



**Universidade Federal do Maranhão**  
**Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,**  
**Pós-Graduação e Internacionalização**  
**Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto**  
**Mestrado Acadêmico**



**EFEITOS DE DIFERENTES CIRURGIAS BARIÁTRICAS  
METABÓLICAS NOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**Rodrigo Pinto Diniz**

**São Luís**  
**2025**

**RODRIGO PINTO DINIZ**

**EFEITOS DE DIFERENTES CIRURGIAS BARIÁTRICAS  
METABÓLICAS NOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de mestre em Saúde do Adulto.

Área de concentração: Saúde e Metabolismo Humano.

Linha de pesquisa: Alterações endócrinas e climatério.

Orientador: Prof.º Dr. Plínio da Cunha Leal.

**São Luís  
2025**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Pinto Diniz, Rodrigo.

EFEITOS DE DIFERENTES CIRURGIAS BARIÁTRICAS METABÓLICAS  
NOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E  
METANÁLISE / Rodrigo Pinto Diniz. - 2025.

85 f.

Orientador(a): Plinio da Cunha Leal.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em  
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,  
Sao Luis, 2025.

1. Cirurgia Bariátrica Metabólica. 2. Bypass Gástrico  
Em Y de Roux. 3. Níveis de Testosterona. I. da Cunha  
Leal, Plinio. II. Título.

**RODRIGO PINTO DINIZ**

**EFEITOS DE DIFERENTES CIRURGIAS BARIÁTRICAS  
METABÓLICAS NOS NÍVEIS DE TESTOSTERONA: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: 11 / 04 / 2025.

---

Prof.º Dr. Plínio da Cunha Leal (Orientador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof.º Dr. Ed Carlos Rey Moura (Examinador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof.º Dr. Almir Vieira Dibai Filho (Examinador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof.º Dr. José de Ribamar Rodrigues Calixto (Examinador)  
Universidade Federal do Maranhão

## RESUMO

**Introdução:** A obesidade é uma condição globalmente prevalente associada à várias comorbidades, tem-se impactos significativos na saúde endócrina masculina, incluindo alterações nos níveis de testosterona. A cirurgia bariátrica metabólica destaca-se como uma abordagem eficaz para promover a perda de peso e melhorar os resultados hormonais.

**Objetivo:** Este estudo tem como objetivo avaliar e comparar os efeitos do *bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR) e da gastrectomia vertical (GV) ou da banda gástrica ajustável (BGA) nos níveis de testosterona em homens. **Metodologia:** Esta revisão sistemática e metanálise seguiram as diretrizes do Cochrane Handbook e PRISMA. As pesquisas no Medline, Embase e Web of Science (até julho de 2024) se concentraram em estudos comparando BGYR e GV ou BGA e relatando os níveis de testosterona pré e pós-cirurgia. Foram achados 290 artigos sendo 159 elegíveis para apreciação. Após a aplicação do fluxograma de triagem, restaram três artigos para análise. Dados sobre pacientes, intervenções e resultados foram extraídos, e as análises estatísticas empregaram modelos de efeitos aleatórios e avaliação de heterogeneidade.

**Resultados:** A análise combinada mostrou uma diferença média de 113,07 ng/dL (IC 95%: 1,47 a 224,67) favorecendo o BGYR, com heterogeneidade alta ( $I^2 = 65\%$ ). Estudos individuais indicaram um aumento maior nos níveis de testosterona no grupo de BGYR. Apesar da variabilidade entre os estudos, os resultados sugerem que o BGYR pode fornecer uma vantagem no aumento dos níveis de testosterona. **Conclusão:** Os resultados desta revisão sugerem que o BGYR está associado a um aumento mais significativo nos níveis de testosterona em comparação com GV ou BGA. Essas descobertas devem ser interpretadas com cautela, e estudos futuros com amostras maiores e protocolos padronizados são necessários.

**Palavras-chave:** Cirurgia Bariátrica Metabólica. Bypass gástrico em Y de Roux. Níveis de Testosterona.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity, a globally prevalent condition associated with various comorbidities, has significant impacts on male endocrine health, including alterations in testosterone levels. Metabolic Bariatric Surgery stands out as an effective approach to promoting weight loss and improving hormonal outcomes. **Objective:** This study aims to evaluate and compare the effects of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) or Laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) on testosterone levels in men. **Methodology:** This systematic review and meta-analysis followed the Cochrane Handbook and PRISMA guidelines. Searches in Medline, Embase, and Web of Science (up to July 2024) focused on studies comparing RYGB and LSG or LAGB and reporting pre- and post-surgery testosterone levels. 290 articles were found, 159 of which were eligible for consideration. After applying the screening flowchart, three articles remained for analysis. Data on patients, interventions, and outcomes were extracted, and statistical analyses employed random-effects models and heterogeneity assessment. **Results:** The combined analysis showed a mean difference of 113.07 ng/dL (95% CI: 1.47 to 224.67) favoring RYGB, with high heterogeneity ( $I^2 = 65\%$ ). Individual studies indicated a greater increase in testosterone levels in the RYGB group. Despite variability among studies, the results suggest that RYGB may provide an advantage in increasing testosterone levels. **Conclusion:** The results of this review suggest that RYGB is associated with a more significant increase in testosterone levels compared to LSG or LAGB. These findings should be interpreted cautiously, and future studies with larger samples and standardized protocols are needed.

**Keywords:** Metabolic Bariatric Surgery. Roux-en-Y gastric bypass. Testosterone Levels.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização mundial de saúde)..	14
<b>Tabela 2</b> – Definição do nível de testosterona..	17
<b>Tabela 3</b> – Substâncias que modulam a secreção de GnRH.....	18
<b>Tabela 4</b> – Metodologia do estudo, país e detalhes de acompanhamento.....	32
<b>Tabela 5</b> – Características basais dos pacientes nos estudos.....	33
<b>Tabela 6</b> – Análise do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I.....	41

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Técnica de gastrectomia vertical... ..	24
<b>Figura 2</b> – Técnica de <i>bypass</i> gástrico em Y de Roux .....	25
<b>Figura 3</b> – Técnica de banda gástrica ajustável.....	26
<b>Figura 4</b> – Fluxograma de busca dos artigos.....	31
<b>Figura 5</b> – Comorbidades de pacientes antes de serem submetidos à gastrectomia vertical no estudo Cobeta 2020 et al.....	34
<b>Figura 6</b> – Comorbidades de pacientes antes de serem submetidos ao <i>bypass</i> gástrico em Y de Roux no Cobeta 2020 et al.....	35
<b>Figura 7</b> – Gráfico de <i>forrest plot</i> mostrando a diferença média nos níveis totais de testosterona durante o acompanhamento em comparação com os níveis basais.....	37
<b>Figura 8</b> – Gráfico de <i>forrest plot</i> mostrando a análise de sensibilidade <i>Leave-and-out</i> com a exclusão do estudo de Cobeta et al.....	38
<b>Figura 9</b> – Gráfico <i>Forrest Plot</i> mostrando a diferença média de IMC após 6 meses de seguimento .....	39
<b>Figura 10</b> – Análise de meta-regressão da relação entre idade e ganho de testosterona após cirurgia bariátrica... ..	39
<b>Figura 11</b> – Análise de meta-regressão da relação entre IMC e ganho de testosterona após cirurgia bariátrica... ..	40
<b>Figura 12</b> – Gráfico de funil <i>Funnel Plot</i> .....	41
<b>Figura 13</b> – Gráfico de Baujat.....	42

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BGA – Banda Gástrica Ajustável

BGYR – *Bypass* Gástrico em Y de Roux

CB – Cirurgia Bariátrica

CBM – Cirurgia Bariátrica Metabólica

CRA – Consumo Regular de Álcool

DAEM – Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino

DAGT2 – Diacilglicerol – o – aciltransferase 2

DHT – Dihidrotestoterona

DPOC - Pulmonar Obstrutiva Crônica

DPP- 4 – Inibidores da dipeptidil peptidase 4

DHT – Dihidrotestosterona

E2 - Estradiol

FNT- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

GIP – peptídeo insulínico dependente de glicose

GLP1 – Glucagon – 1

GnRH – Peptídeo Hormônio Liberador de Gonadotrofinas

GV – Gastrectomia Vertical

HHG – Hipotálamo – Hipófise – Gonadal

IFSO – Federação Internacional para Cirurgia da Obesidade e Distúrbios Metabólicos

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de Massa Corpórea

LH – Hormônio Luteinizante

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR - Proteína C Reativa

RA - Receptores Androgênicos

SHBG – Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>14</b>
2.1 Sobrepeso e Obesidade .....	14
2.2 Fisiologia da obesidade .....	15
2.3 Hipogonadismo .....	16
2.4 Relação de hipogonadismo e obesidade.....	19
2.5 Hipogonadismo funcional.....	21
2.6 Tratamento do hipogonadismo funcional .....	21
2.7 Cirurgia bariátrica.....	22
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
3.1 Objetivo Geral.....	27
3.2 Objetivos Específicos .....	27
<b>4 MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
4.1 Estratégia de pesquisa e método de seleção .....	28
4.2 Critérios de elegibilidade .....	28
4.3 Resultados avaliados .....	29
4.4 Extração de dados .....	29
4.5 Avaliação da qualidade dos artigos .....	29
4.6 Análise estatística .....	30
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
5.1 Seleção de estudo .....	31
5.2 Características basais dos estudos incluídos.....	32
5.3 Informações técnicas.....	35
5.4 Resultados pós-cirurgia .....	36
5.5 Metanálise .....	37
5.6 Análise de viés e heterogeneidade .....	40
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>49</b>
<b>APÊNDICE 1 - SUPLEMENTO 1.....</b>	<b>54</b>
<b>APÊNDICE 2 - ARTIGO CIENTÍFICO .....</b>	<b>55</b>
<b>APÊNDICE 3 - PARECER DO PERIÓDICO .....</b>	<b>85</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A incidência de obesidade tem crescido de forma exponencial. De acordo com o *National Health and Nutrition Examination Survey 2017-2018* (NHANES), existe uma população estimada de 42,5% de obesos (índice de massa corpórea [IMC]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) nos Estados Unidos, na idade de 20 anos ou mais, incluindo 9% com obesidade severa (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) e outros 31,1% com sobrepeso (IMC 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>) (Fryar *et al.*, 2020). No Brasil, essa doença crônica aumentou 72% nos últimos treze anos, saindo de 11% em 2006 para 19,8% em 2019. A frequência de pessoas com excesso de peso (IMC  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>) está em torno de 55%, sendo maior na população de menor escolaridade. (Vigitel, 2019).

A obesidade tem um importante impacto na saúde e economia mundial, contribuindo para aumento de várias doenças não transmissíveis como: doenças cardiovasculares, câncer, Alzheimer e diabetes. Estima-se que mais de 5 milhões de mortes, no mundo, acontecem todo ano atribuídas a doenças não transmissíveis, que podem estar relacionadas a obesidade e sobrepeso, com 77% ocorrendo em países de baixa renda e mais da metade em idade menor que 70 anos (Okunogbe, et al. 2022). Além disso, o excesso de peso pode comprometer a produção hormonal de testosterona no homem e diminuir a qualidade de vida (Majzoub *et al.*, 2023).

A diminuição do hormônio androgênico associado a obesidade, corresponde ao hipogonadismo funcional. Essa condição é caracterizada por baixos níveis de testosterona sérica, além de níveis baixos ou inapropriadamente normais de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) na ausência de doença hipofisária (Grossmann; Matsumoto, 2017). O hipogonadismo pode causar vários sintomas como: disfunção sexual, perda de massa óssea e risco de fratura, fadiga, alteração do humor e concentração, sarcopenia, aumento do tecido adiposo, dislipidemia, insônia, além de outros sinais e sintomas (Grossmann *et al.*, 2018).

A obesidade pode provocar a diminuição dos níveis de testosterona, e esses baixos níveis podem contribuir para acúmulo de gordura, fechando um ciclo. Pois a testosterona é um hormônio chave na patologia de doenças metabólicas, e a sua falta provoca principalmente aumento de adiposidade central e diminuição da massa muscular (Kelly *et al.*, 2015) Essas características morfológicas estão ligadas à disfunção metabólica, desequilíbrio energético,

controle glicêmico prejudicado, sensibilidade à insulina reduzida e dislipidemia (Grossmann *et al.*, 2014).

De acordo com a *National Health and Nutrition Examination Survey 2015-2016* (NHANES) existe uma prevalência de hipogonadismo nos Estados Unidos de 25%, com maior frequência no público idoso acima de 80 anos e nos obesos, atingindo mais de 40% (Liu *et al.*, 2022). Ao longo das gerações tem-se observado um maior declínio da testosterona, provavelmente em consequência do estilo de vida atual de má alimentação, aumento do stress, sedentarismo e aumento da obesidade (Travison *et al.*, 2007).

O emagrecimento associado a mudança do estilo de vida com dieta e atividade física tem grandes benefícios em relação à melhora dos níveis de testosterona e resolução dos sintomas de hipogonadismo secundário à obesidade masculina. Porém, o emagrecimento com mudança comportamental geralmente entrega menor perda ponderal além de ser menos duradouro. (Grossmann; Matsumoto, 2017). A perda de peso nesse cenário pode chegar nos níveis de 17% do peso total, com aumento da testosterona de 85 a 150ng/dl (Grossmann *et al.*, 2014).

Outro fator relevante refere-se ao aumento de testosterona ser diretamente proporcional à perda de peso (Corona *et al.*, 2013). Por esse motivo, a cirurgia bariátrica mostra melhores benefícios, resultando em perda de peso mais efetiva e mais sustentável, além de maior aumento dos níveis hormonais, melhora do estado de saúde, maior reversão do diabetes e síndrome metabólica, e diminuição das doenças cardiovasculares e mortalidade (Boonchaya-Anant *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2017; Rigon *et al.*, 2019; Emami *et al.*, 2021). O tratamento cirúrgico da obesidade pode resultar na perda de 44% do peso total com elevação dos níveis de testosterona em torno de 367ng/dl (Grossmann *et al.*, 2014).

Faltam estudos robustos e recomendações de consensos em relação a melhor conduta em pacientes com hipogonadismo funcional. A reposição de testosterona nesse cenário, associado ao emagrecimento é o grande questionamento, visto que a perda de peso pode ser suficiente para reversão do quadro de baixa testosterona. A escolha pela cirurgia bariátrica tornou-se uma boa alternativa definitiva e sustentável, com melhora nas esferas metabólicas e hormonais.

De acordo com o consenso internacional de cirurgia bariátrica metabólica não existem critérios para escolha da técnica, BGYR ou GV. Geralmente baseia-se por protocolo local das instituições. Na maioria das vezes, a técnica BGYR, é recomendada para os obesos com maiores IMCs, no entanto, essa técnica oferece maiores riscos de complicações. O estudo comparativo das técnicas BGRY e cirurgias restritivas em relação ao ganho de testosterona pode ajudar na decisão médica referente a escolha da modalidade cirúrgica.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Sobrepeso e obesidade

O crescente número de pessoas com sobrepeso (IMC entre 25 e 30) e obesidade (IMC acima de 30) traz consequências em relação a saúde em geral. É causa de aumento de distúrbios metabólicos, deficiências hormonais, aumento de doenças cardiovasculares, transtornos de ansiedade, restrições funcionais, apneia do sono, câncer, entre outros. Tudo isso leva a uma diminuição da qualidade de vida e aumento da mortalidade (Murray *et al.*, 2017).

O diagnóstico de obesidade é feito pela avaliação do IMC de acordo com a tabela proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (tabela 1). Outras medidas da composição corporal, além do IMC, contribuem para melhor análise da saúde metabólica. A circunferência abdominal, relação cintura-quadril, índice de massa muscular pode melhor definir o risco de doença cardiovascular, pois o aumento da gordura visceral tem um comportamento metabólico diferente em relação a gordura subcutânea (Mancini, 2016).

**Tabela 1** – Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização mundial de saúde).

IMC (Kg/M <sup>2</sup> )	Classificação	Grau de obesidade	Risco de doença
< 18,5	Baixo peso	0	Normal
18,5 – 24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25 – 29,9	Sobrepeso	0	Pouco elevado
30 – 34,9	Obesidade	I	Elevado
35 – 39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥ 40	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: Mancini, 2016.

Existem indivíduos com IMC de sobrepeso e obesidade metabolicamente saudáveis, assim como encontramos pessoas com IMC dentro da faixa de eutrófico com doenças metabólicas e alto risco de doença cardiovascular. Essa diferença tem relação com a distribuição da gordura corporal. A concentração de tecido adiposo no subcutâneo tem menor prejuízo na

saúde metabólica e morbidade cardiovascular, enquanto a gordura visceral tem efeitos contrários. O armazenamento de gordura no tecido subcutâneo ou na região abdominal é geneticamente regulada. A molécula Diacilglicerol – o – aciltransferase 2 (DAGT2) está implicada nesse processo, que é subordinada a uma regulação androgênica, pela dihidrotestosterona (DHT), decisivo na determinação do fenótipo do indivíduo, ou seja, níveis maiores desse hormônio aumentam a chance de acúmulo de gordura no tecido subcutâneo (Tang fui *et al.*, 2014).

## 2.2 Fisiologia da obesidade

A etiologia da obesidade é complexa e multifatorial. Está relacionada a uma interação entre fatores genéticos, ambientais e estilo de vida. A cultura moderna promove um menor gasto calórico, com ausência de atividade física, e maior consumo calórico, com dietas com refeições menos frequentes durante o dia e mais volumosas, com alimentos de maior densidade calórica, mais “obesogênicos” e mais palatáveis, criados pela indústria alimentícia (Meneguelli *et al.*, 2020).

A fisiopatologia da obesidade envolve um balanço energético positivo, ou seja, consumo maior de caloria do que o gasto. O controle da ingesta alimentar ocorre por uma interação intestino – cérebro, através de substâncias como as incretinas intestinais, peptídeo semelhante ao glucagon – 1 (GLP1) e peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), que tem as funções de regular o esvaziamento gástrico, saciedade e modular a produção pancreática de insulina. Participa do processo também o hormônio grelina, que sinaliza a fome, a enzima DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase 4), que faz a quebra e inativação das incretinas intestinais; e outras que participam do processo de digestão e absorção dos macros e micronutrientes. O excesso de alimento provoca um estado de hiperinsulinemia que a longo prazo promove o armazenamento de gordura (Mori *et al.*, 2020).

Importante destacar também a influência da microbiota intestinal, que pode interferir na absorção alimentar, regulação da fome e ser origem de citocinas inflamatórias contribuindo para o estado de inflamação crônica (Kaul *et al.*, 2024).

A carga genética tem um importante papel na gênese da obesidade. Já foram descobertos vários genes relacionados ao aumento de peso, além do fator epigenético. O risco de obesidade quando nenhum dos pais é obeso é de 9%, enquanto, quando um dos genitores é obeso, eleva-se para 50%, e 80% para os casos de ambos os genitores serem obesos. Outras causas de ganho de peso são o *stress*, medicamentos, privação de sono, disruptores endócrinos, poluição ambiental e outros (Dragic *et al.*, 2020)

A hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos na obesidade cria um ambiente de hipoxia tecidual com a origem de necrose celular e migração de macrófagos para o local. Esse processo gera uma liberação de metabólitos biologicamente ativos, chamados de adipocinas, como: mediadores pró-inflamatórios (fator de necrose tumoral  $\alpha$  [FNT- $\alpha$ ] e interleucina-6 [IL-6]) e proteína C reativa (PCR). A progressão desse processo gera uma inflamação sistêmica crônica subclínica, um fenômeno associado com a geração de várias comorbidades (Hamjane *et al.*, 2020)

A inflamação crônica subclínica integra sinais endócrinos, autócrinos e parácrinos mediando múltiplos processos, como: sensibilidade a insulina, stress oxidativo, metabolismo energético, coagulação sanguínea, inflamação endotelial e aterosclerose, entre outros. As adipocinas podem interferir também na ação do hipotálamo, inibindo a liberação do GnRH e causando diminuição da produção de testosterona (Naifar *et al.*, 2014).

### **2.3 Hipogonadismo**

O conceito de hipogonadismo é o baixo nível de testosterona mais sintomas clínicos. A caracterização e o diagnóstico dessa doença hormonal são desafiadores, pois não existe um consenso em relação ao valor de referência da testosterona, como ilustrado abaixo (Tabela 2). Além disso, os sintomas do hipogonadismo, muitas vezes, são inespecíficos, se confundindo com outras entidades patológicas (Mulhall; Salter, 2019).

**Tabela 2** – Definição do nível de testosterona.

	Diretriz						
	AUA	AAE	SIMS	AEU	SE	SIMS	SIEEM
TT							
Limite	< 300ng/dl (10,4nmol/L)	SR	<345ng/dl (12 nmol/L)	< 350 ng/dl (12,1 nmol/L)	Consistentemente baixo	< 350 ng/dl (12,1 nmol/L)	< 350 ng/dl (12,1 nmol/L)
Método	CLEM	SR	Método confiável	CLEM ou Imunoensaio	Método confiável	SR	CLEM
Horário	Manhã cedo	Manhã cedo	Manhã cedo e jejum	Manhã cedo e jejum	Manhã cedo e jejum	Manhã cedo	Manhã cedo
Segundo teste	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

AUA: associação urológica americana; AAE: associação americana de endocrinologistas; SIMS: sociedade inglesa de medicina sexual; AEU: associação europeia de urologia; SE: sociedade de endocrinologia; SIMS: sociedade internacional de medicina sexual; SIEEM: sociedade internacional de estudo do envelhecimento masculino; SR: sem recomendação; TT: testosterona total; CLEM: cromatografia líquida espectrometria de massa. Fonte: Salter, C. A., Mulhall, J. P., 2019.

O eixo hormonal Hipotálamo – Hipófise – Gonadal (HHG) é responsável pela produção de testosterona e espermatogênese. O hipotálamo tem a função de produzir, entre outros hormônios, o peptídeo hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), liberado de forma pulsátil. O hipotálamo recebe neurônios da amígdala, tálamo, ponte, retina, córtex olfatório e muitas outras áreas, e se comunica anatomicamente com a hipófise anterior pelo sistema portal vascular e via neuronal (Partin *et al.*, 2021).

A secreção pulsátil de GnRH depende de vários fatores como: stress, atividade física, dieta, outras áreas cerebrais, das gonadotrofinas hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), e dos hormônios gonadais, testosterona, estradiol, inibina, entre outros. Algumas substâncias que podem influenciar na secreção de GnRH são listadas abaixo (Tabela 3). O GnRH estimula a hipófise anterior a produzir os hormônios peptídeos LH e FSH (Partin *et al.*, 2021).

**Tabela 3** –Substâncias que modulam a secreção de GnRH.

GnRH Modulador	Tipo de feedback	Exemplos
Opióide	Negativo	B-Endorfina
Catecolaminas	Variável	Dopamina
Peptídeos hormonais	Negativo	FSH, LH
Esteróides sexuais	Negativo	Testosterona
Prostaglandinas	Positivo	PGE2
Insulina	Positivo	Insulina
Kisspeptina	Positivo	Kisspeptina
Leptina	Positivo	Leptina

FSH: Hormônio foliculo-estimulante; LH: Hormônio Luteinizante; PGE2: Prostaglandina E2. Fonte: Partin et al., 2021.

O LH tem a função de estimular as células de Leydig localizadas no testículo a produzir testosterona, enquanto o FSH se liga às células de Sertoli, localizadas entre os túbulos seminíferos estimulando a espermatogênese. A secreção de LH é pulsátil, variando numa frequência de 8 a 16 vezes por dia, um reflexo próximo da frequência de pulsos do GnRH. Andrógenos e estrógenos regulam a liberação de LH através de um *feedback* negativo (Partin et al., 2021).

A testosterona produzida no testículo pode sofrer ação da enzima  $5\alpha$ -redutase transformando-se em dihidrotestosterona (DHT), com maior ação androgênica que a testosterona e maior afinidade pelos receptores androgênicos (RA). Outro metabólito da testosterona é o estradiol, produto da ação da enzima aromatase, encontrada em sua maior parte no tecido adiposo. A testosterona exerce um efeito de *feedback* negativo principalmente no hipotálamo, inibindo a produção de GnRH, enquanto o estradiol tem maior ação de *feedback* negativo na hipófise, bloqueando a produção de LH e FSH (Partin et al., 2021).

Existe uma diminuição progressiva de testosterona e da espermatogênese com o envelhecimento. O homem na sétima década geralmente tem 35% menos testosterona que o indivíduo jovem. A causa dessa diminuição é multifatorial, com menor número de células de

Leydig, mecanismo de feedback do eixo gonadal funcionando de forma mais lenta e precária, pulsos de GnRH mais escassos e irregulares. Além disso, existe uma maior quantidade de globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG), transportador do hormônio que tem alta afinidade e diminui a biodisponibilidade no tecido alvo (Partin *et al.*, 2021).

A diminuição dos níveis hormonais com o envelhecimento pode provocar sintomas de hipogonadismo, fenômeno denominado de distúrbio androgênico do envelhecimento masculino (DAEM) (Bertero *et al.*, 2017)

Didaticamente podemos dividir o hipogonadismo em primário e secundário/terciário. O conceito de hipogonadismo primário é a baixa de testosterona causada por uma disfunção testicular. Esse cenário é caracterizado pelo aumento dos níveis de gonadotrofinas, LH e FSH. Enquanto o hipogonadismo secundário/terciário está relacionado a problemas de origem de sistema nervoso central, secundário quando está relacionado a hipófise, e terciário quando a origem da disfunção é hipotalâmica, ambos apresentam baixos níveis de testosterona associado a LH e FSH baixos ou no limite inferior da normalidade (Grossmann; Matsumoto, 2017).

## **2.4 Relação de hipogonadismo e obesidade**

O aumento da incidência do hipogonadismo pode ser explicado pelo crescente número da obesidade. O obeso tem treze vezes maior risco de apresentar baixos níveis de testosterona. Geralmente o indivíduo com excesso de peso tem 30% menos testosterona que o homem da mesma idade com peso normal. A diminuição dos níveis de testosterona na obesidade é maior que a perda com o envelhecimento dos 40 aos 80 anos de idade (Grossmann *et al.*, 2014).

É esperado que a diminuição dos níveis de testosterona aconteça com o envelhecimento devido à disfunção testicular, em torno de 0,4 a 1,2% ao ano, porém existe um mecanismo compensatório de aumento do hormônio luteinizante (LH) para provocar maior estímulo das gônadas e normalizar a testosterona. Entretanto o excesso de peso bloqueia esse aumento da gonadotrofina LH mantendo níveis hormonais baixos (Naifar *et al.*, 2015).

Algumas hipóteses justificam a diminuição do nível de testosterona total e livre pela obesidade. A teoria do aumento da aromatase, enzima conversora de testosterona em estradiol (E2), produzida pelo tecido adiposo, principalmente no estado de inflamação crônica e

resistência a insulina, tem sido questionada pela limitação de alguns estudos de comprovar o aumento dos níveis séricos de E2 na população obesa. Por outro lado, encontramos na obesidade uma maior produção de citocinas inflamatórias, uma resistência a insulina e leptina, fatores que influenciam de forma negativa a pulsatilidade do GnRH (Grossmann *et al.*, 2014).

A baixa de testosterona esta envolvida no aumento de gordura. Estudos experimentais com bloqueio dos receptores androgênicos (RA) em ratos provocaram a obesidade com aumento do número de adipócitos e gordura visceral, enquanto a super expressão dos RA reduziu o volume do tecido adiposo. Além disso, testes *in vitro*, demonstram que a testosterona aumenta a lipólise induzida por catecolaminas, reduz a atividade da lipase lipoproteica (indutora de formação de gordura) e produção de novo de triglicérides no tecido adiposo abdominal (Grossmann *et al.*, 2014).

As evidências demonstram uma relação bidirecional de testosterona e obesidade. Por um lado, o aumento da gordura corporal suprime o eixo hipotalâmico-hipofisário por vários mecanismos, via secreção de citocinas inflamatórias, resistência a insulina e diabetes, enquanto do outro lado, a baixa de testosterona promove o acúmulo de gordura visceral e total, exacerbando a inibição das gonadotrofinas. Além disso, comorbidades associadas a obesidade, como apneia obstrutiva do sono e hipercortisolismo podem também suprimir o eixo hormonal (Calderon *et al.*, 2016).

Os baixos níveis de testosterona têm uma relação maior com a gordura visceral. Existe uma expressão mais significativa dos receptores androgênicos na gordura visceral que na gordura subcutânea. Uma comprovação dessa teoria é o cenário de depleção androgênica em pacientes com câncer de próstata avançado que evoluem com maior aumento de circunferência abdominal (Liu *et al.*, 2017).

Outro fator relacionado ao hipogonadismo é a sarcopenia. A diminuição da massa muscular reduz a taxa metabólica basal causando menor gasto calórico, dificulta a prática de atividade física, além de aumentar a resistência a insulina. Tudo isso contribui para o aumento de gordura corporal. Por outro lado, a obesidade também promove a perda de massa muscular, provocado pela liberação de citocinas inflamatórias, e limitação funcional da mobilidade por problemas articulares, favorecendo o sedentarismo. Por esse motivo, existe um termo muito conhecido na literatura, chamado obesidade sarcopênica (Donini *et al.*, 2020).

## 2.5 Hipogonadismo funcional

Existe na literatura a nomenclatura hipogonadismo funcional. Esse termo refere-se ao baixo nível de testosterona associado a supressão funcional do eixo HHG, causado por excesso de adiposidade, comorbidades e, ou, medicamentos da classe dos opioides ou glicocorticoides. Essa condição é caracterizada por índices normais ou pouco baixos das gonadotrofinas LH e FSH. Para chegar a esse diagnóstico, obrigatoriamente é necessário que sejam excluídas as doenças orgânicas, como prolactinomas, tireoidopatias e síndrome de Cushing (Grossmann; Matsumoto, 2017).

O hipogonadismo funcional geralmente é encontrado na faixa etária de 50 anos ou mais, principalmente quando associado a obesidade ou outras doenças associadas. A testosterona sérica apresenta-se baixa ou no limite inferior de normalidade. Os sintomas muitas vezes são inespecíficos, como disfunção erétil, oscilação de humor e indisposição, podendo se confundir com outras condições patológicas (Grossmann *et al.*, 2018).

Não existe um consenso na literatura sobre reposição de testosterona para tratamento do hipogonadismo funcional. Segundo alguns estudos a terapia com testosterona apresenta piores resultados clínicos nos indivíduos que tem mais comorbidades. Por outro lado, sabe-se que o andrógeno tem ação positiva na área metabólica, contribuindo para a queima de gordura e ganho de massa muscular. A abordagem terapêutica de mudança do estilo de vida e emagrecimento pode levar à melhora dos sintomas do hipogonadismo e reverter as outras doenças associadas (Pellegrini *et al.*, 2020).

## 2.6 Tratamento do hipogonadismo funcional

O tratamento da obesidade promove aumento da testosterona. Essa teoria é comprovada por evidências que mostram o aumento dos níveis hormonais diretamente proporcional à perda de peso. O emagrecimento com mudança do estilo de vida, segundo a literatura, resulta em modesta perda de peso, em torno de 6 a 17%, com aumento modesto da testosterona em torno de 85 a 150ng/dl. Por outro lado, a cirurgia bariátrica entrega em torno

de 28 a 44% de perda ponderal, com ganho da testosterona em torno de 229 a 367ng/dl, com aumento também da testosterona livre e do LH, sugerindo um retorno fisiológico do eixo hormonal (Grossmann *et al.*, 2014).

Homens mais jovens e com maior IMC tem maior ganho de testosterona com o emagrecimento. O resultado de uma análise de regressão multivariada mostra que apenas a mudança do IMC foi associada com o ganho de testosterona. Isso sugere que os homens, independente do grau de obesidade, podem se beneficiar com a perda de peso (Grossmann; Matsumoto, 2017).

Algumas medicações têm sido adicionadas ao arsenal terapêutico da obesidade. O tratamento clínico associando esses medicamentos a mudança do estilo de vida tem mostrado resultados promissores, com perda ponderal em torno de 23%. Os mecanismos de ação desses fármacos envolvem as incretinas intestinais como GLP1 e GIP, que atuam no centro da saciedade a nível de sistema nervoso central, além de modular os níveis de insulina (Kokkorakis *et al.*, 2025).

Existe também o cenário de reposição de testosterona em indivíduos com hipogonadismo secundário a obesidade. Apesar de alguns estudos mostrarem perda de peso e diminuição do percentual de gordura, outros já não reproduzem esse mesmo resultado. O benefício na esfera metabólica aparentemente acontece a longo prazo, após um ano de reposição. Porém é importante destacar alguns efeitos positivos no processo de emagrecimento associado a reposição, como melhora na área sexual, preservação da massa magra, maior capacidade aeróbica, além do aumento de vigor e disposição para as atividades físicas (Barnouin *et al.*, 2021; GROTI *et al.*, 2018).

## **2.7 Cirurgia bariátrica**

Para os indivíduos que não conseguiram êxito na perda de peso com os cuidados médicos e multiprofissionais (dietoterapia, psicoterapia, tratamento farmacológico e atividade física) num período de dois anos, está indicada a cirurgia bariátrica. Além disso, a indicação tem que obedecer a outros critérios como: IMC maior que 40kg/m<sup>2</sup> ou maior que 35Kg/m<sup>2</sup>

com comorbidades relacionadas ao excesso de peso, respeitando a faixa etária entre 18 à 65 anos (Mancini *et al.*, 2016).

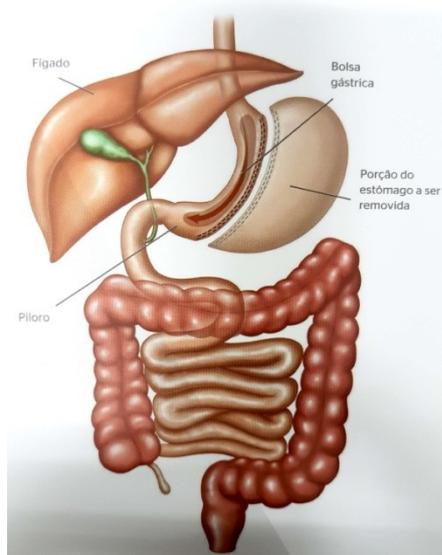
As comorbidades para indicar a cirurgia bariátrica nos pacientes com IMC maior que 35Kg/m<sup>2</sup> são: diabetes, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares incluindo doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, hipertensão e fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, cor pulmonale e síndrome da hipoventilação da obesidade, asma grave não controlada, hérnias discais, osteoartroses, refluxo gastroesofágico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites agudas de repetição, incontinência urinária de esforço na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas e doença hemorroidária, hipertensão intracraniana idiopática (pseudotumor cerebri), estigmatização social e depressão (Samavat *et al.*, 2014)

Os tipos de cirurgias bariátricas podem ser divididos em não derivativas, como banda gástrica ajustável e gastrectomia vertical, e derivativas: derivação gástrica com reconstrução do trânsito intestinal em Y de Roux, ou *bypass* gástrico, e derivações biliopancreáticas à Scopinaro e à duodenal *switch*. Além desses procedimentos, temos também o balão gástrico, um método endoscópico, restritivo e não derivativo (Mancini *et al.*, 2016).

As contraindicações das cirurgias bariátricas são obesidade de causas endócrinas tratáveis, por exemplo, síndrome de Cushing, mas não a obesidade hipotalâmica intratável; dependência de álcool ou drogas ilícitas; doenças psiquiátricas graves sem controle; risco anestésico e cirúrgico inaceitável classificado como ASA-IV; dificuldade de compreender os riscos, benefícios, resultados esperados, alternativas de tratamento e mudanças no estilo de vida após o procedimento (Mancini *et al.*, 2016).

A cirurgia de gastrectomia vertical (ou em manga, *Sleeve*) consiste na remoção de uma parte do estômago, fundo e antro, retirando em torno de 80% da curvatura maior, e reduzindo o tamanho do reservatório gástrico para 60 a 100 ml, demonstrada abaixo (Figura 1). Existe um mecanismo restritivo gerando a perda ponderal, porém a remoção do fundo gástrico também reduz os níveis endógenos de grelina (hormônio orexígeno relacionado ao controle da ingesta alimentar) (Zhu *et al.*, 2018).

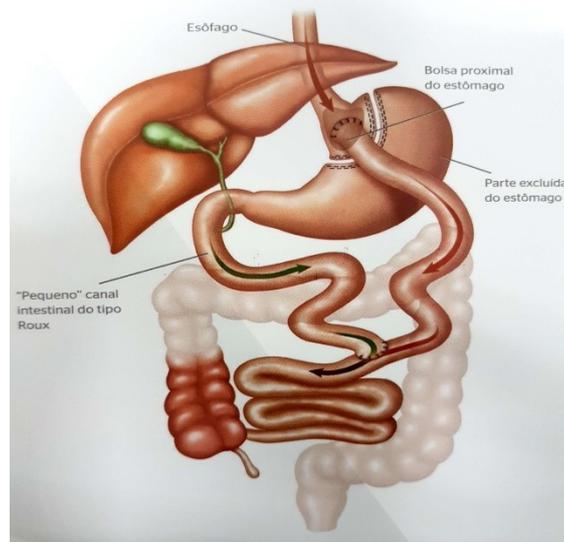
**Figura 1** – Técnica de gastrectomia vertical.



Fonte: Gastrovida, 2019. Centro de cirurgia bariátrica e metabólica. Disponível em: <https://gastrovida.com.br/tratamentos/tratamento-cirurgico/sleeve-gastrectomia-vertical/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

O *bypass* gástrico em Y-de-Roux (BGYR) é caracterizado pela criação de uma pequena câmara ou bolsa gástrica junto a pequena curvatura, pela exclusão do restante do estômago, incluindo todo o fundo e antro gástrico, duodeno e a porção inicial do jejuno, e pela reconstituição do trânsito intestinal com a alça em Y de Roux, ilustrado na figura 2 abaixo. A perda do excesso de peso é em torno de 70% em 18 meses, sendo resultado dos componentes restritivo e disabsortivo (Sarwer *et al.*, 2015).

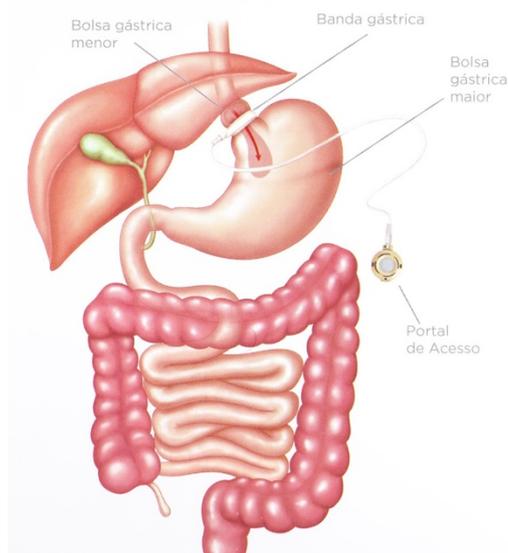
**Figura 2** – Técnica de *Bypass* gástrico em Y de Roux



Fonte: Gastrovida, 2019. Centro de cirurgia bariátrica e metabólica. Disponível em: <https://gastrovida.com.br/tratamentos/tratamento-cirurgico/bypass-gastrico/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

A banda gástrica ajustável (BGA) é colocada por via laparoscópica. É uma técnica reversível que entrega bons resultados quando o paciente é bem selecionado. A técnica consiste no posicionamento de uma cinta de em volta do estômago na sua parte superior próximo ao cárdia, criando uma câmara pequena que restringe a ingestão alimentar (figura 3). A cinta pode ser ajustável por injeções de soro num portal localizado em parede abdominal. Apresenta um resultado melhor que o estilo de vida isolado, porém menos que a Gastrectomia vertical e Bypass gástrica, com uma perda ponderal em torno de 50% do excesso de peso (Simonson *et al.*, 2019).

**Figura 3** – Técnica de banda gástrica ajustável.



Fonte: Dr. Claudio De Luca, © 2025. De Luca gastrocirurgia. Disponível em: <https://crdeluca.com.br/banda-gastrica-2/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

As complicações relacionadas às cirurgias bariátricas mais comuns são tromboembolismo pulmonar, deiscência da sutura, fistulas, estenoses, infecções, hemorragias, hérnia interna e obstrução intestinal. Além disso, existem aquelas relacionadas à mudança do trânsito intestinal como síndrome de Dumping, que são alterações hemodinâmicas e hipoglicemia em consequência da osmolaridade dos alimentos e secreção das incretinas intestinais (D'hoedt *et al.*, 2023).

Outras complicações das cirurgias bariátricas são as deficiências nutricionais de macro e micronutrientes. Acontecem de acordo com o local e tamanho do segmento de intestino retirado ou desviado. A gastrectomia vertical pode comprometer a absorção de proteínas, ferro e vitamina B12. Enquanto o *bypass gástrico* pode resultar em desnutrição proteica, anemia ferropriva, deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e hidrossolúveis (B12, B9 e tiamina), deficiência de cálcio e minerais, como Selênio, Zinco e Cobre. Além disso, o desvio de trânsito pode causar diarreias com aumento de flatulência (Hu *et al.*, 2020).

A cirurgia de BGYR geralmente resulta em maiores índices de perda de peso comparado às técnicas restritivas. A longo prazo, em torno de cinco anos, temos uma perda ponderal em torno de 76% do excesso de peso com o BGYR, enquanto a GV alcança 63% do excesso de peso. As duas técnicas não têm diferença estatística referente a melhora e reversão de comorbidades como diabetes e hipertensão. Em relação às complicações cirúrgicas e metabólicas em geral, o BGYR apresenta maior chance de acontecer (Yang *et al.*, 2019).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Comparar as técnicas de cirurgia bariátrica, *bypass* gástrico e cirurgias restritivas, em relação ao ganho de testosterona.

#### **3.2 Objetivos específicos**

Demonstrar a proporção positiva de perda de peso e aumento da testosterona.

Constatar o aumento da testosterona após 6 meses de cirurgia bariátrica.

## 4 MÉTODOS

Esta revisão sistemática e metanálise seguiram as diretrizes estabelecidas pelo *Cochrane Handbook*. Além disso, seguiu os princípios descritos na declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para garantir relatórios abrangentes e transparentes. Foi registrada sob o número de identificação CRD42025633946, aprovada em 29 de janeiro de 2025, no *Prospective International Registry of Systematic Reviews* (PROSPERO).

### 4.1 Estratégia de pesquisa e processo de seleção

Uma pesquisa sistemática nas bases de dados *Pubmed*, *Embase* e *Web of Science* foi realizada desde o surgimento destas até julho de 2024, usando a seguinte estratégia de pesquisa: *(men OR male OR man OR guy OR males) AND (obesity OR obese OR overweight OR "body mass index" OR BMI OR adiposity) AND (testosterone OR hypogonadism OR androgen OR "low T" OR "testosterone deficiency" OR "serum testosterone" OR "low testosterone levels") AND ("bariatric surgery" OR "metabolic surgery" OR "weight loss surgery") AND ("Roux-en-Y" OR bypass OR "bypass gastric" OR sleeve OR "vertical sleeve gastrectomy" OR "sleeve gastrectomy" OR "gastric sleeve" OR "restrictive procedure" OR "restrictive surgery")*. Três autores Rodrigo Pinto Diniz (RPD), Ítalo Carvalho Martins (ICM) e Welbert Souza Furtado (WSF) conduziram de forma independente a busca na literatura e a seleção dos estudos. Quaisquer divergências foram resolvidas através de discussões com investigadores seniores.

### 4.2 Critérios de elegibilidade

Os estudos incluídos nesta metanálise atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade: (1) ensaios clínicos e coortes retrospectivas e prospectivas que incluíram pacientes submetidos à cirurgia bariátrica; (2) relataram níveis totais de testosterona antes e após o procedimento; e (3) comparou um grupo de pacientes submetidos à técnica de BGYR com outro grupo submetido a procedimento restritivo. Foram excluídos resumos de conferências, relatos de casos e estudos envolvendo ratos.

### **4.3 Resultados avaliados**

Os resultados incluíram testosterona total, testosterona livre, IMC, níveis glicêmicos e perfil lipídico.

### **4.4 Extração de dados**

O processo de extração de dados envolveu a participação de quatro autores Rodrigo Pinto Diniz (R.P.D.), Ítalo Carvalho Martins (I.C.M.), Welbert Souza Furtado (W.S.F.) e Plínio da Cunha Leal (P.C.L.), abrangendo vários aspectos como detalhes da publicação (primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, país), características basais do paciente (número de pacientes, idade, sexo, patologias e duração do acompanhamento) e características das cirurgias bariátricas.

Durante a seleção dos estudos para a revisão sistemática e metanálise, buscamos estudos onde a intervenção foi cirurgia bariátrica, comparando especificamente um grupo que realizou a técnica de BGYR com outro grupo que foi submetido a uma técnica restritiva, como gastrectomia vertical ou banda gástrica ajustável. A busca teve como objetivo incluir estudos que fornecessem dados detalhados sobre esses dois grupos, possibilitando uma análise robusta das diferentes abordagens cirúrgicas e seus impactos nos pacientes.

Além disso, consideramos os perfis dos pacientes, os desenhos dos estudos, o número de pacientes envolvidos e as características basais, como IMC e doenças associadas pré-existentes. Esses critérios foram essenciais para aumentar a homogeneidade das amostras e a comparabilidade dos resultados, permitindo uma avaliação precisa dos resultados clínicos e das complicações associadas a cada técnica cirúrgica.

### **4.5 Avaliação da qualidade dos artigos**

A avaliação de qualidade dos artigos ou análise de viés foi realizada com a ferramenta ROBINS-I. O viés de publicação foi avaliado por meio de análise de gráfico de funil, e foram adotados modelos de efeitos aleatórios.

#### 4.6 Análise estatística

Na análise primária foram incluídos estudos retrospectivos e prospectivos que investigaram a cirurgia bariátrica, comparando a técnica de BGYR com um procedimento restritivo e relatando os níveis de testosterona antes e depois da intervenção. Não foram achados estudos de ensaios clínicos.

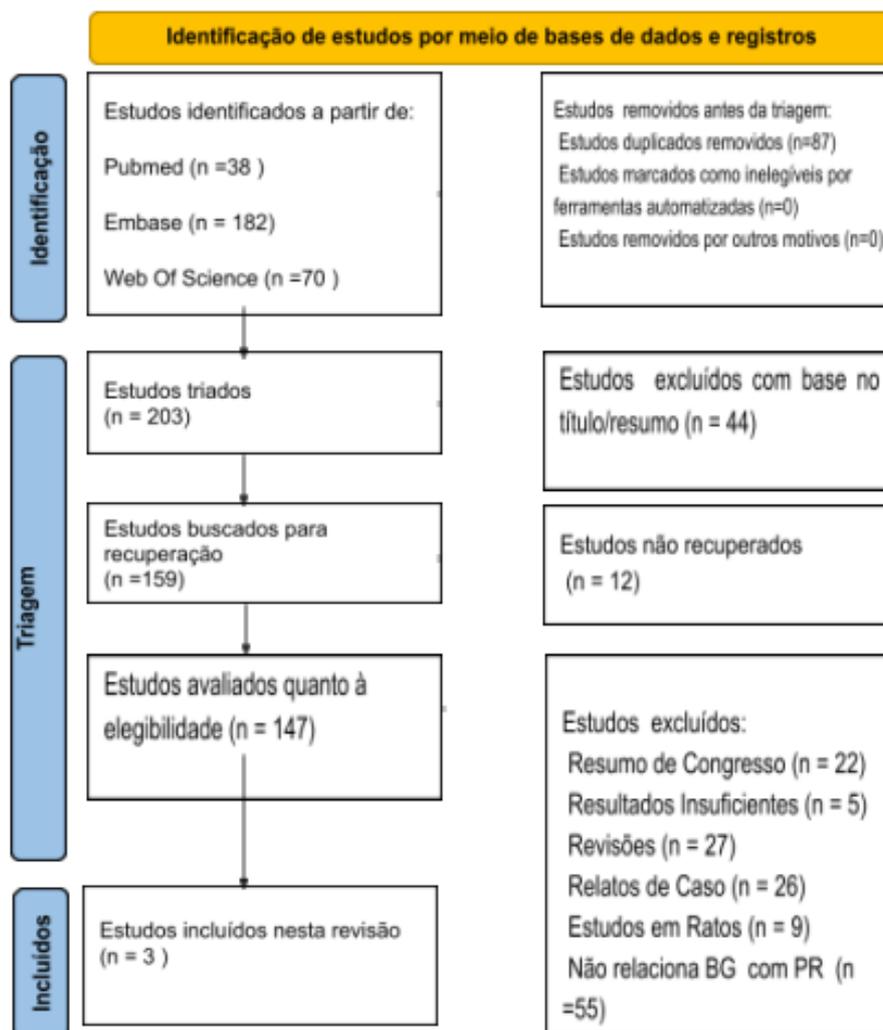
As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R (versão 4.2.3, R *Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria). Uma análise de proporção única com intervalos de confiança de 95% foi utilizada para agrupar os dados. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio da estatística  $I^2$  e análise de Baujat. Vários pacotes, incluindo “meta”, “ggplot2” e “matrix”, foram utilizados para a análise. Além disso, para aumentar a abrangência das análises, foi utilizado o Planilhas Google para a criação de gráficos.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Seleção de estudo

A estratégia de busca inicial produziu 290 artigos, com 38 identificados no *PubMed*, 182 no *Embase* e 70 no *Web of Science*. Após remover 87 duplicatas, 203 artigos foram selecionados por título e resumo. Destes, 159 foram considerados elegíveis para revisão detalhada do texto completo. No entanto, 12 artigos não puderam ser recuperados, deixando 147 para avaliação abrangente. Destes, 144 foram excluídos, com os motivos da exclusão detalhados na Figura 4. Assim, a revisão final incluiu um total de 3 artigos.

Figura 4 – Fluxograma de busca dos artigos.



## 5.2 Características basais dos estudos incluídos

Todos os estudos incluídos na revisão sistemática estão resumidos na Tabela 4. Três estudos apresentam características distintas quanto ao desenho do estudo e ao tipo de cirurgia avaliada. O estudo de Cobeta et al. 2020, conduzido na Espanha, foi uma investigação prospectiva que analisou os efeitos da gastrectomia vertical (GV) e do BGYR durante um período de acompanhamento de 6 meses. Da mesma forma, Calderón et al. 2014, também conduzido na Espanha, empregou um desenho prospectivo para avaliar a BGYR e técnicas restritivas (GV e banda gástrica ajustável), com o mesmo acompanhamento de 6 meses. Por outro lado, o estudo de Rigon et al. 2019, conduzido no Brasil, utilizou um desenho retrospectivo para analisar os efeitos da GV e BGYR durante um período de acompanhamento semelhante.

**Tabela 4:** Metodologia dos estudos, país e detalhes de acompanhamento.

Ano de estudo	País	Tipo de estudo	Tipo de cirurgia	Seguimento
Cobeta, 2020	Espanha	Prospectivo	BGYR e GV	6 meses
Calderón, 2014	Espanha	Prospectivo	BGYR e CR	6 meses
Rigon, 2019	Brasil	Retrospectivo	BGYR e GV	6 meses

BGYR: *bypass* gástrico em Y de Roux; GV: gastrectomia vertical; PR: procedimentos restritivos.

As características basais dos estudos incluídos, descritas na Tabela 5, revelam diferenças significativas entre os grupos. No estudo de Cobeta, os pacientes BGYR tinham uma idade média de 51 anos e um IMC de 43,7 kg/m<sup>2</sup>, enquanto os pacientes GV tinham uma idade média de 46 anos e um IMC de 45,0 kg/m<sup>2</sup>. No estudo de Calderón, o grupo BGYR tinha uma idade média de 38 anos e um IMC de 50,4 kg/m<sup>2</sup>, em comparação com 41 anos e 42,9 kg/m<sup>2</sup> no grupo PR. No estudo de Rigon, os pacientes de cirurgia bariátrica tinham uma idade média de 42,79 anos, com um IMC médio de 47,27 kg/m<sup>2</sup> no grupo BGYR e 52,37 kg/m<sup>2</sup> no grupo GV.

**Tabela 5:** Características basais dos pacientes nos estudos.

Variáveis	Todos os pacientes (média ± DP)					
	BGYR Cobeta 2020 (n=20)	PR Cobeta 2020 (n=20)	BGYR Calderón 2014 (n=20)	PR Calderón 2014 (n=15)	BGYR Rigon 2019 (n=10)	PR Rigon 2019 (n=19)
<b>Idade (anos)</b>	51 ± 9	46 ± 9	38 ± 9	41 ± 10	N/A	N/A
<b>Índice de Massa Corpórea (kg/m<sup>2</sup>)</b>	43.7 ± 7.2	45.0 ± 6.9	50.4 ± 8.7	42.9 ± 2.7	47.27 ± 6.03	52.37 ± 7.12
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	159 ± 49	183 ± 48	189 ± 28	189 ± 29	185.78 ± 42.91	181.79 ± 25.90
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	39 ± 9	40 ± 6	40 ± 5	40 ± 9	34.89 ± 5.37	40.63 ± 11.34
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	82 ± 29	117 ± 36	120 ± 28	123 ± 29	115.64 ± 43.58	114.56 ± 28.33
<b>Triglicérides (mg/dL)</b>	270 ± 48	154 ± 100	157 ± 93	132 ± 44	176.22 ± 104.95	133.00 ± 55.30
<b>Testosterona total (ng/dL)</b>	349 ± 120	346 ± 219	302 ± 102	262 ± 79	231.1 ± 60.99	228.71 ± 112.29
<b>Testosterona livre (ng/dL)</b>	7.1 ± 2.1	7.2 ± 3.1	7.7 ± 2.6	6.6 ± 1.8	5.42 ± 1.23	5.40 ± 2.24
<b>Glicemia jejum (mg/dL)</b>	129 ± 60	107 ± 34	120 ± 61	114 ± 22	110.8 ± 17.06	107.17 ± 30.87
<b>HOMAIR</b>	6.4 ± 5.7	5.1 ± 3.1	9.8 ± 6.1	11.9 ± 14.3	NA	NA
<b>Pressão sistólica (mm Hg)</b>	144 ± 16	141 ± 17	147±12	142±19	N/A	N/A
<b>Pressão diastólica (mm Hg)</b>	87 ± 11	85 ± 11	87±9	87±10	N/A	N/A

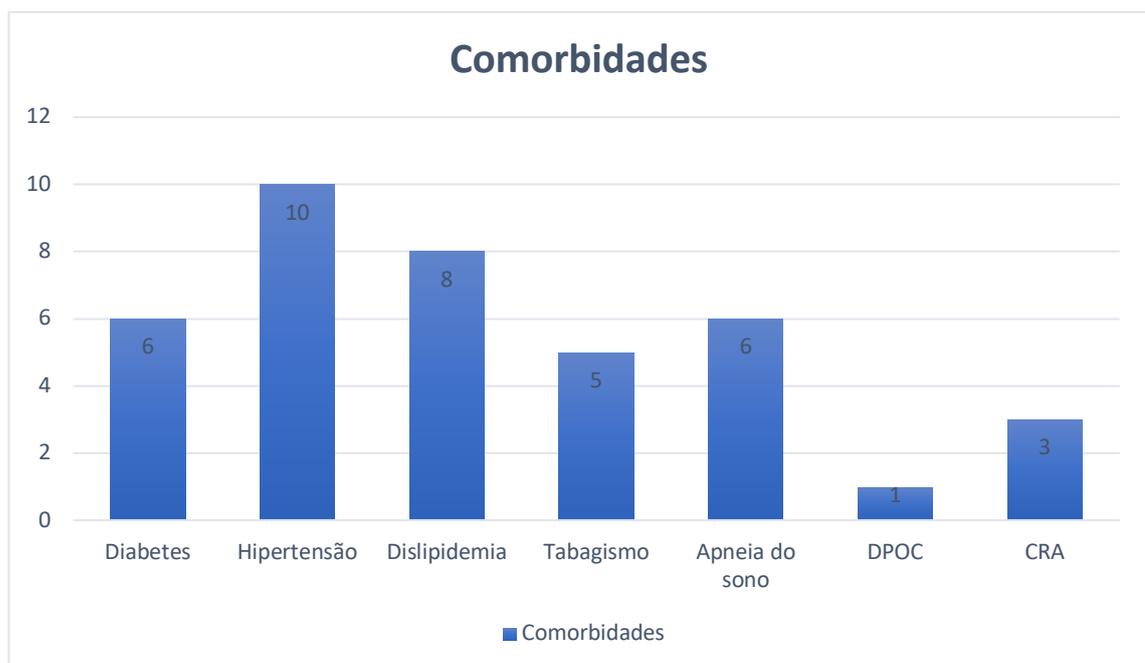
BGYR: *bypass* gástrico em Y de Roux; GV: gastrectomia vertical; PR: procedimentos restritivos.

Os níveis médios de testosterona pré-operatória foram 347,50 ng/dL no estudo de Cobeta, 284,85 ng/dL no estudo de Calderón e 229,53 ng/dL no estudo de Rigon. O perfil hormonal androgênico incluiu medidas laboratoriais adicionais, como testosterona livre, SHBG e as gonadotrofinas LH e FSH, que foram avaliadas antes e 6 meses após a cirurgia.

Os perfis lipídicos, incluindo colesterol total e colesterol LDL, mostraram variação entre os estudos. Cobeta e Calderón relataram níveis semelhantes, enquanto Rigon observou valores ligeiramente mais altos no grupo BGYR. Os níveis de testosterona total e livre, bem como os níveis de glicose, também foram avaliados. Notavelmente, os grupos BGYR nos estudos de Cobeta e Calderón exibiram níveis de testosterona total mais altos, enquanto o estudo de Rigon relatou níveis mais baixos. Os valores de HOMA-IR foram relatados apenas nos estudos de Cobeta e Calderón, com níveis mais altos observados nos grupos GV.

A Figura 5 ilustra a prevalência de comorbidades entre pacientes submetidos à GV no estudo de Cobeta. Hipertensão foi a comorbidade mais comum, afetando 10 pacientes, seguida por dislipidemia (8 casos). Diabetes e apneia do sono foram observados em 6 pacientes cada, enquanto tabagismo foi relatado em 5 pacientes. Condições menos comuns incluíram doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e consumo regular de álcool (CRA), com 1 e 3 casos, respectivamente. Esses dados destacam a alta prevalência de condições crônicas, como hipertensão e dislipidemia, antes da cirurgia.

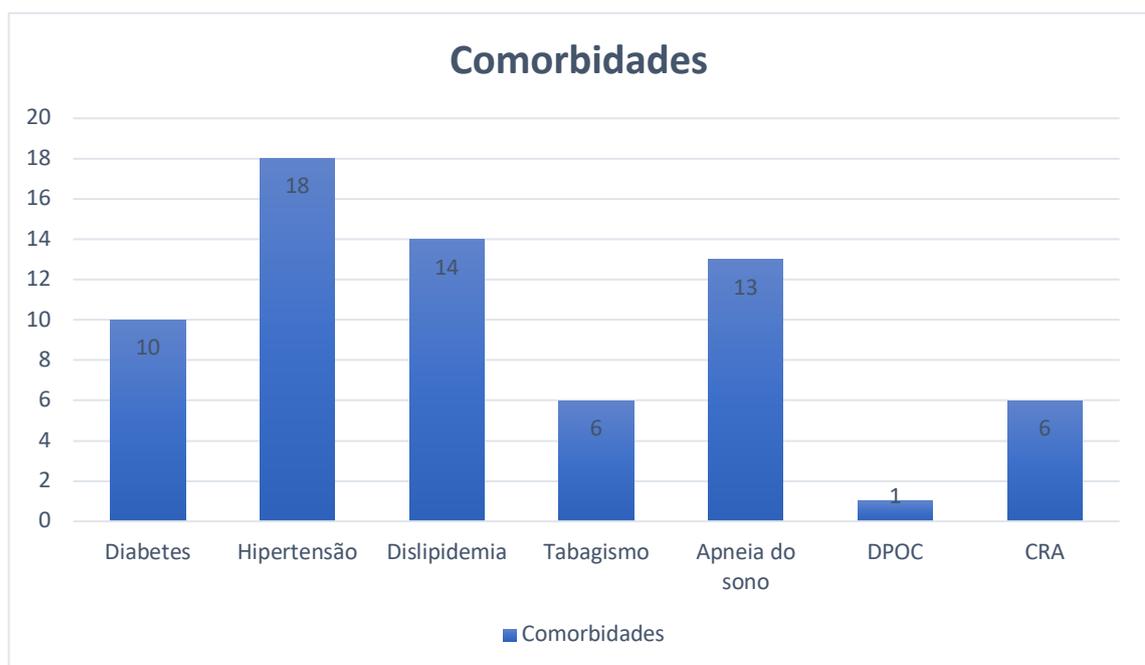
**Figura 5** - Comorbidades de pacientes antes de serem submetidos à gastrectomia vertical no estudo Cobeta 2020 et al.



DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; CRA: consumo regular de álcool.

A Figura 6 apresenta as comorbidades entre os pacientes submetidos ao BGYR no estudo de Cobeta. A hipertensão foi a mais prevalente, afetando 18 pacientes, seguida pela dislipidemia (14 casos). Apneia do sono e diabetes foram observados em 13 e 10 pacientes, respectivamente. Tabagismo e CRA foram relatados em 6 pacientes cada, enquanto DPOC em apenas 1 indivíduo. Esses achados ressaltam a alta prevalência de hipertensão e dislipidemia nessa população de pacientes antes da cirurgia.

**Figura 6** - Comorbidades de pacientes antes de serem submetidos ao *bypass* gástrico em Y de Roux no Cobeta 2020 et al.



DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; CRA: consumo regular de álcool.

### 5.3 Informações técnicas

No estudo de Calderón (2014), 20 pacientes foram submetidos a BGYR, 10 foram tratados com GV e 5 receberam banda gástrica ajustável (BGA). O tipo de cirurgia foi determinado com base na avaliação do cirurgião e nos protocolos hospitalares, sem randomização. Os pacientes foram reavaliados após pelo menos 6 meses, com um acompanhamento médio de 12,3 meses, desde que tivessem alcançado pelo menos 10% de perda de peso inicial.

O estudo de Rigon (2019) incluiu 34 indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC) entre janeiro de 2012 e dezembro de 2016. Destes, 22 pacientes foram submetidos à GS e 12 à BGYR. A indicação cirúrgica seguiu as Diretrizes Brasileiras de Saúde Pública, recomendando a cirurgia para pacientes com  $IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$ ;  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  (com ou sem comorbidades) após pelo menos dois anos de falha no tratamento clínico; ou  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$  com comorbidades e falha prolongada no tratamento clínico.

O estudo de Cobeta (2020) incluiu 40 participantes, sendo 20 submetidos à cirurgia de BGYR e 20 tratados com GS. A escolha da técnica cirúrgica seguiu protocolos institucionais e diretrizes internacionais, sendo o BGYR foi a abordagem preferida para pacientes com IMCs mais altos e condições mais graves relacionadas à obesidade.

Todos os três estudos incluíram grupos de controle sem intervenção de cirurgia bariátrica para fornecer uma base para comparação. No estudo de Cobeta, o grupo de controle consistiu em indivíduos obesos com  $IMC$  de  $44 \pm 5,4$ , participando de um programa de dieta com restrição calórica combinado com atividade física. Nos estudos de Calderón e Rigon, os grupos de controle foram compostos de indivíduos eutróficos com  $IMC$  até 25.

#### **5.4 Resultados pós-cirurgia**

Os resultados pós-cirúrgicos apresentados no suplemento 1 (apêndice) demonstram diminuição do  $IMC$ , melhora de parâmetros metabólicos como glicemia de jejum e triglicerídeos e ganho de testosterona total após 6 meses de acompanhamento. Foi observada uma relação inversa significativa entre  $IMC$  e testosterona total, exceto no estudo de Cobeta, que não demonstrou aumento relevante da testosterona em relação a medida basal no grupo LSG, apesar de diminuição significativa do  $IMC$ . Os níveis médios de testosterona variaram de 161-275ng/dL e 63-157ng/dL nos grupos YRBG e LSG/LAGB, respectivamente. Ao contrário da testosterona total, a variação do  $IMC$ , glicemia de jejum e triglicerídeos foram semelhantes nos três estudos.

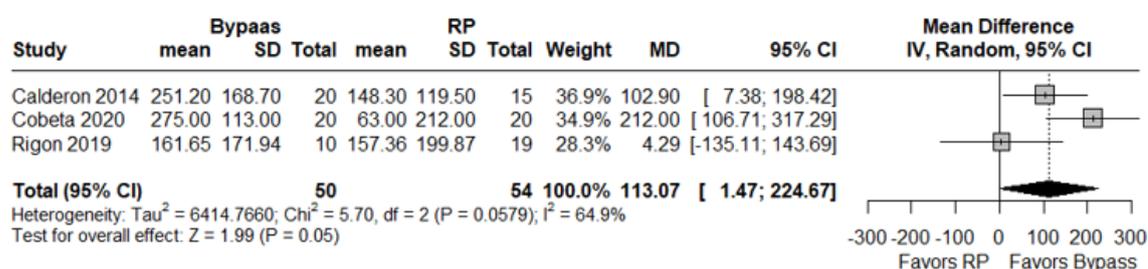
A perda de peso após a cirurgia bariátrica levou a mudanças em outros parâmetros androgênicos após 6 meses, incluindo aumento dos níveis de SHBG e testosterona livre e diminuição dos níveis de estradiol. Além disso, melhorias metabólicas foram observadas,

incluindo reduções na pressão arterial, marcadores inflamatórios (CRP e fibrinogênio), níveis de insulina, glicemia de jejum e HOMA-IR. O perfil lipídico também melhorou, com aumentos no HDL e diminuições no LDL e triglicerídeos.

## 5.5 Metanálise

O gráfico de *forrest plot*, figura 7, ilustra a diferença média nos níveis totais de testosterona entre pacientes submetidos a BGYR e aqueles tratados com métodos restritivos, como gastrectomia vertical ou banda gástrica ajustável, durante o período de acompanhamento.

**Figura 7** - Gráfico de *forrest plot* mostrando a diferença média nos níveis totais de testosterona após 6 meses de seguimento.



*Bypass* = BGYR (*Bypass gástrico em Y de Roux*); *RP* = *Procedimentos restritivos (GV/BGA)*

No estudo de Cobeta (2020), o grupo *Bypass* apresentou um nível médio de testosterona de 275 ng/dL (DP = 113), enquanto o grupo RP apresentou uma média de 63 ng/dL (DP = 212), resultando em uma diferença média (DM) de 212 ng/dL (IC 95%: 106,71 a 317,29), com um peso de 34,9% no modelo de efeitos aleatórios.

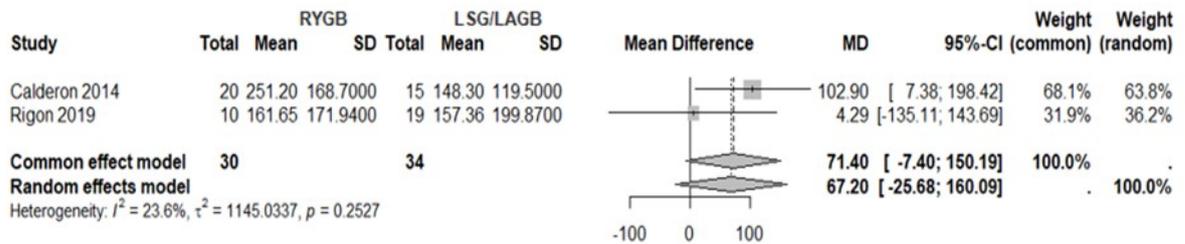
Em Calderón (2014), o grupo *Bypass* apresentou média de 251,80 ng/dL (DP = 128,7) versus 143 ng/dL (DP = 119,5) no grupo RP, com DM de 102,9 ng/dL (IC 95%: 7,38 a 198,42) e peso de 36,9%.

No estudo de Rigon (2019), a média no grupo *Bypass* foi de 161,65 ng/dL (DP = 171,94) e 157,36 ng/dL (DP = 197,87) no controle, resultando em DM de 4,29 ng/dL (IC 95%: -135,11 a 143,69), com peso de 28,3%.

A análise combinada dos estudos, usando o modelo de efeitos aleatórios, revelou uma diferença média geral de 113,07 ng/dL (IC 95%: 1,47 a 224,67), sugerindo que o *Bypass* pode estar associado a um aumento significativo nos níveis de testosterona em comparação aos métodos restritivos, embora com heterogeneidade alta entre os estudos ( $I^2 = 65\%$ ).

A análise de sensibilidade *Leave-One-Out* avalia o impacto de cada estudo no resultado geral da metanálise. Ao omitir Cobeta, estudo de maior diferença em relação ao ganho de testosterona pós cirurgia, percebe-se uma diminuição do coeficiente de heterogeneidade ( $I^2 = 23,6\%$ ), e perda da significância no aumento da testosterona após 6 meses de cirurgia entre as duas técnicas. Gráfico *forrest plot* com a exclusão do estudo de Cobeta (2020), demonstrado a seguir na figura 8.

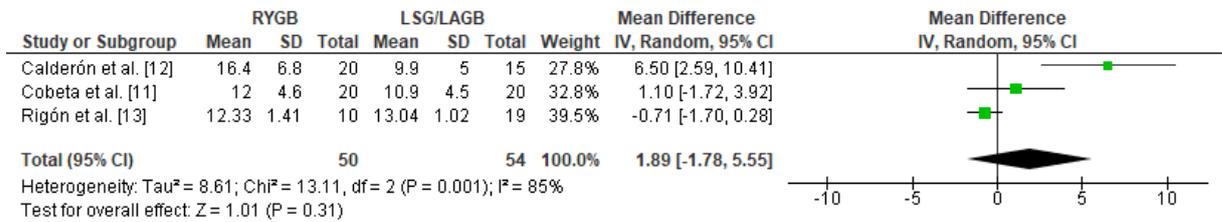
**Figura 8** - Gráfico de *forrest plot* mostrando a análise de sensibilidade *Leave-and-out* com a exclusão do estudo de Cobeta et al..



*RYBG = BGYR (Bypass gástrico em Y de Roux); LSG/LAGB = Procedimentos restritivos (GV/BGA)*

Um terceiro gráfico de *Forrest plot* (Figura 9) compara as diferenças médias de IMC entre os procedimentos cirúrgicos BGYR e restritivos. As diferenças médias variam de 6,50 [2,59, 10,41] para Calderón *et al.*, 1,10 [-1,72, 3,92] para Cobeta *et al.* , e -0,71 [-1,70, 0,28] para Rigon *et al.* . A análise combinada dos estudos, usando o modelo de efeitos aleatórios, revelou uma diferença média combinada de 1,89 [-1,78, 5,55], não mostrando significância estatística ( $Z = 1,01$ ;  $P = 0,31$ ) e uma alta heterogeneidade ( $I^2 = 85\%$ ,  $P = 0,001$ ).

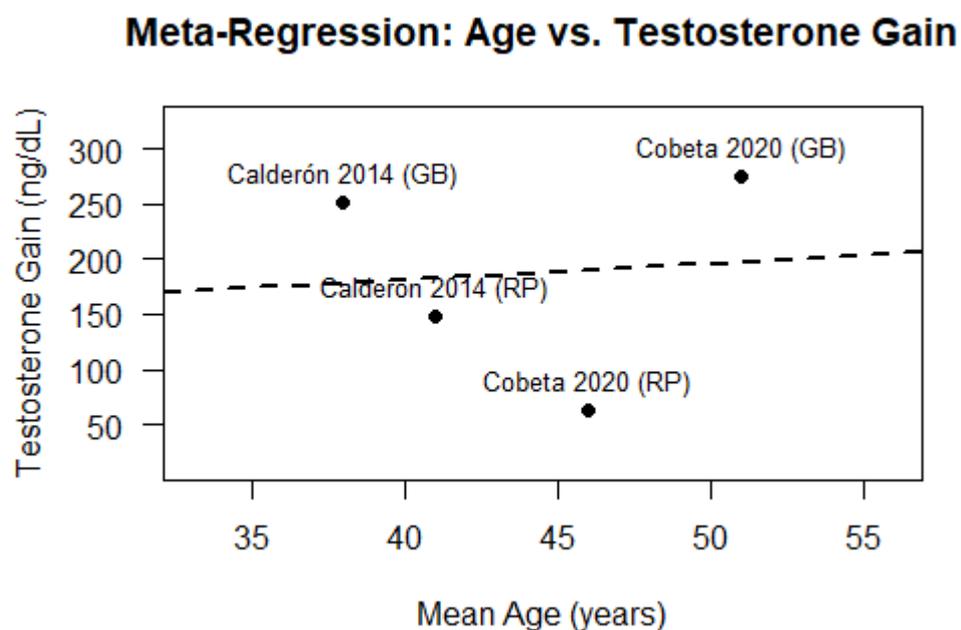
**Figura 9** – Gráfico *Forrest Plot* mostrando a diferença média de IMC após 6 meses de seguimento.



*RYGB* = *BGYR* (*Bypass gástrico em Y de Roux*); *LSG/LAGB* = *Procedimentos restritivos (GV/BGA)*

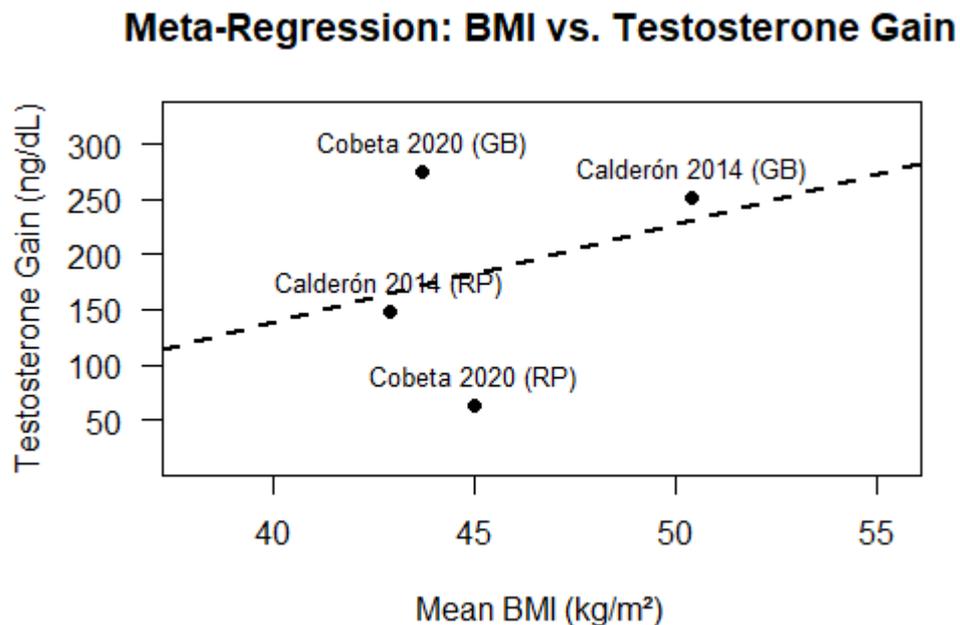
A análise de meta-regressão, representada na figura 10, avaliou a relação entre a idade do paciente e o ganho de testosterona após a cirurgia bariátrica. Os estudos incluídos comparam *BGYR* e o *PR*. O eixo x representa a idade média dos participantes, enquanto o eixo y indica o ganho de testosterona em ng/dL. A linha de regressão tracejada sugere uma associação fraca e não significativa entre a idade e o ganho de testosterona (QM (df=1) = 0,0168, p = 0,8968, QM (df = 1) = 0,0168, p = 0,8968, QM (df = 1) = 0,0168, p = 0,8968). O alto valor de p indica que a idade não influencia significativamente nas variações de ganho de testosterona entre os estudos.

**Figura 10** – Análise de meta-regressão da relação entre idade e ganho de testosterona após cirurgia bariátrica.



Outra análise de meta-regressão, demonstrada na figura 11, avaliou a relação do IMC e o ganho de testosterona após cirurgia bariátrica. O eixo x representa o IMC médio ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) dos pacientes, enquanto o eixo y mostra o aumento nos níveis de testosterona ( $\text{ng}/\text{dL}$ ). A linha de regressão tracejada sugere uma associação fraca, com um efeito não significativo do IMC no ganho de testosterona ( $QM (df = 1) = 0,2164, p=0,6418$   $QM (df = 1) = 0,2164, p = 0,6418$   $QM (df = 1) = 0,2164, p = 0,6418$ ). O alto valor de p indica que o IMC não interfere significativamente na variabilidade do ganho de testosterona entre os estudos.

**Figura 11** – Análise de meta-regressão da relação entre IMC e ganho de testosterona após cirurgia bariátrica.



## 5.6 Análise de viés e heterogeneidade

A avaliação de viés pela ferramenta ROBINS-I mostrou um risco moderado nos três artigos da revisão. A determinação desse risco como moderado foi devido aos fatores de confusão relacionados à exposição dos indivíduos. A não inclusão de variáveis como dieta e atividade física nos três estudos pode ter gerado resultados enviesados na perda de peso e nos níveis de testosterona. Embora não esteja claro que esses fatores tenham gerado diferenças significativas no desfecho, os resultados devem ser interpretados com cautela e abrem

necessidade de novos estudos com a aplicação desses critérios. Os domínios analisados estão demonstrados na tabela 6 a seguir.

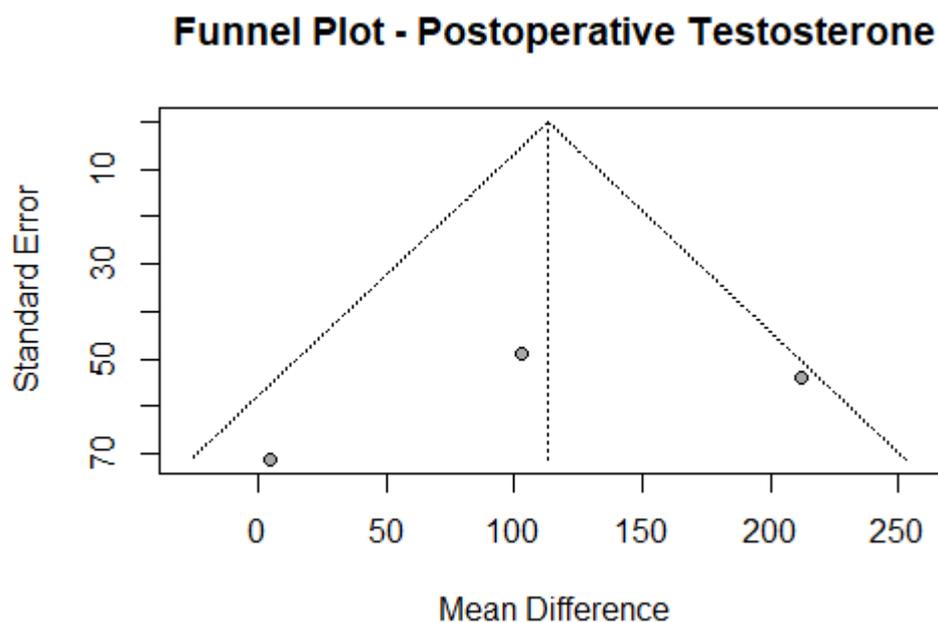
**Tabela 6** – Análise do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I.

Estudo	Fatores de confusão	Classificação das Intervenções	Seleção de participantes	Desvios das intervenções pretendidas	Falta de dados	Medição dos resultados	Seleção do resultado relatado	Risco geral
Cobeta et al. (2020)	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Calderon et al. (2014)	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Rigon et al. (2019)	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado

Fonte: Sterne et al., 2016.

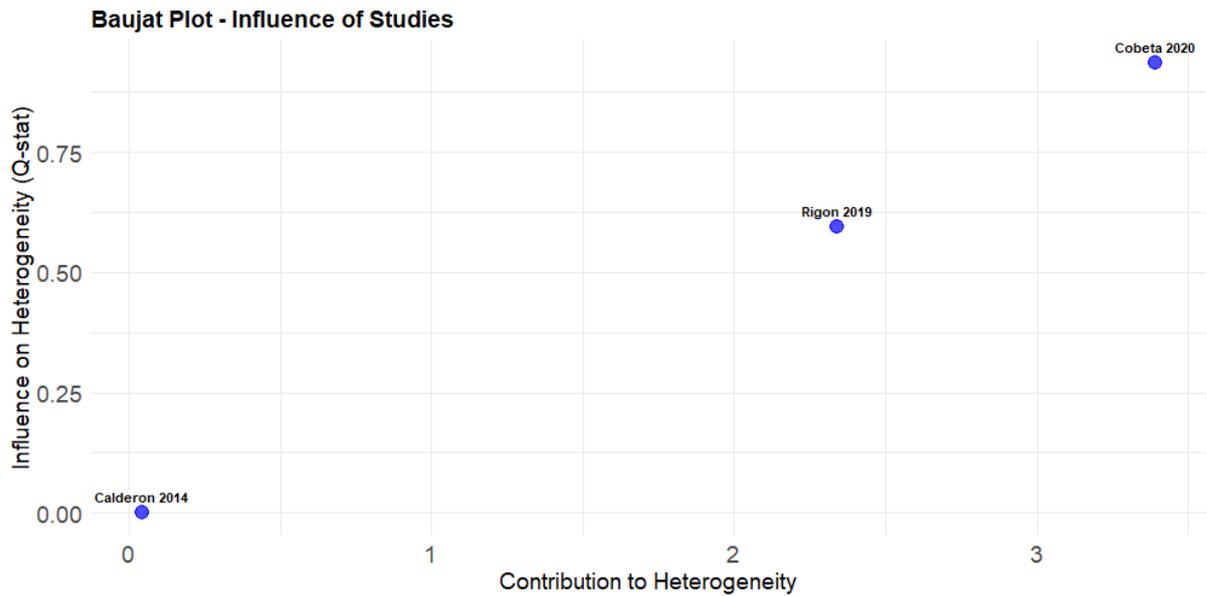
O gráfico de funil, representado na figura 12, mostra uma distribuição assimétrica de estudos, sugerindo potencial viés de publicação. O desequilíbrio observado indica que estudos menores com resultados não significativos podem ser subnotificados, afetando potencialmente a robustez dos achados da metanálise.

**Figura 12** – Gráfico de funil *Funnel Plot*.



O gráfico de *Baujat*, ilustrado na figura 13, identifica Cobeta 2020 como o estudo com a maior contribuição para a heterogeneidade e influência nos resultados gerais. Em contraste, Calderon 2014 mostra impacto mínimo, sugerindo que não altera substancialmente os resultados da metanálise.

**Figura 13** – Gráfico de *Baujat*.



## 6 DISCUSSÃO

Esta revisão de literatura examinou estudos que fizeram análise comparativa dos efeitos do *bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR) em relação aos procedimentos restritivos, como gastrectomia vertical (GV) e banda gástrica ajustável (BGA) na melhora da função gonadal masculina através da análise quantitativa dos níveis de testosterona. Nossa metanálise mostrou benefício da técnica de BGYR comparado às técnicas restritivas, com maior ganho de testosterona total.

Foi observada uma diferença na melhora dos níveis de testosterona no Cobeta *et al.* com o BGYR mostrando um aumento maior nos níveis hormonais após 6 meses em comparação com procedimentos restritivos. No entanto, estudos de Rigon *et al.* e Calderón *et al.* mostraram um aumento semelhante entre as duas técnicas. A análise combinada dos estudos, usando o modelo de efeitos aleatórios, existe uma diferença significativa, favorecendo a técnica de BGYR, porém com coeficiente alto de heterogeneidade, impondo questionamento nesse resultado.

A heterogeneidade alta se deve principalmente ao estudo de Cobeta, como representado no gráfico de *Baujat*. De acordo com a análise dos dados desse estudo percebemos um resultado discrepante do menor ganho de testosterona no grupo de cirurgias restritivas, comparado aos estudos de Rigon e Calderon. Por outro lado, a perda ponderal dos indivíduos desse grupo teve significância em relação ao peso inicial, com diminuição de 57% do excesso de peso, e semelhante aos demais estudos conforme representado no terceiro gráfico Forrest plot. Desse modo, percebemos que não houve uma proporção dessas variáveis, ganho de testosterona e perda de peso, contrariando os outros estudos da metanálise e favorecendo a heterogeneidade dos resultados.

De acordo com o gráfico de análise de sensibilidade *Leave-and-out*, quando subtraímos o estudo de Cobeta, temos um resultado com baixa heterogeneidade, coeficiente  $I=23,2\%$  e com um ganho de testosterona semelhante nas duas técnicas nos primeiros 6 meses. Esse resultado é corroborado pelo estudo de Yang que demonstra perda ponderal semelhante no primeiro ano entre as técnicas restritiva e BGYR. Portanto o resultado da nossa metanálise desse ser interpretado com ressalvas.

A cirurgia bariátrica é uma estratégia que permite uma perda ponderal eficaz e sustentável de até 84% do excesso de peso (entre o peso basal e o ideal) (Yang *et al.* 2019). Os estudos se alinham ao indicar que o aumento nos níveis de testosterona está diretamente relacionado à perda de peso, reforçando a importância das intervenções para o manejo da obesidade e resolução do hipogonadismo (Escobar-Morreale *et al.* 2017).

Corona *et al.* (2023) demonstraram que o aumento nos níveis do andrógeno é mais pronunciado em pacientes que atingem maiores índices de emagrecimento. Esse efeito benéfico é mais evidente em indivíduos mais jovens, não diabéticos, com maior IMC, possivelmente devido à magnitude da redução de peso alcançada. Porém, no nosso estudo as análises de meta-regressão correlacionando as variáveis de IMC e idade com aumento de testosterona, de forma independente, sugeriram uma associação fraca, com pouca interferência no desfecho.

Sabe-se que o envelhecimento é um fator que diminui a testosterona; no entanto, há evidências de um aumento na frequência em idades mais jovens, provavelmente devido a distúrbios metabólicos, maus hábitos de vida e exposição a poluentes ambientais. (Murray *et al.*, 2017; Kelly *et al.*, 2015; Lopez *et al.*, 2018). Grossmann e Matsumoto, em 2017, nomearam esse fenômeno como hipogonadismo funcional. As médias de idade encontradas no nosso estudo foram,  $51 \pm 9$  e  $38 \pm 9$  no grupo BGYR, e  $46 \pm 9$  e  $41 \pm 10$  no grupo de PR, segundo os autores Cobeta e Calderon, respectivamente.

A revisão sistemática de Grossmann e Matsumoto (2017), destacou os benefícios significativos da perda de peso associada a mudanças no estilo de vida, com melhora significativa dos sintomas associados ao hipogonadismo independente do ganho de testosterona. Esses mesmos autores associaram a resolução do hipogonadismo com a melhora clínica. No entanto, segundo Rigon e Calderon, a resolução do hipogonadismo foi relacionado a análise quantitativa de testosterona após as cirurgias. De acordo com Rigon, 48% alcançaram níveis eugonádicos (testosterona > 264ng/dl) em 48%, no entanto no estudo de Calderon foi de 97% (testosterona > 300ng/dl). Portanto esse dado de resolução do hipogonadismo tem que ser avaliado com cuidado pois não foram avaliados os critérios clínicos. Isso prejudica o aproveitamento desse dado para interpretação e uso na prática clínica.

Segundo o autor Grossmann e Matsumoto (2017), o emagrecimento tanto pela mudança do estilo de vida quanto por cirurgia bariátrica tem impacto significativo em relação a melhora dos sintomas de hipogonadismo. Por esse motivo, é provável que a diferença de 113ng/dl,

encontrada na metanálise, em favor da técnica RYGB não tenha relevância no aspecto clínico. Estudos futuros correlacionando os níveis de testosterona com a resolução de sintomas devem confirmar essa teoria com análise estatística.

No estudo prospectivo de Arolfo *et al.* (2023), a obesidade tem um impacto significativo na piora da função sexual em pacientes do sexo masculino e o efeito da perda de peso induzida por CB foram enfatizados. O emagrecimento melhorou significativamente os aspectos bioquímicos, funcionais e psicológicos, melhorando a esfera sexual e os escores de qualidade de vida. Os autores relataram os resultados de dois pacientes de uma amostra de 44 que não apresentaram melhora sexual e mantiveram baixos níveis de testosterona. Portanto a cirurgia bariátrica não garante a restauração para níveis normais de testosterona e nem resolução dos sintomas do hipogonadismo.

A CB tem um papel importante na resolução de condições metabólicas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e dislipidemia a curto e longo prazo, independentemente da cirurgia, BGYR ou técnica GV (Hu *et al.*, 2020). Na nossa revisão, também foi encontrada uma melhora em relação às doenças associadas.

O mecanismo que relaciona a perda de peso e ganho de testosterona provavelmente se deve a diminuição do tecido adiposo corporal. Segundo o autor Liu (2018), a análise multivariada de uma coorte sugeriu que a redução da gordura abdominal foi a única com significância estatística em relação ao aumento da testosterona. Outras covariáveis foram analisadas como glicemia jejum, insulina e IMC. Segundo Grossmann (2014), o tecido adiposo expressa a enzima aromatase, que tem função de converter testosterona em estradiol (E2). O E2 causa um feedback negativo no hipotálamo, diminuindo a pulsatilidade de GnRH e inibindo o estímulo testicular a produzir testosterona. Essa teoria tem sido questionada por esse mesmo autor, pois nem sempre se encontra níveis altos de estradiol na população obesa.

A redução da gordura corporal também diminui a circulação de citocinas inflamatórias, como FNT $\alpha$  e IL-6, que também tem efeito inibitório na liberação de GnRH, com consequência nos níveis de hormônios androgênicos. Outro benefício do emagrecimento e perda de gordura é a melhora da sensibilidade a insulina e leptina. Isso tem um importante impacto com maior estímulo da pulsatilidade do GnRH. Todos esses fatores de perda ponderal e diminuição do tecido adiposo aumentam a testosterona (Grossmann *et al.*, 2014).

O RYGB tem uma perda de peso em função da restrição alimentar e diminuição da absorção, diminuindo de forma significativa o consumo calórico. O SG tem somente um mecanismo restritivo, diminuindo a ingesta alimentar pela diminuição da câmara gástrica, assim como a BGA. A retirada de parte do estômago e desvio do trânsito intestinal também resulta na diminuição da grelina (hormônio da fome) aumentando a saciedade (Mancini *et al.*, 2016). De acordo com Yang, o RYGB, comparado ao SG, tem maior perda de peso a longo prazo, em torno de 3 a 5 anos. Isso pode inquirir que a técnica BGYR tem maior aumento da testosterona a longo prazo, o que reforça a necessidade de novos estudos com esses períodos.

No estudo de Calderon temos a inclusão no grupo de procedimentos restritivos, da BGA, representando apenas um terço da amostra. O ensaio clínico randomizado de Simonson, demonstrou que os indivíduos submetidos a BGA, tiveram uma perda de 41% do excesso de peso, significativamente maior que o grupo de mudança do estilo de vida com apenas 25%, porém menor que as cirurgias bariátricas, que alcançaram em torno de 60% com GV e 70% com BGYR, demonstrado na metanálise de Yang. Por esse motivo o ganho de testosterona com a técnica de BGA tem que ser interpretado com cautela, necessitando de novos estudos com maior amostragem.

Os autores da metanálise não colocaram na metodologia se os indivíduos foram colocados em programas nutricionais e de atividade física. Acredita-se que o fator predominante na diminuição do peso tenha sido da menor ingesta alimentar, além da diminuição da absorção dos nutrientes, induzida pelas cirurgias bariátricas. Segundo Rotunda, o emagrecimento com programas de atividade física e nutricional, num período de 6 meses, não tem perda ponderal expressiva, em torno de -2.40 kg (95% IC, -4.44 à -0.37). Além disso, a metanálise de Mohseni-Takaloo, demonstra que a atividade física não tem impacto significativo no ganho de testosterona. Essas questões contribuem para a limitação do estudo, e se incluídos, podem aumentar o poder estatístico em pesquisas futuras.

O hipogonadismo pode ter um impacto importante na qualidade de vida. O indivíduo pode apresentar sintomas nas áreas física, mental e sexual. Segundo Grossman e Matsumoto (2017), o tratamento desse distúrbio depende de vários fatores. Quando está relacionado a obesidade, a primeira estratégia é perder peso e reavaliar após 6 a 12 meses. Em nosso estudo, 6 meses após a cirurgia, tivemos um IMC médio de 34,50 e uma melhora nos níveis de testosterona diretamente relacionada à diminuição do IMC.

No ensaio clínico de 2017, Schauer *et al.* relataram a superioridade do CB sobre o tratamento medicamentoso para obesidade. No entanto, novos medicamentos são atualmente mais eficazes na perda de peso (Venniyoor *et al.*, 2022). Portanto, novos estudos são necessários para analisar esse novo cenário.

A terapia de reposição de testosterona em pacientes hipogonádicos demonstrou benefícios no tratamento de distúrbios metabólicos e obesidade. A testosterona não é a primeira linha de tratamento para obesidade; no entanto, a reposição desse hormônio pode melhorar o vigor, a energia e a motivação para aderir aos protocolos de perda de peso e mudanças no estilo de vida (Traish *et al.*, 2018; Saad *et al.*, 2016; Saad *et al.*, 2020).

Há carência de estudos na literatura e recomendações em diretrizes quanto ao manejo de homens hipogonádicos secundários à obesidade. Embora nossa metanálise tenha mostrado maior ganho de testosterona com o BGYR, as cirurgias restritivas de GV ou BGA também apresentaram resultados promissores. A Federação Internacional para Cirurgia da Obesidade e Distúrbios Metabólicos (IFSO) não determina os critérios para escolha da técnica nas últimas diretrizes de 2022 (Eisenberg *et al.* 2022).

Esta metanálise tem um caráter quantitativo de ganho de testosterona. Não existe um consenso do limite inferior desse hormônio entre as sociedades urológicas atuais (Mulhall and Salter, 2019). Por esse motivo o diagnóstico de hipogonadismo engloba os níveis séricos mais o aspecto clínico. A diferença de 113ng/dl, demonstrada a favor da técnica YRBG, não permite analisar o benefício de melhora dos sintomas.

Uma limitação desta metanálise é a inclusão de apenas três estudos não randomizados, que induz ao viés na análise e limita a aplicabilidade dos resultados a uma população mais ampla. Além disso, a considerável heterogeneidade observada entre os estudos é digna de nota, pois reflete diferenças metodológicas e populacionais que podem influenciar os achados. Outros fatores limitantes são o curto intervalo de tempo de seis meses e uma pequena amostragem de 104 indivíduos. Essas questões destacam a necessidade de estudos futuros, idealmente randomizados, que forneçam informações mais abrangentes sobre características clínicas e resultados relevantes.

## **7 CONCLUSÃO**

Os resultados desta revisão indicam que, embora o bypass gástrico em Y de Roux (RYGB) pareça estar associado a um aumento maior nos níveis de testosterona em comparação com GV e BGA, esses resultados devem ser interpretados com cautela devido às limitações do estudo e à variabilidade dos dados. Estudos futuros com tamanhos de amostra maiores, coortes mais longas e protocolos padronizados são essenciais para confirmar essas descobertas e explorar outros fatores que podem afetar as alterações hormonais após a cirurgia.

## REFERÊNCIAS

- AROLFO, S. et al. Surgically induced weight loss effects on sexual quality of life of obese men: a prospective evaluation. **Surgical Endoscopy**. 2020.
- BARNOUIN, Y. et al. Testosterone Replacement Therapy added to Intensive Lifestyle Intervention in Older Men with Obesity and Hypogonadism. **J Clin Endocrinol Metab**. V. 106(3), n. e1096-e1110. 2021.
- BERTERO, E. et al. Recomendações em Distúrbio Androgênico do Envelhecimento Masculino (DAEM). 1 ed. São Paulo: SBU – Sociedade Brasileira de Urologia, 2017.
- BOONCHAYA-ANANT, P. et al. Changes in Testosterone Levels and Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Extremely Obese Men after Bariatric Surgery. **International Journal of Endocrinology**. V. 2016. 2016.
- CALDERÓN, B. et al., Effects of Bariatric Surgery on Male Obesity-Associated Secondary Hypogonadism: Comparison of Laparoscopic Gastric Bypass with Restrictive Procedures. **Obes Surg**. V. 24(10):1686-92, 2014.
- CALDERÓN, B. et al., Prevalence of male secondary hypogonadism in moderate to severe obesity and its relationship with insulin resistance and excess body weight. **Andrology**. V. 4(1), n. 62-7. 2016.
- CHEN, G. et al. Effects of bariatric surgery on testosterone level and sexual function in men with obesity: A retrospective study. **Front Endocrinol (Lausanne)**. V. 24;13:1036243, 2023.
- COBETA, P. et al. Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass Decrease the Carotid Intima-Media Thickness in Obese Men: Association with Weight Loss, Cardiovascular Risk Factors, and Circulating Testosterone. **Obes Surg**. V. 30(3):851-859, 2020.
- CORONA, G. et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Endocrinology**. V. 168. n. 829–843. 2013.
- CORONA, G et al. Testosterone therapy in diabetes and pre-diabetes. **ANDROLOGY**. V. 11(2):204-214, 2023
- D'HOEDT, A., VANUYTSEL, T. Dumping syndrome after bariatric surgery: prevalence, pathophysiology and role in weight reduction - a systematic review. **Acta Gastroenterol Belg**. V. 86(3). n. 417-427, 2023.
- DONINI, L. M. et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. **Clin Nutr**. V. 39(8). n. 2368-2388, 2020.
- DRAGIC, D. et al. Association Between BMI and DNA Methylation in Blood or Normal Adult Breast Tissue: A Systematic Review. **Anticancer Res**. V. 40(4). n. 1797-1808, 2020.

EISENBERG, D. et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06332-1>

EMAMI, M. et al. Effect of bariatric surgery on endogenous sex hormones and sex hormone-binding globulin levels: a systematic review and meta-analysis. **Surgery for Obesity and Related Diseases**. V. 17. n. 1621–1636. 2021.

ESCOBAR-MORREALE, H. et al. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. V. 1;23(4). n. 390-408. 2017.

FRYAR, C. et al. Prevalence of overweight, obesity, and severe obesity among adults aged 20 and over: United States, 1960–1962 through 2017–2018. **NCHS Health E-Stats**. 2020.

GROSSMANN, M., MATSUMOTO, A. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. **J Clin Endocrinol Metab**. V. 102(3), n. 1067-1075. 2017.

GROSSMANN, M. et al. Hypogonadism and male obesity: focus on unresolved questions. **Clin Endocrinol (Oxf)**. V. 89(1). N. 11-21. 2018.

GROSSMANN, M. et al. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management. **Asian J Androl**. V. 16(2). n. 223-31. 2014.

GROTI, K. et al. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. **Aging Male**. V. 21(3), n. 158-169. 2018.

HAMJANE, N. et al. Cardiovascular diseases and metabolic abnormalities associated with obesity: What is the role of inflammatory responses? A systematic review. **Microvasc Res**. V. 131. n. 104023, 2020.

HU, Z. et al. A Comprehensive Comparison of LRYGB and LSG in Obese Patients Including the Effects on QoL, Comorbidities, Weight Loss, and Complications: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Obes Surg**. V. 30(3). n.819-827, 2020.

KAUL, R. et al. The effect of microbiome-modulating therapeutics on glucose homeostasis in metabolic syndrome: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of clinical trials. **Diabetes Metab Syndr**. V. 18(8). n. 103118, 2024.

KELLY, D. M., JONES T. H. Testosterone and obesity. **Obesity reviews**. V. 16, n. 581–606, 2015.

KOKKORAKIS, M. et al. Emerging pharmacotherapies for obesity: A systematic review. **Pharmacol Rev**. V. 77(1). n. 100002, 2025.

- LOPEZ, D. et al. Double Trouble: co-occurrence of testosterone deficiency and body fatness associated with all-cause mortality in US men. **Clin Endocrinol (Oxf)**. V. 88(1), n. 58-65. 2018.
- LIU, F. et al. Decreased visceral fat area correlates with improved total testosterone levels after Roux-en-Y gastric bypass in obese Chinese males with type 2 diabetes: a 12-month follow-up. **Surgery for Obesity and Related Diseases**. 2018.
- LIU, N. et al. Prevalence of testosterone deficiency among US adult males. **Aging Male**. V. 25(1). n- 278-280. 2022.
- MAJZOUB, A. et al. Impact of body composition analysis on male sexual function: A metabolic age study. **Front Endocrinol (Lausanne)**. V. 4. n. 13:1050441. 2023.
- MANCINI, M. et al. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4 ed. São Paulo: ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016.
- MENEGUELLI, T. S. et al. Food consumption by degree of processing and cardiometabolic risk: a systematic review. **Int J Food Sci Nutr**. V. 71(6). n. 678-692, 2020.
- MOHSENI-TAKALLOO, S. et al. Does exercise beneficially affect sex hormones when added to hypo-caloric diets in adults with overweight or obesity? A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Eur J Endocrinol**. V. 6. n. 186(2):285-295. 2022.
- MORI, Y. et al. GIP as a Potential Therapeutic Target for Atherosclerotic Cardiovascular Disease-A Systematic Review. **Int J Mol Sci**. V. 22;21(4). n. 1509, 2020.
- MURRAY, C. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **The new england journal of medicine**. V. 377, n. 1. 2017.
- MULHALL, J. P., SALTER, C. A. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. **BJU Int**. V. 124, n. 722–729, 2019.
- NAIFAR, M. et al. Male hypogonadism and metabolic syndrome. **Andrologia**. V. 47. n. 579–586, 2015.
- OKUNOGBE, A. et al. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. **BMJ Glob Health**. V. 7(9). n. e009773. 2022
- PARTIN, A. W. et al. CAMPBELL-WALSH-WEIN UROLOGY. Ed. Elsevier. 12ed. Philadelphia, 2021.
- PELLEGRINI, M. et al. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. **Rev Endocr Metab Disord**. V. 21(1). n. 17-33, 2020.
- RIGON, F. et al. Effects of bariatric surgery in male obesity-associated hypogonadism. **Obesity Surgery**. V 29. n. 2115–2125. 2019.

ROTUNDA, W. et al. Weight loss in short-term interventions for physical activity and nutrition among adults with overweight or obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Prev Chronic Dis.** V 4. n. 21:E. 2024.

SAAD, F. et al. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity Classes I-III: Observational data from two registry studies. **Int J Obes (Lond).** V. 40(1), n. 162-70. 2016.

SAAD, F. et al. Differential effects of 11 years of long-term injectable testosterone undecanoate therapy on anthropometric and metabolic parameters in hypogonadal men with normal weight, overweight and obesity in comparison with untreated controls: real-world data from a controlled registry study. **Int J Obes (Lond).** V. 44(6), n. 1264-1278. 2020.

SAMAVAT J., et al. Hypogonadism as an additional indication for bariatric surgery in male morbid obesity?. **Eur J Endocrinol.** V. 171(5). n. 555-60, 2014.

SARWER, D., et al. Sexual Functioning and Sex Hormones in Men Who Underwent Bariatric Surgery. **Surg Obes Relat Dis.** V. 11(3). n. 643-51, 2015.

SIMONSON, D. C. et al. Adjustable gastric band surgery or medical management in patients with type 2 diabetes and obesity: three-year results of a randomized trial. **Surg Obes Relat Dis.** V. 15(12):2052-2059, 2019.

TANG FUI, M. et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomised controlled trial. **BMC Medicine.** V. 14, n. 153-164. 2016.

TANG FUI, M. et al. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management. **Asian Journal of Andrology.** V. 16, n. 223–231. 2014.

TRAISH, A. et al. Benefits and Health Implications of Testosterone Therapy in Men With Testosterone Deficiency. **Sex Med Ver.** V. 6(1), n. 86-105. 2018.

VENNIYOOR, A. et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. **N Engl J Med.** V. 13;387(15). n. 1433-1434, 2022.

VIGITEL BRASIL 2019. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. 1 ed. Ministério da saúde. Brasília, DF, 2020.

YANG, P. et al. Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: Results from a meta-analysis of randomized controlled trials. **Surg Obes Relat Dis.** V. 15(4):546-555, 2019.

ZHONG, S. Association Between Low Serum Testosterone and the Development of Metabolic Syndrome in Elderly Taiwanese Men. **Diabetes Metab Syndr Obes.** V. 14, n. 99-106. 2021.

ZHU, C. et al. Changes in Sex Hormones After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Chinese Obese Men: a 12-Month Follow-Up. **Obes Surg.** V. 29(3). n. 869-877, 2018.

## APÊNDICES

**Suplemento 1** – Características basais e após 6 meses dos pacientes nos estudos.

Variáveis	Cobeta et al. [11]				Calderón et al. [12]				Rigon et al. [13]			
	RYGB		LSG/LAGB		RYGB		LSG/LAGB		RYGB		LSG/LAGB	
	Linha de base	6 meses	Linha de base	6 meses	Linha de base	6 meses	Linha de base	6 meses	Linha de base	6 meses	Linha de base	6 meses
	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	44±7	32±3	45±7	34±2	50±9	34±2	43±3	33±8	47±6	35±5	52±7	39±6
Glicose (mg/dL)	129±60	100±11	107±34	97±8	120±61	89±3	114±22	93±1	111±17	95±12	107±31	94±13
Triglicéridos (TG) (mg/dL)	270±48	92±2	154±100	104±3	157±93	157±93	132±44		176±105	89±25	133±55	95±34
ΔIMC (kg/m <sup>2</sup> )		-12±-5		-11±-5		-16±-7		-10±-5		-12±-4		-13±-5
ΔTestosterona (ng/dL)		275±113		63±212		251±169		148±120		162±149		157±124

RYGB: bypass gástrico em Y de Roux; LSG: gastrectomia vertical laparoscópica; LAGB: banda gástrica ajustável laparoscópica; IMC: índice de massa corporal.

## ARTIGO CIENTÍFICO

### Artigo Original

#### Effects of different Metabolic Bariatric Surgeries in Testosterone Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis

**Rodrigo Pinto Diniz**, MSc, Postgraduate Program in Adult Health, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil, ORCID: 0009-0001-7693-979X, E-mail: rodrigo.urologia@hotmail.com

**Ítalo Kauan Ribeiro de Carvalho Martins**, MD, Department of Medicine, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil, ORCID: 0009-0000-5689-9236, E-mail: italo.kauan@discente.ufma.br

**Welbert Souza Furtado**, MD, Department of Medicine, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil, ORCID: 0009-0003-4009-9033, E-mail: welbert.furtado@discente.ufma.br

**Layza Hellen Fernandes Menezes**, MD, Department of Medicine, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil, ORCID: 0009-0001-0977-5297, E-mail: layza.menezes@discente.ufma.br

**Almir Vieira Dibai Filho**, PhD, Postgraduate Program in Physical Education, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil, ORCID: 0000-0001-5403-8248, E-mail: almir.dibai@ufma.br

**Ed Carlos Rey Moura**, PhD, Department of Medicine, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil, ORCID: 0000-0002-7752-0683, E-mail: ed.carlos@ufma.br

**Caio Márcio Barros de Oliveira**, PhD, Department of Medicine, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil, ORCID: 0000-0002-5068-9067, E-mail: caiomboliveira@hotmail.com

**Plínio da Cunha Leal**, PhD, Department of Medicine, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil, ORCID: 0000-0003-1336-8528, E-mail: pliniocunhaleal@hotmail.com

**Corresponding author:**

Rodrigo Pinto Diniz, Portugueses Avenue, 1966, Vila Bacanga, São Luís (MA), Brazil, Zip Code: 65080-805, Phone: +5598981132969, E-mail: rodrigo.urologia@hotmail.com

**Contribution**

R.P.D, I.K.R.C.M and W.S.F did the conception and design of the work, the acquisition, analysis, and interpretation of data; L.H.F.M did the analysis and interpretation of data; A.V.B.F, E.C.R.M. and C.M.B.O. revised it critically for important intellectual content and approved the version to be published; P.C.L. revised it critically for important intellectual content and approved the version to be published. All authors reviewed the manuscript.

**Ethical Approval**

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

## **Effects of different Metabolic Bariatric Surgeries in Testosterone Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis**

### **Abstract**

Obesity, a globally prevalent condition associated with various comorbidities, has significant impacts on male endocrine health, including alterations in testosterone levels. Metabolic Bariatric Surgery stands out as an effective approach to promoting weight loss and improving hormonal outcomes. This study aims to evaluate and compare the effects of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) or Laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) on testosterone levels in men. This systematic review and meta-analysis followed the Cochrane Handbook and PRISMA guidelines, registered under Id no. CRD42025633946, approved on Jan 29, 2025, in the Prospective International Registry of Systematic Reviews (PROSPERO). The search was conducted in Medline, Embase, and Web of Science platforms (up to July 2024) focused on studies comparing RYGB and LSG or LAGB and reporting pre- and post-surgery testosterone levels. Data on patients, interventions, and outcomes were extracted, and statistical analyses employed random-effects models and heterogeneity assessment. The combined analysis showed a mean difference of 113.07 ng/dL (95% CI: 1.47 to 224.67) favoring RYGB, with high heterogeneity ( $I^2 = 65\%$ ). Individual studies suggest a greater increase in testosterone levels in the YRBG group. This review suggests that RYGB may lead to a significant increase in testosterone levels, but the results should be interpreted cautiously due to study limitations and variability, and future studies with larger samples and standardized protocols are needed.

**Keywords:** Metabolic Bariatric Surgery. Roux-en-Y gastric bypass. Testosterone Levels.

### **Key Points**

- This systematic review and meta-analysis compared the effects of RYGB and LSG

or LAGB on testosterone levels in men;

➤ RYGB, LSG and LAGB are effective in promoting optimal clinical response and improving hormonal outcomes;

➤ The analysis revealed a mean difference in testosterone levels favoring RYGB over LSG or LAGB;

➤ Findings indicate that RYGB may lead to a more significant testosterone increase.

### **Introduction/Purpose**

According to the World Obesity Atlas 2023, the global prevalence of overweight or obesity, estimated at 38% in 2020, could surpass half of the world's population by 2035 [1]. Obesity is a globally prevalent condition associated with a range of comorbidities, including diabetes, hypertension, and metabolic syndrome [2]. Furthermore, excess weight is linked to a greater risk of cardiovascular disease and mortality [3].

In men, obesity is strongly associated with reduced serum testosterone levels, with 64% of clinically severe obese individuals exhibiting male secondary obesity hypogonadism (MOSH) [1]. Excess adipose tissue increases aromatase activity, promoting testosterone conversion to estrogen, further exacerbating androgen deficiency in these patients [2]. Furthermore, adipose tissue suppresses the gonadal axis by increasing the secretion of pro-inflammatory cytokines, insulin resistance and diabetes [4]. On the other hand, hypogonadism promotes the accumulation of total and visceral fat, causing a vicious cycle [5].

Men with low endogenous testosterone levels have higher overall mortality, cardiovascular disease, and cancer [6]. In this population was found a higher prevalence of metabolic disorders, such as diabetes, hypertension, obesity, inflammation and dyslipidemia [7]. Furthermore, hypogonadism results in a worsening quality of life with typical symptoms of mood disturbance, sexual dysfunction, decreased muscle mass and strength and decreased

bone mineral density [8].

Behavioral and pharmacological interventions are recommended as initial strategies for treating severe obesity over 2 years. However, the majority are unsuccessful and will require a more invasive approach, such as Metabolic Bariatric Surgery (MBS), delivering optimal clinical response in long-term weight loss [1,9]. Recent studies have demonstrated that, in addition to promoting weight loss, MBS significantly improves complications associated with metabolic disorders [10]. However, there remain gaps in the literature regarding direct comparisons among the effects of different surgical techniques, such as Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) or Laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB), particularly in post-surgical endocrine outcomes.

This study examines the impact of MBS on testosterone levels, comparing RYGB with LSG and LAGB, by focusing on robust and well-controlled quantitative data, this meta-analysis seeks to enhance understanding of the hormonal differences resulting from these approaches, providing a foundation for more informed clinical decisions in the management of severe obesity and its endocrine complications.

This study aims to evaluate and compare the effects of RYGB and LSG or LAGB on testosterone levels in men.

## **Materials and methods**

### **Study design and setting**

This systematic review and meta-analysis adhered to the guidelines established by the Cochrane Handbook. Additionally, it followed the principles outlined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement to ensure comprehensive and transparent reporting and is registered under Id no. CRD42025633946, approved on Jan 29, 2025, in the Prospective International Registry of Systematic Reviews

(PROSPERO).

### **Search strategy and selection process**

A systematic search of the Medline, Embase, and Web of Science databases was conducted from their inception to July 2024, using the following search strategy: (men OR male OR man OR guys OR males) AND (obesity OR obese OR overweight OR "body mass index" OR BMI OR adiposity) AND (testosterone OR hypogonadism OR androgen OR "low T" OR "testosterone deficiency" OR "serum testosterone" OR "low testosterone levels") AND ("bariatric surgery" OR "metabolic surgery" OR "weight loss surgery") AND ("Roux-en-Y" OR bypass OR "gastric bypass" OR sleeve OR "vertical sleeve gastrectomy" OR "sleeve gastrectomy" OR "gastric sleeve" OR "restrictive procedure" OR "restrictive surgery"). Three authors (R.P.D, I.C.M. and W.S.F.) independently conducted the literature search and study selection. Any disagreements were resolved through discussions with senior investigators.

### **Eligibility criteria**

The studies included met the following eligibility criteria: (1) retrospective and prospective cohorts and clinical trials that included patients who underwent MBS; (2) reported total testosterone levels before and after the procedure; (3) compared a group of patients who underwent the RYGB technique with another group who underwent LSG or LAGB. Conference abstracts, case reports, and studies involving rats were excluded.

### **Outcomes assessed**

Outcomes included total testosterone, free testosterone, BMI (Body Mass Index), blood glucose levels, and lipid profile.

### **Data extraction**

The data extraction process involved the participation of three authors (R.P.D, I.K.R.C.M, W.S.F), covering various aspects such as publication details (first author, year of publication, study design, country), baseline patient characteristics (number of patients, age,

gender, pathologies, and follow-up duration), and RYGB characteristics. In case of disagreement, one of the senior researchers was consulted.

While selecting studies for the systematic review and meta-analysis, Studies where the intervention was related to MBS, specifically comparing a group that underwent the RYGB technique with another group that underwent an LSG or LAGB.

Additionally, we considered patient profiles, study designs, the number of patients involved, and baseline characteristics such as BMI and pre-existing associated diseases. These criteria were essential to increase the homogeneity of the samples and the comparability of the results, allowing for an accurate assessment of clinical outcomes and complications associated with each surgical technique.

#### **Assessment of article quality**

The quality assessment of the articles or bias analysis was performed using the ROBINS-I tool. Publication bias was assessed using funnel plot analysis, and random-effects models were adopted.

#### **Statistical analysis**

The primary analysis included retrospective and prospective studies that investigated metabolic bariatric surgery, comparing the RYGB technique with a restrictive procedure and reporting testosterone levels before and after the intervention. No clinical trial studies were found.

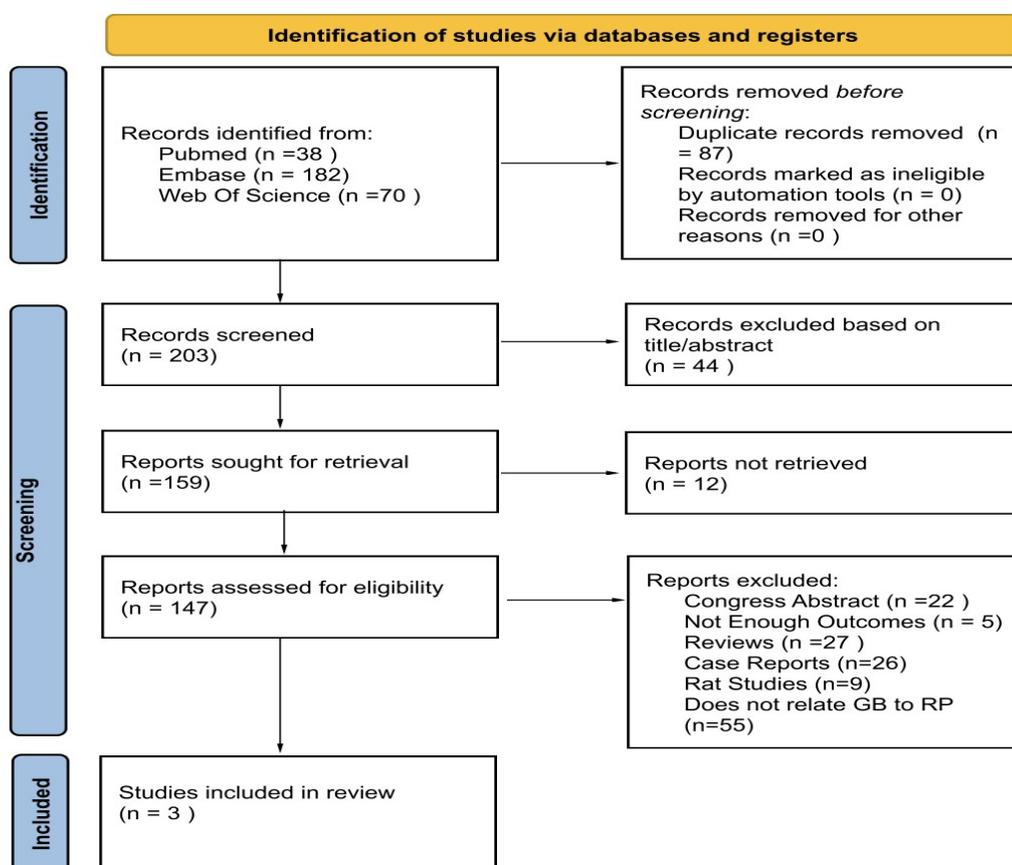
The meta-analyses were conducted using R software (version 4.2.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). A single proportion analysis with 95% confidence intervals was used to pool the data. Heterogeneity among the studies was assessed using  $I^2$  statistics. Several packages, including "meta," "ggplot2," and "matrix," were utilized for the analysis. Additionally, Google Sheets was used to create graphs to enhance the comprehensiveness of the analyses.

## Results

### Study Selection

The initial search strategy yielded 290 articles, 38 identified in PubMed, 182 in Embase, and 70 in Web of Science. After removing 87 duplicates, 203 articles were screened by title and abstract. Of these, 159 were deemed eligible for detailed full-text review. However, 12 articles could not be retrieved, leaving 147 for comprehensive evaluation. Of these, 144 were excluded. Thus, the final review included three articles (Fig 1).

Fig 1. Flowchart illustrating the search and selection process following PRISMA guidelines.



## Baseline characteristics

The studies included in the systematic review are summarized in Table 1. The studies exhibit distinct characteristics concerning study design and the type of surgery evaluated. The study conducted by Cobeta *et al.* [11] in Spain was a prospective investigation analyzing the effects of LSG and RYGB over a 6-month follow-up period. Similarly, Calderón *et al.* [12], also conducted in Spain, employed a prospective design to evaluate RYGB and LSG or LAGB with the same 6-month follow-up. In contrast, the study by Rigón *et al.* [13], conducted in Brazil, utilized a retrospective design to analyze the effects of LSG and RYGB over a similar follow-up period. All three studies included control groups without metabolic bariatric surgery intervention to provide a basis for comparison. In the Cobeta *et al.* [11] study, the control group consisted of obese individuals with a BMI of  $44 \pm 5.4$ , participating in a calorie-restricted diet program combined with physical activity. In the Calderón *et al.* [12] and Rigón *et al.* [13] studies, the control groups consisted of eutrophic individuals with a BMI up to 25.

Table 1. Study methodology, country and follow-up details.

Study	Year	Country	Type of Study	Type of surgery	Follow-Up
Cobeta <i>et al.</i> [11]	2020	Spain	Prospective	RYGB, n = 20 LSG, n = 20 Control, n = 20	6 months
Calderón <i>et al.</i> [12]	2014	Spain	Prospective	RYGB, n = 20 LSG / LAGB, n = 15 Control, n = 10	6 months
Rigón <i>et al.</i> [13]	2019	Brazil	Retrospective	RYGB, n = 10 LSG, n = 19 Control, n = 29	6 months

RYGB: Roux-en-Y gastric bypass; LSG: Laparoscopic Sleeve Gastrectomy; LAGB: Laparoscopic adjustable gastric banding.

The baseline characteristics, outlined in Table 2, reveal significant differences between groups. In Cobeta *et al.* [11] study, RYGB patients had a mean age of 51 years and a BMI of  $43.7 \text{ kg/m}^2$ , while LSG patients had a mean age of 46 years and a BMI of  $45.0 \text{ kg/m}^2$ . In Calderón *et al.* [12] study, the RYGB group had a mean age of 38 years and a BMI of  $50.4$

kg/m<sup>2</sup>, compared to 41 years and 42.9 kg/m<sup>2</sup> in the LSG or LAGB group. In Rigón *et al.* [13] study, MBS patients had a mean age of 42.79 years, with a mean BMI of 47.27 kg/m<sup>2</sup> in the RYGB group and 52.37 kg/m<sup>2</sup> in the LSG group. Lipid profiles, including Total and LDL cholesterol, showed variation among the studies. Cobeta *et al.* [11] and Calderón *et al.* [12] reported similar levels, while Rigón *et al.* [13] observed slightly higher values in the RYGB group. Total and free testosterone levels, as well as glucose levels, were also assessed. Notably, the RYGB groups in Cobeta *et al.* [11] and Calderón *et al.* [12] studies exhibited higher total testosterone levels, whereas Rigón *et al.* [13] study reported lower levels. HOMA-IR values were reported only in Cobeta *et al.* [11] and Calderón *et al.* [12] studies, with higher levels observed in the LSG groups. The mean preoperative testosterone levels were 347.50 ng/dL in Cobeta *et al.* [11] study, 284.85 ng/dL in Calderón *et al.* [12] study, and 229.53 ng/dL in Rigón *et al.* [13] study. The androgenic hormone profile included additional laboratory measurements such as free testosterone, SHBG, and the gonadotropins LH and FSH, evaluated before and 6 months after surgery.

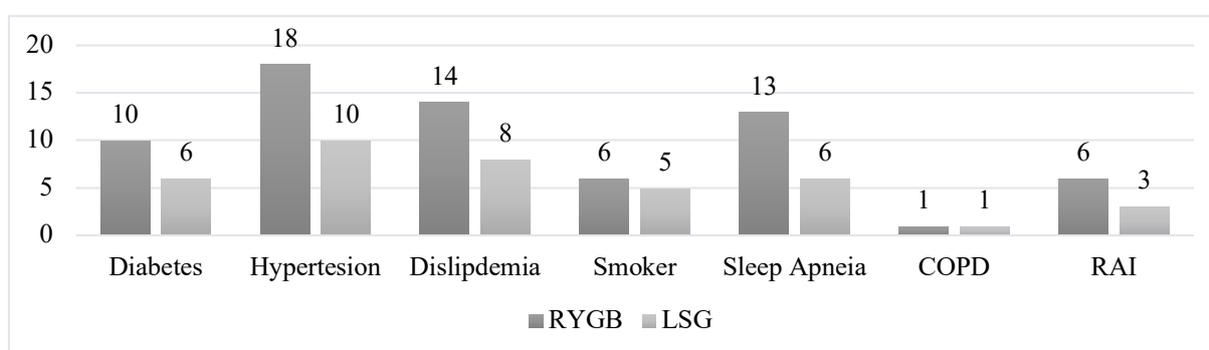
Table 2. Baseline characteristics of patients in the studies.

Variables	Cobeta <i>et al.</i> [11]		Calderón <i>et al.</i> [12]		Rigón <i>et al.</i> [13]	
	RYGB (n=20)	RP (n=20)	BGYR (n=20)	RP (n=15)	BGYR (n=10)	RP (n=19)
Age (years)	51±9	46±9	38±9	41±10	N/A	N/A
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	43.7±7.2	45.0±6.9	50.4±8.7	42.9±2.7	47.27±6.03	52.37±7.12
TC (mg/ dL)	159±49	183±48	189±28	189±29	185.78±42.91	181.79±25.90
HDL-c (mg/ dL)	39±9	40±6	40±5	40±9	34.89±5.37	40.63±11.34
LDL-c (mg/ dL)	82±29	117±36	120±28	123±29	115.64±43.58	114.56±28.33
TRI (mg/ dL)	270±48	154±100	157±93	132±44	176.22±104.95	133.00±55.30
TT (ng / dL)	349±120	346±219	302±102	262±79	231.1±60.99	228.71±112.29
FT (ng / dL)	7.1±2.1	7.2±3.1	7.7±2.6	6.6±1.8	5.42±1.23	5.40±2.24
FGB (mg/ dL)	129±60	107±34	120±61	114±22	110.8±17.06	107.17±30.87
HOMA-IR	6.4±5.7	5.1±3.1	9.8±6.1	11.9±14.3	N/A	N/A
ASP (mm Hg)	144±16	141±17	147±12	142±19	N/A	N/A
DSP (mm Hg)	87±11	85±11	87±9	87±10	N/A	N/A

RYGB: Roux-en-Y gastric bypass; RP: restrictive procedures; BMI: Body Mass Index; TC: Total Cholesterol; HDL-c: High-Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-c: Low-Density Lipoprotein Cholesterol; TRI: Triglycerides; TT: Total Testosterone; FT: Free Testosterone; FGB: Fasting Glucose Blood; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; ASP: Systolic Blood Pressure; DSP: Diastolic Blood Pressure; N/A: Not applicable.

Fig 2. illustrates the prevalence of associated diseases in the study of Cobeta *et al.* [11]. Among patients undergoing LSG, hypertension was the most common diseases, affecting 10 patients, followed by dyslipidemia (8 cases). Diabetes and sleep apnea were observed in 6 patients each, while smoking was reported in 4 patients. Less common conditions included Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Regular Alcohol Intake (RAI), with 1 and 3 cases, respectively. These data highlight the high prevalence of chronic conditions such as hypertension and dyslipidemia prior to surgery. Among patients undergoing RYGB, hypertension was the most prevalent, affecting 18 patients, followed by dyslipidemia (14 cases). Sleep apnea and diabetes were observed in 11 and 7 patients, respectively. Smoking was reported in 5 patients, while COPD and RAI were rare, with 1 and 4 cases, respectively. These findings underscore the high prevalence of hypertension and dyslipidemia in this patient population before surgery. The other studies did not show comorbidities among evaluated patients.

Fig 2. Associated diseases of patients before undergoing bariatrics surgeries in the Cobeta *et al.* [11].



COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; RAI: Regular Alcohol Intake; LSG: Sleeve gastrectomy; GB: gastric bypass.

### Technical information

The study by Cobeta *et al.* [11] included 20 undergoing RYGB and 20 treated with LSG.

The choice of surgical technique followed institutional protocols and international guidelines, with RYGB being the preferred approach for patients with higher BMIs and more severe obesity-related conditions. In the study by Calderón *et al.* [12], 20 patients underwent RYGB, 10 were treated with LSG, and 5 received LAGB. The type of surgery was determined based on the surgeon's assessment and hospital protocols, without randomization. Patients were reevaluated after at least 6 months, with an average follow-up of 12.3 months, provided they had achieved at least a 10% initial weight loss. Rigón *et al.* [13] included 22 patients with LSG, and 12 underwent RYGB. Surgical indication followed the Brazilian Public Health Guidelines, recommending surgery for patients with a BMI  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup>, a BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (with or without comorbidities) after at least two years of failed clinical treatment, or a BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> with comorbidities and prolonged conservative treatment failure.

All three studies included control groups without MBS intervention to provide a basis for comparison. In Cobeta *et al.* [11] study, the control group consisted of patients with obesity with a BMI of  $44 \pm 5.4$ , participating in a calorie-restricted diet program combined with physical activity. In Calderón *et al.* [12] and Rigón *et al.* [13] studies, the control groups were composed of eutrophic individuals with a BMI  $< 25$ .

### **Post-surgical outcomes**

The post-surgical results presented in supplement 1 demonstrate a decrease in BMI, improvement in metabolic parameters such as fasting blood glucose and triglycerides and gain in total testosterone after 6 months of follow-up. An inverse association was observed between BMI and total testosterone, except for the study by Cobeta *et al.* [11], which did not show a significant increase in testosterone compared to baseline in the LSG group, despite a significant decrease in BMI. Mean testosterone levels ranged from 161-275ng/dL and 63-157ng/dL in the RYGB and LSG/LAGB groups, respectively. Unlike total testosterone, the variation in BMI,

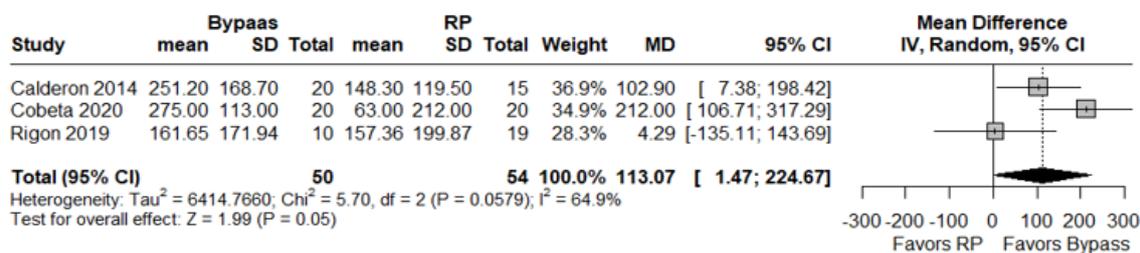
fasting glucose and triglycerides were similar in the three studies.

Studies have demonstrated that weight loss following MBS led to changes in other androgenic parameters after 6 months, including increased SHBG and free testosterone levels and decreased estradiol levels. Additionally, metabolic improvements were observed, including reductions in blood pressure, inflammatory markers (CRP and fibrinogen), insulin levels, fasting glucose, and HOMA-IR. The lipid profile also improved, with increases in High-density lipoprotein and decreases in Low-density lipoprotein and Triglycerides.

### **Meta-analysis**

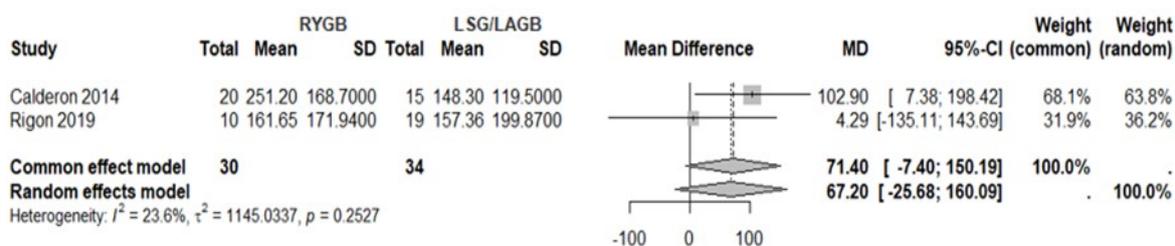
The forest plot (Fig 3) shows the mean difference in total testosterone levels between patients who underwent RYGB (experimental group) and those treated with LSG or LAGB (control group) during follow-up. In the study by Cobeta *et al.* [11], the experimental group had a mean testosterone level of 275 ng/dL, while the control group had a mean of 63 ng/dL, resulting in a mean difference (MD) of 212 ng/dL (95% CI: 106.71 to 317.29), with a weight of 34.9% in the random effects model. In Calderón *et al.* [12], the experimental group presented a mean of 251.80 ng/dL versus 143 ng/dL in the control group, with an MD of 102.9 ng/dL (95% CI: 7.38 to 198.42) and a weight of 36.9%. In the study by Rigón *et al.* [13], the mean in the experimental group was 161.65 ng/dL and 157.36 ng/dL in the control, resulting in an MD of 4.29 ng/dL (95% CI: -135.11 to 143.69), with a weight of 28.3%. The combined analysis of the studies, using the random effects model, revealed an overall mean difference of 113.07 ng/dL (95% CI: 1.47 to 224.67), suggesting that RYGB may be associated with a significant increase in testosterone levels compared to LSG or LAGB, although with high heterogeneity among studies ( $I^2 = 65\%$ ). These results indicate that, despite variability, RYGB may provide a superior benefit in increasing testosterone levels.

Fig 3. Forest plot showing the mean difference in total testosterone levels during the follow-up compared to baseline levels.



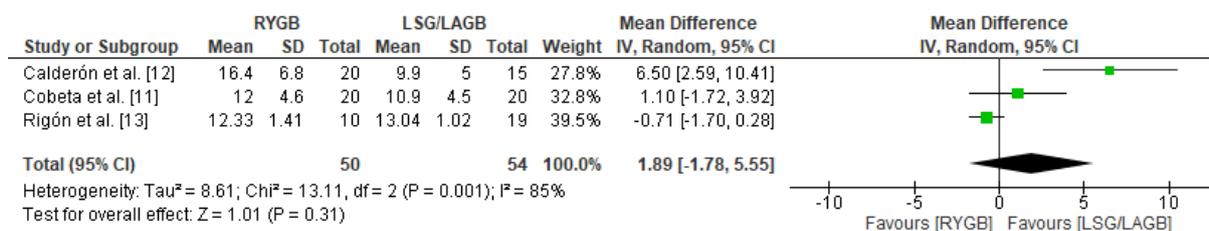
*Leave-One-Out* sensitivity analysis assesses the impact of each study on the overall result of the meta-analysis. By omitting Cobeta *et al.* [11], the study with the greatest difference in relation to testosterone gain after surgery, a decrease in the heterogeneity coefficient ( $I^2 = 23.6\%$ ) and loss of significance in the increase in testosterone after 6 months of surgery between the two techniques can be seen (Fig 4).

Fig 4. Graph forest plot with the exclusion of the Cobeta *et al.* [11] study.



A third forest plot (Fig 5) compares the mean differences of BMI between the surgical procedures RYGB and LSG/LAGB. The mean differences range from 6.50 [2.59, 10.41] for Calderón *et al.*, 1.10 [-1.72, 3.92] for Cobeta *et al.*, and -0.71 [-1.70, 0.28] for Rigón *et al.* The combined analysis of the studies, using the random effects model, revealed a combined mean difference of 1.89 [-1.78, 5.55], showing no statistical significance ( $Z = 1.01$ ;  $P = 0.31$ ) and a high heterogeneity ( $I^2 = 85\%$ ,  $P = 0.001$ ).

Fig 5. Forest plot showing the mean difference in BMI during the follow-up compared to baseline levels.



Meta-regression analysis (Supplement 2), evaluated the relationship between patient age and testosterone gain after metabolic bariatric surgery. The included studies compared RYGB and Restrictive procedures (RP), LSG or LAGB. The x-axis represents the mean age of the participants, while the y-axis indicates testosterone gain in ng / dL. The dashed regression line suggests a weak and nonsignificant association between age and testosterone gain (QM (df = 1) = 0.0168, p = 0.8968, QM (df = 1) = 0.0168, p = 0.8968, QM (df = 1) = 0.0168, p = 0.8968). The high p-value indicates that age does not significantly influence the variations in testosterone gain between studies.

Another meta-regression analysis (Supplement 3), evaluated the relationship between BMI and testosterone gain after MBS. The x-axis represents the mean BMI (kg/m<sup>2</sup>) of patients, while the y-axis shows the increase in testosterone levels (ng / dL). The dashed regression line suggests a weak association, with a non-significant effect of BMI on testosterone gain (QM (df = 1) = 0.2164, p = 0.6418 QM (df = 1) = 0.2164, p = 0.6418 QM (df = 1) = 0.2164, p = 0.6418). The high p-value indicates that BMI does not significantly interfere with the variability of testosterone gain between studies.

### Bias and heterogeneity analysis

The bias assessment using the ROBINS-I tool showed a moderate risk in the three articles in the review. The determination of this risk as moderate was due to confounding factors related to the exposure of individuals. The non-inclusion of variables such as diet and physical

activity in the three studies may have generated biased results in weight loss and testosterone levels. Although it is not clear that these factors generated significant differences in the outcome, the results should be interpreted with caution and indicate the need for new studies applying these criteria (Supplement 4).

The funnel plot shows an asymmetric distribution of studies, suggesting potential publication bias. The observed imbalance indicates that smaller studies with non-significant results may be underreported, potentially affecting the robustness of the meta-analysis findings (Supplement 5).

Baujat plot identifies Cobeta 2020 as the study with the largest contribution to heterogeneity and influence on the overall results. In contrast, Calderon 2014 shows minimal impact, suggesting that it does not substantially alter the results of the meta-analysis (Supplement 6).

## **Discussion**

This literature review examined studies that compared the effects of Roux-en-Y gastric *bypass* (RYGB) versus restrictive procedures such as laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) in improving male gonadal function through quantitative analysis of testosterone levels. Our meta-analysis showed a benefit of the RYGB technique compared to restrictive techniques, with greater gain in total testosterone.

A difference in improvement in testosterone levels was observed in Cobeta *et al.* [11] with RYGB showing a greater increase in hormone levels after 6 months compared to restrictive procedures. However, studies by Rigón *et al.* [13] and Calderón *et al.* [12] showed a similar increase between the two techniques. The combined analysis of the studies, using the random effects model, showed a significant difference, favoring the RYGB technique, but with a high coefficient of heterogeneity, raising questions about this result.

The high heterogeneity is mainly due to the Cobeta *et al.* [11] study, as represented in the Baujat graph. According to the analysis of the data from this study, we noticed a discrepant result of the lower testosterone gain in the restrictive surgery group, compared to the studies by Rigón *et al.* [13] and Calderon *et al.* [12]. On the other hand, the weight loss of the individuals in this group was significant in relation to the initial weight, with a 57% reduction in excess weight, and similar to the other studies as represented in the third Forrest plot graph. Thus, we noticed that there was no proportion of these variables, testosterone gain and weight loss, contradicting the other studies in the meta-analysis and favoring the heterogeneity of the results.

*Leave-and-out* sensitivity analysis graph, when we subtract the Cobeta *et al.* [11] study, we have a result with low heterogeneity, I coefficient = 23.2% and a similar testosterone gain in both techniques in the first 6 months. This result is corroborated by the study by Yang, which demonstrates similar weight loss in the first year between the restrictive and RYGB techniques. Therefore, the result of our meta-analysis should be interpreted with reservations.

Metabolic bariatric surgery is a strategy that allows effective and sustainable weight loss of up to 84% of excess weight (between baseline and ideal weight), according to Yang *et al.* [14]. The studies align in indicating that the increase in testosterone levels is directly related to the extent of weight loss, reinforcing the importance of interventions for the management of obesity and resolution of hypogonadism, by Escobar- Morreale *et al.* [15].

Corona *et al.* [8] demonstrated that the increase in androgen levels is more pronounced in patients who achieve higher weight loss rates. This beneficial effect is more evident in younger, non-diabetic individuals with higher BMI, possibly due to the magnitude of the weight reduction achieved. However, in our study, meta-regression analyses correlating BMI and age variables with increased testosterone, independently, suggested a weak association, with little interference in the outcome.

Aging is known to be a factor that decreases testosterone; however, there is evidence

of an increase in frequency at younger ages, probably due to metabolic disorders, poor lifestyle habits, and exposure to environmental pollutants [17]. Grossmann and Matsumoto *et al.* [9] in 2017, named this phenomenon as functional hypogonadism. The mean ages found in our study were  $51 \pm 9$  and  $38 \pm 9$  in the RYGB group, and  $46 \pm 9$  and  $41 \pm 10$  in the RP group, according to the authors Cobeta *et al.* [11] and Calderon *et al.* [12], respectively.

The systematic review by Grossmann and Matsumoto *et al.* [9] highlighted the significant benefits of weight loss associated with lifestyle changes, with significant improvement in symptoms associated with hypogonadism regardless of testosterone gain. These same authors associated the resolution of hypogonadism with clinical improvement. However, according to Rigón *et al.* [13] and Calderon *et al.* [12], the resolution of hypogonadism was related to quantitative testosterone analysis after surgery. According to Rigón *et al.* [13], 48% achieved eugonadal levels (testosterone > 264ng/dl) in 48%, however in Calderon 's *et al.* [12] study it was 97% (testosterone > 300ng/dl). Therefore, this data on resolution of hypogonadism must be evaluated carefully because clinical criteria were not evaluated. This hinders the use of this data for interpretation and use in clinical practice.

According to the author Grossmann and Matsumoto *et al.* [9], weight loss through lifestyle changes and metabolic bariatric surgery has a significant impact on improving symptoms of hypogonadism. For this reason, the difference of 113 ng/dl found in the meta-analysis in favor of the RYGB technique is likely to be of no clinical relevance. Future studies correlating testosterone levels with symptom resolution should confirm this theory with statistical analysis.

In Arolfo 's *et al.* [16] prospective study, obesity has a significant impact on the worsening of sexual function in male patients and the effect of CB-induced weight loss was emphasized. Weight loss significantly improved biochemical, functional, and psychological aspects, improving the sexual sphere and quality of life scores. The authors reported the results

of two patients from a sample of 44 who did not show sexual improvement and maintained low testosterone levels. Therefore, metabolic bariatric surgery does not guarantee restoration of normal testosterone levels or resolution of hypogonadism symptoms.

Surgery bariatric has an important role in resolving metabolic conditions such as type 2 diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia in the short and long term, regardless of surgery, RYGB or LSG technique [18]. In our review, an improvement in associated diseases was also found.

The mechanism that links weight loss and testosterone gain is probably due to the reduction of body adipose tissue. According to the author Liu *et al.* [19], the multivariate analysis of a cohort suggested that the reduction of abdominal fat was the only one with statistical significance in relation to the increase in testosterone. Other covariates were analyzed, such as fasting blood glucose, insulin, and BMI. According to Grossmann *et al.* [20], adipose tissue expresses the aromatase enzyme, which has the function of converting testosterone into estradiol (E2). E2 causes negative feedback in the hypothalamus, decreasing GnRH pulsatility and inhibiting testicular stimulation to produce testosterone. This theory has been questioned by this same author since high levels of estradiol are not always found in the obese population.

Reducing body fat also reduces the circulation of inflammatory cytokines, such as TNF  $\alpha$  and IL-6, which also have an inhibitory effect on the release of GnRH, with consequences on androgenic hormone levels. Another benefit of weight loss and fat loss is the improvement in insulin and leptin sensitivity. This has an important impact with greater stimulation of GnRH pulsatility. All these factors of weight loss and reduction of adipose tissue increase testosterone [20].

RYGB results in weight loss due to food restriction and decreased absorption, significantly reducing caloric consumption. LSG has only one restrictive mechanism, reducing

food intake by reducing the gastric chamber, as does LBGA. The removal of part of the stomach and diversion of intestinal transit also results in a decrease in ghrelin (hunger hormone), increasing satiety [21]. According to Yang *et al.* [14], RYGB, compared to LSG, results in greater weight loss in the long term, around 3 to 5 years. This may indicate that the RYGB technique has a greater increase in testosterone in the long term, which reinforces the need for new studies with these periods.

Calderon's *et al.* [12] study, we have the inclusion of LBGA in the group of restrictive procedures, representing only one third of the sample. Simonson's *et al.* [22] randomized clinical trial demonstrated that individuals undergoing LBGA had a 41% loss of excess weight, significantly higher than the lifestyle change group with only 25%, but lower than bariatric surgeries, which reached around 60% with LGV and 70% with RYGB, demonstrated in Yang's *et al.* [14] meta-analysis. For this reason, the gain in testosterone with the LBGA technique must be interpreted with caution, requiring new studies with larger samples.

The authors of the meta-analysis did not include in the methodology whether the individuals were enrolled in nutritional and physical activity programs. It is believed that the predominant factor in weight loss was the lower food intake, in addition to the decreased absorption of nutrients, induced by bariatric surgeries. According to Rotunda *et al.* [23], weight loss with physical and nutritional activity programs, over a period of 6 months, does not result in significant weight loss, around -2.40 kg (95% CI, -4.44 to -0.37). In addition, the Mohseni-Takaloo *et al.* [24] meta-analysis demonstrates that physical activity does not have a significant impact on testosterone gain. These issues contribute to the limitation of the study, and if included, could increase the statistical power in future research.

Hypogonadism can have a significant impact on quality of life. The individual may experience symptoms in the physical, mental, and sexual areas. According to Grossman and Matsumoto *et al.* [9], the treatment of this disorder depends on several factors. When it is related

to obesity, the first strategy is to lose weight and reevaluate after 6 to 12 months. In our study, 6 months after surgery, we had an average BMI of 34.50 and an improvement in testosterone levels directly related to the decrease in BMI.

In the 2017 clinical trial, Schauer *et al.* [25] reported the superiority of CB over drug treatment for obesity. However, new drugs are currently more effective in weight loss [26]. Therefore, new studies are needed to analyze this new scenario.

Testosterone replacement therapy in hypogonadal patients has demonstrated benefits in the treatment of metabolic disorders and obesity. Testosterone is not the first line of treatment for obesity; however, testosterone replacement may improve vigor, energy, and motivation to adhere to weight loss protocols and lifestyle changes [27].

There is a lack of studies in the literature and recommendations in guidelines regarding the management of hypogonadal men secondary to obesity. Although our meta-analysis showed greater testosterone gain with RYGB, restrictive LSG or LAGB surgeries also showed promising results. The International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) does not determine the criteria for choosing the technique in the latest 2022 guidelines [28].

This meta-analysis has a quantitative character of testosterone gain. There is no consensus on the lower limit of this hormone among current urological societies [29]. For this reason, the diagnosis of hypogonadism encompasses serum levels plus the clinical aspect. The difference of 113ng/dl, demonstrated in favor of the YRBG technique, does not allow for the analysis of the benefit of symptom improvement.

A limitation of this meta-analysis is the inclusion of only three non-randomized studies, which may bias the analysis and limit the applicability of the results to a broader population. Furthermore, the considerable heterogeneity observed between the studies is noteworthy, as it reflects methodological and population differences that may influence the

findings. Other limiting factors are the short time interval of six months and a small sample size of 104 individuals. These issues highlight the need for future studies, ideally randomized, that provide more comprehensive information on clinical characteristics and relevant outcomes.

### **Conclusion**

The results of this review indicate that although Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) appears to be associated with a greater increase in testosterone levels compared with LAGB and LSG, these results should be interpreted with caution due to study limitations and data variability. Future studies with larger sample sizes, longer cohorts, and standardized protocols are essential to confirm these findings and explore other factors that may affect hormonal changes after surgery.

### **Financing**

This study was not funded.

### **Conflict of interest**

The authors declare that they have no conflict of interest.

### **Ethical Approval**

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

### **Data Availability Statements**

All collected data are available in the results of this review.

## References

1. Pozzi E, Able CA, Kohn TP, Salonia A, Ramasamy R. Testosterone levels increase following bariatric surgery – validation of preceding literature in a large-scale population analysis. *Andrology*. 2024;andr.13689.
2. Małczak P, Wysocki M, Pisarska-Adamczyk M, Strojek J, Rodak H, Lastovetskyi I, et al. Influence of Bariatric Surgery on Erectile Dysfunction—a Systematic Review and Meta-Analysis. *OBES SURG*. 2023;33:1652–8.
3. Sedaghat Z, Khodakarim S, Nejadghaderi SA, Sabour S. Association between metabolic syndrome and myocardial infarction among patients with excess body weight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24:444.
4. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2011;96:2341–53.
5. Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *International Journal of Obesity*. 2000;24:S56–8.
6. Khaw K-T, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, Luben R, et al. Endogenous Testosterone and Mortality Due to All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer in Men: European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation*. 2007;116:2694–701.
7. Naifar M, Rekik N, Messedi M, Chaabouni K, Lahiani A, Turki M, et al. Male hypogonadism and metabolic syndrome. *Andrologia*. 2015;47:579–86.
8. Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Testosterone therapy in diabetes and pre-diabetes. *Andrology*. 2023;11:204–14.
9. Grossmann M, Matsumoto AM. A perspective on middle-aged and older men with functional hypogonadism: focus on holistic management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102:1067–75.

10. Casimiro I, Sam S, Brady MJ. Endocrine implications of bariatric surgery: a review on the intersection between incretins, bone, and sex hormones. *Physiol Rep*. 2019;7:e14111.
11. Cobeta P, Osorio A, Cuadrado-Ayuso M, García-Moreno F, Pestaña D, Galindo J, et al. Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass Decrease the Carotid Intima-Media Thickness in Obese Men: Association with Weight Loss, Cardiovascular Risk Factors, and Circulating Testosterone. *OBES SURG*. 2020;30:851–9.
12. Calderón B, Galdón A, Calañas A, Peromingo R, Galindo J, García-Moreno F, et al. Effects of Bariatric Surgery on Male Obesity-Associated Secondary Hypogonadism: Comparison of Laparoscopic Gastric Bypass with Restrictive Procedures. *OBES SURG*. 2014;24:1686–92.
13. Rigon FA, Ronsoni MF, Hohl A, Van De Sande-Lee S. Effects of Bariatric Surgery in Male Obesity-Associated Hypogonadism. *OBES SURG*. 2019;29:2115–25.
14. Yang P, Chen B, Xiang S, Lin X-F, Luo F, Li W. Long-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2019;15:546–55.
15. Escobar-morreale H, Santacruz E, Luque-Ramirez M. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. V. 1;23(4). n. 390-408. 2017.
16. Arolfo S, Scozzari G, Di Benedetto G, Vergine V, Morino M. Surgically induced weight loss effects on sexual quality of life of obese men: a prospective evaluation. *Surg Endosc*. 2020;34:5558–65.
17. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity. *Obesity Reviews*. 2015;16:581–606.

18. Hu Z, Sun J, Li R, Wang Z, Ding H, Zhu T, et al. A Comprehensive Comparison of LRYGB and LSG in Obese Patients Including the Effects on QoL, Comorbidities, Weight Loss, and Complications: a Systematic Review and Meta-Analysis. *OBES SURG.* 2020;30:819–27.
19. Liu F, Tu Y, Zhang P, Bao Y, Han J, Jia W. Decreased visceral fat area correlates with improved total testosterone levels after Roux-en-Y gastric bypass in obese Chinese males with type 2 diabetes: a 12-month follow-up. *Surgery for Obesity and Related Diseases.* 2017.
20. Grossmann M, Tang Fui M, Dupuis P. Lowered testosterone in male obesity: mechanisms, morbidity and management. *Asian J Androl.* V. 16(2). n. 223-31. 2014.
21. Mancini M. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. 4 ed. São Paulo: ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016.
22. Simonson D, Vernon A, Foster K, Halperin F, Patti M, Goldfine A. Adjustable gastric band surgery or medical management in patients with type 2 diabetes and obesity: three-year results of a randomized trial. *Surg Obes Relat Dis.* V. 15(12):2052-2059, 2019.
23. Rotunda W, Rains C, Jacobs S, Ng V, Lee R, Rutledge S, Jackson M, Myers K. Weight loss in short-term interventions for physical activity and nutrition among adults with overweight or obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev Chronic Dis.* V 4. n. 21:E. 2024.
24. Mohseni-takalloo S, Beigezaei S, Yasdanpanah Z, Rajaie S, Soltani S, Zorahbi T, Kaviani M, Forbes S, Baker J, Abargouei A. Does exercise beneficially affect sex hormones when added to hypo-caloric diets in adults with overweight or obesity? A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur J Endocrinol.* V. 6. n. 186(2):285-295. 2022.
25. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376:641–51.
26. Venniyoor A. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* V. 13;387(15). n. 1433-1434, 2022.

27. Traish AM. Benefits and health implications of testosterone therapy in men with testosterone deficiency. *Sexual medicine reviews*. 2018;6:86–105.
28. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *OBES SURG*. 2023;33:3–14.
29. Mulhall, JP, Salter, CA. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. **BJU Int**. V. 124, n. 722–729, 2019.

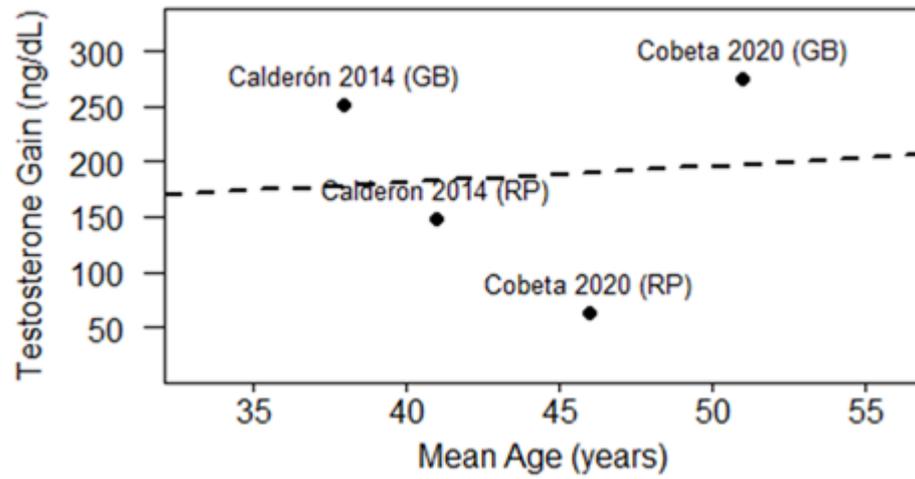
## Supplements

Supplement 1. Baseline and after 6 months characteristics of patients in the studies.

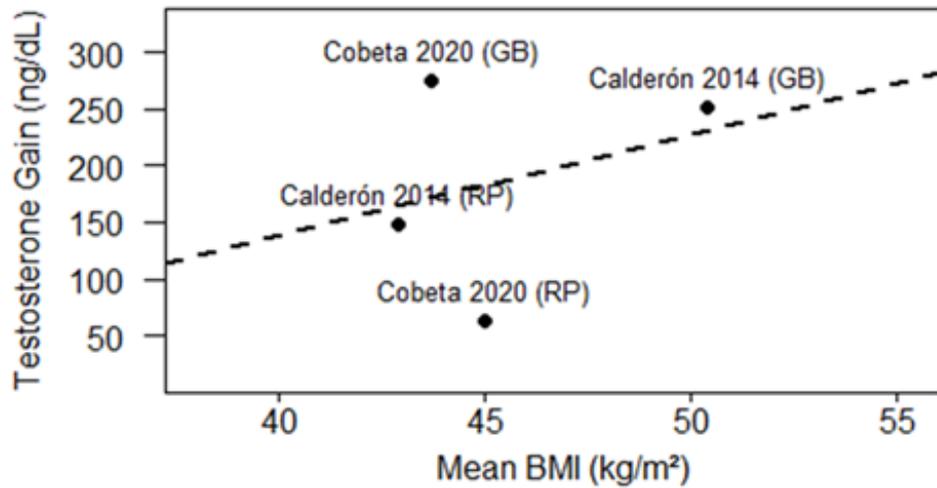
Variables	Cobeta et al. [11]				Calderón et al. [12]				Rigón et al. [13]			
	RYGB		LSG/LAGB		RYGB		LSG/LAGB		RYGB		LSG/LAGB	
	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months
	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp	Md±Dp
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	44±7	32±3	45±7	34±2	50±9	34±2	43±3	33±8	47±6	35±5	52±7	39±6
Glucose (mg/dL)	129±60	100±11	107±34	97±8	120±61	89±3	114±22	93±1	111±17	95±12	107±31	94±13
Triglycerides (TG) (mg/dL)	270±48	92±2	154±100	104±3	157±93	157±93	132±44		176±105	89±25	133±55	95±34
ΔBMI (kg/m <sup>2</sup> )		-12±-5		-11±-5		-16±-7		-10±-5		-12±-4		-13±-5
ΔTestosterone (ng/dL)		275±113		63±212		251±169		148±120		162±149		157±124

RYGB: Roux-en-Y gastric bypass; LSG: Laparoscopic Sleeve Gastrectomy; LAGB: Laparoscopic adjustable gastric banding; BMI: Body Mass Index.

Supplement 2. Meta-regression analysis of patient age (years) and testosterone gain after bariatric surgery.



Supplement 3. Meta-regression analysis of patient IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and testosterone gain after bariatric surgery.

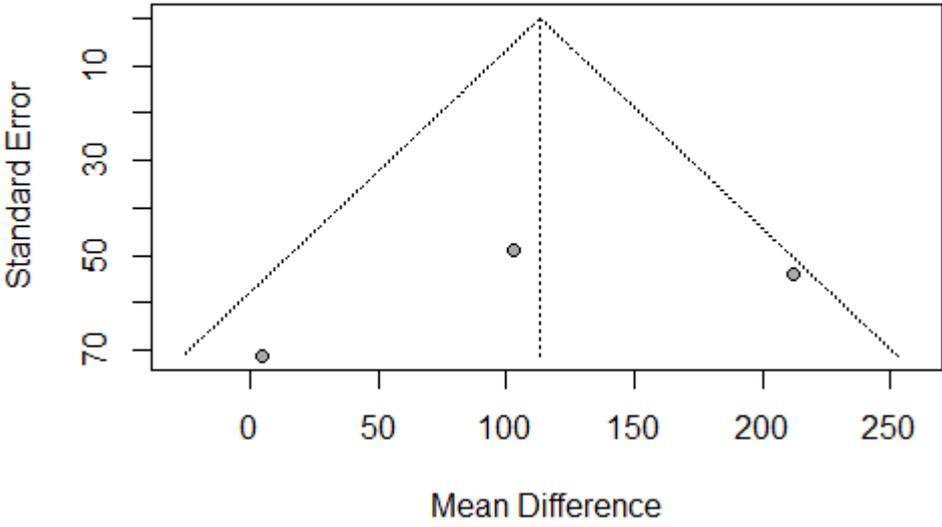


## Supplement 4. Analysis of risk of bias with the ROBINS-I tool.

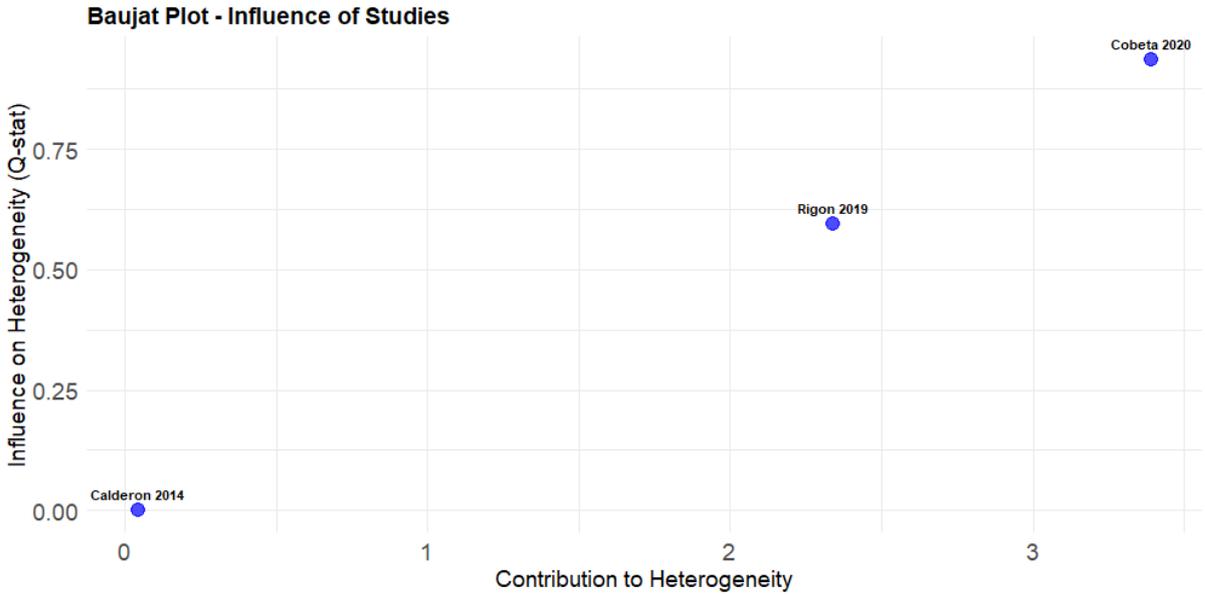
Study	Confounding factors	Classification of Interventions	Participant selection	Deviations from intended interventions	Lack of data	Measuring results	Selection of reported result	General risk
Cobeta et al. (2020)	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Calderon et al. (2014)	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate
Rigon et al. (2019)	Moderate	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Moderate

Source: Sterne et al., 2016.

Supplement 5. Funnel plot chart.



Supplement 6. Heterogeneity test with Baujat plot.



## PARECER DO PERIODICO

### OBESITY SURGERY

#### ABOUT OBSU

Obesity Surgery is published by Springer Nature and is the official journal of the International Federation for the Surgery of Obesity and metabolic disorders (IFSO). Requirements are in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals," [www.icmje.org](http://www.icmje.org) .

All manuscripts submitted to OBSU are blind-reviewed and decisioned through Snapp <https://link.springer.com/journal/11695>. Editorials and Correspondences do not need to be blinded. Articles accepted for publication are done so with the understanding that they or their substantive contents have not been and will not be submitted to any other publication.

*Obesity Surgery* is a specialty journal, and the readership is well versed in the world statistics about the prevalence of obesity and metabolic/bariatric surgery, as well as other broad interdisciplinary topics. The Editorial Board, therefore, asks that submissions for publication adhere to what is new to be told. Focus the Introduction and Discussion of an article on the specific knowledge gap. Aim current studies toward sharpening reader attention to any new information provided. Brevity will also favor acceptance of a submission.

#### CURRENT STATUS

##### **We've sent your submission to production**

Our production department will be in touch with your proofs within 2 weeks of receiving your submission. They will email [rodrigo.urologia@hotmail.com](mailto:rodrigo.urologia@hotmail.com) with all further updates.

**This study is in the final stage for publication.**