2004, evaluated the lipid profile of obese men after a low-carbohydrate or low-fat diet, including postprandial lipemia, an independent cardiovascular risk factor (19). Although both diets resulted in weight loss and a reduced lipid profile, the low-carbohydrate diet led to a greater reduction (34%) in postprandial lipemia.

Another study from 2007 evaluated obese men with metabolic syndrome, randomizing them to a high-carbohydrate or a low-carbohydrate, high-protein diet for 5 months (20). The low-carbohydrate diet resulted in significant reductions in systemic arterial hypertension ($p < 0.05$) and hypertriglyceridemia ($p < 0.001$) (17).

In our review of the literature, we found no studies reporting the effects of diet on male hypogonadism, although many studies have found a relationship between diet and androgen levels (21,22,23,24). Therefore, we studied the effects of a low-carbohydrate diet in men with metabolic syndrome, mainly focusing on serum testosterone level and erectile function due to the possible correlation between them.

METHODS

This open label randomized clinical trial was conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil, allocating participants to a low-carbohydrate diet or to their usual diet as a control group. The Random App from Apple Store was used for randomization. The participants, recruited through consecutive sampling, included men > 18 years of age diagnosed with metabolic syndrome and subnormal testosterone levels from the HCPA's Departments of Urology, Internal Medicine, Endocrinology and Cardiology. The exclusion criteria were cardiomyopathy, heart failure, previous or current neoplastic disease, uncontrolled liver disease, current treatment for erectile dysfunction, using drugs known to interfere with testosterone levels, previous bariatric surgery, using appetite-regulating drugs, vegetarianism, food allergies or intolerance, and major psychiatric disorders. Periodic consultations were held with researchers and a nutritionist for 3 months. The initial and final evaluations involved the entire team, while monthly evaluations were only performed by the nutritionist. At the first visit, inclusion and exclusion criteria were investigated and written informed consent was obtained.

Assessment of metabolic syndrome

Although the diagnostic criteria for metabolic syndrome are still controversial we used the U.S. National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Program III (NCEP-ATP III) (25), which has been accepted by the First Brazilian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Metabolic Syndrome (26). For a man being diagnosed with metabolic syndrome he has to have three or more of the following criteria: waist circumference > 102 cm, HDL-

cholesterol > 40 mg/dL, triglycerides \geq 150 mg/dL, fasting blood glucose \geq 110 mg/dL or type 2 diabetes or blood pressure systolic \geq 130 mmHg and/or diastolic \geq 85 mmHg or hypertensive.

Assessment of hypogonadism symptoms

Hypogonadism symptoms were assessed using the Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaire (27), while the Aging Male Symptoms (AMS) scale (28) was used to assess hormone deficiency symptoms. On the ADAM, affirmative responses to questions 1 or 7, or three of the other questions, is considered a positive result for hypogonadism symptoms. On the AMS scale, scores of 17 to 26 points were considered as no symptoms, 27 to 36 mild, 37 to 49 moderate, and \geq 50 severe hypogonadism symptoms.

Assessment of erectile function

Erectile function was assessed using the International Index of the Erectile Function-5 (IIEF-5) (29). This questionnaire classifies respondents into five groups according to score, which can range from 5 to 25 points: 5 to 7 points (severe erectile dysfunction), 8 to 11 points (moderate erectile dysfunction), 12 to 16 points (mild to moderate erectile dysfunction), 17 to 21 points (mild erectile dysfunction), and 22 to 25 points (no erectile dysfunction).

Anthropometric Assessment

Anthropometric measurements were performed systematically according to established criteria and World Health Organization norms (30). Height was measured without shoes, with the feet together and the heels against the wall, standing erect and looking forward without tilting the head up or down. The upper part of the ear and the corner of the eye were aligned parallel to the ground. The measurement, rounded to the nearest 0.5 cm, was taken using a square and a tape measure attached to the wall (30). To measure weight, the participants stood upright facing the scale, with their feet together in the center of the platform and arms at their sides to avoid any inconsistencies in measurement. The participants were measured without shoes and wearing light clothing, preferably only underwear. A Filizola® scale (100 g precision) was used, with all measurements taken in kilograms. Waist and hip circumference were measured using a nonelastic anthropometric tape, without applying pressure to avoid underestimation. Hip circumference was measured at the femoral trochanter. Waist circumference was measured at the iliac crest (the smallest abdominal diameter from the front), while the maximum abdominal circumference was measured at the largest abdominal perimeter. The measurements were rounded to the nearest 0.5 cm, ensuring that the measuring tape was parallel to the horizontal plane at the respective measurement points (30, 31). All measurements were performed by the same investigator. Body mass index was calculated as the ratio of weight (in kilograms) to height (in meters) squared, following World Health Organization guidelines (30).

Laboratory tests

All laboratory tests were performed at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serum levels of testosterone, albumin, and sex hormone-binding globulin were measured specifically for this study, and free testosterone was calculated. The following reference values were used: total testosterone 240-816 ng/dL, albumin 3.5-5.5 g/dL, and sex hormone-binding globulin 13-71 nmol/L.

Participants with total serum testosterone < 300 ng/dL (chemiluminescence) and/or calculated free testosterone levels < 6.5 ng/dL, after two consecutive measures, were considered hypogonadal (32).

Diet

The control group was instructed to continue eating normally but received guidance about healthy eating patterns, such as reducing fat intake, increasing water and fiber intake, chewing longer, etc. The low-carbohydrate group was instructed by a nutritionist, member of the study team, to reduce carbohydrate intake and increase protein and fat intake (33, 34). Their diet could not contain more than 25-30% carbohydrates per day, aiming for 20-30 g carbohydrate per day. This group was instructed to consume 2 to 3 servings of meat per day and 2 to 4 eggs per day, in addition to any of the following: yellow cheese, cream cheese, heavy cream, yogurt, ham and delicatessen products, such as ham and turkey (excluding hot dogs and bologna), olive oil, coconut fat, butter and lard, chocolate (cocoa content > 70%), fruits and legumes (in small quantities), vegetables, seeds (flaxseed, sesame, and chia), coffee, tea, water, lemon or passion fruit juice, sweetener (in small amounts) and natural spices. Milk,

cereals, refined oils, and sugar were excluded. The group was encouraged to plan their intake around 3 main meals and between-meal snacks, when necessary. The two diets have the same amount of calories.

Statistical analysis

Data analysis was performed using SPSS Statistics (IBM, Armonk, NY, USA). Descriptive statistics (mean, standard deviation, frequency) were used. Normality distribution of the data was evaluated with Shapiro Wilks test. Student's *t* test and Mann-Whitney U tests were used for normally distributed and non-normally distributed quantitative variables, respectively. In the comparison of qualitative data, Chi-Square and McNemar tests were used, respectively for dependent and independent samples. Pearson correlation analysis was used to examine the relationships between parameters that show normal distribution. P-values < 0.05 were considered statistically significant. Quantitative variables and analysis with Student's *t*-test were used to calculate the sample size. Using data from the literature, a standard deviation of 150 ng/dL for total serum testosterone, a detectable testosterone difference of 100 ng/dL, a significance level of 5%, and a power of 80% in a two-tailed test, 35 participants were required in each group. Considering a 20% loss, 44 participants were required per group, totaling 88 men.

Ethical aspects

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (number: 2017-0523). This study was carried out in accordance with the

Declaration of Helsinki and Brazilian regulatory guidelines and norms for research involving human beings (National Health Council Resolutions 466/12 and 441/11). This study was registered with Plataforma Brasil (number CAAE 61385716.8.0000.5327) and clinicaltrials.gov (NTC05019859).

RESULTS

A total of 22 men were included, 4 of whom dropped out after the first visit, 1 of the control group and 3 of the low carb one, due to personal problems. Thus 18 participants completed the study, ie, a 20% loss, which is common in clinical studies being 6 in the control group and 12 in the low carb group . Our study was conducted from March 2018 to October 2020.

The groups were homogeneous regarding the most relevant demographic data (Table 1). The mean age was 59.8 and 57 years in the control and low-carbohydrate groups, respectively ($p = 0.46$). The prevalence of both hypertension and diabetes was 57% in the sample, with no significant difference between the groups (hypertension: 43% vs 64%, $p = 0.35$; diabetes: 86% vs 43 %, $p = 0.06$). A total of 19% of the participants were smokers, with no significant difference between the groups (29% vs 14%, $p = 0.43$). Regarding ethnicity, 71% self-reported as Caucasian, with no significant difference between the groups (86% vs 64%, $p = 0.3$). Erectile dysfunction was reported by 62%, which also did not differ between groups (86% vs 50%, $p = 0.11$).

Table 1

	Control group (n=6)	Low- carbohydrate group (n=12)	P-value
Mean age (years)	59.8	57	0.46
White (%)	86	64	0.30
Smokers (%)	29	14	0.43
Diabetes mellitus (%)	86	43	0.06
Arterial hypertension (%)	43	64	0.34
Erectile dysfunction (%)	86	50	0.11
Weight (kg)	98.3	96.5	0.87
BMI (kg/cm ²)	30.2	31.7	0.31
Total testosterone (ng/dl)	217.7	229.1	0.63
Calculated Free Testosterone (ng/dl)	4.3	4.7	0.46

Erectile function, subjectively measured with the IIEF-5 questionnaire, differed significantly between the groups, with a mean increase 2.4 points in the low-carbohydrate group, which placed it in the mild erectile dysfunction category, rather than the mild-to-moderate category (15.5 points to 17.9 points, $p < 0.01$) (Table 2). The score also increased in the control group, although not enough to change its category, which remained mild-to-moderate ($p = 0.3$) (Table 2).

Table 2

	Before	After
IIEF-5		
Control group (n=6)	12	14.2
P-value		0.3
Low-carbohydrate group (n=12)	15.5	17.9
P-value		0.01
AMS		
Control group (n=6)	41.8	44.7
P-value		0.3
Low-carbohydrate group (n=12)	45.9	34.8
P-value		<0.01

AMS: Aging Male Symptoms scale / IIEF-5: International Index of Erectile Function - 5

Hypogonadism symptoms significantly improved in the low-carbohydrate group according to the AMS ($p < 0.01$) and ADAM ($p < 0.01$) scales. The AMS scores reduced by a mean of 11 points in the low-carbohydrate diet group, changing its symptom category from moderate to mild, although they increased by almost 3 points in the control group (Table 2). According to the ADAM questionnaire, the percentage of hypogonadal men in the low-carbohydrate group decreased from 78.6% before the intervention to 21.4% after the intervention, while in the control group, this percentage decreased from 100% to 85.7%. The difference in reduction between groups was significant ($p < 0.01$) (Table 3). If hypogonadism is considered total testosterone < 300 ng/dL, 100% was hypogonadal at the beginning of the study. However, the percentage of men who were eugonadal (total testosterone ≥ 300 ng/dL) at the end of intervention period was 3 times higher in the low-carbohydrate group ($p = 0.05$)

(Table3).

Table 3

	Before		After	
	Control group (n=6)	Low- carbohydrate group (n=12)	Control group (n=6)	Low- carbohydrate group (n=12)
Total Serum Testosterone				
Hypogonadal (%)	100	100	83.3	50
P-value				0.05
ADAM				
Hypogonadal (%)	100	78.6	85.7	21.4
P-value				<0.01

ADAM: Androgen Deficiency in the Aging Male scale

Blood pressure levels were considered separately as systolic and diastolic. Systolic blood pressure was significantly reduced in the low-carbohydrate group but not in the control group (-9.07 mmHg vs - 2.57 mmHg, $p = 0.002$). However, this difference did not occur in diastolic blood pressure (-3.64 mmHg vs + 3.85 mmHg, $p = 0.12$).

Regarding anthropometric measurements, there was a significant weight reduction in both groups, although it was greater in the low-carbohydrate group (Table 4). Abdominal, hip, and, waist circumference measurements, as well as weight and BMI did not differ between groups, although there was a significant reduction in abdominal circumference and BMI in the low-carbohydrate group ($p = 0.002$ and $p = 0.01$, respectively) (Table 4).

The total serum testosterone increase was greater in the low-carbohydrate group than the control group (+81.6 ng/dL vs, +9.5 ng/dL; $p = 0.08$). However, in the same group assessment (before-and-after model), there was a significant difference in the low-carbohydrate group (229.1 ng/dL vs 310.7 ng/dL; $p = 0.003$) but not in the control group (217.6 ng/dL vs 227.1; $p = 0.76$) (Table 4). Calculated free testosterone also differed in the low-carbohydrate group, as same group assessment, with a mean increase of 2 ng/dL ($p = 0.001$), resulting in a mean value of 6.7 ng/dL at the end of the study, which is in the normal range. In the control group, the calculated free testosterone level did not differ significantly, with a mean increase of 0.45 ng/dL ($p = 0.58$) (Table 4).

Table 4

	Control group (n=6)	Low-carbohydrate group (n=12)
	Before / After / P-value	Before / After / P-value
Weight (kg)	98.3 / 97.3 / 0.04	96.5 / 91.9 / 0.002
Body Mass Index	30.2 / 29.7 / 0.07	31.7 / 30 / 0.01
Abdominal Circumference	113.3 / 110.5 / 0.06	112.2 / 106.3 / 0.002
Hip Circumference	105.7 / 105.2 / 0.41	104.3 / 102.3 / 0.21
Waist circumference	108 / 107.3 / 0.39	106.4 / 102.8 / 0.10
Total testosterone (ng/dL)	217.7 / 227.2 / 0.76	229.1 / 310.7 / 0.002
Calculated Free testosterone (ng/dL)	4.3 / 4.8 / 0.58	4.7 / 6.7 / 0.001

DISCUSSION

This study was mainly designed to assess the effect of a low carbohydrate diet on total testosterone and sexual function in hypogonadal men with metabolic syndrome although other data were also investigated in this population. Our findings were consistent with the results found in the literature as improving cardiovascular risk factors and anthropometric measurements as BMI but showed some improvement in sexual function and testosterone which was an unprecedented point. PUBMED/MEDLINE was searched using the terms “low carbohydrate diet”, “metabolic syndrome”, and “hypogonadism” from 2017 to October 2021 to compare with our study. The most recent and relevant studies were investigated, in addition to others that aroused our interest while developing this study.

In a 2002 experimental study, Volek et al. (33) allocated men of adequate weight to a diet of 8% carbohydrates for a period of 6 weeks. As our study, there was a significant reduction in body fat (mean 3.4 kg, $p \leq 0.05$), although there was no difference in hormone levels. In 2005, Mavropoulos et al. (34) published an interesting study on women with polycystic ovary syndrome who had some characteristics of metabolic syndrome (insulin resistance and compensatory hyperinsulinism). A total of 11 obese women were allocated to a diet of ≤ 20 grams of carbohydrate per day for a period of 6 months. By the end of the study, there were significant reductions in weight (-12%) and free testosterone (-22%), demonstrating that the effects of a low-carbohydrate diet apply to women as well.

Westman et al. published a thorough review of all well-conducted studies on low-carbohydrate diet, finding reductions in weight (-5.1 to 12.0 kg) and triglycerides (-20 to 48%) in every population. They concluded that a low-carbohydrate diet reduces risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome (35). Other review, published in 2008,

assessed the effects of a carbohydrate-restricted diet on fatty acid metabolism and metabolic syndrome. The authors show that a low-carbohydrate diet alters the cellular metabolism of fatty acids, resulting in a significant reduction in serum levels of triglycerides, total cholesterol, and phospholipids. They concluded that a low-carbohydrate diet is a more effective strategy for controlling cardiovascular disease risk factors than weight control alone (36). Our study also found a significant reduction in systolic blood pressure levels, which corroborates the cardioprotective effect of this diet.

Studies comparing a low-carbohydrate diet to a low-fat diet were also reviewed (14). This extensive review involved all studies published in the last 50 years and concluded that nutritional recommendations should be revised, since a low-carbohydrate diet is more effective at preventing obesity and controlling risk factors for cardiovascular disease. Along the same lines, at the end of 2020, a meta-analysis compared a low-fat diet with a low-carbohydrate diet, finding that the latter was more effective at reducing weight and improving cholesterol and triglyceride levels (37).

A recent review assessed male sexual health and different diets finding improved or stable erectile dysfunction in men on the Mediterranean diet (38). We also found significantly improved erectile function in men after a low-carbohydrate diet, which is very similar to the Mediterranean diet.

In 2021, Machado FP et al (39) published a cohort study with 33 men assessing the hormonal profile and sexual function before and after bariatric surgery. Similar to our study, there was a significant increase in total testosterone (201 to 548 ng/dL, $p < 0.01$) and calculated free testosterone (5.8 to 9.3 ng/dL, $p < 0.001$), as well as a significant improvement in sexual function, through an increase in the IIEF score, and in hypogonadism symptoms, through an

improvement in the ADAM and AMS scores. However, unlike our study, these results were obtained after an invasive intervention such as bariatric surgery.

A study recently published by Freedland SJ et al (40) evaluated the effect of a low carb diet on cardiovascular and metabolic syndrome risk in men with prostate cancer. The authors found that this diet improved all parameters of metabolic syndrome, significantly reducing the chance of having it (OR 0.95; 95% CI 0.91-0.99; $p=0.023$), corroborating the results of our study. However, there was no significant difference in terms of cardiovascular risk according to the Framingham score ($p=0.14$).

We could find no prospective studies evaluating both serum testosterone levels and erectile function in men at a low carb diet. However, our study has some limitations. Since it is a diet, not all eligible patients agreed to participate. There is great resistance to healthier diets, such as a low-carbohydrate diet, precisely because it affects entrenched eating habits. Moreover, given that a low-carbohydrate diet is more expensive in Brazil, maintaining a rigid and expensive diet for three months led to refusal by many of those invited to participate, as well as the subsequent dropout of some participants. Nevertheless, the COVID-19 pandemic was the most limiting factor in our study, impeding the recruitment of new patients and drawing away the focus of the scientific community, which led us to terminate the study prematurely. After the pandemic is contained, our group and other researchers can conduct similar studies with larger populations, showing more robust results about the effects of a low-carbohydrate diet on men's serum testosterone levels.

CONCLUSIONS

Our study demonstrated that since a low-carbohydrate diet can reduce weight, systolic blood pressure, and anthropometric measurements, especially abdominal circumference, it should be indicated as a means of reducing risk factors for metabolic syndrome. The diet also raise the possibility of improving serum levels of total and calculated free testosterone. It increased the number of participants with normal serum testosterone after three months, ie, from a hypogonadal to a eugonadal state (total testosterone > 300 ng/dL and/or free testosterone > 6.5 ng/dL), which was also subjectively confirmed through ADAM scores. Erectile function also improved in the low-carbohydrate group, based on significantly improved IIEF-5 scores. However, larger studies could more conclusively demonstrate the effect of a low-carbohydrate diet on serum testosterone levels and erectile function.

REFERENCES

1. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National, Heart, Lung and Blood Institute / American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109:433-438.
2. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999e2010. *JAMA* 2012;307:491-497.
3. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, et al. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie- restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(4):1617–1623.
4. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A to Z weight loss study: a randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2007;297(9):969–977.
5. Atkins RC. *Dr. Atkins' New Diet Revolution*. 1st ed. New York, NY: M. Evans & Company; 2002.
6. Beattie MC, Adekola L, Papadopoulos V, et al. Leydig cell aging and hypogonadism. *Exp Gerontol* 2015;68:87-91.

7. Isidori AM, Buyat J, Corona G, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment—a systematic review. *Eur Urol* 2014;65:99-112.
8. Corona G, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2008;11(4):193-9.
9. Stanworth R, Jones TH. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res*. 2009; 37:74-90
10. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Aug; 9(8): 479-93
11. Malik S, Wong ND. Metabolic syndrome, cardiovascular risk and screening for subclinical atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(3):273-80.
12. DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying risk factors in the management of erectile dysfunction: a review. *World J Men's Health*. 2019;34(2):89-100.
13. Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014 Apr 30 [Epub ahead of print].

14. Hu T, Bazzano LA. The low-carbohydrate diet and cardiovascular risk factors: evidence from epidemiologic studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Apr; 24(4):337-43.
15. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of Low-Carbohydrate Diets versus Low-Fat Diets on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Am J Epidemiol*. 2012; 176 (Suppl):S44–S54.
16. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, et al. Systemic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev* 2009 Jan;10(1):36-50.
17. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014 Sep 2;161(5):309-18.
18. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):398-406.
19. Sharman MJ, Gomez AL, Kraemer WJ, et al. Very Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets Affects Fasting Lipids and Postprandial Lipemia Differently in Overweight Men. *J Nutr*. April, 2004; 134(4):880-5.

20. Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, et al. Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:946-51.
21. Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, et al. Effects of a low- energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men. *Int J Obes* 2010;34:1396-1403.
22. Moran LJ, Brinkworth GD, Martin S, et al. Long-term effects of a randomized controlled trial comparing high protein or high carbohydrate weight loss diets on testosterone, SHBG, erectile and urinary function in overweight and obese men. *PLoS One* 2016;11:e0161297.
23. Hämäläinen E, Adlercreutz H, Puska P, et al. Diet and serum sex hormones in healthy men. *J Steroid Biochem* 1984; 20:459-464.
24. Rosenthal MB, Barnard RJ, Rose DP, et al. Effects of a high- complex-carbohydrate, low-fat, low-cholesterol diet on levels of serum lipids and estradiol. *Am J Med* 1985;78:23-27.
25. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-97.
26. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (suppl I):1-28.

27. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239-42.
28. Heinemann LA, Saad F, Heinemann K, et al. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male* 2004;7:211-8.
29. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822 – 830.
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: WHO, 1995. (WHO Technical Report Series, n. 854).
31. Sjostrom CD, Hakangard AC, Lissner L, et al. Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution--risk factor patterns in obese subjects. *Obes Res*, 1995. 3(1): p. 9-22
32. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015 Mar; 18(1): 5–15.
33. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, et al. Body composition and Hormonal Responses to a Carbohydrate-Restricted Diet. *Metabolism*. July 2002;51(7):864-70.

34. Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, et al. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Nutr & Metabol.* 2005;2:35-9.
35. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:276–84.
36. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, et al. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res.* 2008;47:307-18.
37. Chawla S, Silva FT, Medeiros SA, et al. The effect of low-fat and low-carbohydrate diets on weight loss and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020, 12: 3774-3795.
38. La J, Roberts NH, Yafi FA. Diet and Men's Sexual Health. *Sex Med Rev.* 2018 Jan;6(1):54-68.
39. Machado FP, Rhoden EL, Pioner SR, et al. Weight Loss Through Bariatric Surgery in Men Presents Beneficial Effects on Sexual Function, Symptoms of Testosterone Deficiency, and Hormonal Profile. *Sex Med.* 2021 Aug; 9(4): 100400.

40. Freedland SJ, Howard LE, Ngo A, et al. Low Carbohydrate Diets and Estimated Cardiovascular and Metabolic Syndrome Risk in Prostate Cancer. *J Urol*. 2021 Dec; 206: 1411-1419.

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Título: Efeitos de uma dieta com restrição de carboidratos em homens hipogonádicos e com síndrome metabólica sobre a função erétil e níveis séricos de testosterona

Autores:

- Caio da Silva Schmitt 1,4
- Carla Martins da Costa 3
- José Carlos Stumpf Souto 1
- Lorenzo Miron Chiogna 3
- Zilda Elizabeth de Albuquerque Santos 3
- Ernani Luis Rhoden 1
- Brasil Silva Neto 1,2,4

1. Serviço de Urologia, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil
2. Serviço de Urologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil
3. Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil
4. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

RESUMO

Introdução: Síndrome metabólica tem sido considerada um fator de risco para diversas doenças, incluindo neoplasias, doenças cardiovasculares e endocrinológicas, entre outras. A relação entre hipogonadismo, testosterona total menor que 300 ng/dL, e síndrome metabólica é bem estabelecida, assim como uma dieta com baixo índice de carboidratos é capaz de melhorar os parâmetros que compõem esta síndrome. O objetivo deste estudo é avaliar se uma dieta *low carb* pode aumentar os níveis séricos de testosterona total e melhorar a função erétil em homens hipogonádicos.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, não cego, onde foram avaliados somente homens hipogonádicos e com síndrome metabólica, divididos em dois grupos: dieta *low carb* e grupo controle, que manteve sua dieta habitual, por 3 meses. Em função da pandemia do COVID19 o estudo foi prematuramente encerrado. Foram avaliadas medidas antropométricas, assim como os níveis séricos de testosterona, sintomas de hipogonadismo, através dos questionários ADAM e AMS, e a função sexual, através do questionário IIEF-5.

Resultados: Ao todo foram avaliados 18 homens hipogonádicos e com síndrome metabólica, no período de março de 2018 a outubro de 2020. Não houve diferença estatística entre os grupos no início do estudo para todas as variáveis analisadas. Em relação as medidas antropométricas, houve uma melhora estatisticamente significativa somente no grupo que fez a dieta *low carb*. Além disso, o grupo intervenção obteve um aumento médio de 2,35 pontos

no questionário IIEF-5 ($p < 0,001$), uma redução média de 11 pontos no questionários AMS ($p < 0,001$) e redução de hipogonadismo de 78,6% para 21,4% de hipogonádicos através do questionários ADAM ($p < 0,001$), o que não ocorreu no grupo controle quando avaliados estes três questionários. O aumento dos níveis séricos de testosterona total foi estatisticamente significativo no grupo *low carb* comparado com o grupo controle (229,1 ng/dL para 310,7 ng/dL vs 217,6 ng/dL para 227,1 ng/dL; $p = 0,003$). Em relação a testosterona livre calculada, obteve-se a mesma diferença e estatisticamente significativa, com um aumento médio de 2 ng/dL no grupo *low carb* ($p < 0,001$).

Conclusões: A dieta *low carb* melhorou os níveis séricos de testosterona total, resgatou homens com hipogonadismo, melhorou medidas antropométricas e a função erétil de homens hipogonádicos com síndrome metabólica. No entanto, nosso estudo foi precocemente encerrado em função da pandemia do COVID19, tornando necessários estudos com maior número de participantes para que possamos ter resultados mais robustos que comprovem a eficácia desta dieta em tratar o hipogonadismo masculino.

Palavras-chave: hipogonadismo, síndrome metabólica, dieta *low carb*, disfunção erétil, obesidade

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica tem sido muito estudada nos últimos anos, principalmente por sua participação como fator de risco para diversas doenças. Em 2004, a *American Heart Association* definiu a síndrome metabólica como o conjunto de três ou mais dos seguintes achados: cintura maior que 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres, pressão arterial elevada, igual ou superior que 130/85 mmHg, ou uso de fármacos para o seu tratamento, triglicerídeos igual ou superior a 150 mg/dL, ou uso de fármaco para o seu controle, glicemia de jejum igual ou superior a 110 mg/dL, ou uso de fármacos para o seu controle, e nível de HDL no sangue igual ou inferior a 40 mg/dL nos homens e 50 mg/dL nas mulheres, ou uso de fármaco para seu tratamento (1). O sobrepeso ou obesidade, que é um dos aspectos da síndrome metabólica, tem uma alta prevalência, sendo considerado um problema de saúde pública. Dados brasileiros mostram que proporção de obesos na população com 20 anos ou mais de idade mais que dobrou no país entre 2003 e 2019, passando de 12,2% para 26,8%. Nesse período, a obesidade feminina subiu de 14,5% para 30,2% , enquanto a masculina passou de 9,6% para 22,8%. (<https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos>). Um estudo de 2012, da *National Health and Nutrition Examination Survey*, estimou uma prevalência de obesidade em 35% da população dos Estados Unidos (2). Alguns estudos recentes têm associado a dieta com baixo índice de carboidratos com perda de peso, acrescentando mais uma opção para o tratamento desta patologia (3,4,5).

A deficiência de testosterona, também chamada de hipogonadismo, é uma condição muito prevalente também, afetando em torno de 5 milhões de americanos (6,7). A definição de hipogonadismo é bioquímica e clínica, sendo considerado nível baixo de testosterona total

menor que 300 ng/dL e as manifestações clínicas como déficit psico-neuro-cognitivo, diminuição de massa magra, menor densidade mineral óssea, disfunção erétil, diminuição de libido entre outras (6,7). A síndrome metabólica, o diabetes mellitus e o hipogonadismo podem influenciar negativamente a saúde masculina de uma forma global (8,9). Já existe, inclusive, a proposição de alguns autores que o hipogonadismo seja incluído como critério da síndrome metabólica (8,9). Alguns estudos têm demonstrado que níveis séricos baixos de testosterona estão associados com estados de aumento da resistência insulínica, com uma prevalência estimada em 50% de hipogonadismo em homens diabéticos (10). A resistência insulínica, por sua vez, é um fator de risco para síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (11).

Uma excelente revisão da literatura foi publicada em agosto de 2019, associando a síndrome metabólica e todos os seus fatores de risco, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e obesidade com disfunção erétil, levantando a hipótese que a correção destes fatores poderia melhorar a sexualidade destes homens (12).

Um estudo de revisão publicado em 2009 evidenciou que homens submetidos à castração medicamentosa bem sucedida, para tratamento de câncer de próstata, aumentaram os índices de gordura corporal, nível sérico de insulina, assim como houve uma alta taxa de novos casos de diabetes mellitus neste grupo (9). Os dados dos estudos clínicos revisados são robustos em demonstrar que homens em reposição de testosterona melhoram o índice de gordura corporal. Alguns estudos também comprovaram melhora da resistência à insulina e do controle glicêmico com a reposição de testosterona (9). Estudo publicado recentemente, com uma população de mais de 40 mil homens e mais de 160 mil mulheres, mostrou que os indivíduos com maior índice glicêmico na dieta tiveram 33% mais diabetes mellitus ao longo de mais de 20 anos de acompanhamento, comprovando que a dieta pode ser um fator de risco para diabetes mellitus (13).

A dieta com baixo índice de carboidrato é capaz de reduzir o peso bem como o risco de doenças cardiovasculares (14). Quando foi realizada uma meta-análise comparando dieta com baixo índice de carboidratos e dieta com baixo teor de gordura, ambas as dietas melhoraram os fatores de risco para doenças cardiovasculares, como redução do colesterol total, da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e dos triglicerídeos bem como um aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL) (15). Não houve diferença entre as duas dietas quanto aos resultados acima descritos, mostrando que uma dieta com baixo carboidrato pode ser útil em indivíduos onde objetiva-se redução de risco para doenças cardiovasculares (15). Além disso, um estudo de revisão publicado em 2009 (16) e outro estudo publicado em 2014 (17) não só corroboraram com estes achados, mas também demonstraram que uma dieta com baixo índice de carboidrato foi superior a uma com baixo teor de gordura no que diz respeito a redução de peso, pressão arterial sistólica, níveis de HDL e triglicerídeos, comprovando ser mais eficaz na redução de risco cardiovascular. Seguindo nesta linha, uma meta-análise também publicada em 2014 (18), avaliando 32 estudos observacionais de dieta com baixo teor de gordura e mais de 500 mil participantes, 17 estudos observacionais de biomarcadores de ácidos graxos e 25 mil participantes e 27 estudos prospectivos e randomizados com suplementação de ácidos graxos e com 105 mil participantes, observou que não houve benefício no risco de doenças cardiovasculares com a restrição de gordura na dieta.

Alguns estudos já foram realizados para avaliar o efeito de dietas específicas na redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. Um deles, publicado em 2004, avaliou homens obesos e o perfil lipídico após dieta com baixo carboidrato ou dieta com baixo nível de gordura (19). Um dos aspectos avaliados foi a lipemia pós-prandial, que é um fator de risco cardiovascular independente (19). Os resultados deste estudo mostraram que houve uma perda de peso em ambas as dietas, assim como a redução no perfil lipídico, no

entanto, na avaliação da lipemia pós-prandial houve uma redução maior (34%) com a dieta de baixo carboidrato (19).

Outro estudo de 2007, que avaliou homens obesos e com síndrome metabólica, randomizou-os para dieta rica em carboidrato versus pobre em carboidrato e rica em proteína por 5 meses (20). Com a dieta de baixo carboidrato houve uma redução estatisticamente significativa na prevalência de hipertensão arterial sistêmica ($p < 0,05$), assim como na hipertrigliceridemia ($p < 0,001$) (17).

Revisando a literatura não encontramos estudos que mostrem o efeito da dieta no hipogonadismo masculino, porém muitos estudos encontraram relação entre dieta e níveis androgênicos (21, 22, 23, 24). Portanto, o presente projeto pretende estudar o efeito da dieta com baixo índice de carboidrato em homens com síndrome metabólica, nos seus diversos aspectos, com enfoque principal no nível sérico da testosterona e a função erétil, tendo em vista a suposta correlação entre eles.

MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, não cego, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde os indivíduos foram divididos em dois grupos para receber dieta com baixo índice de carboidratos ou manter-se nas suas dietas habituais, grupo controle. Para a randomização foi utilizado um aplicativo chamado *Random*, da *Apple Store*. Os critérios de inclusão foram homens adultos, acima de 18 anos de idade com diagnóstico de síndrome metabólica e níveis subnormais de testosterona, através de amostragem consecutiva nos ambulatórios de Urologia, Medicina Interna, Endocrinologia e Cardiologia. Os critérios de exclusão foram presença de cardiomiopatia, presença de insuficiência cardíaca, doença

neoplásica conhecida, prévia ou atual, doença hepática não controlada, tratamento atual ou prévio para disfunção erétil, estar em uso de medicamentos que sabidamente interferem nos níveis de testosterona, pós-operatório de cirurgia bariátrica, estar em uso de medicamentos reguladoras do apetite, ser vegetariano, portadores de alergia ou intolerância alimentar ou possuir distúrbios psiquiátricos maiores. Foram realizadas consultas periódicas com os investigadores e com nutricionista envolvido no estudo, por um período de três meses. Sendo a avaliação e final com toda a equipe e mensalmente com a nutricionista. Na avaliação inicial foram conferidos: o termo de consentimento livre e esclarecido, critérios de inclusão e exclusão.

Avaliação da síndrome metabólica

O diagnóstico da síndrome metabólica ainda é controverso por existir mais de uma definição, no entanto utilizamos a definição da *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Program III* (NCEP-ATP III) (25), aceita pelo I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (26). Para um homem ter o diagnóstico de síndrome metabólica o mesmo deve ter três ou mais dos seguintes critérios: circunferência da cintura > 102 cm, HDL > 40 mg/dL, triglicérides \geq 150 mg/dL, glicemia de jejum \geq 110 mg/dL ou diabetes mellitus tipo 2 ou pressão arterial sistólica \geq 130 mmHg e/ou diastólica \geq 85 mmHg ou hipertensão arterial sistêmica.

Avaliação dos sintomas de hipogonadismo

A avaliação dos sintomas de hipogonadismo foi realizada através da utilização das escalas de sintomas denominadas de ADAM (*Androgen Deficiency in the Aging Male*) (27) e da escala *Aging Male Symptoms* (AMS) (28) empregadas para caracterizar a presença de sintomas relacionados a deficiência hormonal. No primeiro questionário, respostas afirmativas às questões 1 ou 7, ou a quaisquer outras três questões significam resultado positivo para sintomas de hipogonadismo. Na escala AMS, o escore de sintomas graduados entre 17 e 26 pontos correspondem a ausência de sintomas, entre 27 e 36 pontos a sintomas leves, 37 e 49 a sintomas moderados e ≥ 50 pontos a sintomas graves.

Avaliação da função erétil

A função erétil foi avaliada através da aplicação do IIEF-5 (*International Index of the Erectile Function-5*), segundo estudo publicado em 1997 (29). Neste questionário, os participantes serão classificados em cinco grupos, de acordo com o escore obtido, que pode variar entre 5 a 25 pontos: 5 a 7 pontos (disfunção erétil grave), 8 a 11 pontos (disfunção erétil moderada), 12 a 16 pontos (disfunção erétil leve a moderada), 17 a 21 pontos (disfunção erétil leve) e 22 a 25 pontos (ausência de disfunção erétil).

Avaliação Antropométrica

As medidas antropométricas foram realizadas de forma padronizada seguindo critérios estabelecidos e seguem as normas da Organização Mundial da Saúde (30). A medida da estatura foi aferida sem sapatos, estando o indivíduo com os pés unidos e com os calcanhares contra a parede, ereto, olhando para frente, sem inclinar a cabeça para cima ou para baixo. A parte superior da orelha e o canto dos olhos deveriam estar em linha paralela ao solo. A medida foi lida com base no 0,5 cm mais próximo, em graduação fixada à parede, com auxílio de esquadro, considerado os valores em centímetros (30). Para a medida de peso, o indivíduo foi posicionado de pé, devendo permanecer ereto de frente para a balança, com os pés juntos no centro da plataforma, braços ao longo do corpo, para evitar possíveis alterações na leitura das medidas. O avaliado estava descalço, não sendo permitido o uso de roupas pesadas, preferencialmente permanecendo somente com roupa íntima. Foi empregada uma balança Filizola®, com precisão de 100g, sendo todas as mensurações realizadas na mesma, em quilogramas. As medida das circunferências foram efetuadas utilizando fita antropométrica, sem efetuar pressão, apenas justapondo a mesma à pele, de modo a não subestimar o valor real. A circunferência do quadril foi obtida na altura dos trocânteres femorais, enquanto a circunferência da cintura ao nível das cristas ilíacas (menor diâmetro abdominal de quem olha o abdômen de frente) e a circunferência abdominal máxima no maior perímetro abdominal presente. As medidas supracitadas foram anotadas com base no valor 0,5 cm mais próximo do obtido, primando-se por não inclinar a fita métrica, deixando-a paralela ao plano horizontal nos respectivos pontos de medida (30, 31), sendo todas elas aferidas pelo mesmo investigador. O índice de massa corporal foi obtido pela razão entre o peso (em quilogramas) pelo quadrado

da estatura (convertida para metros), seguindo a classificação da Organização Mundial da Saúde (30).

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais foram todos realizados no mesmo laboratório. Foi utilizado o laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram dosados, especificamente para o estudo, os níveis séricos de testosterona total, albumina e globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), além do cálculo da testosterona livre. Os valores de referência são: testosterona total (240-816 ng/dL), albumina (3,5-5,5 g/dL) e SHBG (13-71 nmol/L).

Em relação aos níveis hormonais, foram considerados hipogonádicos, ou seja nível subnormal de testosterona, os indivíduos com níveis séricos de testosterona total menor que 300 ng/dL (técnica de quimioluminescência) e/ou níveis de testosterona livre calculada menor que 6,5 ng/dL, após duas medidas consecutivas (32).

Dieta

O grupo controle foi orientado a seguir sua alimentação habitual atual, porém receberam orientações para uma alimentação saudável tais como restrição de gorduras, aumento do consumo de fibras, ênfase no tempo de mastigação, encorajamento da ingestão hídrica entre outras. O grupo intervenção foi orientado por uma nutricionista, membro da equipe de pesquisa, a consumir uma dieta *low carb*, ou seja, com baixo índice de carboidratos, e recebeu orientações para reduzir a ingestão de carboidratos e aumentar o consumo de

proteínas e gorduras (33, 34). Esta dieta não poderia conter mais de 25 a 30% de carboidratos por dia, com o objetivo de 20 a 30gr de carboidrato por dia. Este grupo foi orientado a consumir carnes (2 a 3 porções/dia), ovos (2 a 4 unidades/dia), queijos amarelos, requeijão, cream cheese, nata, creme de leite e iogurte natural, embutidos tipo presunto e chester (excluídos embutidos tipo salsicha, mortadela e apresuntado), azeite de oliva, gordura de coco, manteiga e banha, chocolate (com teor de cacau maior que 70%), frutas e legumes (em pequenas quantidades), oleaginosas, vegetais, sementes: linhaça, gergelim e chia, café, chá, chimarrão, água, suco de limão ou maracujá, adoçante (em pequenas quantidades) e temperos naturais. Leite, cereais, óleos refinados e açúcar foram excluídos. Também foi incentivado o fracionamento do plano alimentar em 3 refeições principais e lanches intermediários, se necessários. As duas dietas eram isocalóricas.

Análise estatística

A análise dos dados foi feita utilizando-se o pacote estatístico SPSS (*Microsoft Corporation*), onde analisaram-se variáveis quantitativas e qualitativas, como médias, desvios padrão e frequências. Utilizou-se o teste de Shapiro Wilks para avaliar distribuição normal dos dados. Teste t de Student e U de Mann-Whitney foram utilizados para avaliar as variáveis quantitativas com distribuição normal e não normal, respectivamente. Para variáveis qualitativas, utilizou-se o teste do Qui-Quadrado para amostras dependentes e o teste de McNemar para amostras independentes. A correlação de Pearson para avaliar a relação entre variáveis com distribuição normal. Foi considerado como valor estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se variáveis quantitativas e análise por teste t de Student. Utilizando-se dados da literatura, adotando a dosagem da

testosterona total sérica, fez-se o cálculo considerando um desvio padrão de 150 ng/dL, uma diferença a ser detectada de 100 ng/dL, nível de significância de 5%, poder do teste de 80% e teste bicaudal, obteve-se um número de 35 participantes por grupo, num total de 70 participantes. Levando em conta uma perda de 20%, serão necessários 44 participantes por grupo, totalizando 88 homens.

Aspectos éticos

O estudo, assim como o termo de consentimento livre e esclarecido, foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (parecer: 2017-0523). Este estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinki e com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (CNS Resolução 466/12 e 441/11). Este estudo está registrado na Plataforma Brasil sob o número CAAE 61385716.8.0000.5327 e no *ClinicalTrials.gov* NCT05019859.

RESULTADOS

Ao todo foram incluídos 22 homens, sendo que 4 abandonaram o estudo após a primeira visita, sendo 1 do grupo controle e 3 do grupo *low carb*, por problemas particulares, restando 18 participantes ao final do estudo. Portanto, tivemos uma perda de 20%, muito comum em estudos clínicos. Nosso estudo foi realizado no período de Março de 2018 a Outubro de 2020.

Quando comparamos os dados demográficos mais relevantes do estudo, os grupos foram bem homogêneos (tabela1). A média de idade foi de 59,8 anos no grupo controle e de 57 anos no grupo *low carb* ($p=0,46$). A prevalência de hipertensão arterial e diabetes foi de 57% para as duas doenças em toda a população estudada, sendo que não houve diferença entre os grupos (HAS: 43% vs 64%, $p=0,35$ e DM:86% vs 43%, $p=0,06$). O tabagismo estava presente em 19% dos participantes e não houve diferença entre os grupos (29% vs 14%, $p=0,43$), assim como 71% eram caucasianos, também não havendo diferença entre os grupos (86% vs 64%, $p=0,3$). Disfunção erétil relatada pelos participantes ocorreu em 62% e, também, não diferiu entres os grupos (86% vs 50%, $p=0,11$).

Tabela 1

	Grupo controle (N=6)	Dieta <i>low carb</i> (N=12)	Valor P
Idade média (anos)	59,8	57	0,46
Caucaseanos (%)	86	64	0,30
Tabagismo (%)	29	14	0,43
Diabete mellitus (%)	86	43	0,06
Hipertensão arterial (%)	43	64	0,34
Disfunção erétil (%)	86	50	0,11
Peso (Kg)	98,3	96,5	0,87
IMC (kg/cm ²)	30,2	31,7	0,31
Testosterona Total (ng/dl)	217,7	229,1	0,63
Testosterona Livre Calculada (ng/dl)	4,3	4,7	0,46

A avaliação subjetiva da função erétil, medida através do questionário IIEF-5, mostrou significância estatística, sendo que no grupo que fez dieta *low carb* houve um aumento médio no escore de 2,4 pontos, porém esta mudança já foi suficiente para colocar estes homens em classificação de disfunção erétil leve e não mais em disfunção erétil leve a moderada (15,5 pontos para 17,9 pontos, $p < 0,01$) (tabela 2). Já o grupo controle, que também houve um aumento no escore, porém não fez com que os homens trocassem de faixa de classificação, mantendo-os na classe de disfunção erétil leve a moderada ($p = 0,3$) (tabela 2).

Tabela 2

	Antes	Depois
IIEF-5		
Grupo controle (n=6)	12	14,2
Valor P		0,3
Dieta <i>low carb</i> (n=12)	15,5	17,9
Valor P		0,01
AMS		
Grupo controle (n=6)	41,8	44,7
Valor P		0,3
Dieta <i>low carb</i> (n=12)	45,9	34,8
Valor P		<0,01

AMS: *Aging Male Symptoms scale* / IIEF-5: *International Index of Erectile Function - 5*

Quando avaliamos os sintomas de hipogonadismo através de questionários, observamos uma melhora estatisticamente significativa no AMS ($p < 0,01$) e no ADAM ($p < 0,01$) no grupo que fez dieta *low carb*. No AMS houve uma redução média de 11 pontos no grupo que fez dieta *low carb*, sendo que estes homens passaram de sintomas moderados para sintomas leves, conforme a classificação das escala de sintomas, comparado com o grupo controle que teve um aumento de quase três pontos (tabela 2). No questionário ADAM, o percentual de hipogonádicos dos homens que fizeram dieta *low carb* passou de 78,6% antes da dieta para 21,4% após a dieta e, no grupo controle, este percentual foi de 100% antes e 85,7% depois, sendo esta diferença entre os grupos estatisticamente significativa ($p < 0,01$) (tabela 3). Quanto ao hipogonadismo, considerando o nível sério de testosterona total menor

que 300 ng/dL, onde 100% dos indivíduos eram hipogonádicos no início do estudo, no grupo que fez dieta *low carb* houve um percentual três vezes maior de homens que passaram para eugonádicos (testosterona total maior ou igual que 300 ng/dL) ao final de três meses (p=0,05) (tabela 3).

Tabela 3

	Antes		Depois	
	Grupo controle (n=6)	Dieta <i>low carb</i> (n=12)	Grupo controle (n=6)	Dieta <i>low carb</i> (n=12)
Testosterona Total				
Hipogonádicos (%)	100	100	83,3	50
Valor P				0,05
ADAM				
Hipogonádicos (%)	100	78,6	85,7	21,4
Valor P				<0,01

ADAM: *Androgen Deficiency in the Aging Male scale*

Os níveis pressóricos foram divididos em pressão arterial sistólica e diastólica. No grupo que praticou a dieta *low carb* teve uma redução estatisticamente significativa na pressão arterial sistólica, o que não foi visto no grupo controle (-9,07 mmHg vs - 2,57 mmHg, p=0,002). No entanto, esta diferença não foi constatada na pressão arterial diastólica (-3,64 mmHg vs + 3,85 mmHg, p=0,12).

Avaliando as medidas antropométricas, os indivíduos tiveram uma redução significativa de peso, porém os que fizeram a dieta *low carb* tiveram uma redução maior

(tabela 4). As medidas de circunferência abdominal máxima, do quadril e da cintura, bem como o peso e o IMC também não foram diferentes entre os grupos, porém circunferência abdominal máxima e o IMC tiveram uma redução significativa no grupo que fez dieta *low carb* ($p=0,002$ e $p=0,01$, respectivamente) (tabela 4).

O nível sérico de testosterona total teve um aumento maior no grupo *low carb* quando comparado ao grupo controle (+81,6 ng/dL vs, + 9,5 ng/dL; $p=0,08$), porém quando analisamos os resultados intra-grupo, no modelo antes e depois, atingiu-se a significância estatística no grupo da dieta *low carb* (229,1 ng/dL vs 310,7 ng/dL; $p=0,003$), o que não ocorreu no grupo controle (217,6 ng/dL vs 227,1; $p=0,76$) (tabela 4). A testosterona livre calculada também mostrou diferença no grupo que fez dieta *low carb* quando fez-se a comparação antes e depois, com um aumento médio de 2 ng/dL ($p=0,001$), tendo um valor médio de 6,7 ng/dL ao final do estudo, que é considerado como normal. No grupo controle não houve diferença na testosterona livre calculada, com uma elevação média de 0,45 ng/dL ($p=0,58$) (tabela 4).

Tabela 4

	Grupo controle (n=6)	Dieta <i>Low Carb</i> (n=12)
	Antes / Depois / valor P	Antes / Depois / valor P
Peso (kg)	98,3 / 97,3 / 0,04	96,5 / 91,9 / 0,002
Índice de Massa Corporal	30,2 / 29,7 / 0,07	31,7 / 30 / 0,01
Circunferência Abdominal Máxima	113,3 / 110,5 / 0,06	112,2 / 106,3 / 0,002
Circunferência do Quadril	105,7 / 105,2 / 0,41	104,3 / 102,3 / 0,21
Circunferência da Cintura	108 / 107,3 / 0,39	106,4 / 102,8 / 0,10
Testosterona total (ng/dL)	217,7 / 227,2 / 0,76	229,1 / 310,7 / 0,002
Testosterona livre calculada (ng/dL)	4,3 / 4,8 / 0,58	4,7 / 6,7 / 0,001

DISCUSSÃO

Em função da pandemia do coronavírus, iniciada em fevereiro de 2020 no Brasil, fomos forçados a interromper o recrutamento de novos participantes. Tendo em vista, que até o momento, esta pandemia não tem previsão de acabar, optamos por encerrar prematuramente o estudo e fazer a análise dos dados já coletados. Não foi possível atingir o tamanho da amostra calculado previamente, porém sentimos que deveríamos dar uma resposta aos participantes que já tinham completado o estudo e também tentar colaborar com o manejo da saúde masculina com os resultados já atingidos. Foi realizada uma pesquisa no PUBMED/MEDLINE, utilizando-se os termos dieta de baixo carboidrato, síndrome metabólica e hipogonadismo, no período de 2017 a outubro de 2021. Selecionou-se os estudos mais recentes e relevantes, além daqueles que despertaram o nosso interesse em realizar este trabalho.

Volek JS e colaboradores (33), publicaram um estudo experimental, em julho de 2002, onde homens saudáveis e com peso adequado foram submetidos a uma dieta com 8% de carboidratos por um período de 6 semanas. Semelhante ao que ocorreu no nosso estudo, houve uma redução significativa da gordura corporal (média de 3,4 kg, $p \leq 0,05$). Não houve diferença nas dosagens hormonais. Mavropoulos JC e colaboradores (34), publicaram, em dezembro de 2005, um interessante estudo em mulheres com síndrome dos ovários policísticos, que possuem algumas características da síndrome metabólica, caracterizados por resistência à insulina e hiperinsulinismo compensatório. Foram incluídas 11 mulheres obesas, com esta síndrome, que foram submetidas a uma dieta com baixo índice de carboidrato, com 20 gramas ou menos por dia, durante um período de 6 meses. Ao final do estudo, houve uma

redução significativa de peso (-12%) e percentual de testosterona livre (-22%), exatamente como no nosso estudo, mostrando que o efeito desta dieta pode também ocorrer nas mulheres.

Westman EC e colaboradores (35), publicaram uma completa revisão, em 2007, abrangendo todos os estudos bem conduzidos sobre dieta com baixo índice de carboidrato. Esta revisão mostrou que todos os estudos, com esta dieta, em diversas populações, evidenciaram uma redução, dentre outras variáveis, de peso (-5,1 a 12,0 kg) e redução nos triglicerídeos (-20 a 48%). Concluindo que uma dieta com restrição de carboidrato reduz os fatores de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. Volek JS e colaboradores (36), publicaram, em 2008, outra revisão, porém avaliando o efeito da dieta restrita em carboidrato no metabolismo dos ácidos graxos e síndrome metabólica. Os estudos comprovaram que a dieta com baixo carboidrato altera o metabolismo celular dos ácidos graxos, sendo responsável por uma redução estatisticamente significativa nos níveis séricos de triglicerídeos, colesterol total e fosfolípidos. Os autores concluem que a dieta com baixo carboidrato é a principal estratégia dietética para controle dos fatores de risco para doenças cardiovasculares do que um simples controle de peso. Sendo que, em nosso estudo, houve também uma redução significativa nos níveis de pressão arterial sistólica, corroborando com uma melhor proteção cardiovascular.

Hu T e Bazzano LA (14), publicaram, em abril de 2014, um estudo de revisão avaliando estudos comparando dieta com baixo índice de carboidrato e dieta com baixo teor de gordura. Os autores fizeram uma vasta pesquisa, que envolveu todos os estudos publicados nos últimos 50 anos. Ao final desta revisão eles concluíram que as recomendações nutricionais devem ser revistas uma vez que a dieta de baixo carboidrato demonstraram serem mais eficazes na prevenção de obesidade e controle dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. Nesta mesma linha, no final de 2020, também foi publicada uma metanálise

comparando a dieta com baixo índice de gorduras com a de baixo índice de carboidratos, favorecendo esta última na redução de peso e melhora nas taxas de colesterol e triglicérides (37).

Um estudo de revisão, publicado em 2018, avaliou a saúde sexual masculina e algumas dietas (38). Nesta revisão foi encontrada uma associação em melhora ou não piora da disfunção erétil em homens que faziam uso da dieta mediterrânea, sendo que em nosso estudo houve uma melhora significativa na função erétil dos homens que fizeram dieta *low carb*, muito semelhante à mediterrânea.

Machado FP e colaboradores (39) realizaram um estudo de coorte com 33 homens, publicado em agosto de 2021, avaliando o perfil hormonal e função sexual antes e após cirurgia bariátrica. Semelhante ao nosso estudo, houve um aumento significativo na testosterona total (201 ng/dL - 548 ng/dL, $p < 0,01$) e na testosterona livre calculada (5,8 ng/dL - 9,3 ng/dL, $p < 0,001$), assim como melhora significativa da função sexual, através da melhora no escore do IIEF, e dos sintomas de hipogonadismo, através da melhora dos escores ADAM e AMS. No entanto, diferentemente do nosso estudo, estes resultados foram obtidos após uma intervenção invasiva como a cirurgia bariátrica.

Recentemente, um estudo publicado por Freedland SJ e colaboradores (40) avaliou o efeito da dieta *low carb*, por um período de 3 e 6 meses, sobre o risco de síndrome metabólica e cardiovascular em homens com câncer de próstata. Os autores encontraram que esta dieta melhorou todos os parâmetros da síndrome da metabólica, reduzindo significativamente a chance de ter síndrome metabólica (OR 0,95; IC95% 0,91-0,99; $p = 0,023$), o que corrobora com os resultados do nosso estudo. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao risco cardiovascular pelo escore de Framingham ($p = 0,14$).

Não foi encontrado nenhum estudo prospectivo que tenha avaliado níveis séricos de testosterona como o nosso estudo, assim como avaliação da função erétil, em homens submetidos a uma dieta com baixo índice de carboidratos.

Nosso estudo, no entanto, apresenta algumas limitações. Por se tratar de uma dieta, nem todos os indivíduos aceitam participar. Existe uma resistência muito grande por dietas mais saudáveis, como a dieta *low carb*, justamente por afetar hábitos alimentares bem estabelecidos pelos indivíduos e suas famílias. Além disso, em nosso país, a dieta com restrição de carboidratos é mais cara, gerando desconforto para muitas pessoas convidadas a participarem do estudo e que acabaram não aceitando, assim como manter-se em uma dieta rígida e cara, por três meses, fez com que alguns participantes desistissem de continuar no estudo. O aparecimento da pandemia do COVID-19 foi o fator mais limitante do nosso estudo, dificultando o recrutamento de novos pacientes, além de ter se tornado o foco principal de atenção da comunidade científica mundial. Portanto, os autores foram compelidos a encerrar o estudo de forma prematura. Posteriormente, quando a pandemia estiver sob controle, acreditamos que este grupo de pesquisadores e outros possam realizar estudos semelhantes com uma população maior, mostrando resultados mais robustos da eficácia da dieta *low carb* em melhorar os níveis séricos de testosterona total do homem.

CONCLUSÕES

O nosso estudo demonstrou que a dieta *low carb* é capaz de reduzir peso, pressão arterial sistólica e medidas antropométricas, principalmente cintura abdominal máxima. Portanto, podendo ser indicada para redução de fatores de risco da síndrome metabólica. Além disso, principalmente, mostrou-se eficaz em elevar os níveis séricos de testosterona total e livre, aumentando o número de indivíduos com valores normais de testosterona sérica após três meses de dieta *low carb*, ou seja, transformando homens hipogonádicos em eugonádicos (testosterona total > 300 ng/dL e/ou testosterona livre > 6,5 ng/dL), que também foi comprovado subjetivamente no escore ADAM. A função erétil também mostrou-se melhor no grupo que fez a dieta *low carb*, visto que os homens que fizeram esta dieta melhoraram significativamente o escore IIEF-5. No entanto, acreditamos que estudos com um maior número de indivíduos seja necessário para que possamos perceber um efeito melhor e significativo nos níveis séricos de testosterona após a instituição de uma dieta com baixo índice de carboidrato.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National, Heart, Lung and Blood Institute / American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109:433-438.
2. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999e2010. *JAMA* 2012;307:491-497.
3. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, et al. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie- restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(4):1617–1623.
4. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, et al. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women: the A to Z weight loss study: a randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2007;297(9):969–977.
5. Atkins RC. *Dr. Atkins' New Diet Revolution*. 1st ed. New York, NY: M. Evans & Company; 2002.
6. Beattie MC, Adekola L, Papadopoulos V, et al. Leydig cell aging and hypogonadism. *Exp Gerontol* 2015;68:87-91.

7. Isidori AM, Buyat J, Corona G, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment—a systematic review. *Eur Urol* 2014;65:99-112.
8. Corona G, Forti G, Maggi M. Why can patients with erectile dysfunction be considered lucky? The association with testosterone deficiency and metabolic syndrome. *Aging Male*. 2008;11(4):193-9.
9. Stanworth R, Jones TH. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res*. 2009; 37:74-90
10. Rao PM, Kelly DM, Jones TH. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Aug; 9(8): 479-93
11. Malik S, Wong ND. Metabolic syndrome, cardiovascular risk and screening for subclinical atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(3):273-80.
12. DeLay KJ, Haney N, Hellstrom WJ. Modifying risk factors in the management of erectile dysfunction: a review. *World J Men's Health*. 2019;34(2):89-100.
13. Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014 Apr 30 [Epub ahead of print].

14. Hu T, Bazzano LA. The low-carbohydrate diet and cardiovascular risk factors: evidence from epidemiologic studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 Apr; 24(4):337-43.
15. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of Low-Carbohydrate Diets versus Low-Fat Diets on Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Am J Epidemiol*. 2012;176(Suppl):S44–S54.
16. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, et al. Systemic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev* 2009 Jan;10(1):36-50.
17. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014 Sep 2;161(5):309-18.
18. Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):398-406.
19. Sharman MJ, Gomez AL, Kraemer WJ, et al. Very Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets Affects Fasting Lipids and Postprandial Lipemia Differently in Overweight Men. *J Nutr*. April, 2004; 134(4):880-5.

20. Muzio F, Mondazzi L, Harris WS, et al. Effects of moderate variations in the macronutrient content of the diet on cardiovascular disease risk factors in obese patients with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86:946-51.
21. Khoo J, Piantadosi C, Worthley S, et al. Effects of a low- energy diet on sexual function and lower urinary tract symptoms in obese men. *Int J Obes* 2010;34:1396-1403.
22. Moran LJ, Brinkworth GD, Martin S, et al. Long-term effects of a randomized controlled trial comparing high protein or high carbohydrate weight loss diets on testosterone, SHBG, erectile and urinary function in overweight and obese men. *PLoS One* 2016;11:e0161297.
23. Hämäläinen E, Adlercreutz H, Puska P, et al. Diet and serum sex hormones in healthy men. *J Steroid Biochem* 1984; 20:459-464.
24. Rosenthal MB, Barnard RJ, Rose DP, et al. Effects of a high- complex-carbohydrate, low-fat, low-cholesterol diet on levels of serum lipids and estradiol. *Am J Med* 1985;78:23-27.
25. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-97.
26. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (suppl I):1-28.

27. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239-42.
28. Heinemann LA, Saad F, Heinemann K, et al. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male* 2004;7:211-8.
29. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822 – 830.
30. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: WHO, 1995. (WHO Technical Report Series, n. 854).
31. Sjostrom CD, Hakangard AC, Lissner L, et al. Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution--risk factor patterns in obese subjects. *Obes Res*, 1995. 3(1): p. 9-22
32. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015 Mar; 18(1): 5–15.
33. Volek JS, Sharman MJ, Love DM, et al. Body composition and Hormonal Responses to a Carbohydrate-Restricted Diet. *Metabol.* July 2002;51(7):864-70.

34. Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, et al. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Nutr & Metabol.* 2005;2:35-9.
35. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:276–84.
36. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, et al. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res.* 2008;47:307-18.
37. Chawla S, Silva FT, Medeiros SA, et al. The effect of low-fat and low-carbohydrate diets on weight loss and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020, 12: 3774-3795.
38. La J, Roberts NH, Yafi FA. Diet and Men's Sexual Health. *Sex Med Rev.* 2018 Jan;6(1):54-68.
39. Machado FP, Rhoden EL, Pioner SR, et al. Weight Loss Through Bariatric Surgery in Men Presents Beneficial Effects on Sexual Function, Symptoms of Testosterone Deficiency, and Hormonal Profile. *Sex Med.* 2021 Aug; 9(4): 100400.

40. Freedland SJ, Howard LE, Ngo A, et al. Low Carbohydrate Diets and Estimated Cardiovascular and Metabolic Syndrome Risk in Prostate Cancer. *J Urol.* 2021 Dec; 206: 1411-1419.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo demonstrou diversos aspectos positivos e negativos de uma pesquisa clínica. No lado positivo, comprovamos que é possível adotarmos medidas comportamentais, como alteração na dieta, com o objetivo de melhorar nossa saúde. É possível convencer pessoas que o seu estilo de vida está prejudicando a sua própria saúde. É possível fazer pesquisa de qualidade no Brasil. No entanto, os aspectos negativos também apareceram. Uma dieta não tão saudável é mais barata e de maior acesso pela maioria da população, tornando assim uma tarefa árdua para recrutamento de participantes para uma pesquisa onde temos que alterar a dieta habitual das pessoas. O número de pessoas contactadas, mas que não aceitaram participar pelo simples fato de que, talvez, tivessem que mudar a sua dieta por 3 meses, foi muito grande, comprovando que a mudança de hábitos alimentares ruins não é fácil.

Além disso, a pandemia do coronavírus, iniciada no Brasil em fevereiro de 2020 e presente até o momento, obrigou nosso grupo de pesquisa a interromper o recrutamento de novos participantes tanto por motivos sanitários como por motivos éticos. Infelizmente, em função deste fato, fomos forçados a parar com nosso estudo. No entanto, nos sentimos, ética e moralmente, comprometidos com nossos participantes e com nossos objetivos como pesquisadores e, desta forma, realizamos a análise dos dados já coletados para darmos uma resposta à comunidade científica e a toda sociedade.

PERSPECTIVAS

Estamos confiantes que nossos resultados prematuros servirão de incentivo para a continuidade do estudo do efeito da dieta com baixo índice de carboidratos na saúde masculina, tão logo a pandemia do coronavírus arrefeça e nos permita seguir realizando pesquisas clínicas.

Acreditamos que, com um grupo maior de indivíduos, nossos resultados serão mais robustos e terão o poder de comprovação do benefício da dieta com baixo índice de carboidratos na função erétil e nos níveis séricos de testosterona total em homens hipogonádicos. Isto, certamente impactaria positivamente no tratamento não medicamentoso do hipogonadismo masculino, evitando assim a reposição hormonal, e seus efeitos adversos, com testosterona exógena em homens com síndrome metabólica.

ANEXOS

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: Efeitos de uma dieta com restrição de carboidratos em homens com síndrome metabólica sobre a função erétil e níveis séricos de testosterona

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar se uma dieta com baixo níveis de carboidratos pode afetar os níveis dos hormônios, no sangue, dos homens. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Urologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com a colaboração do Serviço de Urologia do Hospital Moinhos de Vento (HMV).

Se você concordar com a participação na pesquisa, você será sorteado para um de dois grupos:

Grupo 1: chamado de grupo controle, onde o participante seguirá as recomendações nutricionais que já segue atualmente, sem nenhuma recomendação adicional.

Grupo 2: chamado de grupo intervenção, onde o participante será orientado, por escrito, a seguir uma dieta com baixos níveis de carboidratos.

Independente do grupo que você for sorteado, serão realizados as seguintes etapas::

Visita 1: será realizada uma entrevista com um médico pesquisador, para responder questionários que vão abordar a sua sexualidade, atividade física, tabagismo (cigarro), hábitos de vida, entre outros assuntos. Será realizada uma coleta para de exames de sangue (2 a 3 ml, equivalente a 1 colher de chá) onde serão analisados os níveis de colesterol e suas frações, triglicérides, testosterona, glicose, insulina, creatinina, uréia e hemograma. Preencher um diário nutricional (incluindo informações sobre todos os alimentos ingeridos no período). Avaliação de medidas de peso, altura e circunferência abdominal com uma fita métrica. Essa visita terá duração de aproximada de 45 minutos.

Visita 2: Ocorrerá 30 dias após a primeira visita. Você fará uma nova avaliação nutricional, para avaliar como está o controle da dieta. Essa visita terá duração de aproximadamente 30 minutos.

Visita 3: Ocorrerá 60 dias após a visita 1 e ocorre da mesma maneira que a visita 2

Visita 4: Ocorrerá 90 dias após a visita 1. Entrevista com médico e nutricionista pesquisadores, além de nova coleta de exame de sangue e resposta a questionários, exatamente como a visita 1. As visitas serão realizadas no Centro de Pesquisa Clínica

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são o desconforto da coleta de sangue, que pode gerar dor no local, assim como uma mancha roxa, e, no caso de você ser sorteado para o grupo que receberá a dieta com baixo teor de carboidratos, podem ocorrer náusea, diarreia e/ou constipação. Haverá o desconforto de responder a diversas perguntas e questionários ao longo do estudo, sendo que a sua sexualidade será abordada nestas perguntas, assim como a necessidade de realizar visitas mensais ao centro de pesquisa por 90 dias.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são de auxiliar na descoberta que uma dieta pode aumentar os níveis de testosterona, não havendo a necessidade de uso de medicações para reposição hormonal. No caso de você não ser sorteado para o grupo que receberá esta dieta de baixo carboidrato, você terá o benefício de, ao final do estudo, ter uma orientação nutricional gratuita.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos, porém poderá haver ressarcimento por despesas decorrentes da participação, que será avaliado pela equipe da pesquisa, cujos custos serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr Brasil Silva Neto, pelo telefone (51) 33598286, com o pesquisador Dr Caio da Silva Schmitt, pelo telefone (51) 33789995 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa:

Assinatura (*se aplicável*)

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO 2

Questionário ADAM (*Androgen Deficiency in the Aging Male*)

PERGUNTA	SIM	NÃO
1. O seu desejo sexual (vontade de ter relações sexuais) está diminuído?		
2. Você notou diminuição da sua energia ou disposição para suas atividades?		
3. Você notou diminuição de sua força e capacidade de trabalho?		
4. Você observou diminuição da sua altura?		
5. Você observou uma diminuição no prazer de viver?		
6. Você está triste ou seu humor está diminuído?		
7. Você acha que suas ereções estão menos rígidas?		
8. Durante a relação sexual você tem percebido que é mais difícil manter sua ereção para completar a mesma?		
9. Você tem sentido muito sono após o jantar?		
10. Você notou redução da sua capacidade de trabalho?		

*Respostas afirmativas às questões 1 ou 7, ou a quaisquer outras três questões significam resultado **positivo** no questionário ADAM (27)*

ANEXO 3

Questionário AMS (*Aging Male's Symptoms Rating Scale*)

Quais dos seguintes sintomas se aplicam neste momento ao seu caso pessoal? Por favor assinale o quadrado apropriado para cada sintoma. Para os sintomas que não se aplicam ao seu caso, por favor assinale o quadrado “nenhum”. (28)

SINTOMA E INTENSIDADE Nenhum (1) Leve (2) Moderado (3) Grave (4) MUITÍSSIMO grave (5)	1	2	3	4	5
1. Declínio da sua sensação de bem estar geral (estado geral de saúde, sensação subjetiva)	1	2	3	4	5
2. Dores nas articulações e dores musculares, dor na base das costas, dor nas articulações, dor num membro, dores nas costas em geral)	1	2	3	4	5
3. Sudorese excessiva (episódios inesperados súbitos de sudorese, independente de esforço físico)	1	2	3	4	5
4. Problemas de sono (dificuldades em adormecer, dificuldades em dormir toda a noite, acordar cedo e sentir-se cansado, sono agitado, insônia)	1	2	3	4	5
5. Aumento da necessidade de dormir (sentir-se frequentemente cansado)	1	2	3	4	5
6. Irritabilidade (sentir-se agressivo, facilmente perturbado com pequenas coisas, com humor instável)	1	2	3	4	5
7. Nervosismo (tensão, agitação, sentir-se desassossegado)	1	2	3	4	5
8. Ansiedade (sentimento de pânico)	1	2	3	4	5
9. Exaustão física / Falta de vitalidade (diminuição geral de performance, atividade reduzida, falta de interesse em atividades de lazer, sensação de produzir menos, de se esforçar para fazer atividades)	1	2	3	4	5
10. Diminuição da força muscular (sensação de fraqueza)	1	2	3	4	5
11. Estado de espírito depressivo (sentir-se em baixa, com falta de energia, alterações de humor, sensação de que nada vale a pena)	1	2	3	4	5
12. Sensação de que já passou o seu ponto máximo	1	2	3	4	5
13. Sentir-se esgotado / sentir que chegou ao ponto mais baixo	1	2	3	4	5
14. Diminuição do crescimento da barba	1	2	3	4	5
15. Diminuição da capacidade / frequência do desempenho sexual	1	2	3	4	5
16. Diminuição do número de ereções matinais	1	2	3	4	5
17. Diminuição do desejo sexual / da libido (ausência de prazer no sexo, ausência de desejo de relações sexuais)	1	2	3	4	5
Tem mais algum sintoma importante? DESCREVA-O.	SIM			NÃO	

O mínimo escore possível é 17 e o máximo 85. As 17 questões são divididas em 3 subescalas: **sexual, psicológica e física**, especialmente úteis na avaliação da resposta clínica ao tratamento.

Como interpretar o questionário AMS⁸²		
QUESTÕES	SUBESCAL	SOMA DOS ESCORES POR SUBESCALA
1, 2, 3, 4, 5	Física	
6, 7, 8, 11, 13	Psicológica	
12, 14, 15, 16, 17	Sexual	
ESCORE TOTAL (soma dos escores das 3 subescalas):		
17 --26: ausência de sintomas 27 - 36: sintomas leves 37 - 49: sintomas moderados ≥ 50: sintomas graves		

ANEXO 4

Questionário IIEF-5 (*International Index of Erectile Function-5*) (29)

Para responder às próximas questões, você deve pensar em suas relações sexuais NOS ÚLTIMOS 6 MESES
1) Como foi a sua confiança em conseguir ter e manter uma ereção? (marque apenas uma alternativa) <input type="checkbox"/> muito baixa <input type="checkbox"/> baixa <input type="checkbox"/> média <input type="checkbox"/> alta <input type="checkbox"/> muito alta
2) Quando você teve ereções com o estímulo sexual, com que frequência a sua ereção foi firme o suficiente para ter penetração? (marque apenas uma alternativa) <input type="checkbox"/> quase nunca / nunca <input type="checkbox"/> poucas vezes (muito menos do que a metade das vezes) <input type="checkbox"/> às vezes (mais ou menos metade das vezes) <input type="checkbox"/> muitas vezes (muito mais do que a metade das vezes) <input type="checkbox"/> quase sempre / sempre
3) Durante o ato sexual, com que frequência você conseguiu manter a ereção após a penetração? (marque apenas uma alternativa) <input type="checkbox"/> quase nunca / nunca <input type="checkbox"/> poucas vezes (muito menos do que a metade das vezes) <input type="checkbox"/> às vezes (mais ou menos metade das vezes) <input type="checkbox"/> muitas vezes (muito mais do que a metade das vezes) <input type="checkbox"/> quase sempre / sempre
4) Durante o ato sexual, qual o grau de dificuldade que você apresentou para manter uma ereção até o final da relação? (marque apenas uma alternativa) <input type="checkbox"/> dificuldade total <input type="checkbox"/> muita dificuldade <input type="checkbox"/> moderada dificuldade <input type="checkbox"/> pouca dificuldade <input type="checkbox"/> nenhuma dificuldade
5) Quando você teve relações sexuais, com que frequência essa relação foi satisfatória para você? (marque apenas uma alternativa) <input type="checkbox"/> quase nunca / nunca <input type="checkbox"/> poucas vezes (muito menos do que a metade das vezes) <input type="checkbox"/> às vezes (mais ou menos metade das vezes) <input type="checkbox"/> muitas vezes (muito mais do que a metade das vezes) <input type="checkbox"/> quase sempre/sempre