



Síndrome metabólica e infertilidade masculina

Metabolic syndrome and male infertility

Lázaro Alessandro Soares Nunes¹

¹ – Farmacêutico-Bioquímico. Doutor em Biologia Funcional e Molecular, Laboratório de Bioquímica do Exercício - LABEX, Departamento de Bioquímica, Instituto de Biologia, Unicamp. Docente da Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUCCAMP e Faculdade Integrada Metropolitana de Campinas – METROCAMP.

RESUMO

Síndrome metabólica (SM) é o nome dado ao conjunto de doenças de origem metabólica, que diretamente aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e ou diabetes tipo 2. A definição mais aceita para SM inclui o sujeito com a presença de três ou mais dos seguintes critérios: 1) obesidade abdominal (circunferência abdominal ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres); 2) triglicérides ≥ 150 mg/dL; 3) HDL-colesterol baixo (< 40 mg/dL para homens e < 50 para mulheres); 4) pressão arterial elevada ($> 130/85$ mmHg e 5) glicemia de jejum elevada (>110 mg/dL). Dentre os numerosos efeitos deletérios da SM, a infertilidade masculina pode representar uma condição patológica significativa, decorrente de alterações metabólicas ocasionadas por esta síndrome. As evidências apontam principalmente para alterações hormonais que resultam em hipogonadismo, que pode prejudicar o desenvolvimento e maturação do espermatozoide. Além disso, os vários componentes da SM podem ocasionar a instalação de um estado de estresse oxidativo, que é prejudicial ao espermatozoide. A investigação inicial da infertilidade masculina consiste de um exame clínico, avaliação hormonal (e.g., dosagem de testosterona, hormônio luteinizante e folículo estimulante) e análise do sêmen (espermograma). O espermograma é o principal e mais importante teste a ser solicitado quando a investigação da infertilidade masculina está sendo realizada. Entretanto, novas estratégias diagnósticas, tais como, quantificação dos parâmetros de estresse oxidativo e capacidade antioxidante do sêmen podem ser ferramentas úteis no diagnóstico da infertilidade masculina.

Palavras chave: obesidade, espermograma, diabetes, radicais livres, estresse oxidativo.

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MS) includes a group of metabolic diseases who are directly linked to increased risk of to develop cardiovascular diseases or type 2 diabetes. The most accepted definition for MS includes patients with three or more of the following criteria: 1) abdominal obesity (waist circumference ≥ 102 in men and ≥ 88 cm for women), 2) triglycerides ≥ 150 mg/dL; 3) low HDL cholesterol (<40 mg/dL for men and <50 for women, 4) high blood pressure ($>130/85$ mmHg and 5) high fasting glucose (>110 mg/dL). Among the deleterious effects of MS, male infertility may represent a pathological condition due to significant metabolic alterations caused by this syndrome. The evidences point out to hormonal changes that result in hypogonadism that can promote detrimental changes in development and maturation of sperm. Moreover, the various components of MS cause an oxidative stress status that is deleterious to sperm morphology and motility. The investigation of male infertility consists of the clinical examination, hormonal evaluation (quantification of plasma testosterone, luteinizing and follicle-stimulating hormone) and semen analysis (sperm count). Semen analysis is the main and most important test to be requested when the investigation of male infertility is conducted. However, new diagnostic strategies such as the quantification of oxidative stress parameters and semen antioxidant capacity can be useful tools in the male infertility diagnosis.

Key words: obesity, sperm, diabetes, free radical, oxidative stress.

Correspondência:

Cidade Universitária Zeferino Vaz, s/nº,
Barão Geraldo, CEP: 13083-970,
Campinas, SP, Brasil, Fone: (19) 3521
6147. E-mail:
lazaroalessandro@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a prevalência da síndrome metabólica e de doenças associadas a este quadro tem crescido significativamente. Síndrome metabólica (SM) é o nome dado ao conjunto de doenças de origem metabólica e que diretamente aumentam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (CVD) e ou diabetes tipo II ou não insulino dependente. A SM inclui excesso de peso ou acúmulo de gordura abdominal, dislipidemia, hiperuricemia, hipertensão arterial e intolerância à glicose, sendo a resistência à insulina um mecanismo subjacente a estas alterações patológicas.¹ Desde a primeira descrição da SM pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1923, vários autores e sociedades médicas se prontificaram a definir os critérios de inclusão de um indivíduo com SM.^{2,3,4,5} O critério de definição de SM proposto pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) é o mais amplamente utilizado tanto por clínicos ou em estudos epidemiológicos. De acordo com esta definição o sujeito possui SM se tiver três ou mais dos seguintes critérios: 1) obesidade abdominal (circunferência abdominal ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres); 2) triglicérides ≥ 150 mg/dL; 3) HDL-colesterol baixo (< 40 mg/dL para homens e < 50 para mulheres; 4) pressão arterial elevada ($> 130/85$ mmHg e 5) glicemia de jejum elevada (>110 mg/dL).³

Dentre os numerosos efeitos deletérios da SM, a infertilidade masculina pode representar uma condição patológica significativa decorrente de alterações metabólicas ocasionadas por esta síndrome.⁶ Segundo a OMS a infertilidade é definida como

a incapacidade de um casal obter sucesso na gravidez após um ano de tentativas desprotegidas, em torno de 15% dos casais se encontram nesta situação.⁷ A infertilidade masculina está presente em 20 a 50% dos casais inférteis, tanto isoladamente ou em conjunto com os fatores associados às mulheres.⁸

Embora a SM seja relacionada com uma das causas de infertilidade masculina, outros fatores tais como, causas endócrinas, iatrogênicas, anormalidades congênitas, lesão testicular, varicoceles, infecções, anomalias cromossômicas, causas imunológicas e uso de alguns medicamentos são conhecidamente relacionados com a infertilidade masculina.⁹ A investigação inicial da infertilidade masculina consiste principalmente de um exame clínico, avaliação hormonal (e.g., dosagem de testosterona, hormônio luteinizante e folículo estimulante) e análise do sêmen (espermograma). O espermograma é o principal e mais importante teste a ser solicitado quando a investigação da infertilidade masculina está sendo realizada.¹⁰

Desta forma, o objetivo deste artigo foi relacionar os componentes da SM com o desenvolvimento da infertilidade masculina, com enfoque nas alterações evidenciadas na avaliação laboratorial.

O eixo hipotalamo-hipófise-gonadas e a espermatogênese

O hipotálamo desempenha um papel fundamental no controle da função reprodutora tanto no homem quanto na mulher.¹¹ A Figura 1 mostra um esquema dos principais hormônios envolvidos na espermatogênese. O hipotálamo secreta o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). A secreção de GnRH representa a

primeira etapa para o início da puberdade, além disso ele estimula a produção de hormônio

folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) pela hipófise (Figura 1)

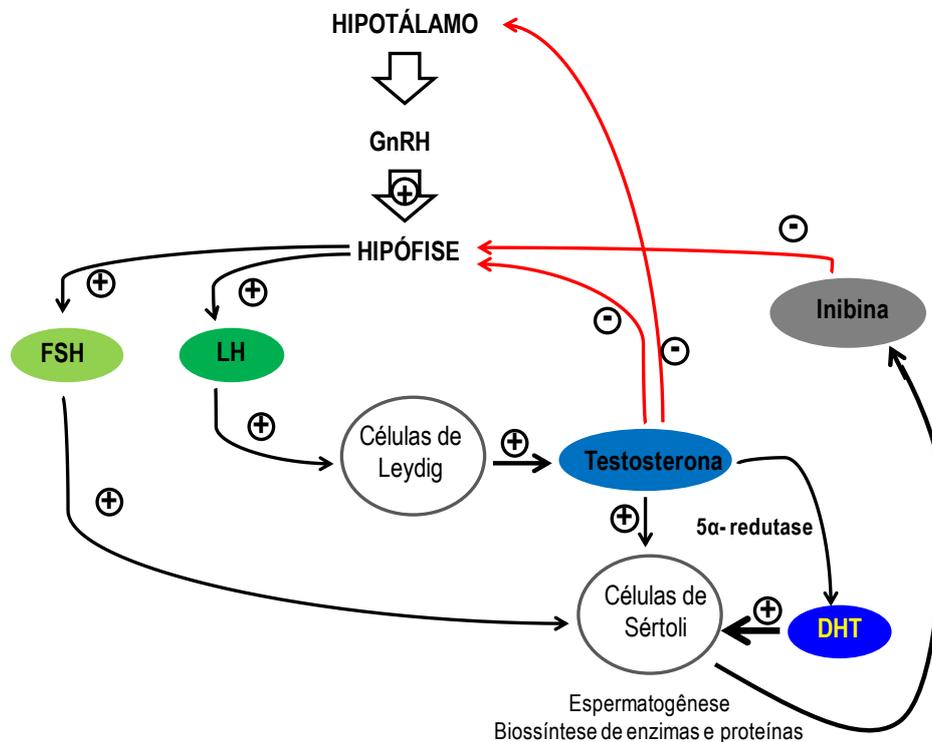


FIGURA 1. Vias hormonais envolvidas na espermatogênese.

Nos homens, o LH age positivamente sobre as células de Leydig estimulando a produção de testosterona. Nos túbulos seminíferos, a testosterona facilita a ação do FSH na espermatogênese. O FSH se liga a receptores específicos nas células de Sertoli, promovendo o aumento da biossíntese de várias proteínas, por exemplo, a proteína ligadora de androgênio (ABP).¹¹ A função da ABP é se ligar a testosterona e garantir altas concentrações locais deste hormônio, que juntamente com o FSH vão estimular divisões meióticas necessárias para a espermatogênese. As células de Sertoli, vão ainda secretar inibina, peptídeo que atua por mecanismo de retroalimentação negativa na hipófise diminuindo as concentrações de FSH.¹²

Os testículos secretam maior parte da testosterona que está presente na circulação, menos de 1% pode ser produzido adicionalmente pela glândula adrenal.¹¹ Grande parte da testosterona circulante (>97%) está ligada à albumina e a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). Uma pequena fração da testosterona pode estar na forma livre (testosterona livre), distúrbios que provoquem a diminuição da concentração sérica de albumina ou SHBG, podem aumentar a fração livre da testosterona.¹³ A testosterona pode ser convertida a diidrotestosterona (DHT) pela ação da enzima 5α-redutase, fazendo com que a DHT tenha afinidade duas vezes maior pelo seu receptor quando comparado ao seu precursor.¹³

Além de regular a concentração periférica de LH e atuar sinergicamente com o

FSH na produção de espermatozoides, a testosterona é responsável pelo desenvolvimento do trato reprodutor masculino, diferenciação sexual e efeitos anabólicos, evidenciados através do aumento da síntese de proteínas e aumento da massa muscular.¹¹

O quadro 1 mostra as principais causas de infertilidade masculina e a diferenciação de acordo com as concentrações de hormônios circulantes (FSH, LH e testosterona).

Quadro 1. Principais causas de infertilidade masculina, de acordo com as concentrações de hormônios

Hipogonadismo primário (testicular)	Orquite viral: (caxumba); drogas: (agentes alquilantes, álcool, maconha, cetoconazol, espironolactona, antagonista do receptor da histamina); toxinas ambientais: (cádmio, mercúrio, estrogênios presentes no ambiente, fitoestrogênios); exposição à radiação ionizante; trauma ou torsão; Síndrome de Klinefelter
Hipogonadismo secundário (hipofisário ou hipotalâmico)	Hemocromatose; tumores no hipotálamo e hipófise; desordens infiltrativas (sarcoidose, tuberculose, infecções fúngicas); hiperprolactinemia, excesso de andrógenos, excesso de cortisol, deficiência nutricional; obesidade.
Desordens no transporte do espermatozoide	Disfunção no epidídimo; anormalidades dos vasos deferentes (deficiência congênita); disfunção ejaculatória, neuropatia diabética, ausência de ejaculação.

Adaptado da referência¹⁴

O hipogonadismo primário reflete um problema testicular e é caracterizado por altas concentrações de FSH e LH e baixas concentrações de testosterona (Tabela 1). Por outro lado o hipogonadismo secundário que é originado por alterações que atingem diretamente a hipófise ou hipotálamo é caracterizado por baixas concentrações de FSH e LH e testosterona. Existem ainda problemas relacionados ao transporte do espermatozoide, onde as concentrações de FSH, LH e testosterona estão normais (Tabela 1).

Infertilidade masculina e síndrome metabólica: o papel da obesidade

A obesidade é um componente chave na caracterização da SM. A literatura aponta que o sobrepeso e a obesidade estão diretamente associados a alterações no perfil reprodutor masculino. Estudos realizados em voluntários do sexo masculino por Ramlau-Hansen et al.¹⁵ e Nguyen et al.¹⁶ mostraram que a obesidade estava associada com aumento de mais de 20% nos casos de subfertilidade e infertilidade. Em concordância, Sallmen et al.¹⁷ observou que um acréscimo de 10 kg no peso de um indivíduo pode diminuir a fertilidade masculina em mais de 10%. Um dos mecanismos propostos como responsável pela alteração na fertilidade de indivíduos obesos é o hipogonadismo

secundário decorrente da conversão de testosterona a estrogênio, que ocorre devido ao excesso de tecido adiposo na periferia, ocasionando inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonodas.¹⁸ Outro mecanismo proposto na literatura é o acúmulo de gordura supra-púbica e na região interna da coxa que pode promover aumento da temperatura escrotal, resultando em alterações na função espermática.⁶

Diversos estudos que mostram a associação entre o índice de massa corporal (IMC) e alterações na fertilidade suportam a teoria que a obesidade altera as concentrações plasmáticas de testosterona, estrogênios^{16,19,20,21} e da SHBG²¹, estas alterações estão diretamente relacionadas a distúrbios do eixo hipotálamo-hipófise-gonodas.²² A testosterona livre mostra-se correlacionada negativamente com os valores de IMC.²² Em homens obesos e resistentes a ação da insulina a concentração de SHBG encontra-se diminuída, principalmente porque a insulina inibe a síntese de SHBG.²³ Estas alterações podem se refletir principalmente na espermatogênese, provocando diminuição significativa do número de espermatozoides em indivíduos que apresentam elevação do IMC acima de 25 kg/m².^{19,24}

A maioria dos estudos mostra que as concentrações plasmáticas de LH e FSH estão normais ou ligeiramente diminuídas em indivíduos obesos.^{25,26} Em conjunto com a diminuição na concentração plasmática de testosterona, caracterizam o quadro de hipogonadismo secundário.¹⁴ Outras causas de hipogonadismo secundário incluem: desnutrição, hemocromatose, tumores na hipófise ou hipotálamo, excesso de cortisol, prolactina ou estrogênios.¹⁴

A concentração de estrogênios pode estar elevada devido à aromatização da testosterona no tecido adiposo que forma como produto final da ação da enzima aromatase o estradiol. O estradiol, principal estrogênio produzido em obesos a partir de testosterona e androstenediona, pode atuar nos receptores de estrogênio presentes no hipotálamo e hipófise, afetando a liberação de GnRH.¹⁸ Esta pode ser uma possível explicação para a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonodas de homens obesos.^{26,27,28} Em resumo, o decréscimo de testosterona plasmática em homens obesos é devido a vários fatores que incluem: síntese diminuída de testosterona, inibição da SHBG e diminuição da secreção de gonadotrofinas.²³ Como resultado, estes homens podem ter maior risco de se tornarem inférteis.

Estresse oxidativo e infertilidade

O aumento da produção de radicais livres (RL), espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs) em conjunto com a diminuição da proteção antioxidante, podem ocasionar um estado de estresse oxidativo no testículo, provocando diminuição da espermatogênese e aumento do dano morfológico ao espermatozoide.²⁹ Vários estudos mostram que os RL e EROs podem influenciar negativamente a fertilidade masculina.^{29,30,31,32} A membrana celular do espermatozoide contém alto teor de ácidos graxos poli-insaturados o que torna o espermatozoide mais susceptível a peroxidação lipídica e pode prejudicar principalmente motilidade do espermatozoide e sua interação com o oócito. Para proteger o espermatozoide da ação deletéria de RL e EROs, o sêmen possui um sistema antioxidante (Figura 2) composto de

enzimas (catalase, superóxido dismutase e glutathiona peroxidase) e antioxidante de baixo peso molecular (vitamina E, C).^{29,30} Alguns estudos tem mostrado relação entre diminuição da capacidade antioxidante do sêmen e aumento de anormalidades funcionais no espermatozoide.²⁹ Além disso, alguns trabalhos mostraram que o DNA dos espermatozoides de homens inférteis possuem mais lesões quando comparados a homens sem problema de fertilidade.^{33,34}

O estresse oxidativo é um processo patofisiológico comum em várias doenças que

incluem: doenças autoimunes, cardiovasculares, estados infecciosos, inflamatórios e diabetes.⁶ Numerosos estudos têm mostrado que a SM e vários de seus componentes (obesidade, resistência à insulina e dislipidemia), estão associados com estado pró-inflamatório e aumento do estresse oxidativo e consequente peroxidação lipídica.^{35,36,37} A Figura 2 mostra as principais condições relacionadas à SM envolvidas na produção de RL e EROs que podem ocasionar alterações morfológicas e funcionais no espermatozoide.

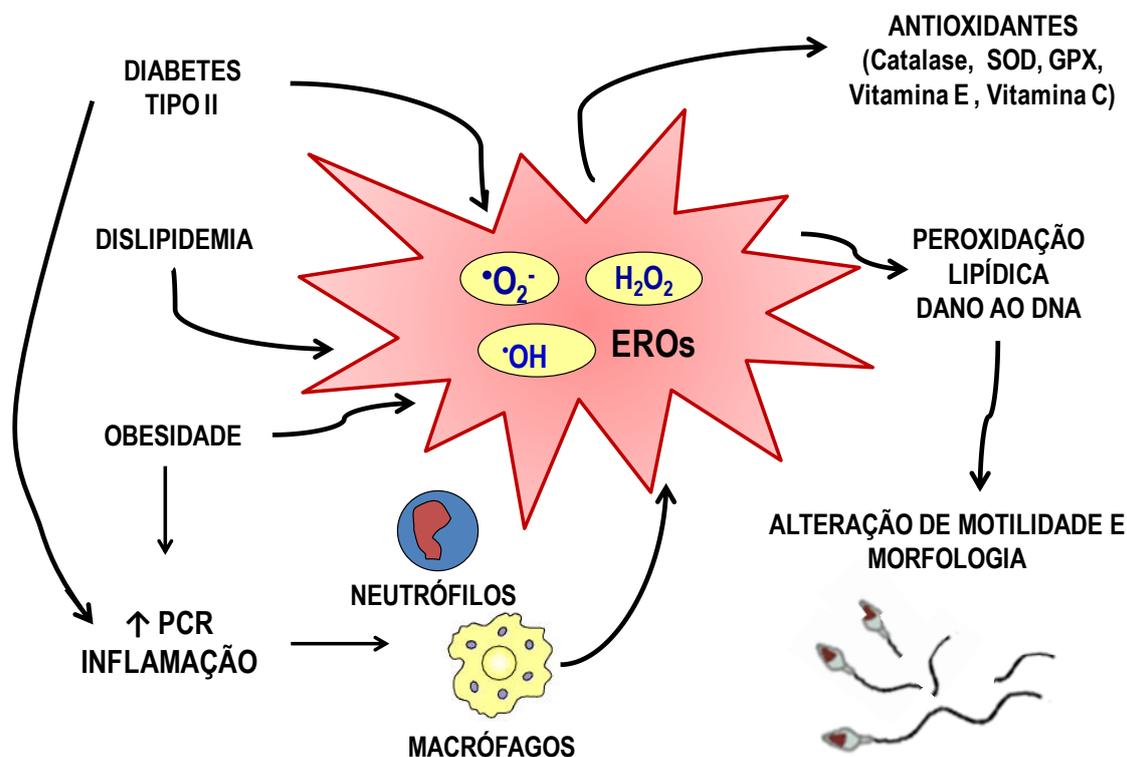


Figura 2. Principais fontes de radicais livres e espécies reativas de oxigênio relacionadas à síndrome metabólica e sua ação deletéria no espermatozoide. Adaptado da referência.⁶ $\cdot O_2^-$ = Radical ânion superóxido, $\cdot OH$ = Radical hidroxila, H_2O_2 = Peróxido de hidrogênio, SOD = Superóxido dismutase, PCR = Proteína C-reativa.

Vários mecanismos tem sido sugeridos na formação de RL e EROs no diabetes, o principal deles é a oxidação da glicose na presença de metais de transição formando o radical ânion superóxido. O radical ânion

superóxido pode ser dismutado pela ação da enzima superóxido dismutase e formar peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que pode ser degradado pela ação da enzima catalase ou na presença de metais de transição, principalmente o Fe^{2+} ,

formar o radical hidroxila o mais lesivo e reativo RL. O radical ânion superóxido, pode ainda reagir com o óxido nítrico para formar o radical peroxinitrito.³⁸ Outra importante fonte de produção de radicais livres no diabetes é a interação da glicose com proteínas levando à formação dos produtos de glicação avançada (AGEs).³²

O estresse oxidativo presente no diabetes tipo 2 e também na obesidade é responsável pelo aumento na expressão de moléculas sinalizadoras da inflamação (TNF- α , IL-6, NF- κ B). O processo inflamatório envolve a produção de proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa e a ativação de células de defesa (neutrófilos e macrófagos) que são capazes de produzir EROs e RL que podem entre outros efeitos ocasionar peroxidação lipídica e dano ao DNA do espermatozoide.³⁹

A dislipidemia é outro componente importante da SM que pode influenciar negativamente a qualidade do sêmen e a fertilidade.⁶ Um estudo realizado com casais inférteis mostrou que 65% dos homens possuía dislipidemia (hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia isolada ou ambos), embora este estudo sugerisse associação entre dislipidemia e infertilidade, nenhum mecanismo claro foi proposto.⁴⁰ Em estudo realizado com animais alimentados com dieta rica em colesterol foi observado que a fertilidade de ratos machos teve piora significativa quando comparados ao controle.⁴¹ Neste estudo, os pesquisadores trataram os ratos alimentados com dieta rica em colesterol com alfa-tocoferol (antioxidante), sinvastatina e ambos (sinvastatina + alfa tocoferol), observando melhora na fertilidade (contagem de espermatozoides, motilidade e vitalidade) de ambos os grupos tratados quando comparados

aos não tratados.⁴¹ Estes dados sugerem um possível efeito do estresse oxidativo induzido pela dislipidemia como potencial causador da infertilidade.⁶

Avaliação laboratorial da infertilidade masculina

A avaliação laboratorial da infertilidade masculina deve incluir além da realização de dosagens hormonais (testosterona livre e total, FSH, LH e prolactina) a análise do sêmen através do espermograma.⁷ O sêmen é constituído de vários fluídos produzidos em órgãos do sistema reprodutor masculino. As vesículas seminais produzem cerca de 50% do volume do sêmen, o líquido produzido serve de suporte nutricional para os espermatozoides e contém ácido cítrico, flavinas, frutose e potássio, apresentando teor levemente alcalino.⁴² A próstata contribui com um líquido ligeiramente ácido que possui fosfatase ácida, ácido cítrico e enzimas proteolíticas, perfazendo 20% do volume do sêmen. O restante é produzido por glândulas bulbouretrais, epidídimo, dutos deferentes e glândulas uretrais.⁴²

O espermograma é constituído de análises macro e microscópicas. A Figura 3 mostra os componentes mais usuais do espermograma. Os fatores pré-analíticos influenciam diretamente na qualidade do espermograma, a começar pelo preparo do paciente para a coleta. Instruções claras devem ser fornecidas ao paciente quanto ao período de abstinência, a amostra ideal deve ter no mínimo 2 e no máximo 7 dias de abstinência. Amostras de sêmen acima deste período de abstinência podem ocasionar o aparecimento de espermatozoides senescentes. Duas amostras

devem ser coletadas para a avaliação inicial com no mínimo 1 e no máximo 3 semanas de

intervalo entre as coletas.⁷

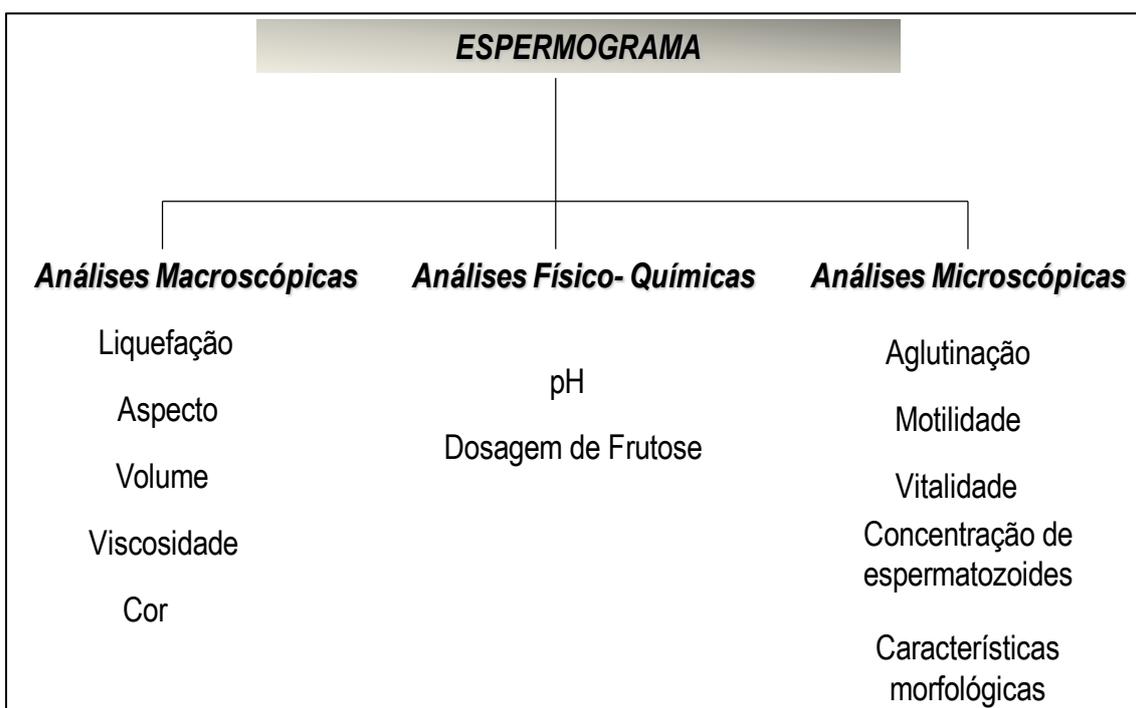


Figura 3. Resumo das análises realizadas no espermograma.

A coleta deve ser realizada em frasco plástico, limpo, estéril e com tampa, para evitar a alcalinização pelo ar. A coleta com preservativos não é indicada, pela possibilidade de contaminação com lubrificantes e espermicidas que podem interferir na viabilidade do espermatozoide. Em situações especiais existe a possibilidade utilização de um preservativo especial para coleta de sêmen.⁷ O tempo normal de liquefação do sêmen é de 30 a 60 minutos, portanto a coleta domiciliar deve ser evitada.⁷ O volume normal do sêmen é de 2 a 5 mL, volumes menores ou maiores podem estar relacionados à infertilidade. Estudos mostram que o volume do sêmen possui correlação negativa com a massa corporal do indivíduo.^{24,43}

A concentração espermática é o número de espermatozoides presentes na

amostra, ela pode ser determinada de forma manual (contagem em câmara de Neubauer ou Makler) ou automatizada. A concentração normal de espermatozoides no sêmen é considerada acima de 20 milhões/mL ou pelo menos 50-60 milhões/total de sêmen.⁷ Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o termo oligospermia é utilizado quando o indivíduo possui menos de 20 milhões de espermatozoides por mL; oligospermia severa: menos de 5 milhões de espermatozoides por mL e azoospermia: ausência total de espermatozoides.⁷ Alguns estudos da literatura mostram que a obesidade pode provocar diminuição da concentração espermática, alteração da motilidade e morfologia destes espermatozoides.^{24,43}

Tendo em vista as evidências científicas do importante papel que o estresse

oxidativo desempenha na patogênese da infertilidade masculina, alguns estudos na literatura tem proposto recentemente a quantificação de EROs, subprodutos do ataque oxidativo (peroxidação lipídica) e avaliação do sistema de defesa antioxidante do sêmen como ferramenta auxiliar no diagnóstico de infertilidade masculina.⁴⁴ A quantificação da peroxidação lipídica através do ensaio de Malondialdeído (MDA) mostrou valores mais elevados em indivíduos com baixa concentração espermática quando comparados a indivíduos com contagens normais.⁴⁵ Além disso, valores de capacidade antioxidante total do sêmen quantificada por quimioluminescência se encontravam diminuídos em indivíduos inférteis quando comparados aos férteis⁴⁴, estes resultados mostram que o sêmen de indivíduos inférteis sofre quantitativamente a ação deletéria dos RL e EROs, o que pode impactar diretamente na qualidade morfológica do espermatozoide.

REFERÊNCIAS

1. Rakesh MP, Viswanathan MS. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(1):7-12.
2. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16:442-3.
3. National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Executive Summary. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2001.
4. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9:237-52.
5. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet]. [acessado 2012 abr 06]. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.
6. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The metabolic syndrome and male infertility. *J Androl.* 2008;29(3):251-9.
7. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO; 2010. 260p.
8. Sigman M, Jarow J. Male infertility. In: Walsh, ed. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002;1475-531.
9. Irvine S. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Hum Reprod.* 1998;13(1):33-44.
10. Hellstrom WJ, Overstreet JW, Sikka SC, Denne J, Ahuja S, Hoover AM, et al. Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older. *J Androl.* 2006;27(3):421-8.

CONCLUSÃO

A literatura mostra que a SM e seus componentes podem influenciar negativamente a função reprodutora do indivíduo. As evidências apontam principalmente para alterações hormonais que resultam em hipogonadismo que pode prejudicar o desenvolvimento e maturação do espermatozoide. Além disso, os vários componentes da SM podem ocasionar a instalação de um estado de estresse oxidativo que é prejudicial ao espermatozoide. Diante deste cenário novas estratégias diagnósticas, tais como a quantificação das EROs, produtos de ataque oxidativo e capacidade antioxidante do sêmen podem ser ferramentas úteis no diagnóstico da infertilidade masculina.

Esquemas terapêuticos que busquem a redução do peso do indivíduo, implementação de medidas dietéticas com inclusão de antioxidantes e a prática de atividade física regular podem diminuir os efeitos negativos da SM sobre a infertilidade masculina.

11. Baynes JW, Dominiczack MH. *Bioquímica médica*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 716p.
12. Suresh PS, Rajan T, Tsutsumi R. New targets for old hormones: inhibins clinical role revisited. *Endocr J*. 2011;58(4):223-35.
13. Kicman AT. Biochemical and physiological aspects of endogenous androgens. *Handb. Exp Pharmacol*. 2010;195:25-64.
14. Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nat. Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(7):415-9.
15. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1634-7.
16. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2488-93.
17. Sallmén M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology*. 2006;17(5):520-3.
18. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Hamilton BD, Carrell DT. Obesity and male reproductive potential. *J Androl*. 2006;27(5):619-26.
19. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004 Oct;82(4):863-70.
20. 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. *Hum. Reprod. Update*. 2010;16(3):293-311.
21. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril*. 2006;85:1319-40.
22. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W, Senie R, Seres DS, et al. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulinbound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4):929-31.
23. Pasquali R, Casimirri F, De Iasio R, Mesini P, Boschi S, Chierici R, et al. Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(2):654-8.
24. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, et al. Impact of body mass index on sperm quantity and quality. *J Androl*. 2006;27(3):450-2.
25. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45(6):1211-19.
26. Strain GW, Zumoff B, Kream J, Strain JJ, Deucher R, Rosenfeld RS, et al. Mild hypogonadotropic hypogonadism in obese men. *Metabolism*. 1982;31(9):871-5.
27. Schneider G, Kirschner MA, Berkowitz R, Ertel NH. Increased estrogen production in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1979;48(4):633-8.
28. Kley HK, Deselaers T, Peerenboom H, Kruskemper HL. Enhanced conversion of androstenedione to estrogens in obese males. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1980;51(5):1128-32.
29. Sikka CS. Relative Impact of Oxidative Stress on Male Reproductive Function. *Curr Med Chem*. 2001;8:851-62.
30. Sheweita SA, Tilmisany AM, Al-Sawaf H. Mechanisms of male infertility: role of antioxidants. *Curr Drug Metab*. 2005;6(5):495-501.
31. Kefer JC, Agarwal A, Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *Int J Urol*. 2009;16(5):449-57.
32. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: A mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;173(3):932-9.
33. Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasai H, Tanaka T. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril*. 1997;68(3):519-24.
34. Twigg J, Fulton N, Gomez E, Irvine DS, Aitken RJ. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Hum Reprod*. 1998;13(6):1429-36.
35. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005;111(11):1448-54.
36. Davi G, Falco A. Oxidant stress, inflammation and atherogenesis. *Lupus*. 2005;14(9):760-4.
37. Dandona P, Dhindsa S, Chaudhuri A, Bhatia V, Topiwala S, Mohanty P. Hypogonadotropic hypogonadism in type

- 2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Curr Mol Med.* 2008;8(8):816-28.
38. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003;17(1):24-38.
39. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006;116(7):1793-801.
40. Ramirez-Torres MA, Carrera A, Zambrana M. High incidence of hyperestrogenemia and dyslipidemia in a group of infertile men. *Ginecol Obstet Mex.* 2000;68:224-9.
41. Shalaby MA, el-Zorba HY, Kamel GM. Effect of alpha-tocopherol and simvastatin on male fertility in hypercholesterolemic rats. *Pharmacol Res.* 2004;50(2):137-42.
42. Mundt LA, Shanahan K. Exame de urina e fluidos corporais de Graff. Porto Alegre (RS): Artmed; 2012. p.265-78.
43. Fejes I, Koloszar S, Szollosi J, Zavaczki Z, Pal A. Is semen quality affected by male body fat distribution? *Andrologia.* 2005;37(5):155-9.
44. Pasqualotto FF, Sharma RK, Pasqualotto EB, Agarwal A. Poor semen quality and ROS-TAC scores in patients with idiopathic infertility. *Urol Int.* 2008;81(3):263-70.
45. Ben Abdallah F, Dammak I, Attia H, Hentati B, Ammar-Keskes L. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in infertile men: correlation with semen parameter. *J Clin Lab Anal.* 2009;23(2):99-104.

Correspondência:

Lázaro Alessandro Soares Nunes -Cidade Universitária Zeferino Vaz, s/nº, Barão Geraldo, CEP: 13083-970, Campinas, SP, Brasil, Fone: (19) 3521 6147. E-mail: lazaroalessandro@yahoo.com.br