

Relevância da obesidade como etiologia de hipogonadismo secundário: uma revisão integrativa

Relevance of obesity as an etiology of secondary hypogonadism: an integrative review

Relevancia de la obesidade como etiología del hipogonadismo secundário: una revisión integrativa

Recebido: 18/10/2022 | Revisado: 26/10/2022 | Aceitado: 28/10/2022 | Publicado: 02/11/2022

Victória Hora Mendonça de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0505-8335>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: victoria_hora@hotmail.com

Ana Beatriz Araújo Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1933-5527>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: ana.baraujo@souunit.com.br

Duilio Alencar Prado Lima Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8012-0787>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: duilioalencarlina@gmail.com

Francielle Temer de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9269-5764>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: francielletemer@gmail.com

Gabriel Ribeiro Sciuli de Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3996-5160>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: gabrielrscastro@gmail.com

Guilherme Barreto Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1990-8070>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: guilherme.barreto99@souunit.com.br

Lucas Henrique Oliveira Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5168-0259>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: Lucaslh90@gmail.com

Maria Eduarda Pereira Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4704-4492>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: maria.epereira@souunit.com.br

Paulo Franco de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9425-3572>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: paulofrancoacademico@gmail.com

Renata Carvalho Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9004-3586>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: Realmeiida321@gmail.com

Resumo

O presente artigo tem como objetivo avaliar o impacto da obesidade como causa de hipogonadismo secundário. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, na qual foram incluídos estudos publicados entre 2017 e 2022, através das bases de dados Pubmed, LILACS e Cochrane. Utilizaram-se os descritores: “Hypogonadism”, “Infertility” e “Obesity”. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, 14 estudos foram selecionados para compor a presente revisão. Esta pesquisa respondeu aos objetivos estabelecidos, destacando a importância da obesidade como etiologia do hipogonadismo, através da análise dos dados referentes à frequência dessas duas alterações e dos mecanismos fisiopatológicos da obesidade no sistema reprodutor, a fim de definir bases para o diagnóstico e detecção das complicações. Percebe-se que a obesidade altera a função gonadal a partir de alterações hormonais, geração de estado inflamatório crônico, dano ao material genético, perturbação do sistema imunológico, entre outros. O diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico, típico da obesidade, é baseado no achado de níveis séricos baixos de gonadotrofinas com concentrações inadequadamente baixas/normais de hormônio luteinizante (LH) e hormônio

folículo estimulante (FSH). Nas mulheres, as principais complicações estão relacionadas à Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). Estas alterações cursam com Infertilidade, Diabetes Mellitus e alterações cardiovasculares.

Palavras-chave: Hipogonadismo; Infertilidade; Obesidade.

Abstract

This article aims to assess the impact of obesity as a cause of secondary hypogonadism. This is an integrative literature review, which included studies published between 2017 and 2022, through Pubmed, LILACS and Cochrane databases. The descriptors were used: “Hypogonadism”, “Infertility” and “Obesity”. After applying the inclusion and exclusion criteria, 14 studies were selected to compose this review. This research responded to the established objectives, highlighting the importance of obesity as an etiology of hypogonadism, through the analysis of data regarding the frequency of these two alterations and the pathophysiological mechanisms of obesity in the reproductive system, in order to define bases for the diagnosis and detection of complications. It is noticed that obesity alters gonadal function from hormonal changes, generation of a chronic inflammatory state, damage to genetic material, disturbance of the immune system, among others. The diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism, typical of obesity, is based on the finding of low serum gonadotropin levels with inappropriately low/normal concentrations of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH). In women, the main complications are related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). These alterations are associated with Infertility, Diabetes Mellitus and cardiovascular alterations.

Keywords: Hypogonadism; Infertility; Obesity.

Resumen

Este artículo tiene como objetivo evaluar el impacto de la obesidad como causa de hipogonadismo secundario. Esta es una revisión integrativa de la literatura, que incluyó estudios publicados entre 2017 y 2022, a través de las bases de datos Pubmed, LILACS y Cochrane. Se utilizaron los descriptores: “Hipogonadismo”, “Infertilidad” y “Obesidad”. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 14 estudios para componer esta revisión. Esta investigación respondió a los objetivos planteados, destacando la importancia de la obesidad como etiología del hipogonadismo, mediante el análisis de datos referentes a la frecuencia de estas dos alteraciones y los mecanismos fisiopatológicos de la obesidad en el aparato reproductor, con el fin de definir bases para el diagnóstico y detección de complicaciones. Se advierte que la obesidad altera la función gonadal a partir de cambios hormonales, generación de un estado inflamatorio crónico, daño al material genético, alteración del sistema inmunológico, entre otros. El diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico, típico de la obesidad, se basa en el hallazgo de niveles bajos de gonadotropina sérica con concentraciones inapropiadamente bajas/normales de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH). En las mujeres, las principales complicaciones están relacionadas con el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). Estas alteraciones están asociadas a Infertilidad, Diabetes Mellitus y alteraciones cardiovasculares.

Palabras clave: Hipogonadismo; Esterilidad; Obesidad.

1. Introdução

A obesidade, definida como índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 kg/m², é um dos principais problemas crônicos de saúde e que mais ameaçam a vida, sendo resultado de interações complexas entre fatores metabólicos, genéticos, ambientais, nutricionais e psicossociais (Sultan et al., 2020). É notório que o sobrepeso e a obesidade atingiram um nível pandêmico. Dados da OMS apontam que cerca de 1,9 bilhão de adultos em todo o mundo estavam acima do peso em 2016 e que cerca de 650 milhões eram obesos (Barbagallo et al., 2021). Prevê-se que um em cada cinco adultos tenha obesidade até 2025 (Genchi et al., 2022). Além disso, sabe-se que a obesidade é um dos principais fatores de risco para muitas doenças não transmissíveis, como doença cardíaca coronária, hipertensão e acidente vascular cerebral, além de certos tipos de câncer, diabetes mellitus tipo 2, doença da vesícula biliar, dislipidemia, osteoartrite, gota e doenças pulmonares, incluindo apneia do sono (Genchi et al., 2022). Adicionalmente, destaca-se seu efeito prejudicial na infecção por Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e na gravidade da doença por Coronavírus (COVID-19) (Barbagallo et al., 2021). Além do significativo impacto social e econômico, afetando diretamente a qualidade de vida dos seus portadores, as alterações da função gonadal decorrentes da obesidade também têm sido apontadas como uma importante complicação dessa doença. Esta associação se torna relevante diante do aumento dramático na prevalência de obesidade que coincide com um declínio nos índices de saúde reprodutiva em ambos os sexos. As diretrizes internacionais definem hipogonadismo como a falência da função gonadal

resultante dos baixos níveis séricos de testosterona no homem e estradiol na mulher, associados à presença de sintomatologia condizente com o declínio hormonal (Winters, 2000).

A produção adequada de gonadotrofinas depende, principalmente, do pleno funcionamento do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal (HHG). Em condições normais, o hipotálamo sintetiza e secreta o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), que atua nos gonadotrofos da hipófise para produzir as gonadotrofinas hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH). No sexo masculino, o LH estimula as células de Leydig a produzirem testosterona e no feminino, atua na ovulação e produção de progesterona pelo corpo lúteo, pela adrenal (em pequenas quantidades) e placenta, em gestantes. O FSH regula a função das células de Sertoli e estimula a espermatogênese no sexo masculino e atua na ovulogênese e produção de estradiol no sexo feminino. O eixo HHG é regulado por um mecanismo de feedback negativo. No sexo masculino, a testosterona inibe a frequência e amplitude da secreção de hormônio liberador de GnRH e secreção de LH. A inibina B, hormônio glicoprotéico secretado pelas células de Sertoli, inibe a secreção de FSH (Karakas & Surampudi, 2018). Nas mulheres, a progesterona e o estrogênio exercem feedback negativo sobre a liberação de GnRH.

O hipogonadismo pode ser classificado em três categorias, são elas: tipo primário, secundário e misto. O hipogonadismo primário é causado por defeitos nas gônadas, genéticos ou adquiridos, que resultam na diminuição de testosterona em homens e estradiol nas mulheres e consequente aumento de LH e FSH. A Síndrome de Klinefelter, marcada pelo cariótipo 47XXY, é uma das principais etiologias genéticas no sexo masculino, sendo responsável por pilificação facial escassa, ginecomastia, testículos diminuídos e azoospermia. Nas mulheres, a Síndrome de Turner, com constituição cromossômica mais frequente 45X, se manifesta por amenorréia primária ou parada puberal, sendo a maioria das pacientes inférteis. As causas adquiridas incluem radiação, quimioterapia, distúrbios autoimunes, lesão testicular, infecção, abuso de álcool, hemocromatose entre outros fatores (Karakas & Surampudi, 2018). O hipogonadismo secundário ou hipogonadotrófico está relacionado a defeitos/distúrbios do hipotálamo ou hipófise. Nesse caso, observa-se deficiência de testosterona em conjunto com LH e FSH baixos ou inadequadamente normais. Dentre as etiologias de origem genética, a síndrome de Kallmann é um dos principais representantes, sendo marcada por hipogonadismo associado à anosmia, decorrente da redução de GnRH. A forma adquirida de hipogonadismo secundário é resultante de tumores intracranianos, excesso de secreção de prolactina, exposição à radiação, procedimentos neurocirúrgicos, efeitos colaterais de alguns medicamentos (glicocorticóides, opiáceos), obesidade, desnutrição e exercícios extremos (Karakas & Surampudi, 2018). Por fim, o tipo misto está relacionado a uma combinação de hipogonadismo primário e secundário. Esses pacientes podem ter testosterona baixa com LH e FSH inadequadamente normais ou baixos. As causas incluem hipogonadismo de início tardio, doença falciforme, hemocromatose, talassemia, alcoolismo, uso de glicocorticóides e de opióides (Karakas & Surampudi, 2018).

A obesidade resulta em hipogonadismo hipogonadotrófico e hiperestrogênico por vias centrais e periféricas (Kahn & Brannigan, 2017). Nesse contexto, é crescente o número de trabalhos que relacionam o estado obesogênico ao hipogonadismo secundário, relação baseada em alterações hormonais, estado inflamatório crônico, fatores genéticos e epigenéticos, danos ao DNA nuclear e mitocondrial, estresse térmico testicular, entre outros fatores que serão melhor discutidos mais adiante. Apesar da alta prevalência de obesidade, as alterações reprodutivas muitas vezes são subestimadas devido a uma falta de conscientização e informação na prática clínica (Di Vincenzo et al., 2018). Esta revisão irá descrever os mecanismos conhecidos pelos quais a obesidade e o hipogonadismo estão interligados, destacando a frequência dessa associação assim como seus mecanismos fisiopatológicos e suas consequências para a saúde.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo bibliográfico do tipo revisão integrativa. Como principal suporte metodológico para elaboração deste trabalho, foi utilizada uma obra de Toronto e Remington (2020) que define a revisão integrativa como uma ferramenta

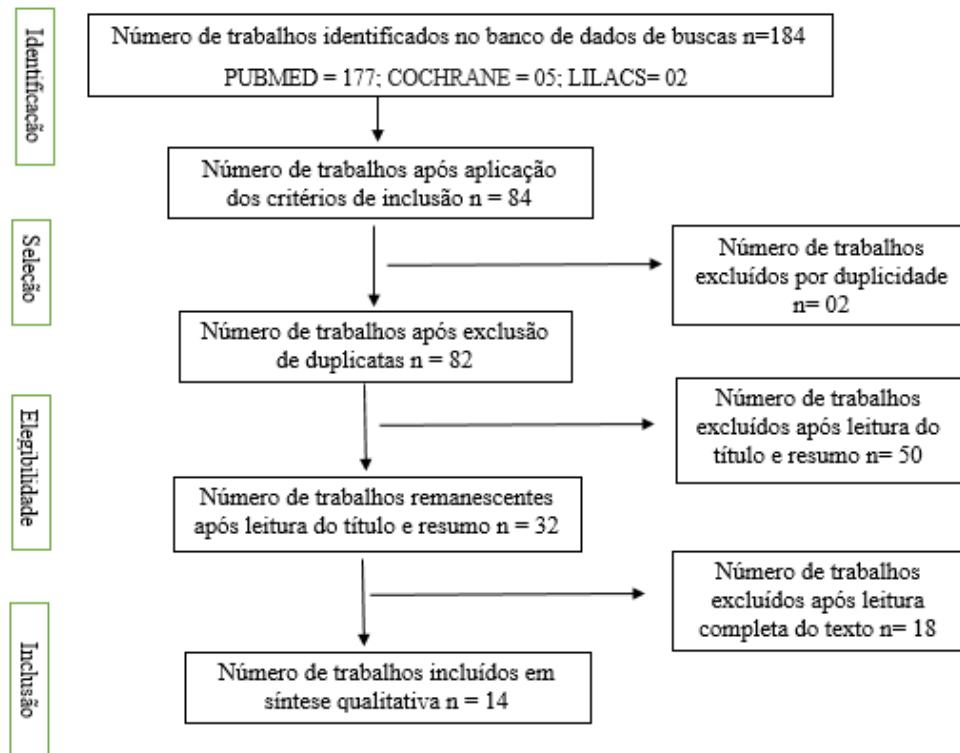
capaz de sintetizar conhecimento e incorporar a aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática.

Foi realizada uma busca nas bases de dados com potencial relevante na área da saúde: PUBMED, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e COCHRANE. A presente pesquisa foi realizada através de um processo definido por etapas que serão discutidas a seguir. A primeira etapa consistiu na identificação do tema e seleção da pergunta norteadora. Na segunda etapa, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Consequentemente, na terceira etapa, foram definidas as informações a serem extraídas dos estudos. Na quarta etapa foi realizada uma avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa. A quinta etapa sucedeu-se através da inspeção e interpretação dos resultados obtidos. Por fim, a sexta etapa correspondeu a apresentação da revisão. A questão de pesquisa foi baseada na estratégia PICO - População, interesse, contexto. P - Indivíduos obesos; I - Obesidade como fator de risco para hipogonadismo; Co- Alterações no sistema reprodutivo em pacientes obesos. Dessa forma, elaborou-se a seguinte questão: qual a relevância da obesidade como etiologia de hipogonadismo secundário?

Os critérios de inclusão foram estudos acadêmicos nos idiomas inglês, espanhol e português e publicados nos últimos 05 anos. Os critérios de exclusão foram: trabalhos que já haviam sido selecionados em outra base de dados e trabalhos nos quais o título não estava dentro do tema abordado ou que fugiam da temática da obesidade como potencial etiologia do hipogonadismo. Para realizar a busca, foram utilizadas combinações com os seguintes descritores “Hypogonadism”, “Infertility” e “Obesity” combinados por meio do operador booleano “AND”. A seleção se deu por meio da leitura dos títulos e objetivos e quando não havia convicção se a pergunta norteadora havia sido respondida, seguiu-se a leitura completa do artigo.

Foi realizada uma análise do conteúdo dos trabalhos pesquisados e após avaliação e seleção das informações, o processo foi esquematizado em formato de fluxograma baseado em critérios de inclusão e exclusão (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos para a revisão.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados

O processo de busca incluiu artigos das bases de dados PubMed, LILACS e Cochrane publicados entre os anos 2017 e 2022 nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram encontrados 84 artigos em todas as bases de dados já aplicados tais filtros. Desse total, foram excluídos 02 trabalhos por duplicidade. Posteriormente, foram descartados 50 trabalhos após leitura do título que fugia da temática da obesidade e hipogonadismo, sendo a amostra representada por 32 estudos, todos em língua inglesa e todos referentes à base de dados PubMed. Após a leitura na íntegra dos textos e análise dos objetivos, excluíram-se 18 artigos, tendo a amostra final 14 publicações selecionadas. A partir da leitura e interpretação das publicações, as informações foram resumidas em um quadro síntese (Quadro 1), onde foram organizadas por autor e ano, objetivos e principais achados:

Quadro 1 - Síntese dos trabalhos incluídos na revisão integrativa, incluindo autor e ano de publicação, objetivos e principais resultados.

Autor/ Ano	Objetivos	Principais resultados
Kahn & Brannigan, 2017	Examinar os efeitos da obesidade na fertilidade masculina, os mecanismos pelos quais surgem problemas na saúde reprodutiva e os resultados do tratamento.	A obesidade foi responsável por hipogonadismo hipogonadotrófico por vias centrais e periféricas. A perda do sinal inibitório no eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal foi responsável pelo aumento da aromatase no tecido adiposo e redução nos níveis de gonadotrofinas. Mais estudos são necessários para caracterizar os benefícios terapêuticos da perda de peso no potencial reprodutivo masculino.
Durairajanayagam, 2018	Examinar os efeitos potenciais de fatores de estilo de vida na saúde reprodutiva masculina.	A nutrição desempenha um papel importante na qualidade do sêmen. Dietas compostas por carne processada, laticínios integrais, álcool, café e bebidas açucaradas foram associadas à baixa qualidade do sêmen e menores taxas de fecundidade.
Carrageta et al., 2019	Destacar as causas e consequências da relação bidirecional entre obesidade masculina e hipogonadismo.	A diminuição da resposta à leptina foi responsável pela redução da saciedade e acúmulo de gordura. Conseqüentemente, houve maior expressão da aromatase e feedback negativo hipotalâmico, formando um ciclo vicioso entre obesidade e hipogonadismo.
Sidhu et al., 2000	Discutir a atuação do tecido adiposo em diversos sistemas reguladores corporais, em especial no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.	No sexo masculino, a obesidade está frequentemente associada a baixos níveis de andrógenos e o hipogonadismo pode piorar a adiposidade e a deposição central de gordura. Em paralelo, nas mulheres, o aumento do tecido adiposo central se associa ao aumento de andrógenos circulantes.
Di Vincenzo et al., 2018	Apresentar as evidências sobre a interação entre obesidade e anormalidades reprodutivas no homem obeso.	A obesidade e a função gonadal estão intimamente relacionadas. As anormalidades hormonais incluem diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona livre e total, juntamente com a diminuição da globulina de ligação aos hormônios sexuais e aumento dos níveis de estradiol. Nesse cenário comumente encontramos níveis diminuídos ou inadequadamente normais de gonadotrofinas.
Barbagallo et al., 2021	Compreender os mecanismos moleculares envolvidos na infertilidade masculina induzida pela obesidade.	O estresse térmico testicular, causado pelo aumento da adiposidade na região suprapúbica e plexo pampiniforme, provocou redução da concentração e motilidade espermáticas e fragmentação do seu DNA. Além dessas alterações, observa-se o aumento de citocinas inflamatórias, maior atividade da enzima aromatase e resistência à insulina.
Braga et al., 2020	Discutir a hipótese de que anormalidades metabólicas potencializam os efeitos do hipogonadismo de início tardio no sistema reprodutor masculino.	A hiperglicemia promoveu diminuição da expressão do receptor de Kisspeptina, causando desregulação da pulsatilidade do GnRH e comprometimento da secreção de LH.
Leisegang et al., 2019	Destacar os efeitos da inflamação crônica decorrente da obesidade e Síndrome metabólica na função reprodutiva masculina.	A ativação endotelial e acúmulo de macrófagos, alterações mediadas pela leptina, contribuíram para perpetuação do quadro inflamatório, resultando na inflamação hipotalâmica e alteração na liberação de gonadotrofinas pela hipófise.
Liu & Ding, 2017	Explicar como as mudanças relacionadas à obesidade influenciam a função espermática e fertilidade masculina.	A obesidade masculina alterou o ambiente da espermatogênese e maturação espermática por meio do desequilíbrio do eixo Hipotálamo-hipófise-gonadal, aumento da temperatura escrotal, inflamação crônica e estresse oxidativo. Tais alterações podem ser transmitidas transgeracionalmente, levando a um quadro de subfertilidade ou infertilidade masculina.

Karakas & Surampudi, 2018	Fornecer uma visão geral do hipogonadismo e seus biomarcadores utilizados para diagnóstico.	O hipogonadismo do tipo primário é marcado por níveis baixos de testosterona e LH e FSH aumentados, enquanto pacientes com hipogonadismo secundário possuem níveis baixos de testosterona e LH e FSH baixos ou inadequadamente normais. A concentração sérica de testosterona é geralmente o teste mais importante para diagnóstico de hipogonadismo masculino. Também estão disponíveis biomarcadores genéticos/RNA, análise de sêmen, microbioma e massa muscular.
Sultan et al., 2020	Discutir a fisiopatologia da obesidade no sistema reprodutor masculino e as evidências sobre o papel da cirurgia bariátrica como tratamento da disfunção gonadal associada à obesidade masculina.	Os mecanismos que ligaram a obesidade ao hipogonadismo incluem a deficiência de testosterona, alteração nos parâmetros de esperma e sêmen e alterações genéticas. A cirurgia bariátrica foi muito eficaz em termos de reduções rápidas e sustentadas do IMC, porém as evidências acerca da melhora de parâmetros espermáticos e do sêmen permanecem conflitantes e não há consenso na literatura atual.
Mintziore et al., 2020	Resumir as evidências sobre a associação da obesidade e saúde reprodutiva e o efeito das intervenções para perda de peso no potencial reprodutivo.	Os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa relação incluíram aumento do estresse oxidativo, lipotoxicidade e alterações na concentração de adipocinas. Modificações no estilo de vida, tratamento medicamentoso e cirurgia bariátrica mostraram uma melhora nos parâmetros reprodutivos, embora as evidências permaneçam inconclusivas e mais ensaios clínicos sejam necessários.
Genchi et al., 2022	Resumir as evidências que apoiam a ligação entre obesidade e hipogonadismo e os efeitos de estratégias farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento da obesidade e restauração do estado eugonadal.	O tecido adiposo atuou na privação androgênica através do sequestro de testosterona - e sua conversão em estradiol - bem como pela redução do estímulo hipotalâmico na síntese de testosterona. Estratégias farmacológicas (por exemplo, orlistat e GLP-1 RA) e não farmacológicas (dieta hipocalórica e cirurgia bariátrica) demonstraram melhorar o nível de testosterona e a fertilidade masculina.
Kasman et al., 2020	Discorrer a associação entre doenças sistêmicas e fertilidade e os possíveis impactos nos parâmetros do sêmen.	Houve uma associação negativa entre IMC e contagem total de espermatozoides, concentração de espermatozoides e volume espermático.

Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

4.1 Epidemiologia da relação obesidade e hipogonadismo

Em relação à população masculina, dados mostram que a prevalência de hipogonadismo em homens adultos com peso normal é de cerca de 32%, enquanto cerca de 75% dos indivíduos com obesidade grave (IMC > 40 kg/m²) têm hipogonadismo (Genchi et al., 2022). Além disso, o hipogonadismo secundário da obesidade masculina (MOSH) representa uma disfunção endócrina com prevalência relatada de cerca de 45% na obesidade moderada-grave (Di Vincenzo et al., 2018). O elevado IMC está comprovadamente associado a uma diminuição da contagem total e concentração de espermatozoides e diminuição do volume seminal. Estudos mostraram que para cada aumento de 5 unidades no IMC houve uma diminuição de 2,4% na contagem de espermatozoides e um declínio de 2,0% no volume seminal (Kasman et al., 2020). Da mesma forma, mulheres obesas são mais propensas a apresentarem anovulação crônica, além do maior risco de anormalidades do suprimento vascular placentário em gestantes (Mintziore et al., 2020). Estudos clínicos indicam que crianças nascidas de pais obesos têm maior probabilidade de desenvolver obesidade infantil e sofrer de doenças metabólicas. (Liu & Ding, 2017).

4.2 Mecanismos fisiopatológicos envolvidos no hipogonadismo secundário à obesidade

Sabe-se que os mecanismos por trás da interação entre obesidade e reprodução estão sob extensa pesquisa e que essa relação é multifatorial. Nesse contexto, a perturbação do eixo HHG se torna um dos pontos fisiopatológicos centrais. O tecido adiposo pode participar diretamente na privação androgênica tanto pelo sequestro de testosterona da circulação sistêmica quanto por sua conversão em estradiol, e indiretamente pela redução do estímulo hipotalâmico na síntese de testosterona (Genchi et al., 2022). A respeito da conversão de testosterona em estradiol, é comprovado que a regulação positiva da aromatase é proporcional à massa de gordura corporal em cada indivíduo (Genchi et al., 2022). Em condições normais, após

secreção gonadal, a testosterona sofre ativação em dois metabólitos bioativos, o estradiol e di-hidrotestosterona (DHT) e a maior parte sofre inativação pelo metabolismo hepático. Em indivíduos obesos, o aumento da concentração de estradiol, resultado da conversão periférica da testosterona, é responsável pelo feedback negativo no eixo HHG e diminuição da liberação das gonadotrofinas FSH e LH. Esta supressão se deve à maior bioatividade do estrogênio quando comparado à testosterona e à sua atuação na supressão dos neurônios Kisspeptina, resultando em inibição dos neurônios GnRH (Barbagallo et al., 2021).

As adiponectinas também têm importante papel na temática do hipogonadismo. Dentre as suas funções, podemos destacar: função metabólica regulatória e sensibilizadora de insulina, anti-inflamatória, antiaterogênica e antitumoral. Além disso, é essencial para a manutenção do estado eugonadal e atividade reprodutiva normal. Níveis mais baixos de adiponectina, condição comum na obesidade, têm sido associados à resistência à insulina, dislipidemia e diminuição da supressão de citocinas pró inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa, interleucina-1 e Interleucina-6, fazendo com que a obesidade seja classificada como um estado inflamatório (Sidhu et al., 2000).

A resistência à insulina é uma condição prevalente entre os indivíduos obesos e responsável, em parte, pela diminuição da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) (Mintziori et al., 2020). O mecanismo molecular que liga os baixos níveis de SHBG à resistência à insulina e obesidade se dá, em parte, pela hiperinsulinemia, presença de gordura hepática (redução da depuração hepática de insulina) e presença de citocinas pró-inflamatórias (Winters, 2000). Em mulheres obesas, por exemplo, o processo de maturação sexual precoce está justificado pela maior disponibilidade de androgênios circulantes livres em decorrência da diminuição da SHBG. No sexo masculino, a diminuição da SHBG propicia uma maior atividade biológica de estrogênio e feedback negativo no eixo HHG (Barbagallo et al., 2021).

A nível de hipotálamo, a hiperglicemia promove diminuição da expressão do receptor de kisspeptina, causando desregulação da frequência de pulso do GnRH e comprometimento da secreção de LH pela hipófise (Braga et al., 2020). No sexo masculino há prejuízo da esteroidogênese nas células de Leydig e no feminino há alteração da função endometrial e implantação do embrião (Braga et al., 2020; Mintziori et al., 2020).

A leptina está diretamente relacionada ao percentual de gordura corporal e tamanho dos adipócitos. Altos níveis de leptina circulante prejudicam a sinalização central através da saturação do seu transportador e diminuição dos receptores, criando um estado de resistência e, a partir de feedback positivo, seus níveis são aumentados ainda mais (Barbagallo et al., 2021; Genchi et al., 2022). Somado a isso, a leptina medeia a ativação endotelial e acúmulo de macrófagos, perpetuando a resposta inflamatória e contribuindo para a inflamação hipotalâmica (Leisegang et al., 2019). A diminuição da resposta à leptina é responsável pela redução da saciedade, aumento da ingestão de alimentos e acúmulo de gordura, gerando um ciclo vicioso (Carrageta et al., 2019). Nesse contexto, a perda de peso atua como importante ferramenta para quebra desse ciclo, permitindo o aumento da testosterona para níveis fisiológicos, diminuindo a diferenciação dos adipócitos e captação de lipídios e, em última análise, permitindo recuperar o equilíbrio fisiológico (Carrageta et al., 2019). A hiperleptinemia também está associada à modulação da atividade mitocondrial nas células de Leydig, causando aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e contribuindo para alterações na esteroidogênese (Barbagallo et al., 2021; Genchi et al., 2022) No sexo feminino, dados de laboratório sugerem que o aumento da leptina ovariana inibe a síntese de estrogênio, somatomedina C e hormônio anti-mulleriano (AMH), perturbando a foliculogênese e receptividade uterina (Mintziori et al., 2020).

O estresse térmico testicular causado pelo aumento da adiposidade na região suprapúbica e plexo pampiniforme causa redução da concentração e motilidade do espermatozoide e fragmentação do seu DNA (Barbagallo et al., 2021). Os níveis mais baixos de inibina A e inibina B, da mesma forma, são indicativos de espermatogênese anormal, representando disfunção do compartimento testicular gonadal, em especial dos túbulos seminíferos (Barbagallo et al., 2021). Por fim, a redução de andrógenos intratubulares está associada à retenção e fagocitose de espermátides maduras (Barbagallo et al., 2021).

Existem ainda os fatores genéticos que também justificam a interação entre obesidade e reprodução. O estresse oxidativo pode causar modificações epigenéticas (metilações e alterações no gene miRNA 34C, por exemplo) que podem mediar alguns dos efeitos da obesidade na reprodução e na capacidade reprodutiva e na saúde geral da prole (Mintziori et al., 2020).

4.3 Diagnóstico clínico e laboratorial do Hipogonadismo

A avaliação do paciente com suspeita de hipogonadismo parte de uma história médica detalhada e exame físico cuidadoso, levando em conta o impacto dos ritmos endócrinos, idade, raça, nutrição e composição corporal, exposição a drogas e comorbidades (Winters, 2000). Juntamente com a baixa libido e a diminuição da frequência de ereções matinais, a disfunção erétil é considerada um dos principais sintomas sexuais do hipogonadismo no sexo masculino (Braga et al., 2020). Em mulheres, a obesidade está ligada, principalmente, à irregularidade menstrual, baixa libido e alteração de humor. Outros sinais e sintomas de hipogonadismo incluem depressão, fadiga, diminuição da massa corporal magra e redução da densidade mineral óssea em ambos os sexos (Di Vincenzo et al., 2018). Como os sintomas do hipogonadismo são inespecíficos e os sinais de deficiência de testosterona podem ser sutis e lentos para se desenvolver, a avaliação da função testicular depende muito de testes laboratoriais. O diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico baseia-se no achado de níveis séricos baixos de testosterona com concentrações inadequadamente baixas/normais de LH e FSH (Winters, 2000). Tendo em vista que a bioatividade da testosterona circulante se deve à sua forma livre e à fração ligada à albumina, a avaliação da testosterona livre ou testosterona não-SHBG é peça chave para um diagnóstico preciso da deficiência androgênica (Winters, 2000). A SHBG é uma glicoproteína que tem por função ligar a testosterona e outros esteroides, prolongando sua depuração metabólica e regulando seu acesso aos tecidos-alvo. Em homens normais, a SHBG liga 40-60% da testosterona circulante com alta afinidade, sendo, assim, o principal determinante do nível total desse hormônio (Winters, 2000). Em pacientes obesos, a diminuição da SHBG, causada pela hiperinsulinemia, contribui para a diminuição da concentração de testosterona total (Mintziori et al., 2020). Baixos níveis de testosterona em homens hipogonádicos resulta na perda do sinal inibitório sobre o acúmulo de lipídios no tecido adiposo, resultando em uma maior expressão da aromatase e, conseqüentemente, aumento da conversão da testosterona em estradiol (Kahn & Brannigan, 2017). Como resultado, os níveis de FSH e LH se encontram igualmente baixos nesses indivíduos. No sexo feminino, a diminuição da SHBG aumenta a biodisponibilidade de estradiol e testosterona livre. Esta última, através de feedback negativo, diminui a secreção de GnRH e LH.

4.4 Consequências do hipogonadismo nos diversos sistemas

Apesar da literatura atual abordar predominantemente alterações no sexo masculino, ambos os sexos sofrem conseqüências decorrentes de um estado hipogonadotrófico. Dentre os sistemas afetados, as alterações cardiovasculares chamam atenção e o entendimento da infertilidade masculina como um potencial marcador de doença cardiometabólica é cada vez mais discutido (Kasman et al., 2020). Estudos mostram que a concentração de espermatozoides menor que 15 milhões/ml é associada a um maior risco de doença cardiovascular e que até 15% dos homens inférteis podem ter diabetes ou pré-diabetes não diagnosticados (Kasman et al., 2020). O estado hipogonadotrófico em homens é relacionado, ainda, a um maior risco de desenvolvimento de câncer de testículo e câncer de próstata de alto grau (Kasman et al., 2020).

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), uma das endocrinopatias mais comuns em mulheres em idade fértil, caracteriza-se por quadro de anovulação crônica e alterações hiperandrogênicas. Apesar da etiologia ainda incerta e apresentação clínica heterogênea, esta síndrome se associa a diversas desordens metabólicas como obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2, Síndrome Metabólica e alterações cardiovasculares. A ligação entre obesidade e SOP é baseada em um ciclo de feedback composto, principalmente, pelo hiperandrogenismo e resistência à insulina. Cerca de 90% das pacientes apresentam

hiperandrogenismo de origem ovariana, condição que favorece o depósito de tecido adiposo abdominal através do estímulo à lipogênese (Mintziori et al., 2020). O excesso de gordura resulta na resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, aumentando, assim, os níveis de androgênios de forma sinérgica. Desse modo, entende-se que a obesidade é tanto um fator desencadeador como complicador da SOP. Por fim, outras condições inflamatórias agudas e crônicas como sepse, queimaduras e doenças autoimunes foram igualmente associadas à deficiência bioquímica de testosterona (Genchi et al., 2022).

5. Considerações Finais

Os achados desta revisão corroboram a grande relevância da obesidade como etiologia de hipogonadismo secundário. A obesidade esteve associada à alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, perturbação do sistema imunológico, danos ao material genético e mitocondrial, geração de estado inflamatório crônico entre outros mecanismos fisiopatológicos que explicam a ocorrência de hipogonadismo. Portanto, destacamos a grande importância de identificar os mecanismos envolvidos na associação dessas duas patologias, possibilitando o correto diagnóstico e medidas terapêuticas adequadas, diminuindo as complicações crônicas associadas e melhora da qualidade de vida.

Aconselha-se o desenvolvimento de trabalhos futuros que explorem mais profundamente o efeito da obesidade no sistema reprodutor no sexo feminino e suas complicações, tendo em vista a quantidade inferior de trabalhos encontrados em relação ao sexo masculino na literatura atual.

Referências

- Barbagallo, F., Condorelli, R. A., Mongioli, L. M., Cannarella, R., Cimino, L., Magagnini, M. C., Crafa, A., La Vignera, S., & Calogero, A. E. (2021). Molecular Mechanisms Underlying the Relationship between Obesity and Male Infertility. *Metabolites*, 11(12), 840. <https://doi.org/10.3390/metabo11120840>
- Braga, P. C., Pereira, S. C., Ribeiro, J. C., Sousa, M., Monteiro, M. P., Oliveira, P. F., & Alves, M. G. (2020). Late-onset hypogonadism and lifestyle-related metabolic disorders. *Andrology*, 8(6), 1530–1538. <https://doi.org/10.1111/andr.12765>
- Carrageta, D. F., Oliveira, P. F., Alves, M. G., & Monteiro, M. P. (2019). Obesity and male hypogonadism: Tales of a vicious cycle. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 20(8), 1148–1158. <https://doi.org/10.1111/obr.12863>
- Cazzaniga, W., Candela, L., Boeri, L., Capogrosso, P., Pozzi, E., Belladelli, F., Baudo, A., Ventimiglia, E., Alfano, M., Abbate, C., Montorsi, F., & Salonia, A. (2020). The impact of metabolically healthy obesity in primary infertile men: Results from a cross-sectional study. *Andrology*, 8(6), 1762–1769. <https://doi.org/10.1111/andr.12861>
- Di Vincenzo, A., Busetto, L., Vettor, R., & Rossato, M. (2018). Obesity, Male Reproductive Function and Bariatric Surgery. *Frontiers in endocrinology*, 9, 769. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00769>
- Durairajanayagam D. (2018). Lifestyle causes of male infertility. *Arab journal of urology*, 16(1), 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.12.004>
- Genchi, V. A., Rossi, E., Lauriola, C., D’Oria, R., Palma, G., Borrelli, A., Caccioppoli, C., Giorgino, F., & Cignarelli, A. (2022). Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8194. <https://doi.org/10.3390/ijms23158194>
- Handelsman, D. J. (2000). *Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse* (K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, & R. McLachlan, Eds.). PubMed; MDText.com, Inc. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905231/>
- Inih, O. S., Esther, Y. E., Adetola, F. O., Chinedu, A. A., Brenda, N. C., & Efedaye, O. A. (2018). Testicular Dysfunction is a Common Feature in Men with Type 2 Diabetes Mellitus in a Nigerian Tertiary Hospital. *Current diabetes reviews*, 14(3), 298–306. <https://doi.org/10.2174/1573399813666170425152046>
- Kahn, B. E., & Brannigan, R. E. (2017). Obesity and male infertility. *Current opinion in urology*, 27(5), 441–445. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000417>
- Karakas, S. E., & Surampudi, P. (2018). New Biomarkers to Evaluate Hyperandrogenemic Women and Hypogonadal Men. *Advances in Clinical Chemistry*, 71–125. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.06.001>
- Kasman, A. M., Del Giudice, F., & Eisenberg, M. L. (2020). New insights to guide patient care: the bidirectional relationship between male infertility and male health. *Fertility and Sterility*, 113(3), 469–477. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.002>
- Leisegang, K., Henkel, R., & Agarwal, A. (2019). Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *American Journal of Reproductive Immunology*, 82(5). <https://doi.org/10.1111/aji.13178>
- Liu, Y., & Ding, Z. (2017). Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction*, 154(4), R123–R131. <https://doi.org/10.1530/rep-17-0161>

Mintziori, G., Nigdelis, M. P., Mathew, H., Mousiolis, A., Goulis, D. G., & Mantzoros, C. S. (2020). The effect of excess body fat on female and male reproduction. *Metabolism*, *107*, 154193. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154193>

Samavat, J., Cantini, G., Lotti, F., Di Franco, A., Tamburrino, L., Degl'Innocenti, S., Maseroli, E., Filimberti, E., Facchiano, E., Lucchese, M., Muratori, M., Forti, G., Baldi, E., Maggi, M., & Luconi, M. (2018). Massive Weight Loss Obtained by Bariatric Surgery Affects Semen Quality in Morbid Male Obesity: a Preliminary Prospective Double-Armed Study. *Obesity surgery*, *28*(1), 69–76. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2802-7>.

Sultan, S., Patel, A. G., El-Hassani, S., Whitelaw, B., Leca, B. M., Vincent, R. P., le Roux, C. W., Rubino, F., Aywlin, S. J. B., & Dimitriadis, G. K. (2020). Male Obesity Associated Gonadal Dysfunction and the Role of Bariatric Surgery. *Frontiers in Endocrinology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00408>

Toronto, C.E., & Remington, R. (Eds.). (2020). *A step-by-step guide to conducting an integrative review*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing

Vigil, P., Meléndez, J., Soto, H., Petkovic, G., Bernal, Y. A., & Molina, S. (2022). Chronic Stress and Ovulatory Dysfunction: Implications in Times of COVID-19. *Frontiers in Global Women's Health*, *3*. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2022.866104>

Winters, S. J. (2000). *Laboratory Assessment of Testicular Function* (K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, & R. McLachlan, Eds.). PubMed; MDText.com, Inc. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905368/>.

Ylli, D., Sidhu, S., Parikh, T., & Burman, K. D. (2022). Endocrine Changes in Obesity. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.