

Disfunção do eixo gonadotrófico em homens com infecção pelo HIV/Aids

Gonadotrophic axis dysfunction in men with HIV-infection/Aids

Clarisse Mourão Melo Ponte¹, Maria Helane Costa Gurgel²,
Renan Magalhães Montenegro Jr.³

RESUMO

A disfunção do eixo gonadotrófico é frequentemente observada em pacientes infectados pelo HIV. A patogênese é multifatorial e está relacionada à duração da infecção pelo HIV, aos efeitos citopáticos diretos do vírus, ao uso de drogas gonadotóxicas, às infecções oportunistas, às neoplasias, à desnutrição, entre outros fatores. Em homens, a redução dos níveis de testosterona está associada à perda de massa e de força muscular, à redução da densidade mineral óssea, à lipodistrofia, à depressão, à astenia, à fadiga e à disfunção sexual. Em pacientes infectados pelo HIV com hipogonadismo, inúmeros estudos têm comprovado os efeitos benéficos da reposição de testosterona sobre o perfil metabólico e a distribuição da gordura corporal, com aumento da massa corporal magra, além de promover melhora da qualidade de vida, reduzir a perda de massa óssea e reduzir os índices de depressão. Assim, esta revisão teve como objetivo trazer uma breve atualização sobre o presente tema, abordando dados epidemiológicos, mecanismos fisiopatológicos e estratégias terapêuticas para as principais anormalidades do eixo gonadotrófico masculino associadas à infecção pelo HIV e ao seu tratamento. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(8):983-8

Descritores

HIV; Aids; hipogonadismo; gônadas; testosterona

ABSTRACT

Gonadotrophic axis dysfunction is commonly observed in HIV-infected patients. The pathogenesis is multifactorial and related to duration of HIV infection, direct cytopathic effects of viruses, use of drugs, opportunistic infections, malignancies, and malnutrition, among other factors. In men, reduced levels of testosterone is associated with loss of muscle mass and strength, decreased bone mineral density, lipodystrophy, depression, asthenia, fatigue and sexual dysfunction. In HIV-infected patients with hypogonadism, numerous studies have shown the beneficial effects of testosterone replacement on the metabolic profile and distribution of body fat, with increased body mass weight, and promote better quality of life, reduce the bone mass loss and the rates of depression. Thus, this review aimed to present a brief update of epidemiologic data, pathophysiology aspects and treatment strategies for the major abnormalities of male gonadotrophic axis associated with HIV infection and its treatment. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(8):983-8

Keywords

HIV; Aids; hypogonadism; gonads; testosterone

INTRODUÇÃO

Estima-se que aproximadamente 40 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em todo o mundo. No Brasil, dados do último relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que cerca de 730 mil pessoas vivem com HIV, acarretando um importante impacto

sobre o sistema de Saúde e a qualidade de vida dessas pessoas (1). Até meados da década de 1990, a curva de mortalidade acompanhava a de incidência da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), atingindo a taxa de 9,7 óbitos por 100 mil habitantes (2). No entanto, após o surgimento da terapia antirretroviral (TARV) e da introdução da política de acesso universal ao tratamento em diversos países, observou-se importante au-

¹ Ambulatório de Distúrbios Endócrino-Metabólicos em HIV/Aids, Hospital São José de Doenças Infecciosas, Secretaria de Saúde do Estado do Ceará; e Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, UFC, Fortaleza, CE, Brasil

² Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Universitário Walter Cantídio, e Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, UFC, Fortaleza, CE, Brasil

³ Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Universitário Walter Cantídio, e Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, UFC, Fortaleza, CE, Brasil

Correspondência para:

Renan Magalhães Montenegro Jr.
Faculdade de Medicina, UFC
Rua Professor Costa Mendes,
1.608, 5º andar
60416-200 – Fortaleza, CE, Brasil
renanjr@ufc.br

Recebido em 7/Jul/2009

Aceito em 10/Nov/2009

mento da sobrevivência, configurando-se um novo perfil da doença na população que tem acesso ao tratamento.

A história natural da infecção pelo HIV apresenta amplo espectro de manifestações clínicas, iniciando por uma fase aguda, passando por um período de latência e evoluindo até uma fase avançada da doença, na qual se apresentam as condições definidoras de Aids. Neste contexto, os distúrbios endócrinos são relativamente comuns e podem se apresentar sob as mais diversas formas, conforme o estadiamento da infecção e da utilização ou não da TARV (3).

Assim, esta revisão teve como objetivo trazer uma breve atualização sobre esse tema, abordando dados epidemiológicos, mecanismos fisiopatológicos e estratégias terapêuticas para as principais anormalidades do eixo gonadotrófico masculino associadas à infecção pelo HIV e ao seu tratamento.

DISFUNÇÃO GONADAL NA INFECÇÃO PELO HIV/AIDS

A disfunção do eixo gonadotrófico é frequentemente observada em pacientes infectados pelo HIV. A patogênese é multifatorial e está relacionada à duração da infecção pelo HIV, aos efeitos citopáticos diretos do vírus, ao uso de drogas gonadotóxicas, às infecções oportunistas (IO), às neoplasias, à desnutrição, entre outros fatores (3-5).

Estudos de autópsia têm demonstrado inúmeras alterações histopatológicas nos testículos, como redução da espermatogênese, perda de células de Leydig, espessamento e atrofia da membrana basal dos túbulos seminíferos, fibrose peritubular, infiltrado intersticial e infecção direta pelo HIV em 30% ou mais das células testiculares (6-9). A expressão de proteínas do HIV tem sido demonstrada em linfócitos dos túbulos seminíferos e do interstício testicular. Além disso, estudos utilizando a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) têm demonstrado a presença do DNA viral nas espermatogônias (8). Outros autores descreveram envolvimento dos testículos por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), *Toxoplasma gondii* e citomegalovírus (CMV) em 39% dos pacientes com doença avançada (10). Entre pacientes com tuberculose miliar, até 25% podem ter acometimento gonadal (6).

Nas fases iniciais da infecção pelo HIV, são observados níveis de testosterona total e livre normais ou aumentados, com resposta exagerada do hormônio luteinizante (LH) em resposta ao hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), sugerindo um distúrbio cen-

tral (11,12). No entanto, com a evolução da doença, observa-se redução dos níveis de testosterona livre e biodisponível, que pode ser causada por hipogonadismo primário ou secundário (13). Os níveis de testosterona total podem estar normais mesmo na presença de hipogonadismo, devido ao aumento da concentração da globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG) (3). Por isso, a determinação da testosterona livre ou biodisponível tem sido recomendada para o diagnóstico de hipogonadismo nestes pacientes.

Em homens, a redução dos níveis de testosterona está associada à perda de massa e força muscular, redução da densidade mineral óssea, lipodistrofia, depressão, astenia, fadiga e disfunção sexual (14-17). Um significativo número de pacientes com síndrome consumptiva apresenta algum grau de deficiência androgênica, o que contribui ainda mais para a perda de massa magra (14).

Estudos iniciais demonstraram hipogonadismo laboratorial em aproximadamente 50% dos homens com Aids, estando associado à severidade da doença. A maioria desses pacientes apresentava níveis normais ou reduzidos de gonadotrofinas, sugerindo uma disfunção central (18). No entanto, hipogonadismo também tem sido relatado em pacientes com controle da replicação viral e dos níveis de células CD4 (19). Estudos recentes apontaram prevalência de hipogonadismo de cerca de 20% mesmo após a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) (20). Crum e cols. (21) demonstraram que o hipogonadismo e a disfunção erétil (DE) são mais comuns nestes pacientes do que em homens soronegativos pareados por idade.

Klein e cols. (22) demonstraram que entre 502 homens infectados pelo HIV, com idade entre 49 e 81 anos, não usuários de andrógenos, 54% tinham níveis de testosterona total < 300 ng/dL. A redução dos níveis de andrógenos foi associada ao uso de drogas injetáveis, à infecção pelo vírus da hepatite C, ao índice de massa corpórea (IMC) aumentado e ao uso de medicações psicotrópicas ($p < 0,05$). Carga viral > 10.000 cópias foi associada a níveis de testosterona < 200 ng/dL. Além disso, a redução dos níveis de andrógenos foi associada a diminuição da libido, sintomas depressivos, perda da concentração e memória, dificuldade para conciliar o sono, baixa massa óssea e menor percepção subjetiva de saúde ($p < 0,05$).

Uma recente série demonstrou prevalência de hipogonadismo de 17% (definido por níveis de testosterona total de 300 ng/dL) e de DE de 61,4% em 300 homens

infectados pelo HIV com faixa etária de 19 a 72 anos (média de 39 anos), dos quais 60% utilizavam TARV, com tempo médio de doença de nove anos e média de contagem de CD4 de 522 células/mm³. O aumento de idade e a depressão foram associados à DE. A contagem de células CD4 foi um fator protetor. O aumento da idade e do IMC foi associado positivamente à presença de hipogonadismo. Neste estudo, todos os pacientes apresentaram hipogonadismo hipogonadotrófico. Não houve correlação entre hipogonadismo e DE, assim como entre DE e hipogonadismo com a utilização da TARV (23).

Hipogonadismo primário (HP) é menos frequente, sendo observado em cerca de 25% dos casos. Pode ser causado por ação direta do HIV, por patógenos oportunistas e neoplasias, como sarcoma de Kaposi e linfoma (6). Outros fatores associados ao HP são o uso de drogas, como cetoconazol, álcool e maconha, além da liberação aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1), que causam redução da síntese de testosterona, pelo bloqueio da esteroidogênese (24-26). O cetoconazol inibe a produção de esteroides gonadais, levando à redução dos níveis de testosterona, oligospermia, azoospermia e ginecomastia (3).

O hipogonadismo secundário é mais prevalente, sendo caracterizado por baixos níveis de testosterona livre e/ou biodisponível e concentrações de gonadotrofinas normais ou reduzidas e associado à presença de doenças sistêmicas oportunistas, caquexia, ação de citocinas, como TNF- α , uso de drogas, como o acetato de megestrol, glicocorticoides, opioides e drogas de abuso (3-5,27). Todos esses fatores estão associados à disfunção hipotalâmica-hipofisária, com conseqüente redução da liberação de LH e hormônio folículo-estimulante (FSH). Mesmo após a introdução da TARV, tem sido observada persistência dessa disfunção central (28). Destruição hipofisária ou hipotalâmica por IO, como CMV e toxoplasmose, é rara (3). Andropausa “precoce” por disfunção hipotalâmica-hipofisária também tem sido relatada (19).

GINECOMASTIA E HIPERPROLACTINEMIA

Ginecomastia pode estar associada a baixos níveis de testosterona e/ou ao aumento dos níveis de estrógenos, doenças hepáticas, abuso de álcool ou de outras drogas de abuso, como a maconha. Medicamentos como cetoconazol, cimetidina e hormônios esteroides também

estão implicados (5). Recentemente, têm sido relatados casos de ginecomastia em homens em uso de inibidores de protease (IPs) (29-31). Os mecanismos não estão elucidados, mas estudos *in vitro* demonstram aumento da metabolização da testosterona livre em hepatócitos. Esses efeitos não foram observados *in vivo* (32). A suspensão do IP não resulta em melhora da ginecomastia (33). Além disso, pode ser observada ginecomastia no cenário da síndrome de redistribuição da gordura corporal, no qual pode ser encontrado acúmulo de gordura na mama (34). Ginecomastia secundária a tumores, principalmente linfomas, também tem sido descrita (35).

Hiperprolactinemia tem sido reportada em 21% dos pacientes do sexo masculino infectados pelo HIV com doença estável e está associada ao uso de opioides e ao aumento da contagem de células CD4, mas não à alteração da gordura corporal e à ginecomastia (36). Além disso, a hiperprolactinemia pode estar associada ao surgimento de hipogonadismo central (37). Evidências sugerem aumento da bioatividade da prolactina em pacientes infectados pelo HIV por redução do tônus dopaminérgico nesses pacientes (38). Hiperprolactinemia associada à galactorreia tem ainda sido relatada em usuários de inibidores de protease. Os mecanismos são incertos, mas supõe-se que possam ser decorrentes da estimulação direta da secreção de prolactina ou dos efeitos dessas drogas sobre o citocromo P450, que potencializam a ação antagonista dopaminérgica de outros fármacos (39). Macroprolactinemia tem sido observada em alguns pacientes com infecção pelo HIV e deve ser avaliada (40).

LIPODISTROFIA ASSOCIADA AO HIV E HIPOGONADISMO

Outro aspecto de relevância se refere à associação entre a lipodistrofia associada ao HIV (LAHIV) e à deficiência androgênica, tendo em vista que a testosterona é um dos principais determinantes da distribuição regional de gordura e da composição corporal (41,42). Estudos demonstram que a redução dos níveis de testosterona pode cursar com aumento da sensibilidade tissular aos glicocorticoides, diminuição da atividade do receptor de proliferação ativada do peroxissomogama (PPAR-gama), redução de adipocitocinas, entre outros mecanismos não completamente esclarecidos, que, em conjunto, favorecem o acúmulo de gordura visceral (43-45). Além disso, estudos têm demonstrado correlação inversa entre os níveis de insulina basal, Ho-

meostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) e acúmulo de tecido adiposo visceral com a concentração de testosterona plasmática (46-49).

REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA

Em pacientes infectados pelo HIV com hipogonadismo, inúmeros estudos têm comprovado os efeitos benéficos da reposição de testosterona sobre o perfil metabólico e a distribuição da gordura corporal, com aumento da massa corporal magra, além de promover melhora da qualidade de vida, reduzir a perda de massa óssea e reduzir os índices de depressão (50-53). Em pacientes hipogonádicos com síndrome consumptiva, o uso de testosterona intramuscular (IM) tem demonstrado efeitos benéficos sobre a massa muscular (ganho de 2 kg em seis meses) e melhora da qualidade de vida (54). Bhasin e cols. (51) e Bhasin, Storer e Asbel-Sethi (52) demonstraram melhora da força muscular após 16 semanas de uso de testosterona IM 100 mg/sem, e aumento da massa corporal magra após 12 semanas de uso de adesivo transdérmico, com 5 mg/dia de testosterona. Dobs e cols. (55) não evidenciaram esses efeitos após 12 semanas também de uso de adesivos transdérmicos, com 6 mg/dia de testosterona. Grinspoon e cols. (54) demonstraram melhora da massa corporal magra após seis meses de reposição de testosterona, 300 mg a cada três semanas. A reposição de testosterona em pacientes diabéticos do sexo masculino com obesidade abdominal tem demonstrado redução da gordura visceral, glicemia e níveis de insulina (56,57). Um recente estudo demonstrou que a reposição de testosterona em homens com obesidade abdominal e baixos níveis de testosterona foi associada à diminuição da gordura corporal total, à redução do tecido adiposo subcutâneo abdominal e ao aumento da massa corporal magra em comparação com o placebo, mas a redução do tecido adiposo visceral não foi significativa comparada ao grupo controle (44).

Embora preparações de andrógenos venham sendo utilizadas para o tratamento da síndrome consumptiva associada ao HIV e para o hipogonadismo, muitas questões permanecem sem resposta, principalmente com relação à segurança em longo prazo. Além disso, doses farmacológicas de testosterona podem estar associadas à disfunção hepática, à redução do colesterol HDL, à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gônada e hiperplasia ou ao câncer de próstata (3,58). A associação de testosterona e anabolizantes esteroides orais não tem demonstrado benefícios comprovados (3).

Em relação à reposição de testosterona em pacientes com LAHIV não hipogonádicos, poucos estudos randomizados, placebo-controlados e duplo-cegos foram conduzidos até este momento e, portanto, os dados ainda são considerados inconclusivos, sendo a reposição de testosterona nessa situação não aprovada por órgãos regulamentadores como a Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Anormalidades do eixo gonadotrófico em homens infectados pelo HIV/Aids são bastante prevalentes e relacionadas à própria infecção pelo HIV, às frequentes comorbidades ou ao seu tratamento.

As diversas repercussões clínicas da disfunção gonadal elevam a morbimortalidade da infecção pelo HIV/Aids e trazem pior qualidade de vida aos pacientes acometidos, enquanto o seu tratamento, a partir da reposição de testosterona, tem demonstrado comprovado benefício sobre essas alterações.

Considerando maior sobrevida desses indivíduos, dadas as opções terapêuticas mais efetivas para controlar a infecção, é fundamental que seja realizada uma avaliação sistemática da disfunção gonadal, assim como o devido julgamento clínico quanto à reposição hormonal dos homens acometidos.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization [Internet]. HIV surveillance, estimations, monitoring and evaluation [cited 2009 Jul. 29]. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/me/en/index.html>
2. Ministério da Saúde [Internet]. Epidemiologia da AIDS no Brasil [citado 2009 Jul 29]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISD3352823PTBRIE.htm>
3. Grinspoon SK. Endocrinology of HIV/AIDS. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonky KS, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p.1665-76.
4. Sellmeyer DE, Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocr Rev.* 1996;17(5):518-32.
5. Lo JC, Schambelan M. Reproductive function in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2338-43.
6. Chabon AB, Stenger RJ, Grabstald H. Histopathology of testis in acquired immune deficiency syndrome. *Urology.* 1987;29(6):658-63.
7. De Paepe ME, Waxman M. Testicular atrophy in AIDS: a study of 57 autopsy cases. *Hum Pathol.* 1989;20(3):210-4.
8. Shevchuk MM, Nuovo GJ, Khalife G. HIV in testis: quantitative histology and HIV localization in germ cells. *J Reprod Immunol.* 1998;41(1-2):69-79.

9. Shevchuk MM, Pigato JB, Khalife G, Armenakas NA, Fracchia JA. Changing testicular histology in AIDS: its implication for sexual transmission of HIV. *Urology*. 1999;53(1):203-8.
10. De Paepe ME, Guerri C, Waxman M. Opportunistic infections of the testis in the acquired immune deficiency syndrome. *Mt Sinai J Med*. 1990;57(1):25-9.
11. Christeff N, Gharakhanian S, Thobie N, Rozenbaum W, Nunez EA. Evidence for changes in adrenal and testicular steroids during HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5(8):841-6.
12. Merenich JA, McDermott MT, Asp AA, Harrison SM, Kidd GS. Evidence of endocrine involvement early in the course of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(3):566-71.
13. Laudat A, Blum L, Guéchet J, Picard O, Cabane J, Imbert JC, et al. Changes in systemic gonadal and adrenal steroids in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected men: relationship with the CD4 cell counts. *Eur J Endocrinol*. 1995;133(4):418-24.
14. Grinspoon S, Corcoran C, Lee K, Burrows B, Hubbard J, Katznelson L, et al. Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(11):4051-8.
15. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3870-7.
16. Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(2):333-48.
17. Teichmann J, Lange U, Discher T, Lohmeyer J, Stracke H, Bretzel RG. Bone mineral density in human immunodeficiency virus-1 infected men with hypogonadism prior to highly-active-antiretroviral-therapy (HAART). *Eur J Med Res*. 2009;14(2):59-64.
18. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BF. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1988;84(3 Pt 2):611-6.
19. Cohan GR. HIV-associated hypogonadism. *AIDS Read*. 2006; 16(7):341-5, 348, 352-4.
20. Rietschel P, Corcoran C, Stanley T. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1240-4.
21. Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, Amling CL, Wallace MR. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19(10):655-71.
22. Klein RS, LoY, Santoro N, Dobs AS. Androgen levels in older men who have or who are at risk of acquiring HIV-infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1794-803.
23. Crum-Cianflone NF, Bavaro M, Hale B, Amling C, Truett A, Brandt C, et al. Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21(1):9-19.
24. Xiong Y, Hales DB. The role of tumor necrosis factor-alpha in the regulation of mouse Leydig cell steroidogenesis. *Endocrinology*. 1993;132(6):2438-44.
25. Hales DB. Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis primarily by decreasing 17 α -hydroxylase/C17-20 lyase cytochrome P450 expression. *Endocrinology*. 1992;131(5):2165-72.
26. Calkins JH, Siegel MM, Nankin HR, Lin T. Interleukin-1 inhibits Leydig cell steroidogenesis in primary cell culture. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;123(3):1605-10.
27. Cooper OB, Brown TT, Dobs AS. Opiate drug use: a potential contributor to the endocrine and metabolic complications in human immunodeficiency virus disease. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(Suppl 2):S132-6.
28. Brockmeyer NH, Kreuter A, Bader A, Seemann U, Reimann G. Prevalence of endocrine dysfunction in HIV-infected men. *Horm Res*. 2000;54(5-6):294-5.
29. Peyriere H, Mauboussin JM, Rouanet I, Merle C, Sotto A, Arnaud A, et al. Report of gynecomastia in five male patients during anti-retroviral therapy for HIV infection. *AIDS*. 1999;13(15):2167-9.
30. Schürmann D, Bergmann F, Ehrenstein T, Padberg J. Gynaecomastia in a male patient during protease inhibitor treatment for acute HIV disease. *AIDS*. 1998;12(16):2232-3.
31. Toma E, Therrien R. Gynecomastia during indinavir antiretroviral therapy in HIV infection. *AIDS*. 1998;12(6):681-2.
32. Inaba T, Fischer NE, Riddick DS, Stewart DJ, Hidaka T. HIV protease inhibitors, saquinavir, indinavir and ritonavir: inhibition of CYP3A4-mediated metabolism of testosterone and benzoxazinorifamycin, KRM-1648, in human liver microsomes. *Toxicol Lett*. 1997;93(2-3):215-9.
33. Melbourne KM, Brown SL, Silverblatt FJ. Gynecomastia with stavudine treatment in an HIV-positive patient. *Ann Pharmacother*. 1998;32(10):1108.
34. Donovan B, Bodsworth NJ, Mulhall BP, Allen D. Gynaecomastia associated with saquinavir therapy. *Int J STD AIDS*. 1999;10(1):49-50.
35. Evans DL, Pantanowitz L, Dezube BJ, Aboulafia DM. Breast enlargement in 13 men who were seropositive for human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2002;35(9):1113-9.
36. Collazos J, Ibarra S, Martínez E, Mayo J. Serum prolactin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus. *HIV Clin Trials*. 2002;3(2):133-8.
37. Collazos J, Esteban M. Has prolactin a role in the hypogonadal status of HIV-infected patients? *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)*. 2009;8(1):43-6.
38. Parra A, Ramirez-Peredo J, Larrea F. Decreased dopaminergic tone and increased basal bioactive prolactin in men with human immunodeficiency virus infection. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(6):731-8.
39. Hutchinson J, Murphy M, Harries R, Skinner CJ. Galactorrhoea and hyperprolactinaemia associated with protease-inhibitors. *Lancet*. 2000;356(9234):1003-4.
40. Acharya S, Fernando JJ, Gama R. Gynaecomastia, hyperprolactinaemia and HIV infection. *Ann Clin Biochem*. 2005;42(Pt 4):301-3.
41. Xu XF, De Pergola G, Björntorp P. Testosterone increases lipolysis and the number of adrenoceptors in male rat adipocytes. *Endocrinology*. 1991;128(1):379-82.
42. Mårin P, Holmäng S, Jönsson L, Sjöström L, Kvist H, Holm G, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16(12):991-7.
43. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet*. 1998;351(9119):1881-3.
44. Bhasin S, Parker RA, Sattler F, Haubrich R, Alston B, Umbleja T, et al. Effects of testosterone supplementation on whole body and regional fat mass and distribution in human immunodeficiency virus-infected men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1049-57.
45. Moreno-Pérez O, Picó Alfonso AM, Portilla J. Hypogonadism, erectile dysfunction and endothelial dysfunction among HIV-infected men. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(8):311-21.
46. Hadigan C, Corcoran C, Stanley T, Piecuch S, Klibanski A, Grinspoon SJ. Fasting hyperinsulinemia in human immunodeficiency virus-infected men: relationship to body composition, gonadal function, and protease inhibitor use. *Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):35-41.
47. Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*. 1990;39(9):897-901.

48. Endre T, Mattiasson I, Berglund G, Hulthén UL. Low testosterone and insulin resistance in hypertension-prone men. *J Hum Hypertens*. 1996;10(11):755-61.
49. Pitteloud N, Mootha VK, Dwyer AA, Hardin M, Lee H, Eriksson KF, et al. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1636-42.
50. Berger JR, Pall L, Hall CD, Simpson DM, Berry PS, Dudley R. Oxandrolone in AIDS wasting myopathy. *AIDS*. 1996;10(14):1657-62.
51. Bhasin S, Storer TW, Javanbakht M. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA*. 2000;283(6):763-70.
52. Bhasin S, Storer TW, Asbel-Sethi N. Effects of testosterone replacement with a nongenital transdermal system, Androderm, in human immunodeficiency virus-infected men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3155-62.
53. Clay PG, Lam AI. Testosterone replacement therapy for bone loss prevention in HIV-infected males. *Ann Pharmacother*. 2003;37(4):582-5.
54. Grinspoon S, Corcoran C, Askari H. Effects of androgen administration in men with the AIDS wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;129(1):18-26.
55. Dobs AS, Cofrancesco J, Nolten WE. The use of a transscrotal testosterone delivery system in the treatment of patients with weight loss related to human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 1999;107(2):126-32.
56. Marin P, Krotkiewski M, Bjornorp P. Androgen treatment of middle-aged, obese men: effects on metabolism, muscle and adipose tissues. *Eur J Med*. 1996;1(6):329-36.
57. Kappor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycemic control, visceral adiposity, and hypercholesterolemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):899-906.
58. Abrams D. Use of androgens in patients who have HIV-AIDS: what we know about the effect of androgens on wasting and lipodystrophy. *AIDS Read*. 2001;11(3):149-56.