

OBESIDADE E INFERTILIDADE MASCULINA

UNIVERSIDADE DO PORTO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

ANO LETIVO: 2013/2014

CATARINA MARIA CORREIA RODRIGUES DE ALMEIDA

ORIENTADOR: DR. NUNO ROSSANO MONTEIRO LOURO

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Nuno Louro pelo excelente docente que é, incutindo-me o interesse pela área da urologia e, acima de tudo, pela sua disponibilidade e apoio durante a realização deste trabalho.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	4
ABSTRACT	5
RESUMO	6
INTRODUÇÃO	7
OBJETIVOS	9
MÉTODOS	10
DESENVOLVIMENTO	11
Efeitos da Obesidade na Fertilidade Masculina	12
Alterações dos Parâmetros Seminais	12
Alterações do Perfil Hormonal	14
Impacto na Capacidade de Engravidar e de Gerar Descendência	16
Impacto na Fertilidade dos Descendentes	17
Mecanismos de Interação Propostos	18
Mecanismos Hormonais	18
Hiperatividade da Aromatase	18
Aumento da Secreção de Leptina	19
Hiperinsulinémia	19
Diminuição dos Níveis de Inibina B	20
Adipocinas e <i>Stress</i> Oxidativo	20
Fatores Genéticos	21
Mecanismos Físicos	22
Disfunção Eretil	22
Apneia do Sono	22
Elevação da Temperatura Escrotal	23
Particularidades na Abordagem Terapêutica da Infertilidade Masculina em	
Homens Obesos	24
Intervenção no Estilo de Vida	24
Intervenção Farmacológica	25
Outras Intervenções	26
CONCLUSÃO	28
BIBLIOGRAFIA	30

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADN – Ácido desoxirribonucleico
- DE – Disfunção erétil
- DFI – Índice de fragmentação do ADN (“*DNA fragmentation index*”)
- DM – Diabetes *mellitus*
- FIV – Fertilização *in vitro*
- FSH – Hormona foliculo estimulante (“*Follicle-stimulating hormone*”)
- GnRH – Hormona libertadora das gonadotrofinas (“*Gonadotropin-releasing hormone*”)
- HHG – Hipotálamo-hipófise-gónadas
- HTA – Hipertensão arterial
- IL-6 - Interleucina 6
- Inf- α - Interferão alfa
- ICSI – Injeção intra-citoplasmática de espermatozóides (“*Intracytoplasmatic sperm injection*”)
- IMC – Índice de massa corporal
- LH – Hormona luteinizante (“*Luteinizing hormone*”)
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- ROS – Espécies reativas de oxigénio (“*Reactive oxygen species*”)
- SAOS – Síndrome da apneia obstrutiva do sono
- SHBG – Globulina ligante das hormonas sexuais (“*Sex hormone-binding globulin*”)
- TSC – Contagem total de espermatozóides (“*Total sperm count*”)

ABSTRACT

Introduction: Obesity has increased alarmingly in recent years, namely in men. In parallel, male fertility has declined. It has been suggested that obesity negatively affects male fertility and that should be considered as a potential etiological cause. However, despite the vast scientific evidence produced on this subject, there are still many controversial points.

Objectives: This paper aims to conduct a literature review on obesity and male infertility, trying to gather the most relevant information of the various aspects that make up this theme.

Methods: A literature search was performed using the various search engines of medical scientific publications, as well as direct research in urology, andrology and reproductive medicine journals. The keywords obesity, male infertility, semen parameters, hormonal profile and body mass index were used, with particular emphasis on publications of the last 10 years.

Development: There are mixed results regarding the effects of obesity on semen parameters without clear predominance of a negative association. In turn, in relation to the effects on hormonal profile, the evidence produced is more consensual, with decreased levels of total and free testosterone, as well as sex hormone binding globulin. The effect on levels of estradiol, gonadotropins and inhibin B is less established. The mechanisms that underlie this association with greater relevance in the literature includes hormonal mechanisms, secretion of adipokines and increased oxidative stress, genetic factors and physical mechanisms. The treatment of infertility in these individuals includes specific therapeutic interventions to reverse or control the effects of obesity.

Conclusion: The available evidence suggests a negative association between obesity and male fertility, with clear negative effects on only some aspects, with others remaining controversial and requiring further studies. The pathophysiology of this association is certainly multifactorial, with contributions, to a greater or lesser degree, of different mechanisms. In addition to the treatment options for infertility available for all men, treatment of obesity is, in these individuals, one of the main focuses of attention.

Keywords: obesity, male infertility, semen parameters, hormone profile, body mass index.

RESUMO

Introdução: A obesidade tem vindo a aumentar de forma preocupante nos últimos anos, nomeadamente nos homens. Paralelamente, a fertilidade masculina tem diminuído, tendo sido sugerido que a obesidade a afeta negativamente, devendo ser considerada uma causa etiológica potencial. Contudo, e apesar da vasta evidência científica produzida, existem ainda muitos pontos controversos.

Objetivos: Este artigo tem por objetivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre a obesidade e a infertilidade masculina, procurando reunir a informação mais pertinente dos vários aspetos que compõem esta temática.

Métodos: A pesquisa bibliográfica foi realizada com recurso a vários motores de busca de publicações científicas médicas, bem como a pesquisa direta em revistas das áreas de urologia, andrologia e medicina reprodutiva. Foram usadas as palavras-chave “*obesity*”, “*male infertility*”, “*semen parameters*”, “*hormonal profile*” e “*body mass index*”, com particular ênfase às publicações dos últimos 10 anos.

Desenvolvimento: Existem resultados díspares em relação aos efeitos da obesidade nos parâmetros seminais, sem predominância clara de uma associação negativa. Já em relação aos efeitos no perfil hormonal, a evidência produzida é mais consensual, com níveis diminuídos de testosterona total e livre, bem como de globulina ligante das hormonas sexuais. O efeito nos níveis de estradiol, das gonadotrofinas e da inibina B encontra-se menos estabelecido. Os mecanismos explicativos desta associação com maior relevância na literatura incluem mecanismos hormonais, secreção de adipocinas e aumento do *stress* oxidativo, fatores genéticos e mecanismos físicos. O tratamento da infertilidade nestes indivíduos inclui intervenções terapêuticas específicas que visam reverter ou controlar os efeitos da obesidade.

Conclusão: A evidência existente sugere uma associação negativa entre a obesidade e a fertilidade masculina, com efeitos negativos claros em apenas alguns aspetos, permanecendo outros controversos, com necessidade de estudos adicionais. A patofisiologia desta associação será certamente multifatorial, com a contribuição em maior ou menor grau de diferentes mecanismos. Para além das opções terapêuticas para a infertilidade disponíveis para todos os homens, o tratamento da obesidade é, nestes indivíduos, um dos principais focos de atenção.

Palavras-chave: obesidade, infertilidade masculina, parâmetros seminais, perfil hormonal, índice de massa corporal.

INTRODUÇÃO

A obesidade tem vindo a aumentar dramaticamente nas últimas décadas, o que tem constituído uma preocupação de saúde pública no mundo ocidental. Acredita-se que este aumento esteja associado a alterações do estilo de vida, nomeadamente ao aumento do sedentarismo e ao fácil acesso a comida altamente calórica (Tunc et al., 2010; Pasqualotto et al., 2011). Dados estatísticos preveem que, até 2015, aproximadamente 2,3 biliões de adultos terão sobrepeso e 700 milhões serão obesos (Du Pressis et al., 2010). Relativamente ao género masculino, estima-se que cerca de um terço dos homens adultos seja obeso e outro terço tenha excesso de peso (Hedley et al., 2004). Apesar de não existir uma definição globalmente aceite para a obesidade em crianças e adolescentes, a sua prevalência tem aumentado mundialmente de forma evidente. Recentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem enfatizado que a obesidade infantil está a crescer a um ritmo alarmante. Globalmente esta mudança, especialmente entre as crianças, sugere que os custos com a prevenção primária, secundária e terciária relacionada com a obesidade estejam também a aumentar (WHO, 2006; WHO, 2007).

Paralelamente ao aumento global da obesidade, tem sido reportado uma diminuição na fertilidade masculina (Swan et al., 2000), tendo sido sugerido que homens obesos têm maior probabilidade de apresentar infertilidade, em relação aos homens com peso normal (Sallmen et al., 2006).

A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal engravidar após 12 meses de atividade sexual vaginal, desprotegida e regular. Esta pode ser primária, caso o casal nunca tenha tido um filho, ou secundária, caso a incapacidade de conceber ocorra após uma gravidez anterior bem sucedida (WHO-ICMART glossary, 2009). Estimativas globais referem que a infertilidade atinge 8 a 12% dos casais em idade fértil, afetando 50 a 80 milhões de pessoas no mundo. A infertilidade apresenta uma carga psicossocial elevada a nível mundial, sendo que alguns destes aspetos têm maior peso nos países ocidentais (Schmidt, 2006). O peso da infertilidade masculina na infertilidade do casal é semelhante à feminina, sendo que, segundo a OMS, em aproximadamente 35% dos casos de infertilidade do casal, a causa relaciona-se unicamente com a mulher, em 30% unicamente com o homem, em 20% com ambos e, em 15% dos casos, não é possível identificar uma causa. Desta forma, a infertilidade masculina contribui para aproximadamente 50% da infertilidade global (WHO, 2000).

A obesidade é já reconhecida como uma causa estabelecida de subfertilidade feminina, estando o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) relacionado com anovulação, aumento do risco de abortamento (Rich-Edwards et al., 2002; Wang et al., 2002), bem como aumento de complicações durante a gravidez em geral (Linne, 2004). Por sua vez, a relação da obesidade com a fertilidade masculina encontra-se ainda pouco estudada e, apesar de estudos epidemiológicos em grande escala sugerirem risco superior de infertilidade em casais cujo elemento masculino apresenta excesso de peso ou é obeso (Salmen et al., 2006; Ngugen et al., 2007; Ramlan-Hansen et al., 2007), os efeitos prejudiciais específicos da obesidade na função reprodutora masculina permanecem pouco claros, existindo diversos pontos controversos na literatura que versa esta temática.

OBJETIVOS

Este artigo tem como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica sobre a relação da obesidade com a infertilidade masculina, procurando reunir a informação mais recente e pertinente dos vários aspetos que compõem esta temática.

Neste contexto, procurarei discutir os efeitos da obesidade nos parâmetros seminais e no perfil hormonal; o impacto da obesidade paterna na capacidade de engravidar e de gerar descendência; o impacto da obesidade paterna na fertilidade da descendência; os principais mecanismos explicativos da associação obesidade e a infertilidade masculina; e as particularidades da abordagem terapêutica da infertilidade nos homens obesos.

MÉTODOS

Esta revisão foi realizada com recurso a uma ampla pesquisa bibliográfica em vários motores de busca de artigos publicados em revistas médicas, nomeadamente o www.scopus.com e o www.ncbi.nlm.nih.gov (PubMed Central), bem como a pesquisa direta em revistas da área de urologia, andrologia e medicina reprodutiva.

Foram usadas as palavras-chave "*obesity*", "*male infertility*", "*semen parameters*", "*hormonal profile*" e "*body mass index*", tendo sido utilizados artigos referentes aos últimos 20 anos, mas dado particular relevância às publicações dos últimos 10 anos.

DESENVOLVIMENTO

A obesidade é uma doença crónica comprovadamente associada a várias co-morbilidades, como a diabetes *mellitus* (DM) tipo 2, cancro, dislipidemia, aterosclerose, hipertensão arterial (HTA), doença cardíaca, doença cerebrovascular, depressão, síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), entre outras. Tem também sido apontada como fator de risco para muitas outras patologias, entre as quais se encontra a infertilidade feminina e masculina (Adams et al., 2000; NIDDK, 2007).

Efeitos negativos da obesidade na fertilidade masculina têm sido descritos desde muito cedo, tendo sido provavelmente Avicenna, já no séc II, o primeiro a estabelecer uma relação entre a obesidade e a infertilidade masculina na enciclopédia médica “*The Canon of Medicine*” (Hammoud et al., 2008a). Contudo, só nas últimas décadas, a potencial associação entre a obesidade e a fertilidade masculina despertou interesse, com vasta produção de evidência científica, muito embora pouco clara. Apesar de estudos epidemiológicos em grande escala apontarem para um efeito negativo do excesso de peso e da obesidade na fertilidade masculina, a evidência existente é ainda muito contraditória, nomeadamente no que diz respeito ao seu efeito sobre os parâmetros seminais e o perfil hormonal, de quem, em última análise, depende a fertilidade masculina. Para além destes efeitos diretos da obesidade sobre os parâmetros de fertilidade masculina, outros aspetos têm sido alvo de estudo. São exemplos o impacto da obesidade paterna na capacidade do casal engravidar e de gerar descendência e o impacto da obesidade paterna na fertilidade da sua descendência.

Na tentativa de explicar estas potenciais relações, vários mecanismos fisiopatológicos ftêm sido propostos ao longo destes anos, sendo os mais relevantes na literatura aqui explorados, nomeadamente mecanismos hormonais, secreção de adipocinas e aumento do *stress* oxidativo, fatores genéticos e mecanismos físicos.

Tendo por base os potenciais efeitos negativos da obesidade na fertilidade masculina, a abordagem terapêutica da infertilidade nestes indivíduos apresentará obrigatoriamente particularidades, sendo que, só estudando e conhecendo melhor esta temática, se poderão criar estratégias eficazes no tratamento destes doentes.

EFEITOS DA OBESIDADE NA FERTILIDADE MASCULINA

Alterações dos parâmetros seminais

Existem vários estudos que investigaram a relação da obesidade masculina com diversos parâmetros seminais, que incluem a concentração de espermatozóides, o volume espermático, a contagem total de espermatozóides (TSC = concentração de espermatozóides x volume espermático), a motilidade dos espermatozóides, a morfologia dos espermatozóides, a integridade do ácido desoxirribonucleico (ADN) e outros parâmetros compostos, com resultados gerando evidência contraditória.

De uma forma geral, as discrepâncias observadas na literatura provavelmente resultam de várias limitações que são inerentes a estudos humanos. Primeiro, os resultados podem ser modificados por fatores de estilo de vida como o tabagismo, consumo de álcool, entre outros, bem como por co-morbilidades que podem alterar os parâmetros seminais. Segundo, a maioria dos estudos não recolhe as suas amostras apenas na população geral, mas também em clínicas de fertilidade, onde os *coortes* da amostra podem estar enviesados no sentido da sub-fertilidade, o que também pode ser um fator confundidor. Terceiro, em alguns estudos os parâmetros são auto-reportados, nomeadamente fatores de estilo de vida e medidas antropométricas como o peso e altura, das quais resulta o cálculo do IMC, o que também pode conduzir a viés (Palmer et al., 2012).

No que diz respeito à concentração de espermatozóides, muitos estudos têm demonstrado uma relação inversa entre esta e o IMC (Jensen et al., 2004; Koloszár et al., 2005; Fejes et al., 2006; Paasch et al., 2010; Tunc et al., 2010; Bakos et al., 2011), bem como entre o IMC e a TSC (Jensen et al., 2004; Chavarro et al., 2008; Chavarro et al., 2010). Contudo, outros estudos falharam em demonstrar a existência destas associações (Aggerholm et al., 2008; Duits et al., 2010; ; Rybar et al., 2011; Fariello et al., 2012), existindo ainda um estudo que encontrou uma relação positiva entre esses parâmetros, onde o aumento do IMC surge como fator protetor contra uma baixa concentração de espermatozóides e baixa TSC (Qin et al., 2007). Outros estudos encontraram ainda diferentes relações entre estes parâmetros. Por exemplo, Chavarro et al. (2010) não encontrou relação entre o IMC e a concentração de espermatozóides, muito embora tenha encontrado uma relação negativa significativa entre o IMC e a TSC nos obesos com $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$. Koloszár et al. (2005) não encontrou diferença significativa na concentração de espermatozóides entre os homens das diferentes categorias de IMC, exceto para os que

apresentavam $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$. Já Magnusdottir et al. (2005) apenas encontrou uma relação negativa entre o IMC e a TSC nos homens subférteis, mas não nos férteis.

Apenas alguns estudos apresentaram resultados sobre a relação do IMC com o volume espermático, existindo também aqui resultados contraditórios. Enquanto a maioria dos estudos reportam a inexistência de uma relação significativa entre o IMC e o volume espermático (Jensen et al., 2004; Fejes et al., 2006; Qin et al., 2007; Pauli et al., 2008), alguns encontraram uma associação negativa (Chavarro et al., 2008; Chavarro et al., 2010).

Tal como nos restantes parâmetros seminais, a evidência existente sobre a relação entre o IMC e a motilidade dos espermatozóides também apresenta resultados concorrentes. Embora muitos dos autores que estudaram este parâmetro não tenham encontrado relação estatisticamente significativa entre o IMC e a motilidade dos espermatozóides (Jensen et al., 2004; Fejes et al., 2006; Qin et al., 2007; Aggerholm et al., 2008), existem outros que reportaram uma relação inversa (Magnusdottir et al., 2005; Hammoud et al., 2008b; Martini et al., 2010; Sekhvat et al., 2010; Hofny et al., 2010; Bakos et al., 2011; Fariello et al., 2012).

Em relação à morfologia dos espermatozóides, existe uma menor quantidade de evidência produzida, sendo este um parâmetro avaliado em menos estudos. Apesar disso, existem também resultados contraditórios. A maioria dos estudos aponta para a ausência de relação entre o IMC e a morfologia dos espermatozóides (Fejes et al., 2006; Pauli et al., 2008; Bakos et al., 2011; Fariello et al., 2012), enquanto outros autores reportam uma relação inversa entre eles (Jensen et al., 2004; Hammoud et al., 2008b), existindo ainda quem refira uma relação positiva (Qin et al., 2007).

Na tentativa de esclarecer estes diferentes resultados, foram realizadas duas revisões sistemáticas com meta-análise que estudaram algumas destas relações e que merecem ser destacadas, embora, também elas, apresentem diferentes conclusões. A primeira revisão sistemática, publicada em 2010, concluiu que, apesar de muitos estudos reportarem relações estaticamente significativas entre o IMC e a concentração de espermatozóides ou TSC, o total do corpo da evidência existente não suporta a existência dessa relação (MacDonald et al., 2010). Contudo, esta meta-análise apresenta critérios de exclusão muito apertados, tendo apenas englobado no seu estudo 5 publicações (Jensen et al., 2004; Koloszar et al., 2005; Fejes et al., 2006; Qin et al., 2007; Aggerholm et al., 2008), o que resultou numa amostra de 6800 homens. Para além disso, outros estudos originais foram publicados desde essa altura, o que motivou a realização de uma segunda revisão sistemática com meta-análise, publicada já em 2013. Esta englobou um total de 21 estudos, o que resultou numa amostra

de 13077 homens, tendo concluído que o sobrepeso e obesidade estão associados a um maior risco de diminuição da concentração de espermatozóides ou TSC (Sermondade et al., 2013). Apesar de uma amostra consideravelmente superior, importa referir que a revisão sistemática mais recente englobou estudos com amostras provenientes da população geral e de clínicas de fertilidade, enquanto a revisão anterior incluiu apenas estudos com amostras da população geral, o que pode constituir uma limitação importante da revisão de Sermondade et al. (2013), em relação à revisão de McDonald et al. (2010). No que diz respeito aos restantes parâmetros (volume, motilidade e morfologia), apenas a revisão de McDonald et al. (2010) os analisou. Estes autores concluíram que existe ainda evidência insuficiente que permita relacionar estes parâmetros com o IMC, embora realce que, em relação à motilidade dos espermatozóides, os resultados tendem a ser mais uniformes, no sentido da ausência de relação desta com o IMC (McDonald et al., 2010).

Para além dos parâmetros seminais tradicionais atrás explorados, outros estudos têm sido conduzidos, no sentido de perceber se existe alguma relação entre a obesidade e outros parâmetros de qualidade do sémen, em particular a integridade do ADN, existindo ainda pouca evidência neste campo. Kort et al. (2006) reportaram uma relação positiva entre o IMC e o índice de fragmentação do ADN (DFI), sendo esta relação estatisticamente significativa para obesos, bem como para homens com sobrepeso. Por sua vez, Chavarro et al. (2010) encontrou um maior número de espermatozóides com fragmentação do ADN em indivíduos obesos, mas não nos homens com sobrepeso. Apesar de apresentarem resultados concordantes, é importante notar que estes estudos mediram a lesão do ADN por metodologias diferentes o que implica cautela na sua interpretação, sendo ainda a evidência neste campo escassa (Chavarro et al., 2010).

Alterações do perfil hormonal

A espermatogénese é um processo altamente seletivo e complexo que ocorre continuamente desde a puberdade até à morte, estando sob controle apertado das hormonas esteroides que, por sua vez, são reguladas pelo eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (HHG) (Ruwanpura et al., 2010).

Muitos estudos documentaram uma alteração dos níveis séricos das hormonas sexuais masculinas com o IMC, sendo estes achados mais consensuais que as alterações nos parâmetros seminais, em particular no que diz respeito aos níveis de testosterona total e livre, bem como da globulina ligante das hormonas sexuais (SHBG). Contudo, o efeito da

obesidade nos níveis de estradiol, das gonadotrofinas e da inibina B encontra-se menos estabelecido.

Existe evidência consistente que suporta uma associação negativa entre o IMC e os níveis de testosterona e da SHBG, nomeadamente em estudos com amostras superiores a 1000 indivíduos (Jensen et al., 2004; Swartberg et al., 2004; Morhr et al., 2005; Wu et al., 2008; Aggerholm et al., 2008). A relação entre a testosterona livre e o IMC é reportada num menor número de estudos e, embora existam estudos que não encontraram uma associação significativa entre estes parâmetros (Giagulli et al., 1994; Jankowska et al., 2000), os estudos mais recentes que abordaram esta questão, referem a existência de uma associação negativa significativa (Swartberg et al., 2004; Morhr et al., 2005; Wu et al., 2008).

Em relação aos níveis séricos de estradiol, alguns estudos têm encontrado uma associação positiva com o IMC (Muller et al., 2003; Jensen et al., 2004; Hoofstra et al., 2008), enquanto outros falharam em demonstrar essa associação (Jankowsha et al., 2000; Aggerholm et al., 2008.). Adicionalmente, muitos dos estudos não avaliam os níveis de estradiol, mas sim a razão testosterona/estradiol, existindo aqui evidência mais consistente, com a maioria dos estudos a reportar um decréscimo desta razão com o aumento do IMC (Jensen et al., 2004; Aggerholm et al., 2008; Chavarro et al. 2010; Ramlau-Hensen et al., 2010).

No que diz respeito às hormonas gonadotrofinas, hormona folículo estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH), a maioria dos estudos não encontraram relação entre o IMC e ambas as gonadotrofinas (Aggerholm et al., 2008; Wu et al., 2008), existindo contudo evidência limitada no sentido contrário, quer em relação à FSH, quer à LH. Por exemplo, Jensen et al. (2004) relata uma associação negativa entre o IMC e o nível sérico de FSH, enquanto Qin et al. (2007) encontrou uma relação positiva entre estes parâmetros. Por sua vez, Allen et al. (2002) relata uma relação negativa entre o IMC e o nível sérico LH.

A maioria dos estudos que analisaram a relação do IMC com os níveis de inibina B, reportam um efeito deletério da obesidade, demonstrando uma associação negativa entre estes dois parâmetros (Jensen et al., 2004; Winters et al., 2006; Aggerholm et al., 2008), existindo contudo autores que não encontraram qualquer associação (Anderson et al., 2004).

A revisão sistemática com meta-análise realizada por McDonald et al. (2010) analisou, para além dos parâmetros seminais já acima descritos, a relação do IMC com o perfil hormonal, concluindo que existe forte evidência a suportar uma relação negativa entre o IMC e os níveis séricos de testosterona total e de SHBG, bem como evidência da relação

negativa entre o IMC e a testosterona livre, embora esta seja mais fraca. Referem ainda que não existe evidência clara da relação entre o IMC e o estradiol, muito embora considere que, apesar de não provada, uma relação positiva é biologicamente provável. No que diz respeito à relação do IMC com os níveis das gonadotrofinas, concluem que existem dados que sustentam a ausência de relação entre estes dois parâmetros (McDonald et al., 2010).

Impacto na capacidade de engravidar e de gerar descendência

O impacto da obesidade materna na capacidade de engravidar e de gerar descendência tem sido claramente demonstrado ao longo dos últimos anos, associando-a a alterações do oócito que influenciam negativamente o desenvolvimento embrionário, o que reduz a subsequente gravidez, mesmo após fertilização *in vitro* (FIV) (Marquard et al., 2011; Pinborg et al., 2011). Contudo, apenas recentemente o impacto da obesidade paterna tem sido alvo de investigação, existindo ainda um conjunto limitado de estudos clínicos. Apesar disso, a evidência atual sugere que a obesidade paterna afeta de igual forma a fertilidade e a saúde do embrião (Palmer et al., 2012).

Os estudos existentes demonstram que casais cujo elemento masculino tem excesso de peso ou obesidade, com o elemento feminino sem excesso de peso, apresentam risco acrescido de um maior tempo de concepção comparado com casais em que ambos os elementos têm peso normal (Nguyen et al., 2007; Ramlan-Hansen et al., 2007), bem como apresentam taxas diminuídas de gravidez e aumento de abortamento espontâneo pós técnicas reprodutivas assistidas (Hinz et al., 2010; Keltz et al., 2010; Bakos et al., 2011; Hwang et al., 2011). Em parte, estes efeitos parecem estar relacionados com um mau desenvolvimento do blastocisto e menor ligação do espermatozóide (Bakos et al., 2011; Hwang et al., 2011), embora mais estudos sejam necessários, pois limitações como o tamanho da amostra, número de ciclos, uso de FIV vs injeção intra-citoplasmática de espermatozoides (ICSI) são potenciais aspetos confundidores (Palmer et al., 2012). Isto é sugerido por Keltz et al. (2010), que não encontrou alterações na fertilização e desenvolvimento embrionário, quando o esperma é injetado directamente no oócito, sugerindo que o processo de ICSI consiga ultrapassar a capacidade diminuída de ligação dos espermatozoides ao oócito.

Impacto na fertilidade dos descendentes

É amplamente aceite que alterações nutricionais maternas durante a gestação, incluindo a obesidade, conduzem a alterações na programação molecular do desenvolvimento fetal que resultam em suscetibilidade aumentada a doenças crónicas na idade adulta (Li et al., 2010; Li et al., 2011). Por sua vez, pouco é conhecido acerca da influência da obesidade paterna na saúde da descendência, em particular na saúde reprodutiva. Estudos epidemiológicos têm concluído que pais obesos apresentam maior probabilidade de terem filhos obesos (Danielzik et al., 2002; Li et al., 2009).

Tendo em conta que a extensão da contribuição genética, epigenética e ambiental não pode ser separada em estudos de associação, pois o ambiente a que estão sujeitos pais e filhos é idêntico, modelos animais de obesidade paterna têm sido desenvolvidos e têm demonstrado mudanças marcadas na saúde metabólica e reprodutora da descendência de pais obesos. Dados desses estudos sugerem que a obesidade paterna compromete a saúde reprodutora e metabólica da primeira e segunda gerações de descendentes, apresentando também a primeira geração evidência de transmissão geracional da obesidade. Relativamente à saúde reprodutora, a primeira geração de descendentes apresentou alterações a nível dos gâmetas, com aumento do *stress* oxidativo nos espermatozóides dos descendentes masculinos e alterações na função mitocondrial dos oócitos da descendência feminina (Mitchell et al., 2010; Fullston et al., 2012).

Assim, tendo em consideração estas evidências, tem sido sugerido que a obesidade paterna na altura da conceção tem efeitos negativos na saúde da descendência, implicando assim o espermatozóide como o mediador desses efeitos, provavelmente por mecanismos moleculares que são transmitidos ao embrião, conduzindo a alterações no desenvolvimento fetal e aumento da suscetibilidade da descendência a doenças, nomeadamente à infertilidade (Palmer et al., 2012).

MECANISMOS DE INTERAÇÃO PROPOSTOS

A relação entre a obesidade e a alteração dos parâmetros seminais, perfil hormonal e consequente infertilidade masculina é certamente multifatorial, com a contribuição, em maior ou menor grau, de diferentes mecanismos patogénicos. Neste sentido, vários mecanismos de interação têm sido propostos.

Mecanismos hormonais

A gordura abdominal ou visceral, presente em grande quantidade nos homens obesos é essencialmente constituída por tecido adiposo branco. Este, exhibe maior capacidade de produzir alterações no perfil hormonal que a gordura subcutânea, depositada noutras partes do corpo, constituída essencialmente por tecido adiposo castanho. Esta capacidade está relacionada com vários fatores: a maior atividade da aromatase, a secreção de hormonas derivadas do tecido adiposo e a secreção de adipocinas. Estes, no seu conjunto, contribuem para a desregulação do eixo HHG (Cabler et al., 2010).

◆ Hiperatividade da aromatase

A aromatização dos androgénios C19, como a testosterona e androstenediona, é um passo chave na biossíntese dos estrogénios e é catalizada pela enzima aromatase do citocromo P450. Esta é produzida por vários tecidos, incluindo o tecido adiposo, o hipotálamo e as células de Leydig. Acredita-se que o aumento dos níveis de estrogénio nos homens obesos se deva a uma maior taxa de conversão de androgénios em estrogénios, em resultado do aumento do tecido adiposo e consequente maior disponibilidade da enzima aromatase. Em comparação com os androgénios, nomeadamente a testosterona, o estrogénio é biologicamente mais ativo, mesmo em concentrações baixas, apresentando atividade biológica significativa a nível do hipotálamo e hipófise. Assim, uma pequena mudança nos níveis de estrogénio circulante pode conduzir a uma alteração substancial nos mecanismos de regulação do eixo HHG, com reforço do *feedback* negativo na secreção da hormona libertadora de gonodotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo e da FSH e LH pela hipófise, com efeitos negativos diretos no perfil hormonal e, consequentemente, na espermatogénese (Hammoud et al., 2006; Pasqualotto et al., 2011; Palmer et al., 2012).

Esta hipótese, em que o aumento dos níveis circulantes de estrogénio resultante da hiperatividade da aromatase desempenha um importante papel nas alterações do perfil

hormonal e espermatogénese dos homens obesos, tem sido suportada pelo uso de inibidores da aromatase em estudos nestes indivíduos. Estes estudos têm reportado melhorias no perfil hormonal, com diminuição dos níveis de estrogénio, aumento dos níveis de testosterona, bem como aumento dos níveis de gonodotrofinas (de Boer et al., 2005; Hammoud et al., 2006).

◆ Aumento da secreção de leptina

Uma hormona chave produzida pelo tecido adiposo é a leptina, que desempenha um papel fulcral na regulação da ingestão calórica e gasto energético, estando envolvida na sensação de saciedade. Neste contexto, esta hormona tem como alvos principais recetores hipotalâmicos, contrapondo o efeito do neuropéptido Y. Contudo, outras funções têm sido atribuídas a esta hormona, tendo sido recentemente descoberto a presença de recetores para a leptina nos ovários e testículos, pressupondo assim que esta desempenhe alguma função reguladora da reprodução, influenciando o eixo HHG. Tem sido sugerido que o aumento dos níveis de leptina em consequência do aumento do tecido adiposo nos homens obesos, conduz a efeitos negativos na sua fertilidade, diminuindo a produção de testosterona pelas células de Leydig (Palmer et al., 2012).

Recetores de leptina foram também identificados na membrana plasmática do espermatozóide, sugerindo assim que esta hormona possa também afetar diretamente o espermatozóide, através de ação endócrina local, independentemente do eixo HHG (Isidori et al., 1999; Jope et al., 2003).

◆ Hiperinsulinémia

A hiperinsulinémia é um achado comum nos indivíduos obesos, sendo sugerido que os elevados níveis circulantes de insulina reduzem a produção hepática de SHBG, aumentando indiretamente o nível sérico de estrogénio livre, biologicamente ativo. Além do aumento da conversão periférica dos androgénios em estrogénio pela hiperatividade da aromatase acima referida, a diminuição dos níveis de SHBG coloca em causa a sua capacidade para manter níveis homeostáticos de testosterona livre, o que poderá contribuir para a diminuição dos níveis de testosterona e para a diminuição da quantidade e qualidade do esperma observado nos homens obesos (Palmer et al., 2012).

◆ Diminuição dos níveis de inibina B

A inibina B, outra hormona envolvida na regulação do eixo HHG, é um marcador da função das células de Sertoli e os seus níveis estão positivamente relacionados com o número de células de Sertoli e a atividade da espermatogénese (Kumanov et al., 2006). Assim, e uma vez que cada célula de Sertoli suporta um número finito de células germinativas, níveis diminuídos de inibina B nos indivíduos obesos, reportados em vários estudos, irão traduzir-se num menor número de células de Sertoli e, conseqüentemente, numa menor contagem de espermatozóides (Winters et al., 2006; Pasqualotto et al., 2011).

Adipocinas e Stress Oxidativo

A maior libertação de adipocinas pró-inflamatórias, de que são exemplo a interleucina 6 (IL-6) e o interferão alfa (Inf- α), pelo tecido adiposo branco em excesso, resulta num estado inflamatório, com alteração na atividade das citocinas intra-testiculares, o que pode ter um efeito tóxico nas células germinativas, pela maior libertação de espécies reativas de oxigénio (ROS) e de nitrogénio. Estes radicais livres, altamente reativos e instáveis, aparecem como consequência do *stress* oxidativo e inflamação, podendo induzir dano celular significativo em todo o tipo de células (Fraczek et al., 2007; Bialas et al., 2009; Cabler et al., 2010). Vários autores consideram que a obesidade e os seus agentes causais, nomeadamente a resistência à insulina e dislipidemia, estão associados a *stress* oxidativo (Dandona et al., 2005; Davi et al., 2005). Esta associação provavelmente resulta da necessidade de maiores taxas metabólicas para manter os processos biológicos normais, bem como de um aumento do *stress* oxidativo a nível do ambiente testicular, conduzindo a uma maior produção de ROS. As influências locais das citocinas libertadas pelos leucócitos ativados, na resposta inflamatória à obesidade, podem também lesar os espermatozóides e inibir a espermatogénese (Cabler et al., 2010). Agarwal et al. (2006) descobriram que padrões anormais de aumento de ROS estavam associados a infertilidade masculina em indivíduos obesos, sendo estes responsáveis por alterações da concentração, motilidade e morfologia dos espermatozóides.

Fatores genéticos

Tipicamente, os fatores genéticos que contribuem para a obesidade comum são complexos, resultando da interação de diversos genes, em associação com fatores ambientais como a nutrição e atividade física (Boutin et al., 2001). Contudo, existem condições genéticas, resultantes de um defeito genético ou cromossômico identificável, onde a obesidade e a infertilidade estão presentes em graus variáveis. São exemplos os síndromes de Klinefelter, Prader-Willi, Laurence-Moon e Bradet-Biedl (Hammoud et al., 2006; Kasturi et al., 2008; Cabler et al., 2010), sendo o síndrome de Prader-Willi o exemplo extremo desta associação. Este resulta de uma mutação genética localizada no cromossoma 15 e caracteriza-se por uma marcada obesidade, infertilidade (hipogonadismo hipogonodotrófico), hipotonia, atraso mental e baixa estatura. Adicionalmente, mutações no gene ALMS1 do cromossoma 2, são responsáveis pelo síndrome de Alström, que se caracteriza por alterações metabólicas e endócrinas, que incluem obesidade de início na infância, síndrome metabólico, DM, bem como infertilidade (Arsov et al., 2006). Embora exista ainda necessidade de caracterizar melhor as mutações envolvidas nestes síndromes, a presença simultânea da obesidade e infertilidade sugerem, em certa medida, alguma ligação genética entre estas duas condições (Cabler et al., 2010).

Recentemente, Hammoud et al. (2010) descobriram que um polimorfismo genético da aromatase está envolvido na modulação da relação entre o peso e os níveis circulantes de estradiol em homens obesos. Estes autores concluíram que homens com um número elevado de repetições no intrão 4 do gene CYP19A1 apresentam níveis mais elevados de estradiol circulante e uma maior dependência destes níveis com o peso. Nesses homens, o aumento do IMC está associado com uma grande diminuição da razão testosterona/estradiol e a uma redução da concentração de espermatozóides. Homens com baixo número de repetições, não apresentaram relação entre o aumento de peso e os níveis circulantes de estradiol ou concentração de espermatozóides. Esta descoberta poderá em parte explicar porque certos homens obesos apresentam um aumento dos níveis circulantes de estradiol com consequentes problemas de fertilidade, enquanto outros não experienciam esses problemas.

Assim, parece possível que, tal como o polimorfismo genético da aromatase já descoberto, existam outros polimorfismos genéticos que, não conduzindo a síndromes genéticas graves como as mutações do cromossoma 15 e do gene ALMS1, possam explicar as discrepâncias observadas entre homens obesos, férteis e inférteis, e ajudar a clarificar a ligação genética entre a obesidade e a infertilidade (Cabler et al., 2010).

Mecanismos Físicos

◆ Disfunção erétil (DE)

A DE é definida como a incapacidade, persistente ou recorrente, de manter uma ereção suficiente para uma relação sexual satisfatória (Hammoud et al., 2006). Tem sido reportado uma maior prevalência de DE em homens obesos, condição que afeta a fertilidade deste grupo de indivíduos. Contudo, e apesar de estudos epidemiológicos associarem claramente a obesidade a uma maior prevalência de DE, a patofisiologia que relaciona estas duas condições permanece pouco clara (Claber et al., 2010). Traish et al. (2009) sugeriram que o tecido adiposo branco, aumentado nestes indivíduos, condiciona um aumento dos fatores pró-inflamatórios, promovendo um estado inflamatório que contribui para a disfunção endotelial. Qualquer fator que promova a disfunção endotelial e condicione a libertação do óxido nítrico e a integridade do leito vascular irá certamente contribuir para a DE, uma vez que a ereção depende, quer da saúde hemodinâmica, quer da saúde vascular (Traish et al., 2009; Claber et al., 2010). Permanece contudo pouco claro se esta associação se deve a um efeito independente da obesidade na DE, ou se este efeito se deve aos fatores de risco cardiovasculares a que a obesidade está associada. De facto, é bem reconhecido que fatores de risco cardiovasculares como o tabagismo, a DM, a HTA e a dislipidemia, têm uma forte ligação epidemiológica com a DE (Feldman et al., 2000; Hammoud et al., 2006).

◆ Apneia do Sono

O SAOS caracteriza-se por um sono fragmentado com episódios repetidos de obstrução da via aérea superior e hipóxia, sendo frequentemente diagnosticado em homens obesos (Du Pressis et al., 2010). Tem sido demonstrado que pacientes com sono fragmentado têm uma libertação noturna de testosterona alterada, que contribui para níveis de testosterona e LH inferiores, quando comparados com controlos. Foram também encontrados níveis de testosterona matinais menores nestes pacientes (Luboshitzky et al., 2005). Hammoud et al. (2011) demonstraram o SAOS como um fator independente para baixos níveis de testosterona em homens com obesidade severa, podendo estas alterações contribuir para a infertilidade em alguns homens obesos.

Para além de níveis inferiores de testosterona, existe também uma associação epidemiológica importante entre o SAOS e a DE (Margel et al., 2004), o que pode constituir um fator confundidor na avaliação do efeito da apneia do sono na fertilidade.

◆ Elevação da temperatura escrotal

A elevação da temperatura escrotal pode desempenhar um papel na alteração da espermatogénese, conduzindo à redução da qualidade do esperma, uma vez que a espermatogénese é muito sensível ao aumento da temperatura.

A temperatura escrotal estará provavelmente aumentada nos indivíduos obesos por dois fatores. Primeiro, com o aumento do IMC, há um aumento da deposição de gordura na região suprapúbica, escrotal e crural, comprometendo a normal transferência de calor testicular. Segundo, os indivíduos obesos tendem a ter uma vida mais sedentária, permanecendo por maiores períodos de tempo sentados, o que poderá constituir uma contribuição adicional para o aumento da temperatura escrotal, uma vez que a posição de sentado pode aumentar a temperatura escrotal em cerca de 2°C, quando comparada com a posição ortostática (Jung et al., 2005; Jung et al., 2007; Tunc et al., 2010).

PARTICULARIDADES NA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA INFERTILIDADE MASCULINA EM HOMENS OBESOS

Tendo em conta os efeitos negativos da obesidade na fertilidade masculina, bem como das co-morbilidades que frequentemente a acompanham, o tratamento da infertilidade nos homens obesos apresenta algumas particularidades, tendo como alvo adicional o controle da obesidade e suas consequências.

Intervenção no estilo de vida

Mudanças no estilo de vida que conduzam a perda de peso incluem modificações na dieta e exercício físico regular, de forma a atingir um balanço energético favorável. Vários estudos demonstraram que uma perda de peso natural, resultante de dieta e exercício físico, conduz a um aumento dos níveis de androgénios, inibina B e SHBG e diminui as concentrações de insulina e leptina, melhorando assim os parâmetros seminais nos homens obesos (Kaukua et al., 2003; Niskanen et al., 2004; Chavarro et al., 2010; Martini et al., 2010; Palmer et al., 2012). Adicionalmente, a redução do tecido adiposo através da perda de peso, em resultado de exercício físico e/ou dieta pobre em calorias e gorduras, pode diminuir os níveis de IL-6, Inf- α e outras citocinas inflamatórias associadas à infertilidade (Ziccardi et al., 2002; Sharman et al., 2004).

Para além do efeito positivo direto sobre os níveis hormonais e consequente melhoria nos parâmetros seminais, a perda de peso sustentada, através de um programa que inclua dieta, exercício físico ou combinações de ambos, apresenta também efeitos importantes no controle das co-morbilidades que frequentemente acompanham a obesidade, como é o caso da DM e a dislipidemia. Estudos sugerem que estas intervenções conduzem a melhoria na saúde metabólica dos indivíduos, com regulação dos níveis séricos de colesterol e uma melhor resposta à insulina, resultando em maior tolerância à glicose (Villareal et al., 2011). Esta melhoria na saúde metabólica conduz, por sua vez, a melhoria da motilidade e morfologia dos espermatozóides, bem como a redução das ROS e da lesão do ADN (Palmer et al., 2012). A perda de peso contribui ainda para o controlo do SAOS, bem como melhora a função erétil em homens portadores de síndrome metabólico (Pasqualatto et al., 2011).

A perda de peso gradual é mais facilmente atingida através de um plano nutricional realista, que possa ser mantido ao longo do tempo. Por sua vez, a probabilidade de manter

essa perda de peso aumenta quando a dieta é combinada com exercício físico regular, terapia comportamental cognitiva e um bom ambiente de suporte social (Lau et al., 2007).

Intervenção farmacológica

A terapia farmacológica pode ser usada no tratamento da obesidade, como um auxiliar na perda de peso ou com o objetivo de minorar os efeitos da obesidade na fertilidade masculina.

Atualmente, existem apenas dois fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* para uso prolongado no tratamento da obesidade. Um é o orlistat, que reduz a absorção intestinal da gordura através da inibição da lipase pancreática. Outro, é a sibutramina, que atua a nível cerebral, inibindo a recaptção das catecolaminas, aumentando assim a sensação de saciedade. Estes fármacos promovem a perda de peso embora, isoladamente, apenas consigam uma perda de peso modesta (Diaz-Arjonilla et al., 2009; Cabler et al., 2010).

Os inibidores da aromatase poderão ser uma opção em homens obesos com alterações da fertilidade, especialmente se tiverem níveis elevados de estrogénios e diminuídos de testosterona. Estes fármacos inibem o excesso de atividade da enzima aromatase, diminuindo assim a conversão periférica de testosterona em estrogénio. Vários estudos têm reportado efeitos positivos na restauração dos níveis hormonais (testosterona, FSH e LH) e consequente normalização da espermatogénese e fertilidade (Raman et al., 2002; Zumoff et al., 2003; Roth et al., 2008; Cabler et al., 2010). Três inibidores da aromatase – anastrozole, letrozole e testolactone – têm sido estudados no tratamento do hipogonadismo hipogonotrófico hiperestrogénico, tendo sido demonstrado que todos conduzem a um aumento efetivo dos níveis de testosterona e a uma diminuição dos níveis de estradiol, embora com diferentes perfis farmacológicos e de segurança (Zumoff et al., 2003; de Boer et al., 2005; Pasqualatto et al., 2011).

Novas terapias farmacológicas poderão incluir terapia substitutiva com testosterona, bem como terapias que permitam a regulação das hormonas derivadas do tecido adiposo, particularmente a leptina. Tem sido demonstrado que a terapia de reposição de testosterona suprime os níveis de leptina circulante, embora sem dados reportados relativamente ao seu efeito nos parâmetros seminais (Isidori et al., 1999; Hofny et al., 2010). Diminuindo os níveis circulantes de leptina nos homens obesos, pode ser possível reverter alguns potenciais efeitos supressivos do excesso de leptina no eixo HHG e restaurar a

espermatogénese normal e a função espermática. Para além da leptina, também a grelina, uma hormona secretada pelas células gástricas, afeta o apetite e o balanço energético, podendo a sua regulação conduzir a efeitos benéficos no controle da obesidade. Contudo, mais estudos sobre estas hormonas são necessários, podendo contribuir para o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas, que poderão constituir armas no tratamento da infertilidade e outros problemas de saúde relacionados com a obesidade (Cabler et al., 2010).

Outras Intervenções

A lipectomia escrotal é uma opção de tratamento disponível para homens inférteis obesos que apresentam acumulação excessiva de gordura a este nível. Nestes indivíduos este pode ser um fator contributivo importante para a infertilidade, pelo aumento da temperatura escrotal e acumulação excessiva de toxinas. Kasturi et al. (2008) reportou que um quinto dos pacientes que eram considerados inférteis e realizaram lipectomia escrotal para remoção do excesso de gordura localizada, conseguiram atingir uma gravidez com sucesso pós intervenção cirúrgica.

Para indivíduos com obesidade mórbida, a cirurgia bariátrica pode constituir uma opção. Trata-se contudo de uma intervenção complexa, sendo apenas recomendado para doentes com o IMC > 40 Kg/m². Os riscos da cirurgia bariátrica têm diminuído ao longo dos anos, mas é apenas uma opção para os pacientes em que as restantes estratégias falharam e nos quais a obesidade apresenta um fator central na sua saúde geral e reprodutiva em particular (Encinosa et al., 2006). Um estudo reportou uma diminuição significativa dos níveis de estrogénio, um aumento dos níveis de testosterona e normalização de outras hormonas e outras adipocinas em pacientes pós gastroplastia com colocação de banda gástrica vertical (Bastounis et al., 1998). Contudo, outros estudos sugerem que a perda de peso drástica que acompanha este procedimento pode induzir infertilidade secundária, bem como afetar a absorção de nutrientes essenciais à espermatogénese que não podem ser restaurados totalmente, mesmo com uma dieta equilibrada (di Frega et al., 2005; Pasqualotto et al., 2011; Sermondade et al., 2012). Assim, a cirurgia bariátrica não deve ser recomendada para o tratamento da infertilidade induzida pela obesidade, até que estudos mais extensos sejam efetuados e demonstrem claramente os efeitos destes procedimentos na fertilidade masculina (Cabler et al., 2010).

Por fim, tal como para outras causas de infertilidade masculina, as técnicas de reprodução assistida podem ser uma alternativa terapêutica em pacientes obesos. Apesar da obesidade mórbida estar associada a resultados desfavoráveis da FIV ou ICSI, como evidenciam as baixas taxas de gravidez, não existe evidência clara de um fator contributivo masculino quando técnicas de reprodução assistida são usadas (Awartani et al., 2009), podendo assim constituir opções para estes pacientes.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos a obesidade tem sido considerada a pandemia da era moderna, associando-se a inúmeras co-morbidades com sérias repercussões para a saúde individual e também para a saúde pública. Sendo a obesidade um agente causal conhecido da infertilidade feminina e, tendo em conta a evidência epidemiológica da diminuição da fertilidade masculina em paralelo ao aumento da obesidade nos homens em idade reprodutiva, tem sido sugerido que a obesidade poderá afetar negativamente o potencial reprodutivo masculino, seja através de efeitos diretos nos parâmetros seminais e perfil hormonal, seja através de efeitos indiretos, na capacidade do casal engravidar e de gerar descendência. Existe ainda alguma evidência de que a obesidade masculina tem também efeitos negativos na fertilidade da sua descendência. No sentido de validar estas hipóteses, diversos estudos têm sido realizados, tentando objetivar quais os efeitos da obesidade na fertilidade masculina, bem como para melhor compreender os mecanismos subjacentes e assim poder implementar potenciais terapêuticas dirigidas efetivas.

A literatura analisada apresenta muitos resultados inconsistentes, em particular no que diz respeito aos efeitos da obesidade nos parâmetros seminais, sem predominância evidente de uma associação negativa. Já em relação aos efeitos da obesidade no perfil hormonal, existe uma associação negativa mais consistente entre o IMC e os níveis de testosterona total e livre, bem como de SHBG. Já o efeito da obesidade nos níveis de estradiol, de FSH, de LH e da inibina B encontra-se menos estabelecido.

Por sua vez, apenas alguns estudos tentaram analisar os efeitos da obesidade paterna na capacidade de engravidar, bem como de gerar descendência, tendo referido risco acrescido de um maior tempo de concepção, bem como taxas diminuídas de gravidez e aumento de abortamento espontâneo, mesmo após técnicas reprodutivas assistidas, em casais cujo elemento masculino tem excesso de peso ou obesidade, com o elemento feminino sem excesso de peso. No que diz respeito ao efeito da obesidade paterna na saúde reprodutora da descendência, existe alguma evidência epidemiológica do seu comprometimento na primeira e segunda geração.

Desta forma, e apesar da vasta evidência científica já produzida, os potenciais efeitos da obesidade nos parâmetros seminais e em alguns aspetos do perfil hormonal permanecem pouco claros e controversos. Por sua vez, existem poucos estudos a avaliar os efeitos da obesidade na capacidade de engravidar e gerar descendência, bem como no comprometimento da saúde reprodutora da descendência, sendo os resultados existentes

escassos e pouco consistentes. Assim, e tendo em conta a importância desta problemática na saúde individual e pública, torna-se necessário a realização de novos estudos controlados e randomizados, em larga escala, preferencialmente na população geral, bem como a realização de meta-análises que avaliem a evidência já produzida.

Os mecanismos fisiopatológicos propostos para esta associação de maior relevância na literatura incluem mecanismos hormonais que promovem a desregulação do eixo HHG, em particular a hiperatividade da aromatase, o aumento de secreção de leptina, a hiperinsulinemia, a diminuição nos níveis de inibina B; secreção de adipocinas e aumento do *stress* oxidativo; fatores genéticos, sejam alterações genéticas ou cromossômicas identificáveis sejam polimorfismos genéticos como os da aromatase; e mecanismos físicos, nomeadamente a DE, o SAOS e a elevação da temperatura escrotal. Provavelmente, a fisiopatologia desta relação será multifatorial, com a contribuição em maior ou menor grau dos diferentes mecanismos referidos.

O tratamento da infertilidade nestes indivíduos apresenta algumas particularidades pois, para além das opções terapêuticas disponíveis para a infertilidade para todos os homens, o tratamento da infertilidade nos homens obesos assenta em intervenções terapêuticas que visam reverter a obesidade e controlar as suas co-morbilidades. Estas intervenções incluem alterações no estilo de vida que visam a perda sustentada de peso, intervenções farmacológicas de que são exemplo os inibidores da aromatase e algumas intervenções cirúrgicas como a lipectomia escrotal e a cirurgia bariátrica. Importa ainda referir que, tal como para os homens inférteis não obesos, as técnicas de reprodução assistida, seja a FIV ou ICSI, constituem opções terapêuticas importantes para estes indivíduos, apesar de alguns estudos descreverem diminuição da sua eficácia nesta população masculina particular.

BIBLIOGRAFIA

Adams JP, Murphy PG (2000) Obesity in anaesthesia and intensive care. *British Journal of Anaesthesia* 85: 91–108.

Agarwal A, Sharma RK, Nallella KP, Thomas AJ Jr, Alvarez JG, Sikka SC (2006) Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertility and Sterility* 86: 878–85.

Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP (2008) Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertility and Sterility* 90: 619–626.

Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Key TJ (2002) Lifestyle and nutritional determinants of bioavailable androgens and related hormones in British men. *Cancer Causes Control* 13: 353–363.

Andersson A, Petersen JH, Jørgensen N, Jensen TK, Skakkebaek NE (2004) Serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels as tools in the evaluation of infertile men: significance of adequate reference values from proven fertile men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89: 2873–2879.

Arsov T, Silva DG, O'Bryan MK, Sainsbury A, Lee NJ, Kennedy C, *et al.* (2006) Fat aussie - a new alstrom syndrome mouse showing a critical role for ALMS1 in obesity, diabetes, and spermatogenesis. *Molecular Endocrinology* 20: 1610–22.

Awartani KA, Nahas S, Al Hassan SH, Al Deery MA, Coskun S (2009) Infertility treatment outcome in sub groups of obese population. *Reproductive Biology and Endocrinology* 7: 52.

Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M (2011) Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility* 95: 1700-4.

Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Syrigos K, Zbar A, Makri GG, *et al* (1998) Sex hormone changes in morbidly obese patients after vertical banded gastroplasty. *European Surgical Research* 30: 43–7.

Bialas M, Fiszer D, Rozwadowska N, Kosicki W, Jedrzejczak P, *et al* (2009) The role of IL-6, IL-10, TNF-alpha and its receptors TNFR1 and TNFR2 in the local regulatory system of normal and impaired human spermatogenesis. *American Journal Reproductive Immunology* 62: 51–9.

Boutin P, Froguel P (2001) Genetics of human obesity. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* 15: 391–404.

Cabler S, Agarwal A, Flint M, Du Plessis SS (2010) Obesity: modern man's fertility nemesis. *Asian Journal of Andrology* 12: 480–489.

Chavarro JE, Toth TL, Hauser R (2008) Body mass index and semen quality among men from an infertility clinic. *Fertility and Sterility* 90: S192.

Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R (2010) Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertility and Sterility* 93(7): 2222-2231.

Danielzik S, Langnäse K, Mast M, Spethmann C, Müller MJ (2002) Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children. *European Journal of Nutrition* 41: 132-8.

Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R (2005) Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 111: 1448–54.

- Davi G, Falco A (2005) Oxidant stress, inflammation and atherogenesis. *Lupus* 14: 760–4.
- de Boer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J, Jansen M (2005) Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obesity and Metabolism* 7: 211–215.
- Diaz-Arjonilla M, Schwarcz M, Swerdloff RS, Wang C (2009) Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction. *International Journal Impotence Research* 21: 89–98.
- di Frega AS, Dale B, Di Matteo L, Wilding M (2005) Secondary male factor infertility after roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: case report. *Human Reproduction* 20: 997–8.
- Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A (2010) The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nature Reviews Urology* 7(3): 153–61.
- Duits FH, van Wely M, van der Veen F, Gianotten J (2010) Healthy overweight male partners of subfertile couples should not worry about their semen quality. *Fertility and Sterility* 94: 1356–1359.
- Encinosa WE, Bernard DM, Chen CC, Steiner CA (2006) Healthcare utilization and outcomes after bariatric surgery. *Medical Care* 44: 706–12.
- Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta R (2012) Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. *BJU International* 110: 863–867.
- Fejes I, Koloszar S, Zavaczki Z, Daru J, Szollosi J, Pal A (2006) Effect of body weight on testosterone/estradiol ratio in oligozoospermic patients. *Archives of Andrology* 52: 97–102.
- Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, *et al.* (2000) Erectile dysfunction and coronary risk factors, prospective results from the Massachusetts male aging study. *Preventive Medicine* 30: 328–338.
- Fraczek M, Kurpisz M (2007) Inflammatory mediators exert toxic effects of oxidative stress on human spermatozoa. *Journal of Andrology* 28: 325–33.
- Fullston T, Palmer NO, Owens JA, Mitchell M, Bakos HW, Lane M (2012) Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. *Human Reproduction* 27: 1391–400.
- Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A (1994) Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 79: 997–1000.
- Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW, Carrell DT (2008a) Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertility and Sterility* 90(4): 897–904.
- Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Douglas TC (2006) Obesity and Male Reproductive Potential. *Journal of Andrology* 27(5): 619–626.
- Hammoud AO, Griffin J, Meikle W, Gibson M, Peterson CM, Douglas CT (2010) Association of aromatase (TTTAn) repeat polymorphism length and the relationship between obesity and decreased sperm concentration. *Human Reproduction* 25(12): 3146–3151.
- Hammoud AO, Walker JM, Gibson M, Cloward TV, Hunt SC, Kolotkin RL, Adams TD, Meikle AW (2011) Sleep Apnea, Reproductive Hormones and Quality of Sexual Life in Severely Obese Men. *Obesity* 19(6): 1118–1123.
- Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW (2008b) Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertility and Sterility* 90:2222–2225.

- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM (2004) Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 291: 2847–2850.
- Hinz S, Rais-Bahrami S, Kempkensteffen C, Weiske WH, Miller K, Magheli A (2010) Effect of obesity on sex hormone levels, antisperm antibodies, and fertility after vasectomy reversal. *Journal of Urology* 76: 851-6.
- Hofny ER, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, El-Dien Kamal E, Mohamed EE, Abd El-Azeem HG, *et al.* (2010) Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertility and Sterility* 94: 581-4.
- Hofstra J, Loves S, van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Janssen I, de Boer H (2008) High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Netherlands Journal of Medicine* 66: 103–109.
- Hwang K, Walters RC, Lipshultz LI (2011) Contemporary concepts in the evaluation and management of male infertility. *Nature Reviews Urology* 8: 86-94.
- Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Fabbri A (1999) Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84: 3673–80.
- Jankowska EWA, Medras M, Rogucka EA (2000) Body mass index, waist/hip ratio and androgen-estrogen activity in younger versus older Polish men. *Aging Male* 3: 177–184.
- Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, *et al.* (2004) Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1558 Danish men. *Fertility and Sterility* 82:863–870.
- Jope T, Lammert A, Kratzsch J, Paasch U, Glander HJ (2003) Leptin and leptin receptor in human seminal plasma and in human spermatozoa. *International Journal of Andrology* 26: 335–41.
- Jung A, Leonhardt F, Schill WB, Schuppe HC (2005) Influence of the type of undertrousers and physical activity on scrotal temperature. *Human Reproduction* 20: 1022–1027.
- Jung A, Schuppe HC (2007) Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia* 39: 203–215.
- Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE (2008) The metabolic syndrome and male infertility. *Journal of Andrology* 29: 251–9.
- Kaukua J, Pekkarinen T, Sane T, Mustajoki P (2003) Sex hormones and sexual function in obese men losing weight. *Obesity Research* 11: 689–94.
- Keltz J, Zapantis A, Jindal SK, Lieman HJ, Santoro N, Polotsky AJ (2010) Overweight men: clinical pregnancy after ART is decreased in IVF but not in ICSI cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 27: 539-44.
- Koloszar S, Fejes I, Zavaczki Z, Daru J, Szollosi J, Pal A (2005) Effect of body weight on sperm concentration in normozoospermic males. *Archives of Andrology* 51: 299–304.
- Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roudebush WE (2006) Impact of Body Mass Index Values on Sperm Quantity and Quality. *Journal of Andrology* 27 (3): 450-452.

- Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, Agarwal A (2006) Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertility and Sterility* 86: 332–8.
- Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E (2007) Obesity Canada Clinical Practice Guidelines Expert Panel. Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *Canadian Medical Association Journal* 176: 1–13.
- Li CC, Maloney CA, Cropley JE, Suter CM (2010) Epigenetic programming by maternal nutrition: shaping future generations. *Epigenomics* 2: 539–49.
- Li L, Law C, Lo Conte R, Power C (2009) Intergenerational influences on childhood body mass index: the effect of parental body mass index trajectories. *American Journal of Clinical Nutrition* 89: 551–7.
- Li M, Sloboda DM, Vickers MH (2011) Maternal obesity and developmental programming of metabolic disorders in offspring: evidence from animal models. *Experimental Diabetes Research* 2011: ID 59240.
- Linne Y (2004) Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obesity Reviews* 5: 137–143.
- Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P (2005) Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obesity Research* 13: 780–786.
- Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K (2005) Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Human Reproduction* 20: 208–215.
- Margel D, Cohen M, Livne PM, Pillar G (2004) Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction. *Urology* 63: 545–549.
- Marquard KL, Stephens SM, Jungheim ES, Ratts VS, Odem RR, Lanzendorf S, *et al.* (2011) Polycystic ovary syndrome and maternal obesity affect oocyte size in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertility and Sterility* 95: 2146–9.
- Martini AC, Tissera A, Estofan D, Molina R, Mangeaud A, de Cuneo MF, *et al.* (2010) Overweight and seminal quality: a study of 794 patients. *Fertility and Sterility* 94: 1739–43.
- McDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM (2010) The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Human Reproduction Update* 16(3): 293–311.
- Mitchell M, Fullston T, Palmer NO, Bakos HW, Owens JA, Lane M (2010) The effect of paternal obesity in mice on reproductive and metabolic fitness of F1 male offspring. *Journal of Reproduction and Fertility* 22: 21–21.
- Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB (2005) Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 62: 64–73.
- Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JHH, Grobbee DE, van der Schouw YT (2003) Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years. *European Journal of Endocrinology* 149: 583–589.
- Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD (2007) Men's body mass index and infertility. *Human Reproduction* 22: 2488–2493.

NIDDK (2007) Statistics related to overweight and obesity. Weight-Control Information Network (WIN).

Niskanen L, Laaksonen DE, Punnonen K, Mustajoki P, Kaukua J, Rissanen A (2004) Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Obesity and Metabolism* 6: 208–15.

Paasch U, Grunewald S, Kratzsch J, Glander HJ (2010) Obesity and age affect male fertility potential. *Fertility and Sterility* 94:2898–2901.

Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M (2012) Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis* 2(4): 253-263.

Pasqualotto FF, Medeiros GS, Canabarro C, Pasqualotto EB (2011) Efeito da obesidade na função reprodutora masculina. *Urologia Essencial* 1(4):27-40.

Pauli EM, Legro RS, Demers LM, Kunselman AR, Dodson WC, Lee PA (2008) Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. *Fertility and Sterility* 90:346–351.

Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe AA, Andersen PK, Boivin J, *et al.* (2011) Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reproductive Biomedicine Online* 23: 490-9.

Qin D, Yuan W, Zhou W, Cui Y, Wu J, Gao E (2007) Do reproductive hormones explain the association between body mass index and semen quality? *Asian Journal of Andrology* 9: 827–834.

Raman JD, Schlegel PN (2002) Aromatase inhibitors for male infertility. *Journal of Urology* 167: 624–9.

Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J (2007) Subfecundity in overweight and obese couples. *Human Reproduction* 22: 1634–1637.

Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, *et al* (2002) Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* 13: 184–190.

Roth MY, Amory JK, Page ST (2008) Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 4: 415–9.

Ruwanpura SM, McLachlan RI, Meachem SJ (2010) Hormonal regulation of male germ cell development. *Journal of Endocrinology* 205: 117-31.

Rybar R, Kopecka V, Prinosilova P, Markova P, Rubes J (2011) Male obesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity. *First International Journal of Andrology* 43: 286-291.

Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD (2006) Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 17: 520–523.

Schmidt L (2006) Psychosocial burden of infertility and assisted reproduction. *Lancet* 367: 379–380.

Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, *et al.* (2013) BMI in relation to sperm count: an update systematic review and collaborative meta-analysis. *Human Reproduction Update* 19(3): 221-231.

Sermondade N, Massin N, Boitrelle F, Pfeiffer J, Eustache F, Sifer C, *et al.* (2012) Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series. *Reproductive Biomedicine Online* 24: 206-10.

- Sekhavat L, Moein MR (2010) The effect of male body mass index on sperm parameters. *Aging Male* 13: 155-8.
- Sharman MJ, Volek JS (2004) Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clinical Science (London)* 107: 365–9.
- Svartberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J, Jorde R (2004) Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men: the Tromsø Study. *European Journal of Epidemiology* 19: 657–663.
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L (2000) The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934–1996. *Environmental Health Perspective* 108: 961–6.
- The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (2009) Revised glossary on ART terminology.
- Traish AM, Feeley RJ, Guay A (2009) Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS Journal* 276: 5755–67.
- Tunc O, Bakos HW, Tremellen K (2010) Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *First International Journal of Andrologia* 43:121–128.
- Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, *et al.* (2011) Weight Loss, Exercise, or Both and Physical Function in Obese Older Adults. *New England Journal of Medicine* 364:1218-1229.
- Wang JX, Davies MJ, Norman RJ (2002) Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obesity Research* 10:551–554.
- Winters SJ, Wang C, Abdelrahman E, Hadeed V, Dyky MA, Brufsky A (2006) Inhibin-B levels in healthy young adult men and prepubertal boys: is obesity the cause for the contemporary decline in sperm count because of fewer Sertoli cells? *Journal of Andrology* 27:560–4.
- World Health Organization (2006) Obesity and overweight. Fact Sheet, N8311.
- World Health Organization (2007) The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response. Copenhagen.
- World Health Organization (2000) WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- Wu FCW, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O’Neill TW, *et al.* (2008) Hypothalamic–pituitary–testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93: 2737–2745.
- Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, *et al.* (2002) Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 105: 804–9.
- Zumoff B, Miller LK, Strain GW (2003) Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism* 52: 1126–8.