

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PERFIL NUTRICIONAL E NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA DE HOMENS
INFÉRTEIS ATENDIDOS NO SETOR DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

LARISSA PETRY DOS SANTOS

Porto Alegre

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**PERFIL NUTRICIONAL E NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA DE HOMENS
INFÉRTEIS ATENDIDOS NO SETOR DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

LARISSA PETRY DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós –
Graduação de Medicina: Ciências Médicas,
UFRGS, como requisito para obtenção do título
de Mestre

Porto Alegre

2013

CIP - Catalogação na Publicação

dos Santos, Larissa Petry
PERFIL NUTRICIONAL E NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA DE
HOMENS INFÉRTEIS ATENDIDOS NO SETOR DE REPRODUÇÃO
ASSISTIDA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE /
Larissa Petry dos Santos. -- 2013.
56 f.

Orientador: Eduardo Pandolfi Passos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2013.

1. infertilidade masculina. 2. leptina. 3.
sobrepeso. 4. testosterona. 5. SHBG. I. Passos,
Eduardo Pandolfi , orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo, Eduardo, por me apoiar em todas as difíceis decisões e sempre acreditar em mim;

Aos meus pais, os meus maiores e melhores exemplos de vida a serem seguidos, por todo o amor e dedicação e apoio durante esta e muitas outras caminhadas;

À minha irmã, exemplo de competência profissional, pelo carinho, apoio e compreensão das minhas ausências;

Ao meu cunhado, Rafael, pelo carinho nos momentos conturbados desta trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço...

... meu orientador Professor Dr. Eduardo Passos, por aceitar este desafio da introdução da nutrição na equipe da infertilidade, por sua orientação e dedicação.

... minha mais que co-orientadora, professora e amiga Prof^a Dr^a Cileide Cunha Moulin, por sua orientação, dedicação, compreensão, enfim, por estes anos que passamos juntas entre faculdade, ambulatório, pesquisa e dissertação.

... à toda equipe da Zona 6, as técnicas e em especial a Enfermeira Suzana, que me acolheu como uma amiga de longa data, me explicando muitas coisas e mostrando os caminhos a serem percorridos.

... à equipe da Infertilidade: Biólogas Paula, Ana, Bel, todas com muita paciência ao me mostrar “como tudo acontece” no laboratório, satisfazendo minha curiosidade, sem mesmo questionar o que uma nutricionista estaria fazendo ali! A psicóloga Gislaine, por mostrar um lado deste problema que por vezes não conseguimos enxergar. E aos residentes que passaram pela equipe me apoiando na busca por pacientes, Ivan, Mariana e Carolina.

... aos pacientes pela disponibilidade.

... aos amigos que me auxiliaram na pesquisa, em especial ao André, Rafael, Eugênio, Binho, Maurício e Leandro, pela disponibilidade e paciência.

... à bolsista Lucía, que incansavelmente me auxiliou na pesquisa com os pacientes e no laboratório.

... à minha super amiga Bruna, que me recebeu no ambulatório de forma doce e sincera... No início apenas uma colega, mas que se transformou em mais que uma colega, uma amiga, compartilhando seus conhecimentos e auxiliando em muitas decisões.

... à minha querida Gi! Que com sua experiência, mostrou que a pesquisa tem muitos detalhes, não identificados com minha escassa experiência. Pela dedicação em discussões para finalizar este trabalho e por sua amizade e conselhos.

... à minha “quase nutri” Fisioterapeuta Rê! Pelas aulas que passamos juntas e pelas risadas das terças à tarde.

... à minha amiga Jú Schmitt que mesmo distante desta pesquisa, foi um ombro amigo além de ajudar com sábias contribuições.

... aos meus amigos pela compreensão em ouvir um “não posso, tenho que terminar a pesquisa”...

Por fim, quero agradecer as pessoas pelas quais são o motivo de eu estar aqui, por acreditarem e confiarem em mim incondicionalmente: meus pais Ida e Wanderlei, minha irmã Lí, meu amor Dudu e meu querido cunhado Rafa. Sem o suporte deles eu jamais chegaria aqui. Obrigada por acreditarem em mim quando eu não acreditei. Meu sincero agradecimento e amor por vocês!

.
“Mas é preciso ter manha
É preciso ter graça
É preciso ter sonho sempre
Quem traz na pele essa marca
Possui a estranha mania
De ter fé na vida....”

Milton Nascimento

RESUMO

Introdução: A infertilidade tem sido reconhecida como mais uma das patologias relacionadas à obesidade. O aumento da gordura corporal e a resistência à insulina (RI) são correlacionados inversamente com a testosterona sérica e afetam o pulso GnRH-LH/FSH, o que pode prejudicar as funções das células de Leydig e Sertoli, interferindo na liberação de hormônios sexuais, produção e maturação dos espermatozoides. A hiperleptinemia parece também influenciar a fertilidade do mesmo modo que a sua deficiência. No entanto, a modulação da reprodução masculina pelo estado nutricional precisa ser melhor elucidada.

Objetivo: Avaliar o estado nutricional e alterações metabólicas em indivíduos com sub-fertilidade atendidos no ambulatório de reprodução assistida de um hospital público.

Métodos: Estudo caso-controle. Os pacientes foram selecionados através do setor de Reprodução Assistida do HCPA. Foram considerados *casos* aqueles com alterações no espermograma (OMS, 1999) e *controles* aqueles homens sem alterações no espermograma e/ou que já tenham filhos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA e todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram avaliados peso, altura, circunferência da cintura e quadril, e gordura corporal por dobras cutâneas seguindo protocolo de Jackson e Pollock (1978). Foram dosados: glicose, colesterol total, HDL-c, triglicerídeos (TG), hemoglobina glicada, leptina, hormônio folículo estimulante, hormônio luteinizante, prolactina, insulina, SHBG, estradiol, testosterona. Foram estimados: RI através do índice HOMA-IR e LDL-c pela fórmula de Friedewald.

Resultados: Foram avaliados 68 homens (35 *casos* e 33 *controles*). Não houve diferenças no estado nutricional entre *casos* e *controles*, por parâmetros antropométricos e bioquímicos. A mediana do índice de massa corporal foi cerca de 26 kg/m² para *casos* e *controles*. O perfil lipídico, glicêmico, insulínico e leptinemia não diferiram entre os grupos. Níveis mais elevados de FSH e estradiol foram detectados nos homens com sub-fertilidade. No entanto, os níveis de testosterona e SHBG foram semelhantes entre os grupos. Níveis aumentados de IMC, gordura corporal, circunferência de cintura e quadril, insulina, leptina e índice HOMA estão associados a níveis séricos mais baixos de testosterona, correlações estas que também podem ser observadas com a SHBG. Níveis séricos de testosterona e SHBG apresentaram correlação positiva com o HDL-c, enquanto que os níveis aumentados de TG se correlacionaram negativamente com os valores de SHBG. Apesar de não haver diferenças

entre os valores de LH entre os grupos, surpreendentemente os níveis deste hormônio se correlacionaram negativamente com o IMC, níveis de insulina e índice HOMA apenas no grupo *caso*, evidenciando mais uma vez, a influência dos parâmetros antropométricos e metabólicos na reprodução masculina.

Conclusões: Na população estudada, a presença de obesidade parece não ser uma característica da sub-fertilidade masculina. A leptinemia aumentada está associada à redução dos níveis séricos de testosterona e SHBG, independentemente da presença de obesidade. O aumento da adiposidade corporal e marcadores de RI estão fortemente associados a menores níveis séricos de hormônios sexuais como testosterona e LH, indispensáveis a uma espermatogênese adequada. Mais estudos são necessários para detectar alterações nutricionais e metabólicas nos homens brasileiros sub-férteis.

Palavras-chave: infertilidade masculina, leptina, sobrepeso, testosterona, SHBG

ABSTRACT

Introduction: Current evidence indicates that infertility is a disorder linked to obesity. Both the increased body adiposity and insulin resistance (IR) have been associated with lower serum concentrations of testosterone and the impairment of the Leydig and Sertoli cells functions by changing GnRH-LH/FSH pulsatility which modifies sex hormones releasing, production and maturation of sperm. The hiperleptinemia, also found in obese individuals seems to affect the fertility by the same way as its lack. However, the modulation of the male reproduction by the nutritional status needs more scientific evidence.

Objective: To evaluate the nutritional status and metabolic alterations in subjects with sub-fertility who attended at the Assisted Reproduction Sector of a public hospital.

Methods: Case-control study. *Subjects:* All the men who attended at the Assisted Reproduction Sector of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Cases:* all the men with altered spermogram, according to WHO criteria (1999); *controls:* men who presented a normal spermogram and/or with children. The project was approved by the research ethics committee of the university hospital and an informed written consent was obtained from each man. Weight, height, waist and hip circumferences were evaluated. The body fat composition was obtained using seven skinfolds thickness according to Jackson and Pollock (1978). It was measured: glucose, total-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, glycated hemoglobin, leptin, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, insulin, sex hormone binding globulin, estradiol, testosterone. There were estimated: IR by HOMA-IR index and LDL-cholesterol using the Friedewald formula.

Results: Sixty-eight men were analyzed (35 cases and 33 controls). Cases and controls were not different in relation to the nutritional status by anthropometric and biochemical parameters. The median for the body mass index (BMI) was 26 kg/m² for both cases and controls. The lipid, glyceimic, insulin and leptin profile did not differ between the two groups. Higher values for FSH and estradiol were detected in the men with sub-fertility. However, testosterone and SHBG values were similar for the two groups. Increased values for BMI, body fat, waist and hip circumferences, insulin, leptin and HOMA-IR are associated with lower testosterone and SHBG serum levels. These two hormones were positively correlated with HDL-col and SHBG correlated negatively with triglycerides. Despite the LH values not differ between cases and controls, the values correlated negatively with BMI, serum insulin

and HOMA-IR exclusively for the men with sub-fertility, showing clear evidence for the influence of anthropometric and metabolic parameters in the male reproduction.

Conclusions: In the studied population, obesity does not appear to be a characteristic of men with sub-fertility. The increased leptin is associated with decreased serum levels of testosterone and SHBG, regardless of the presence of obesity. Increased adiposity and markers of insulin resistance is strongly associated with lower serum levels of sex hormones such as testosterone and LH, which are essential to a proper spermatogenesis. More studies are needed to detect evidence of nutritional and metabolic changes in sub-fertile individuals in Brazilian men.

Keywords: male infertility, leptin, overweight, testosterone, SHBG

LISTA DE TABELAS

Table 1 Hormonal, metabolic and anthropometric characteristics of the subjects.....	49
Table 2 *Correlation between testosterone, SHBG and anthropometric and metabolic profile	50
Table 3 *Correlation between LH and anthropometric and metabolic profile.....	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A - Sistema reprodutor masculino; B-Estrutura interna do testículo e relação do testículo com o epidídimo	18
Figura 2 Regulação por feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-testículo nos homens. Efeitos estimulatórios são representados por (+) e efeitos inibitórios por feedback negativos são representados por (-).....	21
Figura 3 A-Corte transversal de um túbulo seminífero; B-Estágio no desenvolvimento dos espermatozoides, a partir das espermatogônias	23
Figura 4 Estrutura do espermatozoide humano	24
Figura 5 Espermatozoides anormais inférteis, comparados com um espermatozoide normal à direita	26
Figura 6 Efeito da obesidade na infertilidade masculina.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

DM	Diabetes Melittus
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Massa Corporal
LH	Hormônio Luteinizante
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
RI	Resistência Insulínica
SHBG	Sex hormone-binding globulin – Globulina de Ligação dos Hormônios Sexuais
SM	Síndrome Metabólica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	FISIOLOGIA DO SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO	18
2.1.1	<i>Anatomia dos órgãos sexuais masculinos</i>	18
2.1.2	<i>Secreção e Metabolismo dos Hormônios Sexuais Masculinos</i>	19
2.1.3	<i>Controle das funções sexuais masculinas pelos hormônios hipotalâmicos e da hipófise anterior</i>	20
2.2	COMPOSIÇÃO CORPORAL E INFERTILIDADE	27
2.3	COMPOSIÇÃO CORPORAL, FERTILIDADE E LEPTINA	30
3	JUSTIFICATIVA	32
4	OBJETIVOS	33
4.1	OBJETIVO GERAL	33
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO	34
6	ARTIGO EM INGLÊS	38
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
8	ANEXOS	52

1 INTRODUÇÃO

A infertilidade pode ser definida como uma condição onde um casal, após pelo menos um ano de relacionamento sexual regular e na ausência do uso de qualquer método anticoncepcional, não observa gestação(1). A função reprodutiva adequada depende de uma série de processos fisiológicos complexos e inter-relacionados. Para fechar o diagnóstico de infertilidade masculina, vários fatores devem ser avaliados: exame físico, análise seminal, níveis hormonais e presença de alterações genéticas. Tradicionalmente, o diagnóstico de infertilidade masculina depende de uma avaliação descritiva dos parâmetros do sêmen ejaculado, com ênfase na concentração, motilidade e morfologia dos espermatozoides(2).

Evidências atuais mostram que a nutrição pode influenciar a fertilidade masculina e feminina. Entretanto a associação da nutrição com a resposta hormonal que modula a fertilidade ainda permanece indefinida.

Devido às mudanças na sociedade, os casais de países ocidentais cada vez mais estão postergando a reprodução. Além disso, os estilos de vida não saudáveis, tais como uma dieta inadequada, tabagismo e ingestão de álcool, trazem prejuízos para a saúde geral, inclusive para a capacidade reprodutiva (3,4). Evers, 2002 (5), mostrou que 10-15% dos casais do mundo Ocidental não conseguem conceber um filho em menos de um ano, influenciando de forma negativamente a qualidade de vida destes casais, podendo ocasionar ansiedade e depressão(5). O fator masculino de sub-fertilidade está presente em 20-26% destes casais.

A infertilidade envolve aspectos emocionais, sociais, incluindo depressão, ansiedade, agressividade, sentimentos de culpa, baixa autoestima, falta de confiança, queixas psicossomáticas, obsessões, dificuldades de relacionamento, insatisfação sexual e isolamento social(6). É um fenômeno bio-psico-social, que requer uma equipe multiprofissional no atendimento destes casais (7).

Pesquisas relacionadas aos aspectos psicossociais do tratamento da infertilidade concentram-se mais frequentemente em mulheres. No entanto, segundo Fisher e Hammarberg, 2012 (8), os homens em idade reprodutiva com diagnóstico de

infertilidade têm desejos de experimentar a paternidade semelhantes aos de suas parceiras do sexo feminino. O fracasso do tratamento pode levar a um estado de tristeza duradoura. Contudo, as taxas clinicamente significativas de problemas de saúde mental entre esta população de pacientes, não é maior do que em outra população.

As modificações do estilo de vida têm influenciado a saúde populacional especialmente no mundo ocidental, com o aumento significativo da prevalência de obesidade e suas complicações, entre elas a síndrome metabólica e o Diabetes Mellitus (DM) tipo 2. O estado nutricional adequado é um fator decisivo para o início e a manutenção da função reprodutiva normal, estando a obesidade associada a distúrbios hormonais que podem afetar o sistema reprodutor. Atualmente a infertilidade tem sido reconhecida como mais uma das desordens relacionadas à obesidade (9,10). O efeito do excesso de peso em mulheres sobre a fertilidade já está melhor elucidado; porém, esta relação é pouco conhecida em homens inférteis (9). A interação entre obesidade e infertilidade masculina, tem recebido maior atenção devido ao aumento de sua prevalência entre homens inférteis, especialmente em indivíduos com Índice de Massa Corporal (IMC) entre 32 e 43 kg/m² (3,9,11).

O aumento da gordura abdominal (ou visceral) está intimamente relacionada com a Síndrome Metabólica (SM), definida, pela presença obrigatória de circunferência da cintura acima de 94 cm nos homens e 80 cm nas mulheres, associada a uma ou mais das seguintes alterações: Pressão arterial sistólica (PAS) \geq 130 mmHg; Pressão arterial diastólica (PAD) \geq 85 mmHg; tratamento para hipertensão arterial sistêmica (HAS); glicemia de jejum \geq 100 mg/dl; DM diagnosticada; triglicerídeos \geq 150 mg/dL; tratamento para hipertrigliceridemia; níveis de High density lipoprotein-cholesterol (HDL-colesterol) $<$ 40 mg/dL nos homens e $<$ 50 mg/dL nas mulheres(12). De modo geral, a gordura visceral acomete certa de 20% dos homens obesos e 5-8% das mulheres (13).

O aumento da gordura corporal, especialmente da gordura abdominal, pode ocasionar a resistência à insulina (RI)(14) caracterizada por hiperinsulinismo, acompanhada ou não de hiperglicemia. Tanto o aumento da gordura corporal quanto a resistência à insulina, são correlacionados inversamente com os valores de testosterona

livre e biodisponível (15). Portanto, parece que a insulina é capaz de modular a produção de testosterona e as concentrações de Globulina de Ligação dos Hormônios Sexuais (SHBG), participando de forma importante no processo reprodutivo(16).

Além disso, o aumento do percentual de gordura corporal pode influenciar também os níveis de outros hormônios sexuais, como hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), estradiol e prolactina (17). Hammoud et al, 2008 (9) encontraram alterações nos padrões do sêmen em homens obesos, como por exemplo, redução na contagem de espermatozoides, aumento da incidência de morfologia anormal e baixa motilidade. Fejes e colaboradores, 2005(18), também observaram correlação negativa entre os parâmetros antropométricos (quantidade total de gordura, peso, circunferências de cintura e quadril) e contagem total de espermatozoides, proporção de espermatozoides móveis, níveis de testosterona e de SHBG.

A leptina, hormônio produzido pelos adipócitos, está diretamente associada ao estado nutricional, percentual de gordura e sensibilidade à insulina, agindo diretamente no sistema nervoso central, principalmente nos neurônios do hipotálamo. Receptores para este hormônio são encontrados também na hipófise, ovários e testículos, o que evidencia que a ação da leptina pode ser exercida também diretamente nas glândulas responsáveis pela função reprodutiva. Em modelos experimentais, animais machos com produção deficiente de leptina apresentam infertilidade; entretanto, quando tratados com administração da mesma, apresentam melhora do epitélio celular da vesícula seminal e testicular, aumentam a contagem de espermatozoides maduros e reverterem o quadro de esterilidade apresentado (19,20).

Estudos sugerem que a leptina pode estar envolvida no controle da produção de esteroides gonadais como a testosterona e nos níveis de SHBG, de forma direta ou via eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Há também uma possível ação da leptina no desenvolvimento e motilidade dos espermatozoides (21). A resistência à leptina (defeito na transdução do seu sinal), observada em indivíduos obesos parece também influenciar a fertilidade do mesmo modo que a sua deficiência (22–24).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FISIOLOGIA DO SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO

2.1.1 Anatomia dos órgãos sexuais masculinos

O testículo (Figura 1) é composto por até 900 túbulos seminíferos enovelados, local onde são formados os espermatozoides. Após sua formação, os espermatozoides são lançados no epidídimo, outro tubo enovelado com cerca de 6 metros de comprimento que leva ao canal deferente, e se alarga para formar a ampola do canal deferente, imediatamente antes de sua entrada no corpo da próstata. Duas vesículas seminais, cada uma localizada em cada lado da próstata, deságuam na extremidade prostática da ampola, e os conteúdos, tanto da ampola quanto das vesículas seminais, passam para o ducto ejaculador, que passa através do corpo da próstata para desaguar na uretra interna. Os ductos prostáticos também desembocam no ducto ejaculador e, a partir daí, na uretra prostática. Por fim, a uretra é a última conexão entre o testículo e o exterior. A uretra é suprida por muco proveniente de grande número de minúsculas glândulas uretrais localizadas ao longo de toda a sua extensão e, principalmente, das glândulas bulbouretrais (glândulas de Cowper) bilaterais, localizadas próximo à origem da uretra (25).

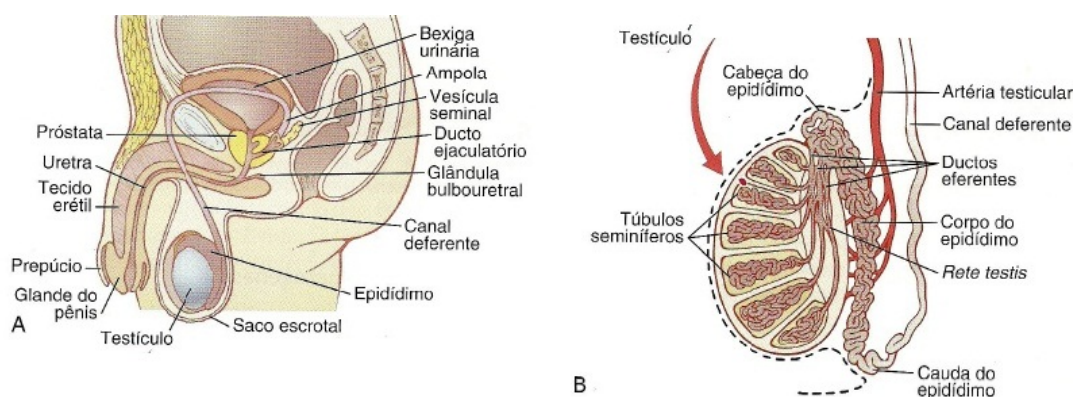


Figura 1. A - Sistema reprodutor masculino; B-Estrutura interna do testículo e relação do testículo com o epidídimo

Fonte: Guyton and Hall, 2011

2.1.2 Secreção e Metabolismo dos Hormônios Sexuais Masculinos

As funções reprodutoras masculinas podem ser divididas em três grupos principais: 1) *a espermatogênese*, que se refere à formação dos espermatozoides; 2) *o desempenho do ato sexual*; e por fim, 3) *a regulação das funções reprodutoras masculinas pelos vários hormônios*.

No que diz respeito a secreção de hormônios, a testosterona, e outros hormônios androgênicos como a diidrotestosterona e a androstenediona, é secretada nos testículos, nas células de Leydig, quando estimuladas pelo LH. Todos os androgênicos são compostos esteroides. Tanto nos testículos quanto nas glândulas adrenais os androgênicos podem ser sintetizados a partir do colesterol ou diretamente, a partir da acetil-coenzima A (25–27).

Após sua secreção pelos testículos, cerca de 97% da testosterona liga-se fracamente à albumina plasmática ou, mais firmemente, à SHBG. Nessa forma ligada, a testosterona circula no sangue durante 30 minutos a várias horas. Depois desse tempo, a testosterona é convertida rapidamente, em sua maior parte pelo fígado, em androsterona e desidroepiandrosterona e, simultaneamente, conjugada com glicuronídeos ou sulfatos. Esses são excretados pelo intestino, por meio da bile, ou na urina, pelos rins (25,26).

Grande parte da testosterona que se fixa aos tecidos é convertida no interior das células, em diidrotestosterona, particularmente em certos órgãos-alvo, como a próstata no adulto e a genitália externa do feto masculino. Algumas ações da testosterona dependem dessa conversão, ao passo que outras ações não têm essa dependência. Em geral, a testosterona é responsável pelas características diferenciais do sexo masculino (25).

2.1.3 Controle das funções sexuais masculinas pelos hormônios hipotalâmicos e da hipófise anterior

A maior parte do controle das funções sexuais, tanto dos homens quanto das mulheres, começa com a secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo. Na hipófise são secretados vários hormônios que controlam as mais diversas funções metabólicas no organismo. Especificamente na hipófise anterior, os hormônios gonadotrópicos - *hormônio folículo-estimulante (FSH)* e o *hormônio luteinizante (LH)* são secretados. Estes têm papel importante no controle e crescimento dos ovários e dos testículos, bem como suas atividades hormonais e reprodutoras (25).

O GnRH, estimula as células chamadas de gonadotropos, localizadas na hipófise anterior a secretar dois hormônios gonadotrópicos: o LH e FSH. O LH é o estímulo primário para a secreção de testosterona pelos testículos, e o FSH estimula principalmente a espermatogênese (26).

A secreção de GnRH ocorre a cada 1 a 3 horas. O LH é secretado pela hipófise anterior de forma cíclica, seguindo quase fielmente o padrão de liberação pulsátil do GnRH. Ao contrário, a secreção de FSH aumenta e diminui apenas ligeiramente a cada flutuação da secreção do GnRH; ela muda mais lentamente em período de muitas horas, em resposta a alterações a longo prazo no GnRH. Por causa dessa relação mais estreita entre a secreção de GnRH e a secreção de LH, o GnRH é também conhecido como hormônio liberador de LH. Na ausência de secreção de GnRH pelo hipotálamo, os gonadotropos da hipófise quase não secretam LH ou FSH (26).

A testosterona é secreta pelas células intersticiais de Leydig nos testículos, mas apenas quando essas são estimuladas pelo LH, aumentando aproximadamente, em proporção direta à quantidade de LH disponível. A secreção de testosterona tem o efeito recíproco de inibir a secreção de LH pela hipófise anterior. A maior parte dessa inibição, provavelmente resulta de efeito direto da testosterona sobre o hipotálamo, reduzindo a secreção de GnRH. Este, por sua vez, produz redução correspondente na secreção de LH e de FSH pela hipófise anterior, e a redução no LH diminui a secreção de testosterona pelos testículos. Assim, sempre que a secreção de testosterona fica

muito elevada, esse efeito automático de *feedback* negativo, operando por meio do hipotálamo e da hipófise anterior, reduz a secreção de testosterona para os níveis de funcionamento desejados, conforme mostra a Figura 2. Ao contrário, pequenas quantidades de testosterona induzem o hipotálamo a secretar grande quantidade de GnRH, com o correspondente aumento da secreção de LH e FSH pela hipófise anterior e o conseqüente aumento da secreção testicular de testosterona (26).

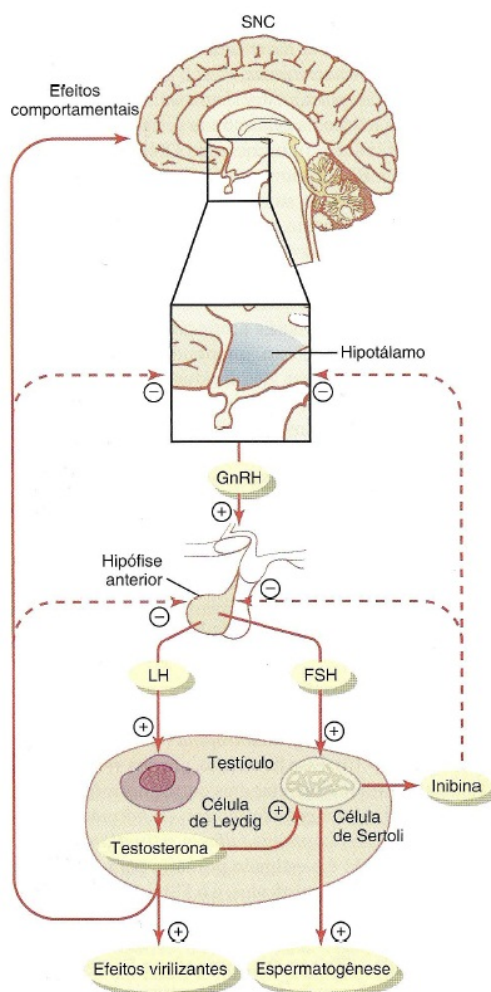


Figura 2 Regulação por feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-testículo nos homens. Efeitos estimulatórios são representados por (+) e efeitos inibitórios por feedback negativos são representados por (-).

Fonte: Guyton and Hall, 2011

Além da testosterona, são sintetizadas pequenas quantidades de estrogênio no sexo masculino (cerca de um quinto da quantidade da mulher não grávida). As fontes conhecidas de estrogênio no homem são: estrogênio formado pelas células de Sertoli, pela conversão da testosterona em estradiol. Como a concentração de estrogênios no líquido dos túbulos seminíferos é muito alta, provavelmente, desempenha papel importante na espermiogênese. Além disso, estrogênio também é formado a partir da testosterona e do androstenediol em outros tecidos do corpo, sobretudo no fígado, constituindo, provavelmente, até 80% da produção masculina total de estrogênio (25,28).

2.1.3.1 Espermatogênese

A espermatogênese ocorre em todos os túbulos seminíferos durante a vida sexual ativa, em consequência da estimulação dos hormônios gonadotrópicos da hipófise anterior; começa, em média, aos 13 anos de idade e prossegue durante a maior parte da vida, porém, diminui acentuadamente na velhice (26,29,30).

Quando os túbulos seminíferos deixam de produzir espermatozoides, a secreção de FSH pela hipófise anterior aumenta acentuadamente. Inversamente, quando a espermatogênese ocorre muito rapidamente, a secreção de FSH pela hipófise diminui. Acredita-se que a causa desse efeito de *feedback* negativo sobre a hipófise anterior seja a secreção de outro hormônio pelas células de Sertoli, uma glicoproteína chamada de inibina. Esse hormônio tem efeito direto intenso sobre a hipófise anterior, inibindo a secreção de FSH e, possivelmente, efeito discreto sobre o hipotálamo, inibindo a secreção de GnRH. Seu potente efeito de feedback inibitório sobre a hipófise anterior fornece importante mecanismo de feedback negativo para o controle da espermatogênese, operando simultaneamente, e em paralelo, ao mecanismo de feedback negativo, para o controle da secreção de testosterona (26).

O Hormônio do Crescimento (GH) é necessário para controlar as funções metabólicas básicas dos testículos. Promove especificamente, a divisão inicial das próprias espermatogônias.

A Figura 3 mostra os estágios no desenvolvimento dos espermatozoides, a partir das espermatogônias. As espermatogônias, presentes nos túbulos seminíferos, se proliferam continuamente e diferenciam-se para formar os espermatozoides. Na primeira etapa da espermatogênese, as espermatogônias migram entre as células de Sertoli, para o lúmen central do túbulo seminífero. Cada espermatogônia que cruza a barreira da camada de células de Sertoli torna-se progressivamente modificada e aumentada, formando grande espermatócito primário. Este por sua vez, divide-se para formar dois espermatócitos secundários e por fim, estes também se dividem para formar as espermatídes, que acabam se modificando, transformando-se em espermatozoides (esperma). Todo o período de espermatogênese, da espermatogônia ao espermatozoide, dura, aproximadamente 74 dias (25,26).

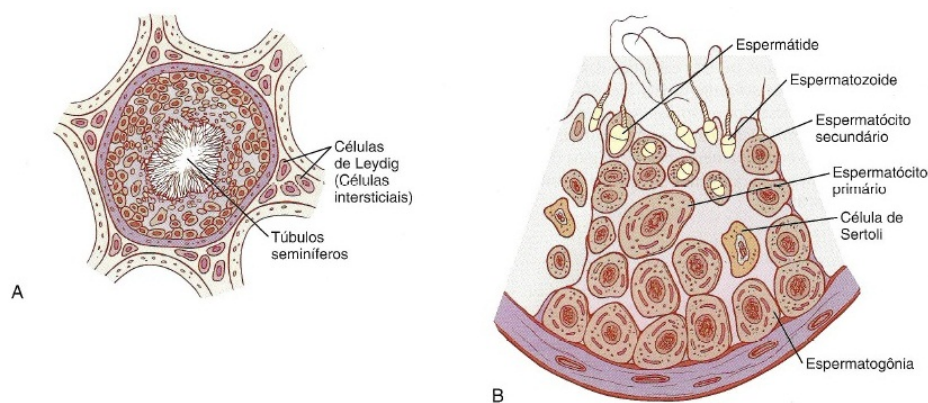


Figura 3 A-Corte transversal de um túbulo seminífero; B-Estágio no desenvolvimento dos espermatozoides, a partir das espermatogônias

Fonte: Guyton and Hall, 2011

Quando os espermatídes são inicialmente formados, eles ainda apresentam as características usuais de células epitelioides, mas começam a se diferenciar com grande rapidez e se alongam formando os espermatozoides. Como mostra a Figura 4, cada espermatozoide é composto pela cabeça e pela cauda. Na cabeça se encontra o núcleo

condensado da célula, com apenas a membrana plasmática e camada citoplasmática delgada, envolvendo sua superfície. Na parte externa dos dois terços anteriores da cabeça, se encontra o capuz espesso, chamado de acrossomo formado principalmente pelo aparelho de Golgi. Este contém várias enzimas semelhantes às encontradas nos lisossomos de célula típica, incluindo a *hialuronidase* e potentes enzimas proteolíticas. Essas enzimas tem papel importante, possibilitando que o espermatozoide entre no óvulo e o fertilize.

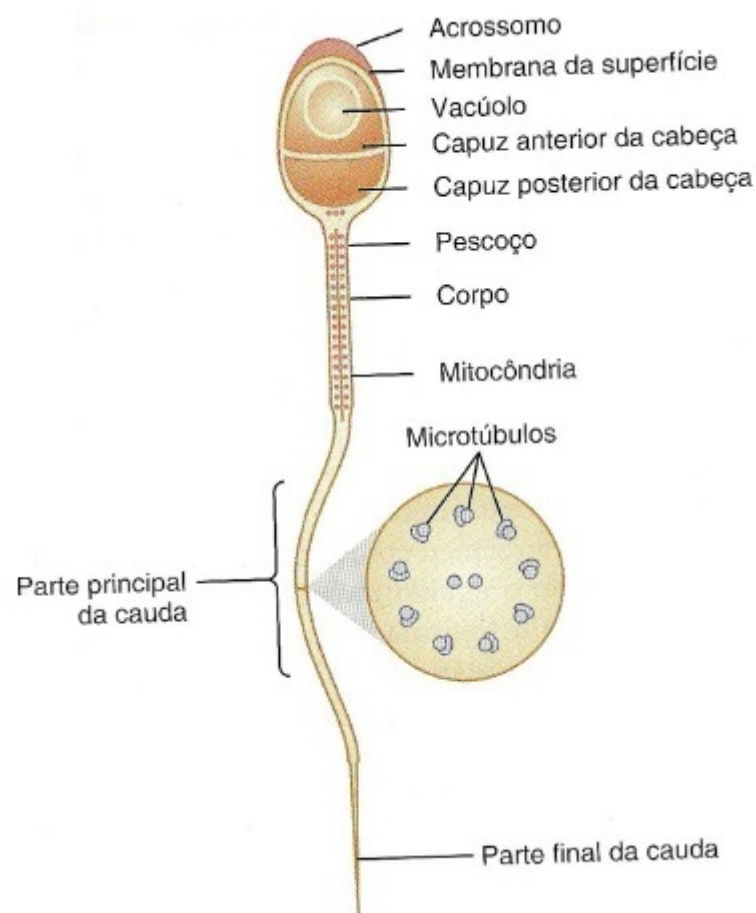


Figura 4 Estrutura do espermatozoide humano

Fonte: Guyton and Hall, 2011

A cauda do espermatozoide é chamada de flagelo, tem três componentes principais: 1) *o esqueleto central*, constituído por 11 microtúbulos, chamados coletivamente de axonema; 2) *a membrana celular fina recobrimdo o axonema*; e 3) *o conjunto de mitocôndrias* envolvendo o axonema na porção proximal da cauda (26).

O movimento do espermatozoide é consequência do deslocamento rítmico longitudinal entre os túbulos anterior e posterior que compõem o axonema. A energia para esse processo é fornecida como trifosfato de adenosina, sintetizado pelas mitocôndrias no corpo da cauda (26).

Após sua formação, os espermatozoides percorrem o epidídimo onde após 18 a 24 horas, desenvolvem a capacidade de motilidade. O armazenamento dos espermatozoides ocorre tanto no epidídimo, em menor quantidade, como no canal deferente, em maior quantidade. Após a ejaculação, os espermatozoides tornam-se móveis e também adquirem a capacidade de fertilizar o óvulo, processo denominado maturação. As células de Sertoli e o epitélio do epidídimo secretam líquido nutriente essencial, que é ejaculado juntamente com os espermatozoides. Esse líquido contém hormônios (incluindo testosterona e estrogênio), enzimas e nutrientes especiais que são essenciais à maturação dos espermatozoides (25).

2.1.3.2 Espermatogênese Anormal e Fertilidade Masculina

O epitélio dos túbulos seminíferos pode ser destruído por várias doenças, como orquite bilateral e degeneração do epitélio tubular em consequência da contração dos ductos genitais ou de outras anormalidades. Outra causa possível da infertilidade, que pode ser temporária, é a temperatura excessiva dos testículos (16,26).

O aumento da temperatura dos testículos pode impedir a espermatogênese, por causar degeneração da maioria das células dos túbulos seminíferos, além das espermatogônias. A bolsa testicular atua como mecanismo de resfriamento para os testículos, sem o qual a espermatogênese poderia ser deficiente durante o clima quente (30).

A quantidade usual de sêmen ejaculado durante cada coito é de aproximadamente 3,5 mililitros, e em cada mililitro de sêmen existe, em média, 120 milhões de espermatozoides, podendo variar de 35 a 200 milhões. Quando o número de espermatozoides em cada mililitro cai abaixo de 20 milhões, é provável que o indivíduo seja infértil. Assim, embora um só espermatozoide seja suficiente para fertilizar o óvulo por motivos desconhecidos, a ejaculação deve conter grande quantidade de espermatozoides (29).

E por fim, outro fator associado à infertilidade masculina é a morfologia dos espermatozoides. As anormalidades físicas espermatozoides, mais encontradas são: presença de duas cabeças, cabeças com formas anormais ou caudas anormais, como mostra a Figura 5. Outras vezes, os espermatozoides parecem ser estruturalmente normais, mas por motivos desconhecidos, eles não são móveis ou só são relativamente móveis. Sempre que a maioria quase absoluta dos espermatozoides é morfologicamente anormal ou não apresenta motilidade, é provável que o homem seja infértil (26,31)



Figura 5 Espermatozoides anormais inférteis, comparados com um espermatozoide normal à direita

Fonte: Guyton and Hall, 2011

2.2 COMPOSIÇÃO CORPORAL E INFERTILIDADE

Aproximadamente 25% da infertilidade entre casais pode ser atribuída a má qualidade do sêmen, que tem etiologia pouco esclarecida, apesar de terem sido apontadas características de estilo de vida, como por exemplo, a dieta praticada e o aumento do IMC(32,33). Homens com IMC maior estão significativamente mais propensos a ser inférteis do que os homens com peso adequado (27,34,35). Também é conhecido que o aumento do tecido adiposo em homens está associado com o decréscimo de testosterona e aumento de estradiol (23).

Parâmetros seminais alterados atribuídos à obesidade incluem: *redução na concentração de espermatozoides, morfologia anormal, comprometimento da integridade da cromatina e motilidade anormal*. Jensen et al., (2004) (34) demonstraram que, entre homens com sobrepeso, 24,4% tem a contagem total de espermatozoides <20 milhões/mL comparado com 21,7% entre os homens com peso adequado. Além disso, foram encontrados níveis diminuídos tanto de SHBG como de testosterona e elevados níveis de estradiol no grupo com sobrepeso.

Corroborando esta hipótese, a redução do peso parece produzir efeitos positivos na fertilidade. Estudo feito com homens obesos, com mediana do IMC 44 kg/m² que participaram de um programa de emagrecimento baseado em dieta e exercícios durante 14 semanas, mostraram correlação inversa entre IMC e concentração espermática, contagem total de espermatozoides, morfologia normal e motilidade, sendo o grupo com IMC maior (46,1 e 60,9kg/m²) o que apresentou pior concentração espermática e contagem total de espermatozoides. Seguindo o programa de emagrecimento, a mediana para a perda de peso foi de 22 kg (15%) e a porcentagem de perda de peso ajustada foi positivamente associada com o aumento da contagem total de espermatozoides e o volume de sêmen, sendo que o grupo com maior emagrecimento apresentou aumento estatisticamente significativo tanto na contagem total como na morfologia normal dos espermatozoides. O emagrecimento também foi associado com a melhora nos níveis de testosterona e SHBG, porém não teve melhora nos níveis plasmáticos de estradiol (27).

A Figura 6 demonstra a influência da obesidade sobre a disfunção erétil e os parâmetros de sêmen (36).

Embora haja uma quantidade convincente de evidências que mostram um efeito adverso do excesso de gordura corporal sobre a espermatogênese, nem todos os estudos chegaram às mesmas conclusões (9,34,36,37). Duits, et al, (2010) (38) avaliaram 1.466 homens de um centro de fertilidade e não observaram efeito do IMC sobre a qualidade espermática.

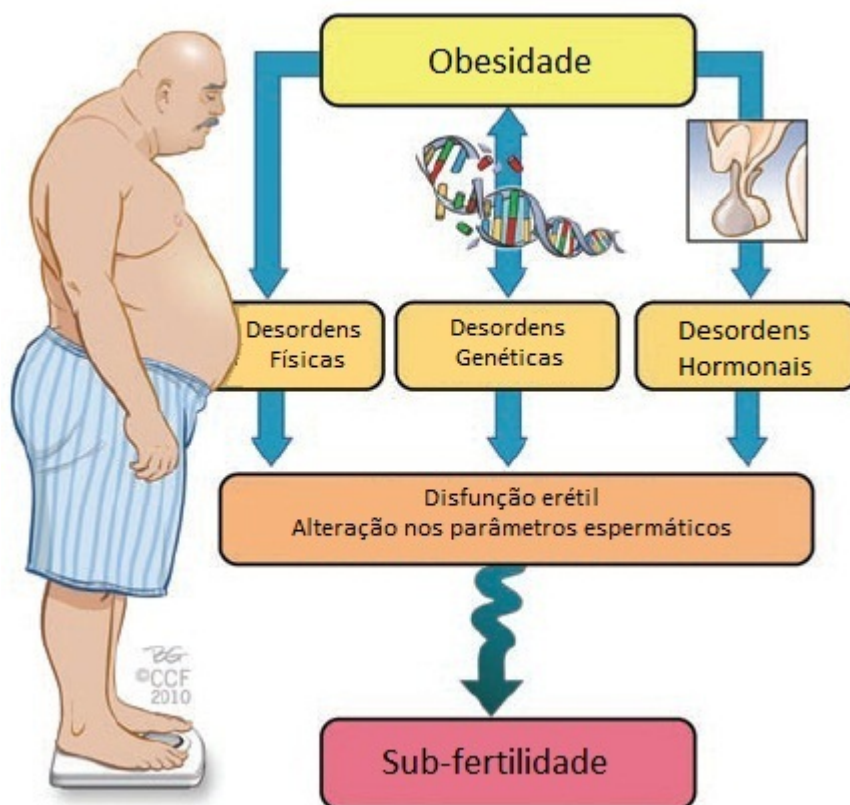


Figura 6 Efeito da obesidade na infertilidade masculina

Fonte: adaptado de Cabler et al., 2010

Aggerholm et al, (2008) (37), encontraram efeito adverso da obesidade sobre a motilidade dos espermatozoides, levando à hipótese de que a obesidade pode ter um efeito central sobre a espermatogênese e um efeito direto sobre as células de Leydig e de Sertoli. Foram avaliados 1989 homens, separando-os em grupos de acordo com o IMC, destes, 936 (47,0%) tinham um IMC > 25,0 kg/m². Não foi observada diferença nos parâmetros espermáticos entre os grupos. No entanto em relação ao perfil hormonal, os níveis de testosterona foram mais reduzidos entre os homens obesos em comparação com os homens eutróficos, enquanto que as concentrações de estradiol foram mais elevadas.

Além de alterações na fertilidade, a obesidade central pode ocasionar hiperleptinemia, hiperinsulinemia e fazer com que mais androgênios sejam convertidos em estrogênio no tecido adiposo, levando ao aumento dos níveis deste hormônio. Neste sentido, Hammoud and et al, 2008 e Håkonsen et al., (2011) encontraram níveis reduzidos de androgênios e SHBG em homens obesos, além de elevados níveis de estradiol, o que pode explicar as alterações nos parâmetros espermáticos (9,27). Conversão de andrógenos em estrógenos no tecido adiposo pode aumentar a produção de leptina (39).

A leptina diminui a sensibilidade periférica à insulina e aumenta a produção de insulina no pâncreas. Além disso, o aumento da insulina diminui a produção hepática de SHBG. Esses fatores podem modificar a produção de sêmen e de hormônios sexuais por ação indireta da leptina sobre as gônadas (37). Hofny et al., (2010) (35) encontraram correlação positiva entre IMC e níveis de LH e leptina e correlação negativa com níveis de testosterona. A obesidade afeta o pulso GnRH-LH/FSH, o que pode prejudicar as funções das células de Leydig e Sertoli e, assim, interferir na liberação de hormônios sexuais, produção e maturação do esperma (37).

Com o objetivo de analisar a influência do IMC nos parâmetros espermáticos, como volume, concentração, motilidade e morfologia, Martini et al., (2010) avaliaram 794 pacientes, sendo 77,4% com obesidade grau I (IMC entre 30 e 35kg/m²), 16,8% com obesidade grau II (IMC entre 35 e 40kg/m²) e 5,8% dos pacientes com obesidade

mórbida (IMC acima de 40kg/m^2), e observaram correlação negativa entre IMC e motilidade total ou motilidade tipo A (40).

2.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL, FERTILIDADE E LEPTINA

A função mais conhecida da leptina é a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético (41). A leptina reduz o apetite através da inibição da liberação de neuropeptídeos relacionados ao apetite, como o Neuropeptídeo Y (NPY), um peptídeo orexígeno (41).

A hiperleptinemia, encontrada em pessoas obesas, é atribuída a alterações no receptor de leptina ou a uma deficiência em seu sistema de transporte na barreira hemato-encefálica, fenômeno denominado *resistência à leptina*. Os mecanismos pelos quais o aumento de tecido adiposo é traduzido em aumento da concentração sérica de leptina, envolvem tanto o número de células adiposas quanto a indução do RNAm *ob*. Entretanto, a concentração sérica de leptina não é dependente somente do tamanho do tecido adiposo, uma vez que a redução de 10% do peso corporal provoca diminuição de cerca de 53% de leptina plasmática, sugerindo que outros fatores, além da adiposidade tecidual, estão envolvidos na regulação de sua produção (42,43).

A leptina é um sinal chave na modulação da relação entre as reservas de energia e a função reprodutora ao nível do hipotálamo (44). Além disto, a leptina é um sinal endócrino ao cérebro para iniciar a maturação sexual (45). Existem múltiplos mecanismos propostos para a falência reprodutiva na deficiência de leptina. Ambos, ratos machos ou fêmeas, com deficiência de leptina são estéreis, e isto pode ser corrigido pela reposição de leptina (20,46). Soro anti-leptina injetado no ventrículo cerebral de ratos levou a uma diminuição dos pulsos de LH (47). O jejum acompanhado da queda da leptina está associado à redução da atividade secretória do LH em várias espécies (48).

Níveis de leptina foram significativamente mais elevados em homens obesos inférteis contra aqueles obesos férteis, entretanto os grupos apresentaram uma diferença estatística no parâmetro IMC ($31,21\text{kg/m}^2$ contra $33,49\text{kg/m}^2$). Contudo também foi

observada correlação positiva entre leptina e idade dos pacientes, assim como morfologia dos espermatozoides, níveis de FSH, LH e prolactina e negativa com contagem total e motilidade dos espermatozoides (35).

O excesso de leptina tem importantes efeitos reprodutivos que são mais relevantes na obesidade. O excesso de leptina tem mostrado ser deletério à reprodução em múltiplos níveis do eixo hipotalâmico-pituitário-gonadal. Ratos obesos hiperleptinêmicos demonstraram menores surtos de LH e prolactina que os controles normoleptinêmicos de peso adequado. Estes dados demonstram que o excesso de leptina, característica da obesidade, ou a administração exógena de leptina para perda de peso tem impacto no sistema reprodutor, cujos mecanismos ainda permanecem não esclarecidos.

3 JUSTIFICATIVA

São escassos os estudos que avaliam detalhadamente o papel do estado nutricional e o perfil metabólico em homens inférteis em programas de reprodução assistida. Portanto, baseado em evidências científicas atuais, a avaliação destas variáveis seria de grande importância para a identificação de fatores nutricionais que possam estar relacionados às desordens da reprodução humana.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar o perfil nutricional de homens inférteis atendidos no Ambulatório de Reprodução Assistida do HCPA.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Classificar os pacientes de acordo com presença ou não de síndrome metabólica;

2. Classificar os pacientes de acordo com presença ou não de resistência insulínica;

3. Analisar o perfil lipídico e glicêmico, bem como os níveis plasmáticos de leptina destes mesmos pacientes;

4. Correlacionar insulinemia com níveis plasmáticos de leptina, testosterona e SHBG;

5. Verificar associação entre presença de síndrome metabólica e níveis de hormônios sexuais e padrão espermático.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO

1. Passos E, Freitas F, Cunha-Filho J, et al. Rotinas em infertilidade e contracepção. Porto Alegre: Artmed; 2003.
2. Pasqualotto F. Investigação e reprodução assistida no tratamento da infertilidade masculina. *Rev Bras Ginecol E Obstet.* 2007;29(2).
3. Gaur D, Talekar M, Pathak V. Alcohol intake and cigarette smoking: Impact of two major lifestyle factors on male fertility. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53:35–40.
4. Hammiche F, et al. Sperm quality decline among men below 60 years of age undergoing IVF or ICSI treatment. *Journal of Andrology.* 2010;13.
5. Evers J. Female Subfertility. *Lancet.* 2002;360:151–9.
6. Kamel R. Management of the infertile couple: an evidencebased protocol. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2010;8(21).
7. Ramezanzadeh R, Ahmad-Ali N, Nasrin A, Abbas R, Mohammad M. Psychiatric Intervention Improved Pregnancy Rates in Infertile Couples. *Malaysian J Med Sci.* 2011;18(1):16–24.
8. Fisher J, Hammarberg K. Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. *Asian Journal of Andrology.* 2012;14:121–9.
9. Hammoud A, et al. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril.* 2008;90(4):897–904.
10. Loret de Mola J. Obesity and its relationship to infertility in men and women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(2):333–46.
11. Reddy U, Wapner R, Rebar R, et al. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.* 2007;109:967–77.
12. K.G.M.M. A, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120:1640–5.

13. Freedland E. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutrition & Metabolism* 2004, 1:12. *Nutrition & Metabolism*. 2004;1(12).
14. Steven E, et al. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793–901.
15. Tsai E, et al. Association of bioavailable, free and total testosterone with insulin resistance. *Diab Care*. 2004;27(4):861–8.
16. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis*. 2012;2(4):253–263;
17. Chavarro J. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril*. 2009 Epub ahead of print;
18. Fejes I, et al. Is semen quality affected by male body fat distribution? *Andrologia*. 2005;37(5):155–8.
19. Barash I, et al. Leptin in a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinol*. 1996;137(7):3144–7.
20. Mounzih K, Cacabelos R, Chehab F. Leptin rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinol*. 1997;138(3):1190–3.
21. Glander H, et al. Leptin exists in tubuli seminiferi and in seminal plasma. *Andrologia*. 2002;34:227–33.
22. Münzberg H, Björnholm M, Bates S, Glander H, Myers JG. Leptin receptor and mechanisms of leptin resistance. *Cell Moll Life Sc*. 2005;62:642–52.
23. Hanafy S, et al. Serum leptin correlates in infertile oligozoospermic males. *Andrologia*. 2007;39(5):177–80.
24. Zorn B, Osredkar J, Meden-Vrtovec H, Majdi G. Leptin levels in infertile male patients are correlated with inhibin B, testosterone and SHBG but not with sperm characteristics. *Int J Androl*. 2007;30(5):439–44.
25. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiologia Médica*. 10th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
26. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiologia Médica*. 12th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
27. Håkonsen L, Thulstrup A, Aggerholm A, Olsen J, Bonde J, Andersen C, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? results from a cohort of severely obese men. *Reproductive Health*. 2011;8(24).

28. Clegg DJ. Minireview: The Year in Review of Estrogen Regulation of Metabolism. *Mol Endocrinol*, December. 2012;26(12):1957–60.
29. Hall E, Burt VK. Male fertility: psychiatric considerations. *Fertil and Steril*. 2012;97(2):434–9.
30. Hammoud A, Meikle AW, Reis LO, Gibson M, Peterson CM, Carrell DT. Obesity and Male Infertility: A Practical Approach. *Semin Reprod Med*. 2012;30(6):486–95.
31. Wogatzky J, Wirleitner B, Stecher A, Vanderzwalmen P, Neyer A, Spitzer D, et al. The combination matters - distinct impact of lifestyle factors on sperm quality: a study on semen analysis of 1683 patients according to MSOME criteria. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10(115).
32. Eskenazi B, Kidd S, Marks A, Slotter E, Block G, Wyrobek A. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Human Reproduction*. 2005;20(4):1006–12.
33. Braga D, Halpern G, Figueira R, Setti A, Iaconelli AJ, Borges EJ. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*. 2012;97(1):53–9.
34. Jensen T, Andersson A, Jorgensen N, Andersen A, Carlsen E, Petersen J. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004;82:863–70.
35. Hofny E, Ali M, Abdel-Hafez H, Kamal E, Mohamed E, El-Azeem H, et al. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril*. 2010;94(2):581–4.
36. Cabler S, Agarwal A, Flint M, Du Plessis S. Obesity: modern man's fertility nemesis. *Asian Journal of Andrology*. 2010;12:480–9.
37. Aggerholm A, Thulstrup A, Toft G, Ramlau-Hansen C, Bonde J. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? Anette S. Aggerholm, Ane Marie Thulstrup, Ph.D., Gunnar Toft, Ph.D., Cecilia H. Ramlau-Hansen, M.H.Sc., and Jens Peter Bonde, Ph.D. *Fertil Steril*. 2008;90:619–26.
38. Duits F, van Wely M, van der Veen F, Gianotten J. Healthy overweight male partners of subfertile couples should not worry about their semen quality. *Fertil Steril*. 2010;94:1356–9.
39. Messinis I, Milingos S. Leptin in human reproduction. *Hum Reprod Update*. 1999;5:52–63.

40. Martini A, Tissera A, Estofan D, Molina R, Mangeaud A, Cuneo M, et al. Overweight and seminal quality: a study of 794 patients. *Fertil Steril*. 2010;94:1739–43.
41. Friedman J. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutrition Rev*. 2002;60(10):S1–14.
42. Sandoval D, Davis S. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diab Compl*. 2003;17(2):108–13.
43. Adami G, Civalleri D, Cella F, Marinari G, Camerine G, Papadia F, et al. Relationship of serum leptin to clinical and anthropometric findings in obese patients. *Obesity Surgery*. 2002;12(5):623–7.
44. Lonqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med*. 1995;1:950–3.
45. Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth – a review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:869–874. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:869–74.
46. Chehab F, Lim M, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet*. 1996;12:318–20.
47. Carro E, Pinilla L, Seoane L, Considine R, Aguilar E, Casanueva F. Influence of endogenous leptin tone on the estrous cycle and luteinizing hormone pulsatility in female rats. *Neuroendocrinology*. 1997;66:375–7.
48. Cunningham M, Clifton D, Steiner R. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod*. 1999;60:216–22.

6 ARTIGO EM INGLÊS

**“MALE INFERTILITY, NUTRITIONAL STATUS AND LEPTIN – A CASE-
CONTROL STUDY”**

Male infertility, nutritional status and leptin – a case-control study

Larissa Petry dos Santos^{1,2}, Bruna Belincanta Nicoletto^{1,2}, Geórgia Franco Becker^{1,2},
Eduardo Pandolfi Passos MSc, PhD^{3,4}, Cileide Cunha Moulin, MSc, PhD^{2,3,4}

¹ Nutricionist, Graduate Program in Medical Sciences, UFRGS, Porto Alegre, Brazil;

² Centro de estudos em alimentação e nutrição (CESAN/HCPA)

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) School of Medicine, Porto Alegre, Brazil;

⁴ Obstetrics and Gynecology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Cileide Cunha Moulin, Centro de Estudos em Alimentação e Nutrição do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/ Curso de Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Rua Ramiro Barcelos, 2400- 4º andar- 90035-903 - Rio Branco- Porto Alegre, RS, Brazil; moulincc@gmail.com.

INTRODUCTION

An optimal nutritional status is essential for the normal startup and development of the reproductive function both for men and women. Current evidence indicates that infertility is a disorder linked to obesity (1,2). The deleterious consequence of obesity in the female fertility is already well-documented; however, this relationship is poorly characterized in male subjects (1). Because of the increased prevalence of obesity in infertile men, attention has been focused on this association, in particular in individuals with body mass index (BMI) between 32 and 43 kg/m² (1,3,4), which is associated with

lower serum levels of testosterone, sex hormone binding globulin (SHBG) and higher serum levels of estradiol (5,6). The increase in body adiposity, especially in abdominal fat is implicated to the development of insulin resistance (IR) (7), followed by hiperinsulinism with or without hyperglycemia. Both the increased body adiposity and IR have been associated with lower serum concentrations of free and bioavailable testosterone (8). Therefore, it seems that insulin is linked to the reproduction process by means of the modulation of serum concentrations of testosterone and SHBG (9). The hiperleptinemia, which results from resistance to the leptin action, is also found in obese individuals and seems to affect the fertility by the same way as its lack (5,10,11). Experimental studies show evidences that male animals with impaired leptin production are infertile. Treating these animals with leptin shows to revert the infertility, improving the testicular and seminal vesicle cell epithelium and increasing the mature sperm count (12,13).

Obesity can affect the hormones enrolled in reproductive process, as gonadotrophin-releasing hormone (GnRH); luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). The excess of adiposity is related to the impairment of the Leydig and Sertoli cells functions by changing GnRH-LH/FSH pulsatility which modifies sex hormones releasing, production and maturation of sperm (14). In fact, Martini et al (2010) analyzed 794 patients and found negative correlation between BMI and total sperm motility or type A motility (15). Sperm quality impairment can occur even at the overweight stage, as evidenced by Jensen et al (6) who found total sperm count <20 milhões/mL in 24% of the patients with overweight in contrast to 21,7% found in eutrophic patients. Despite of a lot of evidence about the effects of the excess of body fat on spermatogenesis, this still remains controversial and not all studies have found these results (1,6,14,16). Analyzing 1,466 men who attended at a Centre of Fertility, Duits et al, (17) did not find effects of BMI over sperm quality. Therefore, metabolic alterations observed in obese people as IR and leptin resistance seems to be implicated in male sub-fertility by central or direct gonadal actions. However, there are still a lot of controversial results and the exact metabolic pathways for the sperm quality alterations leading to sub-infertility remains unclear.

The aim of this case-control study was to look for more scientific evidence for the relationship between nutritional status, metabolic parameters and male sub-fertility in Brazilian men attended at an Assisted Reproduction Sector of a public hospital.

SUBJECTS AND METHODS

Study design: case-control study.

Subjects: all the men who attended at the Assisted Reproduction Sector of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul State, Brazil, at the period of April, 2010 to May, 2011, referred by the public units of primary health care. There were considered *cases* all the men with altered spermogram, according to WHO criteria (1999), and *controls* that men who presented a normal spermogram and/or with children. Exclusion criteria were: presence of endocrine disorders, cancer, renal or hepatic failure, essential hypertension, smoking, alcoholism, manipulation or exposure to heavy metals or pesticides. The project was approved by the research ethics committee of the university hospital and an informed written consent was obtained from each man.

Nutritional status assessment: The body weight and height of patients (without shoes or coats) were obtained with an anthropometric scale, with measurements recorded to the nearest 100 g for weight and to the nearest 0.1 cm for height. Body mass index (BMI, kg/m^2) was then calculated. Waist circumference (WC) was measured midway between the lowest rib margin and the iliac crest, near the umbilicus. Hip circumference (HC) was taken at the maximal gluteal protrusion (lateral view). Fat body composition was estimated by the measurement of seven skinfolds thickness (triceps, subscapular, suprailiac, chest, abdominal, midaxillary, thigh) according to Jackson and Pollock (1978) protocol. Flexible, no stretch fiberglass tape and Lange's caliper were used for these measurements. *Laboratory measurements:* simultaneously to the anthropometric measurements, blood was collected after 12h-fasting, centrifuged by 10 minutes at 5.000 RPM, at 4°C and serum and plasma were obtained to analyze glucose,

triglycerides (TG), total-cholesterol, high-density cholesterol, glycated hemoglobin, insulin, estradiol, prolactin, FSH, LH, SHBG and testosterone, using conventional methods. Aliquot of serum was frozen at -80°C for leptin measurement by Sandwich ELISA, using commercial kit Linco Research®, USA, the sensitivity was 0.5 ng/ml – 100 ng/ml. LDL-cholesterol was estimated by Friedewald formula when triglycerides < 400 mg/dL. Insulin resistance was estimated by HOMA-IR index: fasting glucose x fasting insulin/22.5.

Statistical analysis: We calculated sample size based on expected differences and standard deviations from other published study that compared leptin level of infertile and fertile men, with a difference of leptin concentrations 2.3 times higher in the first group. A power coefficient of 0.80 was expected with 34 subjects in each of two groups with $p < 0.05$ considered to be significant. All data sets were tested for non-normality using Shapiro-Wilk test before statistical hypothesis tests were performed. Therefore, data were analyzed by using the following parametric or nonparametric tests as appropriate: Pearson's correlation, Spearman's correlation, Student-t test and U-Mann Whitney. Data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0 for Windows (Chicago, IL). Values are expressed as mean \pm standard deviation or median (variation).

RESULTS

During the study period, 68 men were evaluated, among couples who were referred for the investigation of the infertility cause, 35 cases and 33 controls. There were no differences in nutritional status between cases and controls, both in relation to anthropometric parameters regarding the biochemical parameters. The body mass index was similar in both groups and median obtained sets a framework for lightweight overweight. The total body adiposity obtained by measuring the seven skinfolds was similar between the two groups; however, the abdominal adiposity estimated by waist-hip ratio was slightly higher in cases, even so it did not reach statistical significance: $0.95 \times 0,91$ (cases and controls, respectively, $p = 0.115$). Analyzing the prevalence of

obesity in each group, there was a higher frequency of obese men in the case group compared to the control group: 28.6% vs. 18.2%, respectively. The prevalence of metabolic syndrome was similar between groups: 22.85% x 27.27%. The lipid profile, glucose, insulin and leptin levels did not differ between groups. High levels of sex hormones FSH and estradiol were detected in men with subfertility. However, testosterone and SHBG levels were similar in cases and controls. As expected by definition, sub-fertile men had lower sperm count, total per ejaculate, sperm less mobile and less proportion of sperm with normal morphology (Table 1). Table 2 shows the correlation between testosterone and SHBG with anthropometric and metabolic parameters of 68 individuals. The results of the analysis by group (case and control) were identical to the analysis of the entire group, so we decided to show a single table with all subjects. Increased levels of BMI, body fat, waist circumference and hip, insulin, leptin and presence of insulin resistance (characterized by increased HOMA) are associated with lower serum levels of testosterone, hormone important in spermatogenesis, these correlations can also be observed with SHBG. Serum testosterone and SHBG were positively correlated with HDL-cholesterol, whereas increased levels of TG were negatively correlated with SHBG values. Although there are no differences between the LH values between groups, surprisingly the levels of this hormone were negatively correlated with BMI, insulin levels and HOMA index only in the case group, demonstrating once again the influence of anthropometric and metabolic parameters in fertility control (Table 3).

DISCUSSION

The present study showed no differences in the nutritional status of patients with sub-fertility when compared to fertile individuals, as expected, according to a large current scientific evidence. Likewise, there were no more prevalent in individuals with metabolic syndrome in case group. We believe that this is not due to sampling bias, since individuals are coming from various locations within the city of Porto Alegre or surrounding cities, referenced by public primary care. However, this result was unexpected, since in Brazil the prevalence of overweight and obesity has been

increasing in recent decades, like many Western countries. According to official data, the prevalence of obesity among men increased from 2.8%, in the period between 1974 to 1985, to 12.4% in the years 2008-2009, representing a four-fold higher prevalence of this (IBGE) (18). The prevalence of obesity in the city of Porto Alegre in 2009 was 11% in 2009 (VIGITEL - Surveillance of risk factors for chronic diseases and protection for telephone survey, 2009) (19). Associated with increased prevalence of obesity, infertility rates have also increased in the world. According to Evers et al 2002(20), 10-15% of couples in the Western world cannot conceive a child in less than a year, thus influencing negatively the quality of life of these couples. The male factor subfertility is present in 20-26% of them. The prevalence of obesity was 10% higher in the cases, but it was not decisive to cause hormonal and metabolic changes consistent with the presence of metabolic syndrome and insulin resistance in these patients. Despite of presence of overweight, the 68 men analyzed had appropriate waist circumference. A recently published study assessed the influence of diet on outcome after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 250 Brazilian men with sub-fertility in a private clinic in the city of São Paulo, southeastern Brazil, and the mean BMI of the subjects was similar to that found individuals in the present study - 26.9 kg/m²(21). Higher serum levels of FSH and estradiol found in sub-fertile individuals may be related to changes in sperm quality observed in these subjects, without however being related to metabolic changes resulting from excess of body fat, as has been evidenced by other authors (22).

The main aim of this investigation was to evaluate the role of leptin and insulin resistance in male infertility and the sample size calculation was based on the difference between cases and controls hormone detected in the study of Hanaffy and colleagues (5). We found no difference in our study, probably because metabolic changes occur from more significant degree of adiposity, especially in individuals with BMI between 32 and 43 kg/m², as referred in some studies (1,3,4) but it does not match the profile of the patients who come to our clinic. However, our study confirms the associations between body adiposity, insulin, leptin worsening profile of sex hormones for both cases and controls with a mild level of overweight (BMI = 26 kg/m²). Negative correlation was found between leptin and insulin and serum levels of testosterone and SHBG. These

results give this study a differential, since the few available studies were conducted in obese men, as studies of Hanafy et al. (2007), Zorn et al. (2007) and Hofny et al. (2010) (5,11,23), which showed that high levels of leptin are associated with an unfavorable profile on hormonal parameters (5,11,23) and sperm (23).

In addition, negative correlations were observed between BMI and testosterone in both cases as in controls, and these findings confirm those described by Zorn et al, (2007) (11). Other studies also corroborate this correlation, indicating that the total concentration of testosterone is significantly lower in men who are overweight when compared with men presenting BMI below 25kg/m^2 (24,25). Negative correlations between SHBG and anthropometric and metabolic parameters were also observed in both the case group and the control group. Hammoud et al, (2006; 2008) (1,26), reported that in obese men there is reduction of androgens and SHBG. MacDonald et al, (2010) (24), in a meta-analysis involving 15 studies confirm the negative association between BMI and SHBG. LH concentrations also correlated negatively with BMI ($r = -0.415$, $p = 0.013$), only among men with abnormal sperm, which is confirmed in another study (27), that may compromise adequate levels of testosterone and the stimulus to spermatogenesis.

CONCLUSIONS

In the studied population, obesity does not appear to be a characteristic of men with sub-fertility. The increased leptin is associated with decreased serum levels of testosterone and SHBG, regardless of the presence of obesity. Increased adiposity and markers of insulin resistance is strongly associated with lower serum levels of sex hormones such as testosterone and LH, which are essential to a proper spermatogenesis. More studies are needed to detect evidence of nutritional and metabolic changes in sub-fertile individuals in Brazilian men.

REFERENCES

1. Hammoud A, et al. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril*. 2008;90(4):897–904.
2. Loret de Mola J. Obesity and its relationship to infertility in men and women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2009;36(2):333–46.
3. Gaur D, Talekar M, Pathak V. Alcohol intake and cigarette smoking: Impact of two major lifestyle factors on male fertility. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53:35–40.
4. Reddy U, Wapner R, Rebar R, et al. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol*. 2007;109:967–77.
5. Hanafy S, et al. Serum leptin correlates in infertile oligozoospermic males. *Andrologia*. 2007;39(5):177–80.
6. Jensen T, Andersson A, Jorgensen N, Andersen A, Carlsen E, Petersen J. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004;82:863–70.
7. Steven E, et al. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793–901.
8. Tsai E, et al. Association of bioavailable, free and total testosterone with insulin resistance. *Diab Care*. 2004;27(4):861–8.
9. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis*. 2012;2(4):253–263;
10. Münzberg H, Björnholm M, Bates S, Glander H, Myers JG. Leptin receptor and mechanisms of leptin resistance. *Cell Moll Life Sc*. 2005;62:642–52.
11. Zorn B, Osredkar J, Meden-Vrtovec H, Majdi G. Leptin levels in infertile male patients are correlated with inhibin B, testosterone and SHBG but not with sperm characteristics. *Int J Androl*. 2007;30(5):439–44.
12. Barash I, et al. Leptin in a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinol*. 1996;137(7):3144–7.
13. Mounzih K, Cacabelos R, Chehab F. Leptin rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinol*. 1997;138(3):1190–3.
14. Aggerholm A, Thulstrup A, Toft G, Ramlau-Hansen C, Bonde J. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? Anette S. Aggerholm, Ane Marie Thulstrup, Ph.D., Gunnar Toft, Ph.D., Cecilia H.

- Ramlau-Hansen, M.H.Sc., and Jens Peter Bonde, Ph.D. *Fertil Steril*. 2008;90:619–26.
15. Martini A, Tissera A, Estofan D, Molina R, Mangeaud A, Cuneo M, et al. Overweight and seminal quality: a study of 794 patients. *Fertil Steril*. 2010;94:1739–43.
 16. Cabler S, Agarwal A, Flint M, Du Plessis S. Obesity: modern man's fertility nemesis. *Asian Journal of Andrology*. 2010;12:480–9.
 17. Duits F, van Wely M, van der Veen F, Gianotten J. Healthy overweight male partners of subfertile couples should not worry about their semen quality. *Fertil Steril*. 2010;94:1356–9.
 18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil [Internet]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009/POFpublicacao.pdf
 19. Ministério da Saúde. VIGITEL BRASIL 2009: VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO [Internet]. 2010. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vigitel2009_220610.pdf
 20. Evers J. Female Subfertility. *Lancet*. 2002;360:151–9.
 21. Braga D, Halpern G, Figueira R, Setti A, Iaconelli AJ, Borges EJ. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*. 2012;97(1):53–9.
 22. Chavarro J. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril*. 2009 Epub ahead of print;
 23. Hofny E, Ali M, Abdel-Hafez H, Kamal E, Mohamed E, El-Azeem H, et al. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril*. 2010;94(2):581–4.
 24. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2010;16(3):293–311.
 25. Giagulli V, Kaufman J, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(4):997–1000.

26. Hammoud O, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT. Obesity and Male Reproductive Potential. *Journal of Andrology*. 2006;27(5):619–26.
27. Paasch U, Grunewald S, Kratzsch J, Glander H-J. Obesity and age affect male fertility potential. *Fertil and Steril*. 2010;94(7).

Table 1 Hormonal, metabolic and anthropometric characteristics of the subjects

VARIABLE	CASE (n=35)	CONTROL (n=33)	<i>P</i>
Age (years)	34(22-48)	34(27-48)	0.439
BMI (Kg/m ²)	26.20(20.83-45.67)	26.98(19.94-39.93)	0.542
Body fat (%)	18.50(4.6-31.9)	20.93(9.3-27.0)	0.420
Waist circumference (cm)	93.5(78.0-142.5)	93(79.5-128.7)	0.369
Hip circumference (cm)	102.0(76.5-124.5)	102(91-130.8)	0.924
Waist/hip ration	0.95(0.80-1.20)	0.91(0.8-1.1)	0.115
Total cholesterol *(mg/dl)	188.17±33.51	197.94±34.09	0.239
HDL (mg/dl)	41.00(27-62)	39(28-93)	0.207
LDL* (mg/dl)	121.44±25.35	129.84±31.87	0.232
Triglycerides (mg/dl)	93(35-292)	101(35-305)	0.785
Glycemia (mg/dl)	91(77-143)	91(79-146)	0.928
Insulin (µu/ml)	7.7(2.8-71.1)	8.59(3.5-25.3)	0.149
FSH	5.20(0.4-32.8)	4.28(1.2-9.9)	0.006
LH	4.3(0.1-13.9)	4(1.8-11)	0.245
Testosterone (ng/ml)	4.04(1.23-11.05)	4.15(2.06-8.29)	0.785
Estradiol*	40.11±10.05	35.17±10.73	0.054
Prolactin	6.25(2.2-19.9)	6.80(3.6-13.6)	0.829
SHBG (nmol/l)	32.6(5.65-75.6)	30.4(11.1-74.4)	0.558
Hba1c (%)	5.4(4.6-6.8)	5.4(5.0-7.5)	0.904
HOMA	1.85(0.60-16.15)	1.98(0.71-9.10)	0.187
Leptin (ng/ml)	2.43(0.37-15.67)	2.69(0.47-15.99)	0.764
Total sperm count (mil/ml)	7(0-80)	103.5(12-340)	0.000
Total sperm count per ejaculate (mil)	15.9(0-230)	325(37.5-1462)	0.002
Progressively motile sperm (A+B) (%)	22.50(0-44.2)	64.5(30-80)	0.000
Sperm morphology (%)	45(0-90)	80(25-90)	0.000

*data with parametric distribution represented as mean (standard deviation). Further data with non-parametric distributions represented by median (minimum - maximum). Where SHBG = Sex Hormones Binding globulin; FSH = Follicle-stimulating hormone; LH = Luteinizing hormone

Table 2 *Correlation between testosterone, SHBG and anthropometric and metabolic profile

	Testosterone (n=68)		SHBG (n=68)	
	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
BMI	0.000	-0.555	0.000	-0.525
Body fat (%)	0.000	-0.540	0.000	0.500
Waist circumference (cm)	0.000	-0.481	0.000	-0.425
Hip circumference (cm)	0.000	-0.514	0.000	-0.459
Waist/hip ration	0.018	-0.218	0.101	-0.201
Glycemia (mg/dl)	0.201	-0.157	0.381	-0.108
Insulin (μ u/ml)	0.000	-0.567	0.000	-0.636
HOMA	0.000	-0.568	0.000	-0.631
LEPTIN (ng/ml)	0.000	-0.567	0.000	-0.533
HDL (mg/dl)	0.009	0.314	0.000	0.417
Triglycerides (mg/dl)	0.113	-0.194	0.002	-0.370

* Spearman Correlation

Table 3 *Correlation between LH and anthropometric and metabolic profile

	Casos (n=35)		Controles (n=33)	
	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
LH BMI (Kg/m^2)	0.013	-0.415	0.804	-0.045
LH Hip circumference (cm)	0.015	-0.409	0.876	-0.028
LH Insulin (μ u/ml)	0.014	-0.411	0.607	-0.093
LH HOMA	0.020	-0.390	0.786	-0.049

*Spearman Correlation

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo apresenta algumas limitações, como o tamanho amostral relativamente pequeno, onde não se pode evidenciar uma possível diferença entre os grupos. Ademais, outro estudo realizado no Brasil, na região sudeste, com uma amostra de 250 homens, também encontrou características antropométricas semelhantes a este estudo, como o índice de massa corporal de $26.9 \pm 4.39 \text{kg/m}^2$, mostrando que esta pode ser a característica da população de homens inférteis no Brasil(33). Estes dados levam a pressuposição de que não somente a composição corporal e o perfil metabólico estejam envolvidos na infertilidade masculina, mas talvez outros fatores como a dieta, nutrientes específicos, ou mesmo questões psicossociais, além dos hábitos de vida tais como ingestão de álcool e tabagismo, possam contribuir para a sub-fertilidade masculina. Os resultados envolvendo IMC e parâmetros hormonais ainda são conflitantes. Apesar das limitações, o estudo mostra a importância da influência do aumento da adiposidade corporal no perfil hormonal e qualidade espermática de homens em idade reprodutiva. Outros estudos são necessários para evidenciar a relação das alterações nutricionais e metabólicas em homens sub-férteis.

A avaliação do impacto, não somente do sobrepeso e da obesidade, mas ainda das características nutricionais da dieta assim como da qualidade de vida, na infertilidade masculina é de suma importância para o desenvolvimento futuro de programas de saúde pública com foco em homens em idade reprodutiva, a fim de reduzir as taxas de infertilidade nesta população. São necessários estudos mais específicos a fim de elucidar estas questões que permanecem com uma lacuna.

8 ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O projeto de pesquisa intitulado “Perfil nutricional e níveis séricos de adipocitocinas de homens inférteis atendidos no setor de reprodução assistida do Hospital de Clínicas de Porto Alegre” será desenvolvido dentro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Algumas alterações nutricionais associadas à quantidade e tipo de gordura depositada no corpo, alteração de gordura no sangue podem influenciar a qualidade espermática e a fertilidade no homem. Este estudo visa analisar aspectos nutricionais de homens atendidos no Setor de Reprodução Humana e sua relação com a infertilidade. Esta avaliação consta da realização de medidas de peso, altura e de gordura em alguns pontos do corpo. Para a medida desta gordura corporal será utilizado um aparelho portátil em forma de pinça (adipômetro) que fará uma leve pressão por cerca de 2-3 segundos no ponto a ser medido. Além destas medidas, haverá uma coleta de sangue para realização de exames, os quais não envolvem quaisquer riscos para os pacientes, apenas o desconforto da picada da agulha.

Eu,..... fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa deste estudo de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, dos desconfortos previstos tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que novas informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações.

O profissional certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Assinatura do paciente:.....

Assinatura do investigador:.....

Pesquisadoras responsáveis: Cileide Cunha Moulin (fone 3308-5122)

Larissa Petry dos Santos (fone 8116-9034)

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O projeto de pesquisa intitulado “Perfil nutricional e níveis séricos de adipocitocinas de homens inférteis atendidos no setor de reprodução assistida do Hospital de Clínicas de Porto Alegre” será desenvolvido dentro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Este estudo visa analisar aspectos nutricionais de homens atendidos no Setor de Reprodução Humana e sua relação com a infertilidade. Para tanto, é fundamental a comparação destes aspectos nutricionais com homens que não têm a presença de infertilidade, como é o seu caso. A avaliação consta da realização de medidas de peso, altura e de gordura em alguns pontos do corpo. Para a medida desta gordura corporal será utilizado um aparelho portátil em forma de pinça (adipômetro) que fará uma leve pressão por cerca de 2-3 segundos no ponto a ser medido. Além destas medidas, haverá uma coleta de sangue para realização de exames, os quais não envolvem quaisquer riscos para os pacientes, apenas o desconforto da picada da agulha.

Eu,..... fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa deste estudo de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, dos desconfortos previstos tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que novas informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações.

O profissional certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Assinatura do paciente:.....

Assinatura do investigador:.....

Pesquisadoras responsáveis: Cileide Cunha Moulin (fone 3308-5122)

Larissa Petry dos Santos (fone 8116-9034)

Anexo C - Ficha de Coleta de Dados

NOME:

DATA NASCIMENTO:

TELEFONES DE CONTATO:

PESO ATUAL:

ALTURA:

PRONTUÁRIO:

DIAGNÓSTICO:

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

CB:	Cintura:
Quadril:	Tríceps:
Subescapular:	Peitoral:
Axilar:	Abdominal:
Suprailíaca:	Coxa:

EXAMES

Glicemia:	Colesterol Total:
LDL:	HDL:
TG:	Leptina:
Testosterona Total:	Testosterona Livre:
SHBG:	LH:
FSH:	Estradiol:
Prolactina:	Insulinemia:

CIDADE ORIGEM:

PROFISSÃO:

TEM CONTATO COM SOLVENTES E/OU AGROTÓXICOS?	<input type="checkbox"/>	SIM	<input type="checkbox"/>	NÃO
FUMA?	<input type="checkbox"/>	SIM	<input type="checkbox"/>	NÃO
BEBIDA ALCOÓLICA:	<input type="checkbox"/>	SIM	<input type="checkbox"/>	NÃO
QUANTIDADE POR SEMANA:				

APRESENTA ALGUMA DAS DOENÇAS ABAIXO:

DIABETES	<input type="checkbox"/>	SIM	<input type="checkbox"/>	NÃO
PRESSÃO ALTA	<input type="checkbox"/>	SIM	<input type="checkbox"/>	NÃO
PROBLEMAS RENAIIS	<input type="checkbox"/>	SIM	<input type="checkbox"/>	NÃO
PROBLEMAS NA TIREÓIDE	<input type="checkbox"/>	SIM	<input type="checkbox"/>	NÃO
CÂNCER	<input type="checkbox"/>	SIM	<input type="checkbox"/>	NÃO