



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JOÃO PEDRO NEIVA MACHADO

***ENDOCRINOPATIAS E INFERTILIDADE
MASCULINA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR ARNALDO FIGUEIREDO
DR. BELMIRO PARADA**

[MARÇO/2013]

ENDOCRINOPATIAS E INFERTILIDADE MASCULINA

JOÃO PEDRO NEIVA MACHADO

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA, PORTUGAL

JOAONEIVAMACHADO@GMAIL.COM

Índice

	Página
Lista de abreviaturas.....	4
Resumo.....	5
Abstract	6
1. Introdução.....	8
2. Material e métodos	10
3. Fisiologia do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gónadas.....	11
4. Infertilidade masculina	15
4.1 Causas não endocrinológicas	15
4.2 Infertilidade idiopática	15
4.3 Causas endocrinológicas	17
4.3.1 Hipogonadismo hipogonadotrópico	19
4.3.1.1 Causas adquiridas	24
4.3.1.2 Causas congénitas: S. Kallmann/HH idiopático	25
4.3.2 Hipogonadismo hipergonadotrópico	28
4.3.2.1 Causas congénitas	29
4.3.2.2 Causas adquiridas	30
4.3.3 Excesso de androgénios	30
4.3.3.1 Hiperplasia adrenal congénita	31
4.3.3.2 Esteróides anabolizantes	34
4.3.4 Hiperprolactinémia.....	37
4.3.5 Excesso estrogénios.....	39
4.3.6 Diabetes <i>mellitus</i>	39
4.3.7 Obesidade	43

4.3.8 Alterações tiroideias	45
4.3.9 Disruptores endócrinos.....	46
4.3.10 Hipogonadismo de início tardio	51
5. Discussão e Conclusão	52
Agradecimentos.....	55
Referências bibliográficas	56

Lista de abreviaturas

AAS – esteróides androgénicos – anabolizantes

DHT – dihidrotestosterona

DM – *Diabetes mellitus*

DNA – ácido desoxirribonucleico

FDA – *Food and Drug Administration*

FSH – hormona folículo-estimulante

GLES – globulina ligadora de esteróides sexuais

GLT – globulina ligadora de testosterona

GnRH – hormona libertadora de gonadotropinas

GNRHR – receptor da hormona libertadora de gonadotropinas

Gy – gray

HAC – hiperplasia adrenal congénita

HACnc – hiperplasia adrenal congénita não clássica

hCG – gonadotropina coriónica humana

HH – hipogonadismo hipogonadotrópico

HHG – hipotálamo-hipófise-gónadas

HHI – Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático

HIT – hipogonadismo de início tardio

hMG – gonadotropina menopáusica humana

ICSI – injeção intracitoplasmática de espermatozóide

IMC – índice de massa corporal

LH – hormona luteinizante

OMS – Organização Mundial de Saúde

rFSH – hormona folículo-estimulante recombinante

TRH – hormona libertadora de tirotrófina

5DHT – 5-dihidrotestosterona

17-OHP – 17-hidroxiprogesterona

Resumo

Contexto: A infertilidade afecta cerca de 15% de todos os casais em alguma altura da sua vida reprodutiva. O elemento masculino do casal, associado a alterações relativas dos parâmetros seminiais, contribui para 50% dos casos de infertilidade. Alguns destes casos devem-se a uma endocrinopatia que pode ser tratável e, eventualmente, reversível.

Objectivo: Pretende-se com este trabalho discutir as principais endocrinopatias relacionadas com a infertilidade masculina.

Material e métodos: Foi feita uma revisão da literatura publicada na PubMed e Repositório da Universidade do Minho, atribuindo-se particular ênfase aos dados mais recentes sobre as alterações endocrinológicas subjacentes às causas de infertilidade.

Resultados: As alterações endócrinas responsáveis por infertilidade masculina podem resultar de alterações no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, de alterações nas próprias gónadas ou de manifestações de alterações sistémicas. As anomalias específicas podem ser congénitas ou adquiridas e podem ser categorizadas segundo o defeito ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. A terapêutica endócrina dirigida pode ser aplicada a doentes que tem níveis alterados de hormona libertadora de gonadotrofinas, gonadotropinas, androgénios e hormonas associadas como prolactina, hormona do crescimento e hormona estimuladora da tiróide. Estes distúrbios ao nível de outras hormonas como os estrogénios, prolactina, hormonas tiroideias e glucocorticoides, entre outras, são causas endocrinológicas de infertilidade potencialmente passíveis de terapêutica direccionada.

Conclusão: As anomalias endócrinas permanecem como uma importante etiologia da infertilidade masculina, estando por vezes associadas a patologia médica significativa que pode requerer tratamento direccionado. A terapêutica hormonal de substituição e o auxílio a

técnicas de procriação medicamente assistida podem reverter a infertilidade num grande número de casais com factor masculino presente.

Palavras-chave

Infertilidade, infertilidade masculina, endocrinopatias, hipogonadismo

Abstract

Context: Infertility affects about 15% of all couples at any given time of their reproductive life. The male factor of the couple associated with relative abnormalities of the seminal parameters accounts for 50% of the cases. Some of these cases are due to an endocrinopathy that might be treatable and possibly reversible.

Objective: The aim of this paper is to discuss the main endocrinopathies involved in male infertility.

Material and methods: A review was made from the PubMed database and Repositorium of the University of Minho. It was given particular emphasis on the recent knowledge about endocrine causes of infertility.

Results: The endocrine changes responsible for the male infertility can arise from abnormalities in the hypothalamus-pituitary-gonads axis, from abnormalities of the gonads as manifestations of systemic diseases. The specific abnormalities can be inherited or acquired and can be classified according to the defect on the hypothalamus-pituitary-gonads axis. Directed endocrine therapy may be used in patients with altered levels of gonadotropin releasing hormone, gonadotropins, androgens and associated hormones like prolactin, growth hormone and thyroid stimulating hormone. Abnormalities of estrogens, prolactin, thyroid

hormones and glucocorticoids are endocrine causes of infertility possibly treatable with specific agents.

Conclusions: Endocrinopathies remain as an important etiology and may be associated with significant medical pathology that, in turn, may require directed treatment. Hormonal replacement therapy and assisted reproductive technology might revert infertility in a vast number of couples with the male factor being present.

Keywords

Infertility, male infertility, endocrinopathies, hypogonadism

1. Introdução

A fertilidade sempre foi de vital importância na sociedade humana e a sua ausência é um foco de atenção por parte da comunidade médica e sociedade, tendo-se verificado nos últimos 50 anos avanços dramáticos na sua compreensão e tratamento. (1)

A infertilidade define-se como a incapacidade de alcançar a gravidez após um ano de vida sexual contínua, sem uso de métodos contraceptivos (2) e afecta cerca de 15% de todos os casais em alguma altura da sua vida reprodutiva. (2, 3) Uma vez que um número pequeno de casais vai conceber entre 1 e 2 anos a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda 24 meses de relações desprotegidas como definição preferencial. (1)

Em aproximadamente 35% dos casos de infertilidade a patologia relaciona-se unicamente com o elemento feminino do casal, em 30% unicamente com o elemento masculino, em 20% com ambos e em 15% dos casos não é possível identificar uma causa. (2) (Fig. 1) O elemento masculino do casal, associado a alterações relativas dos parâmetros seminais, contribui então para 50% dos casos de infertilidade. (2)

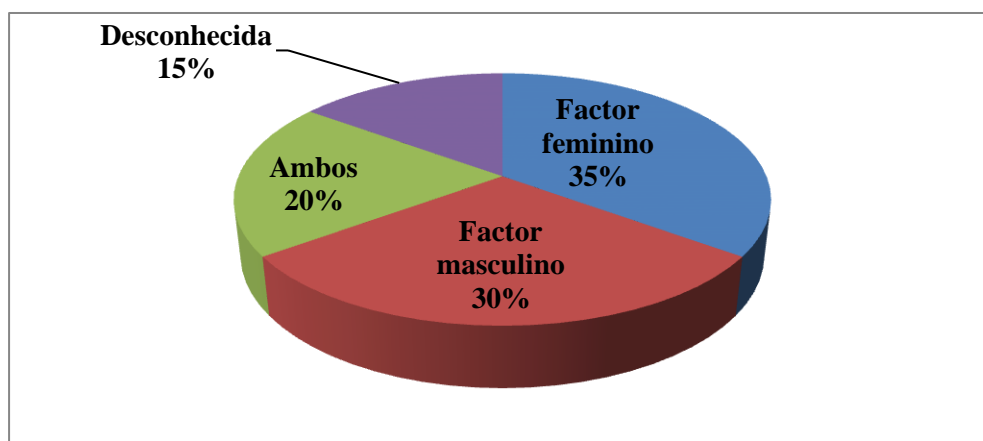


Figura 1. Etiologia da infertilidade por sexos

Vários factores podem contribuir para a diminuição da fertilidade masculina, nomeadamente: anomalias urogenitais congénitas ou adquiridas (incluindo obstruções e

digenesias testiculares), infecções do tracto urogenital, aumento da temperatura escrotal (causada por um varicocele, por exemplo), distúrbios endócrinos, anomalias genéticas e factores imunológicos (2), sendo que a causa mais comum de infertilidade é a existência de varicocele. (4) As anomalias endócrinas permanecem como uma importante etiologia da infertilidade masculina a perceber e identificar, uma vez que geralmente são passíveis de correcção e podem estar associadas a patologia médica significativa, que pode requerer tratamento, independentemente da vontade do casal em procriar. (3)

Contudo, em cerca de 44% dos casos nenhum destes factores é identificado, tratando-se então de infertilidade masculina idiopática. Nesta situação, não existe história prévia de problemas de fertilidade e os achados ao exame físico, bem como os exames de função endócrina, são normais, com a possível excepção de ligeira elevação da hormona folículo-estimulante (FSH). (5) Porém, a análise dos parâmetros espermáticos revela um número diminuído de células espermáticas (oligozoospermia), diminuição da motilidade espermática (astenozoospermia) e/ou espermatozóides de morfologia anómala (teratozoospermia). (2, 5)

A função reprodutiva masculina é criticamente dependente de controlo endocrinológico sendo que 3% dos homens inférteis têm uma etiologia hormonal primária. (6)

As causas de infertilidade derivadas de endocrinopatias podem decorrer de alterações ao nível hipotalâmico, hipofisário ou gonadal. Embora se acreditasse originalmente que o hipogonadismo, definido pela *Food and Drug Administration* (FDA) como um valor estabelecido de testosterona de 300 ng/dL, seria uma causa rara de infertilidade, pensa-se, actualmente, que se trata de uma causa muito prevalente em homens inférteis. (1)

O aumento de prevalência da infertilidade ao longo dos anos é ainda melhor compreendido analisando a revisão dos parâmetros normais do espermograma, tendo em conta as directrizes da OMS. (Tabela 1)

Tabela 1. Comparativo de parâmetros limiares de espermograma segundo os dados da Organização Mundial de Saúde

	OMS 1999	OMS 2010
Volume	2-6 mL	≥1,5 mL
Concentração de células	≥20x10 ⁶ /mL	≥15x10 ⁶ /mL
Mobilidade tipo “a+b”	≥ 50%	≥ 32%
Morfologia	>30% com morfologia normal	>4% com morfologia normal
Vitalidade	≥ 60 %	≥ 58 %

Este trabalho está estruturado com o objectivo de incidir na influência das endocrinopatias sobre o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, e em como abordar, prevenir e até reverter algumas dessas anomalias. É explicada a fisiopatologia da interacção no eixo, os seus efeitos e a forma, se existente, de tratar essas condições.

2. Material e métodos

Para a realização deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos referenciados nos motores de busca PubMed e no Repositório da Universidade do Minho, no período entre Março de 2012 e Novembro de 2012.

Na pesquisa bibliográfica foram utilizados as palavras-chave “*Endocrine System Diseases*” associado a “*Male Infertility*”, na base de dados da PubMed e “*Infertilidade masculina*”, na base de dados do Repositório da Universidade do Minho.

Na base de dados da PubMed foram obtidos 153 artigos, tendo sido escolhidos 69 artigos. A pesquisa no Repositório na Universidade do Minho originou 43 resultados, tendo sido escolhidos 4 artigos. Os critérios de inclusão tiveram como base artigos científicos e de revisão redigidos em inglês, espanhol ou português, com data de publicação entre 2007 e 2012, incidentes em causas relevantes de endocrinopatias na infertilidade e que se limitassem a dados em humanos. Foram ainda incluídos três artigos citados com frequência na

bibliografia consultada, um deles de 2003. Os critérios de exclusão tiveram como base artigos com assimetrias marcadas de epidemiologia relativamente à realidade portuguesa e artigos em que a infertilidade não fosse o tema principal. No total, aplicando os critérios de inclusão e exclusão, obtive 76 artigos, dos quais cito 45.

3. Fisiologia do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gónadas

A fertilidade masculina está dependente de um eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (HHG) intacto para iniciar e manter, quer qualitativamente quer quantitativamente, a espermatogénese normal, manter a função normal das glândulas sexuais secundárias e a função sexual. Assim, é surpreendente quão raramente os homens inférteis têm uma endocrinopatia reconhecível. (3)

O hipotálamo é o centro de comando para esta função endócrina e integra sinais de várias fontes, (3) sendo responsável por secretar a hormona libertadora de gonadotropinas (GnRH) de uma forma pulsátil, em média a cada 90 a 120 minutos, dos núcleos pré-óptico e arcuato. (3)

A GnRH entra na circulação venosa portal hipofisária para actuar na hipófise anterior, (5) onde estimula as células gonadotróficas a produzirem as duas gonadotropinas, a hormona folículo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH). (6)

A LH estimula a esteroidogénese nas células de Leydig testiculares, enquanto a FSH estimula a função das células de Sertoli nos túbulos seminíferos. (3, 6) O sucesso da iniciação da espermatogénese requer secreção de FSH e LH apesar de a importância relativa da FSH permanecer controversa. (6)

O termo espermatogénese descreve e inclui todos os processos envolvidos na produção de gâmetas, enquanto a esteroidogénese se refere às reacções enzimáticas que levam à produção das hormonas esteróides sexuais masculinas. (7) A espermatogénese e a esteroidogénese têm lugar em dois compartimentos morfológica e funcionalmente distintos, o compartimento tubular, que consiste nos túbulos seminíferos e o compartimento intersticial, entre os túbulos seminíferos. (7)

A espermatogénese começa com a divisão das células estaminais e termina com a formação de espermatozóides maduros. (7) As várias células germinativas dispõem-se em associações típicas celulares dentro dos túbulos seminíferos, conhecidas como estágios espermatogénicos, dando origem ao processo espermatogénico. (7) Este pode ser dividido em 4 fases: a proliferação mitótica e diferenciação das células diplóides (espermatogónias); a divisão meiótica das células germinativas tetraplóides (espermatócitos), resultando em células germinativas haplóides (espermátides); transformação das espermátides em espermatozóides testiculares; libertação dos espermatozóides do epitélio germinativo para o lúmen tubular. (7)

As espermatogónias encontram-se na base do epitélio seminífero e são classificadas em tipo A e tipo B, sendo que as de tipo A mantêm o *pool* de espermatogónias e originam as de tipo B, as quais são os precursores dos espermatozóides. (7)

A testosterona é o principal androgénio circulante no homem. A sua libertação pelas células de Leydig corresponde a cerca de 95% de toda a produção de testosterona, sendo os 5% remanescentes secretados pelo córtex da suprarrenal (8). Esta é secretada de uma forma pulsátil, tendo um pico sérico matinal, e circula no soro ligada à globulina ligadora de testosterona (GLT) e à albumina. A fracção ligada à GLT não é considerada biologicamente activa, uma vez que a ligação é muito forte. (3) Pelo contrário, pensa-se que os 2% de testosterona livre e a fracção ligada fracamente à albumina são biologicamente activos. (3)

A biossíntese de androgénios nos testículos inicia-se com a formação de colesterol. O colesterol é sintetizado *de novo* a partir de acetato, via lipoproteína de baixa densidade e pelos ésteres de colesterol pré-formados nas células de Leydig (8), sendo depois convertido em pregnenolona sob influência da LH. Esta conversão é o passo limitante na síntese testicular de testosterona. A testosterona pode então ser convertida em dihidrotestosterona (DHT) via 5 α -redutase ou estradiol pela via da aromatase P-450, estando esta enzima presente no testículo, cérebro, pele, fígado e tecido adiposo. (8)

Contudo, a maior fonte de estradiol no homem adulto é a conversão periférica de testosterona em estradiol nos adipócitos. Já a dihidrotestosterona é produzida pela conversão de testosterona no epidídimo e próstata. (3) A testosterona e a DHT ligam-se ao mesmo receptor androgénico enquanto o estradiol se liga a um receptor próprio. (8)

Assim que um destes androgénios se ligue ao complexo receptor, inicia-se a transcrição do ácido desoxirribonucleico (DNA), sendo produzidos os vários efeitos fisiológicos e de desenvolvimento. Este efeito é específico para o tecido alvo, existindo vários tecidos alvo para os androgénios. Alguns respondem directamente à testosterona e outros à DHT. (8)

Tanto a FSH como a testosterona são essenciais para o normal funcionamento dos túbulos seminíferos *in vitro* e *in vivo*. É necessária testosterona para completar a divisão meiótica e para o desenvolvimento de espermatídes, tendo assim um papel importante no início e na manutenção da espermatogénese. (8)

Depois do terceiro e último pico de testosterona que ocorre na puberdade, o nível sérico é mantido em torno dos 6ng/mL (600ng/dL) durante a vida adulta, até começar a diminuir progressivamente com a idade. (8)

Todo este sistema é controlado por inibição via *feedback* a fim de prevenir a sobreprodução de esteróides. A testosterona e o estradiol inibem a secreção de LH e GnRH e, para além disso, as células de Sertoli produzem a hormona inibina, a qual inibe a secreção de FSH, (3) sendo que a inibina B é a forma fisiologicamente relevante nos homens. Já a activina estimula a secreção de FSH. (7) (Fig. 2) Se ocorrerem alterações em qualquer dos passos do eixo HHG podem resultar em problemas de fertilidade.

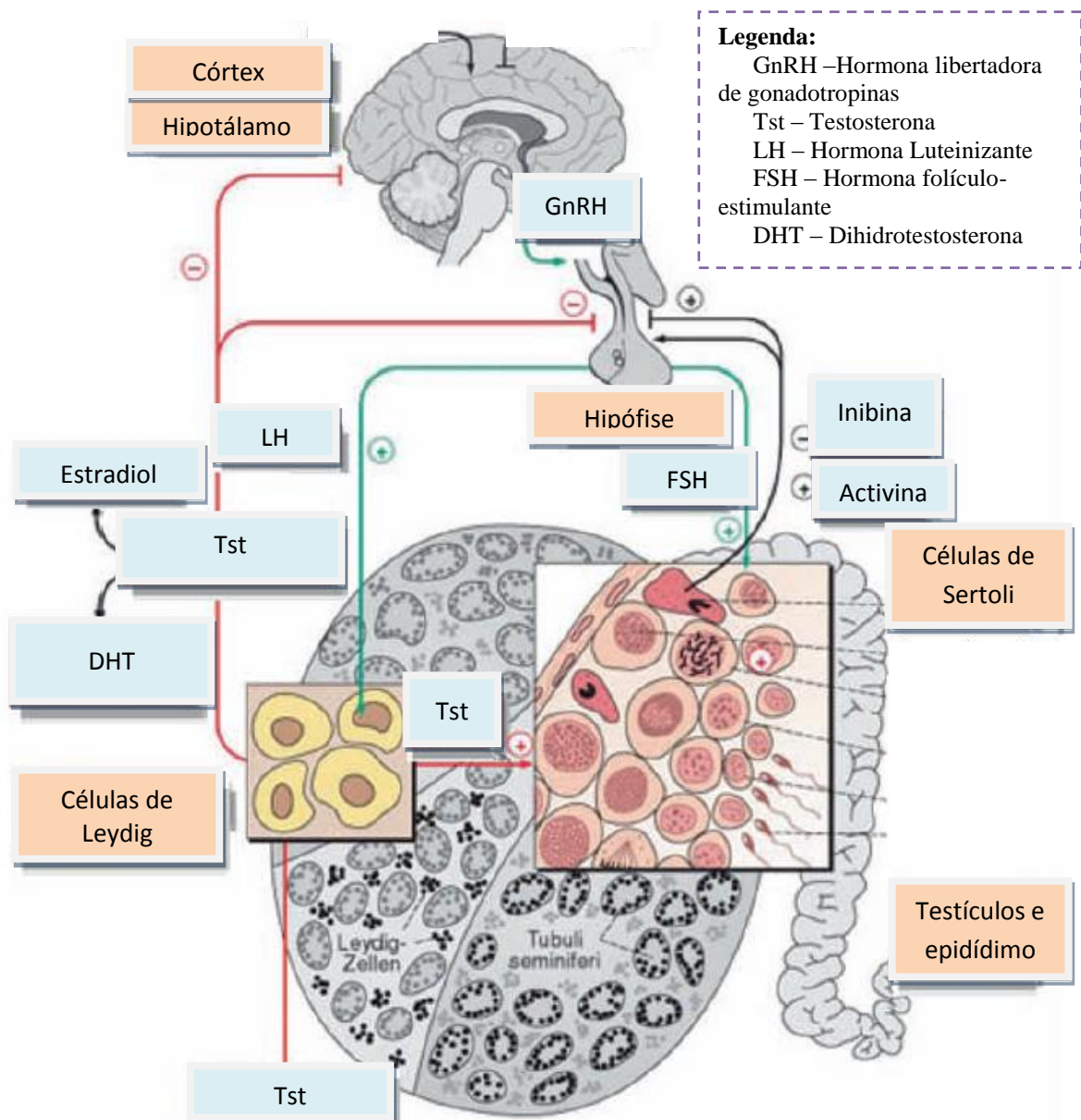


Figura 2. Fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (Adaptado de Nieschlag *et al*, 2010)

4. Infertilidade masculina

4.1 Causas não endocrinológicas

Qualquer processo que afecte a produção de espermatozóides e a sua qualidade é potencialmente prejudicial para a fertilidade masculina. (9) Assim, as principais causas de infertilidade masculina incluem varicocele, obstrução do tracto genital, falência testicular, criptorquidismo, natureza idiopática, exposição a gonadotoxinas, condições genéticas, infecções, disfunção hormonal, condições imunológicas, disfunção sexual e ejaculatória, cancro e doenças sistémicas. (9)

Em aproximadamente 1% dos casos, a infertilidade masculina pode ser a apresentação clínica de condições mais sérias e potencialmente fatais, nomeadamente tumores testiculares ou cerebrais, tumores da espinhal medula, malformações génito-urinárias, doença sistémica e síndromes genéticas. (9) O cancro testicular, por exemplo, é cerca de 50 vezes mais comum em homens com infertilidade. (9)

4.2 Infertilidade idiopática

A infertilidade masculina idiopática, o alvo presumido para terapêutica endócrina, é complexa e pode ter várias causas. O seu diagnóstico é aplicável aos homens com parâmetros seminais anómalos, sem uma causa identificável baseada na história, exame físico e nos estudos laboratoriais ou exames imagiológicos actualmente disponíveis. (5)

Uma estratégia para o seu tratamento passa por recorrer a terapêutica empírica com o intuito de estimular a secreção nativa de gonadotropinas com agonistas da GnRH administrados de forma pulsátil. Apesar de alguns estudos reportarem melhoria dos parâmetros do sémen e até gravidezes bem sucedidas com esta terapêutica, a maioria dos

ensaios não tem poder suficiente para demonstrar benefício significativo destas medicações para a infertilidade idiopática. (5)

A intervenção inicial preferencial em homens com hipogonadismo e com níveis baixos ou próximos do limiar inferior da normalidade, bem como em homens com infertilidade de causa masculina inexplicada é o citrato de clomifeno. (8) O citrato de clomifeno e o citrato de tamoxifeno são dois moduladores selectivos não esteróides dos receptores de estrogénios usados comumente para a infertilidade idiopática. Estes bloqueiam o receptor de estrogénios, tanto a nível hipotalâmico como hipofisário, evitando a inibição estrogénica da secreção de gonadotropinas. (5, 10) O tamoxifeno é um agonista estrogénico fraco, apesar de ser mais forte que o clomifeno. (5) O citrato de clomifeno é comumente usado para o tratamento empírico da oligospermia idiopática, aumentando a LH e assim os níveis de testosterona intratesticulares. (11)

A aromatase é uma enzima do citocromo P450 que converte testosterona em estradiol e androstenediona em estrona, podendo os seus inibidores ser também utilizados para o tratamento da infertilidade idiopática. (5) Contudo, ainda não se chegou a uma conclusão sobre o uso de inibidores da aromatase para o tratamento de infertilidade idiopática, sendo necessária mais avaliação.

A ocitocina, uma hormona neurohipofisária libertada para a circulação sistémica principalmente pela hipófise posterior, é também sintetizada no tracto reprodutor, onde também estão presentes os seus receptores. É um fármaco recém-chegado ao arsenal terapêutico hormonal na infertilidade masculina. (5) Promove a progressão dos espermatozóides pelo tracto reprodutor, aumenta a quantidade de espermatozóides em doentes oligozoospermicos e também aumenta a conversão de testosterona em dihidrotestosterona. (5) O seu uso clínico carece ainda de avaliação mais extensa, devendo este facto ser explorado no futuro.

Em contraste com o diagnóstico endocrinológico, a infertilidade idiopática representa o diagnóstico masculino mais frequentemente encontrado e geralmente não responde ao tratamento médico disponível. (5)

4.3 Causas endocrinológicas

Apesar de a infertilidade masculina com uma etiologia endócrina primária ser encontrada com pouca frequência na prática clínica, as endocrinopatias representam uma categoria importante de patologia passível de tratamento médico disponível. (5) Para além disso, a pesquisa com análises genéticas irá provavelmente identificar mais doenças endócrinas que eram classificadas como idiopáticas. (5) As causas endocrinológicas de infertilidade podem dividir-se tendo como base o local do eixo onde se encontra o problema, mas também a alteração endocrinológica inicial que condiciona a infertilidade, tal como apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Causas endocrinológicas de infertilidade

CAUSAS ENDOCRINOLÓGICAS
Hipogonadismo hipogonadotrópico
• Causas adquiridas
• Causas congénitas
○ Síndrome de Kallmann/Hipogonadismo Hipogonadotrópico idiopático
○ Síndrome de Prader-Willi
○ Mutações nos genes das gonadotropinas e seus receptores
• Atraso constitucional do crescimento
Hipogonadismo hipergonadotrópico
Excesso de androgénios*
• Hiperplasia adrenal congénita
• Esteróides anabolizantes
Hiperprolactinémia*
Excesso de estrogénios
Diabetes <i>mellitus</i>*
Obesidade*
Alterações tiroideias*
Disruptores endócrinos*
Hipogonadismo de início tardio
Miscelânea
*também podem ser causa de Hipogonadismo Hipogonadotrópico

O hipogonadismo masculino resulta de uma diminuição dos níveis de testosterona sérica e está associado a uma constelação de sintomas, incluindo diminuição da libido, astenia, diminuição da força, perda de altura, diminuição do aproveitamento da vida, diminuição do humor e diminuição da potência sexual. (10) Esta diminuição da testosterona pode dever-se a falência testicular primária ou disfunção do eixo HHG. (10) O hipogonadismo também tem sido sugerido como uma causa de osteopenia e osteoporose, particularmente em homens idosos, uma vez que a testosterona parece ser protectora contra estas condições. (10) Para além do mais, a testosterona, promove aumento da massa gorda e resistência à insulina em ambos os sexos. (12)

A terapêutica endócrina dirigida pode ser aplicada a doentes que têm níveis alterados de GnRH, gonadotropinas, androgénios e hormonas associadas como prolactina, hormona do crescimento e hormona estimuladora da tiróide. (5) Estes distúrbios ao nível de outras hormonas como os estrogénios, prolactina, hormonas tiroideias e glucocorticóides são causas endocrinológicas de infertilidade potencialmente passíveis de terapêutica direccionada. (5) A Diabetes *mellitus* (DM), como veremos mais à frente, é uma endocrinopatia sistémica que pode prejudicar a fertilidade a vários níveis, incluindo a espermatogénese e disfunção ejaculatória e erétil. (5)

A avaliação endócrina de um homem infértil começa com a determinação dos níveis séricos de testosterona e FSH. (3) O soro deve ser obtido de manhã, sendo uma amostra única suficiente. Se estes níveis estiverem anormais, é necessária investigação adicional, nomeadamente LH sérica, prolactina, estradiol e estudos funcionais da tiróide consoante os resultados dos estudos iniciais. (3) Com base nos resultados destes estudos, um doente infértil pode ser caracterizado como tendo função testicular normal (do ponto de vista endócrino), hipogonadismo primário ou secundário, falência testicular completa ou como estando na presença de uma endocrinopatia sistémica. (3)

As anomalias específicas podem ser congénitas ou adquiridas e podem ser categorizadas segundo o defeito ao nível do eixo HHG. (5)

4.3.1 Hipogonadismo hipogonadotrópico

A associação de testosterona baixa com baixos níveis de gonadotropinas, LH e FSH, é característica de falência testicular secundária, também conhecida como Hipogonadismo Hipogonadotrópico (HH). (3, 13) O HH é uma causa rara mas curável de infertilidade em homens (0,5 a 1% das causas de infertilidade masculina, mas a incidência exacta não é bem conhecida). (6, 11-15)

O diagnóstico de HH parte da presença de um nível baixo de testosterona e de contagem de espermatozóides em associação com concentrações de LH e FSH baixas ou inapropriadamente normais (11, 14, 15) Os critérios da FDA para o hipogonadismo são um cenário de testosterona sérica matinal menor que 300 ng/dL na ausência de elevação compensatória de LH acima de 12 UI/L. (8) É bem conhecido o facto que nem um baixo nível de testosterona sérica nem a presença de sintomas consistentes com hipogonadismo são passíveis, por si só, de estabelecerem o diagnóstico clínico. É, na verdade, a combinação de sintomas com testosterona baixa ou com níveis limiares que definem a condição clínica. (10) No homem adulto, o HH pode apresentar-se com diminuição da libido, ginecomastia, virilização atenuada/eunucoidismo, osteoporose ou infertilidade. (16)

Quando há anomalia no receptor ou na secreção de GnRH, o factor endócrino é um defeito na acção da mesma. Esta categoria pode ser largamente representada pelo HH, o qual é talvez o melhor exemplo de uma família de anomalias passíveis de tratamento endócrino específico para a infertilidade masculina. (5) As gónadas, com deficiente estimulação gonadotrópica, não desenvolvem a função hormonal e gametogénica. (12)

O HH pode ser categorizado em formas congénitas e em formas adquiridas, (5, 8, 11, 15) como tumores, trauma, doenças infiltrativas, entre outros. (12)

O HH congénito compreende o Síndrome de Kallmann, a forma herdada mais bem caracterizada, com hipo/anosmia, associado a defeitos na linha média e o HH idiopático. (5) A origem genética permanece desconhecida na maioria dos casos, podendo o receptor defeituoso da GnRH ser responsável por parte deles (17), estando a origem numa mutação no receptor 1 da GnRH ao nível da hipófise. (5)

Homens inférteis com o diagnóstico de HH são eficazmente tratados com terapia hormonal de substituição. (14) O tratamento de HH pode ser iniciado para dois propósitos: androgenização e fertilidade. Apesar de o primeiro poder ser alcançado com testosterona em substituição, o segundo só pode ser alcançado com gonadotropinas, necessitando ou não de tecnologias de reprodução assistida. (6) A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva sugere que níveis totais de testosterona abaixo dos 200 ng/dL identificam hipogonadismo que necessita de tratamento e que homens com níveis de testosterona entre 200 e 400 ng/dL podem beneficiar de terapêutica. (10)

Existem vários regimes terapêuticos disponíveis para doentes com HH e que desejam fertilidade. (5) O método mais difundidamente utilizado é a injeção intramuscular de gonadotropinas. (18) Enquanto este método não produz uma secreção perfeitamente pulsátil de gonadotropinas, a absorção lenta seguida de níveis em pico e vale produz níveis variáveis de gonadotropinas séricas que são semelhantes à secreção pulsátil das mesmas. (18)

A terapêutica primária para doentes com hipogonadismo, independentemente da idade, tem sido historicamente pela via de administração de testosterona exógena que, apesar de eficaz, não mimetiza o ritmo circadiano de secreção. (10) O tratamento com testosterona pode desenvolver e manter os caracteres sexuais secundários e aumentar a libido, mas o volume

testicular permanece diminuído e a administração directa ou indirecta das gonadotropinas é necessária para induzir a espermatogénese. (13) Para além disso, toda a testosterona administrada exogenamente origina o inerente efeito inibitório sobre o eixo HHG, com diminuição da produção endógena de testosterona, azoospermia (5) e, mais importante para os homens interessados em fertilidade, uma diminuição da espermatogénese. (5, 10) Por tudo isto, o uso de androgénios não se encontra indicado, muito embora de verifique um aumento transitório das gonadotropinas na altura da paragem da administração de testosterona. (5) Outro benefício hipotético da administração de testosterona tem sido no tratamento dos homens com insensibilidade aos androgénios. (5)

A evidência disponível advoga fortemente contra qualquer papel da monoterapia androgénica para a infertilidade masculina idiopática (5), sendo que a terapêutica com testosterona deve ser descontinuada e substituída por gonadotropinas ou GnRH, quando estes doentes desejarem fertilidade. (3, 13, 16) No geral, as gonadotropinas são preferidas numa fase inicial. (3) O tratamento do HH de início pós-pubertário requer frequentemente substituição apenas da LH e não FSH, para estimular a espermatogénese, uma vez que já devem apresentar testículos de tamanho normal ou próximos do normal. (16) Como substituto da LH, utiliza-se a hormona coriónica humana (hCG) para estimular as células de Leydig. (16)

A FSH e a LH devem ser administradas a doentes com as formas congénitas mas a LH sozinha é muitas vezes eficaz em doentes com HH adquirido. (3) Apesar do mecanismo de acção da FSH na espermatogénese não ser claro, o défice da mesma afecta de forma adversa a qualidade e quantidade dos espermatozóides. (5) Vários estudos com metodologia variada têm apresentado resultados contrastantes, alguns indicando benefício de terapêutica com gonadotropinas para melhorar os parâmetros do sémen e as taxas de gravidez, tanto as espontâneas como as associadas a terapêutica de reprodução assistida. (5, 14) A terapêutica com gonadotropinas tem sido usada com eficácia para tratar défices de gonadotropinas,

utilizando a hCG, em conjunto com a FSH, seguida de concepção natural. (6, 14) Com este método, 40% dos doentes atingem fertilidade. Os dados recolhidos também evidenciam que gravidezes subsequentes são mais fáceis de atingir uma vez obtida uma primeira gravidez. (18)

A hCG pode ser administrada por via intramuscular ou subcutânea 2 a 3 vezes por semana, em doses variando entre 1000 e 2500 UI, em combinação com a gonadotropina menopáusicas humana (hMG), 75 a 150 UI, 3 vezes por semana, durante 3 a 6 meses. (5, 14) Se o doente recebeu apenas androgénios no passado, a hCG em monoterapia é dada até se atingirem os níveis normais de testosterona. (5) Podem ser necessários meses de administração de hCG antes da adição da hMG, a qual contém tanto FSH como LH. (5) É observada espermatogénese em mais de 90% dos doentes neste regime. (5, 13, 14, 19) Regimes alternativos incluem a utilização de injeções intermitentes ou infusão pulsátil de GnRH e FSH altamente purificada ou FSH recombinante (rFSH). (5, 18) Classicamente, a FSH é tida como necessária para o restauro quantitativo da espermatogénese. O seu uso clínico para estimular a espermatogénese depois de uma resposta inadequada à hCG isoladamente em homens com défice de gonadotropinas, é considerado um tratamento adequado tendo em conta a evidência actual. (6) A rFSH adicionada a hCG com dose 450 UI semanais também é eficaz a induzir espermatogénese em doentes com hipogonadismo hipogonadotrópico. (20)

Os protocolos de tratamento iniciam-se então com a hCG e depois de estabilização dos níveis de testosterona sérica, a FSH é incluída. (21) São necessários vários meses de tratamento hormonal do parceiro masculino para restaurar a espermatogénese e para o aparecimento de espermatozóides no sémen. (14)

A terapêutica com GnRH deve ser administrada por via subcutânea com uma bomba pulsátil e é incómodo. (3) Estudos comparativos não demonstraram eficácia aumentada sobre a

terapêutica com gonadotropinas. (3) Para além disso, o tratamento com GnRH só é eficaz quando os doentes possuem uma hipófise intacta. (3, 18) A administração crónica, contínua de GnRH induz infertilidade secundária devido à perda da secreção pulsátil. (18)

Aqueles que não respondem a um dos regimes podem beneficiar do outro. (5) Foi ainda demonstrada uma elevada taxa de sucesso, em termos de gravidez, em HH secundário no seguimento de terapêutica com gonadotropinas de curta duração. (6)

É bem conhecido o facto que doentes com HH pertencerem a um grupo heterogéneo populacional e a resposta individual à terapêutica poder variar bastante. (20) Apesar do aparecimento de espermatozóides no ejaculado ser um sinal inicial de sucesso, o objectivo clínico mais importante e a principal razão para os doentes utilizarem gonadotropinas é para alcançar gravidez. (18)

O maior volume testicular (6, 13, 18, 20), puberdade completa, idade avançada, ausência de outros factores de infertilidade como o criptorquidismo (3, 6, 13, 16, 18) e ausência de panhipopituitarismo são preditores de adequada resposta ao tratamento hormonal. (6) Homens que realizam tratamento de maior duração parecem ser melhor sucedidos, bem como aqueles com menor Índice de Massa Corporal (IMC). (13) Tratamento prévio com testosterona não parece ter efeito adverso sobre os tratamentos de fertilidade (3) contudo doentes com HH tratados com gonadotropinas para indução da puberdade têm uma melhor resposta reprodutiva que aqueles previamente expostos a androgénios. (18, 20)

A inibina B é um bom predictor do restauro da espermatogénese independentemente do baixo volume testicular inicial, uma consequência da ausência prolongada de testosterona e estimulação por gonadotropinas. Níveis elevados de inibina B são indicadores de espermatogénese completa e normal. (6)

Doentes com história de orquidopexia necessitam de tratamento gonadotrópico mais prolongado. (6) Verificou-se um aumento mais lento da FSH e LH, um volume testicular mais pequeno antes e após o início do tratamento e uma concentração de esperma menor. (6) Por outro lado, os doentes com HH secundário necessitam de terapêutica com gonadotropinas de menor duração, têm um aumento mais evidente da FSH e LH, testículos maiores e maior concentração de esperma que aqueles com o HH pré-pubertário. (6)

Até recentemente a adopção, a doação de esperma ou permanecer sem filhos eram as únicas hipóteses para os doentes com HH que não respondiam à terapêutica médica hormonal. Hoje em dia, em combinação com o tratamento médico, as tecnologias de reprodução assistida podem ser oferecidas a estes casais. (14) O aparecimento de espermatozóides no sémen pode ser expectado 6 meses após o início da terapêutica com gonadotropinas e a gravidez pode predizer-se para, em média, 8 meses após a concentração de espermatozóides aumentar para $5 \times 10^6/\text{ml}$. (21) O uso da injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) tem sido sugerido se, depois de recuperada a espermatogénese, não ocorrer gravidez num período de 8 meses. (6)

Recomenda-se o tratamento dos doentes com HH secundário com terapêutica com gonadotropinas isoladas até ser atingida a concepção, evitando os custos e os riscos relacionados com a ICSI (6), sendo que a gravidez irá ocorrer numa grande proporção destes casos, independentemente da qualidade do sémen. (14) Os resultados sugerem que a ICSI pode ser considerada o tratamento de infertilidade de escolha em homens com HH, mesmo apesar de as concentrações de espermatozóides no ejaculado serem muito baixas. (14)

4.3.1.1 Causas Adquiridas

As formas adultas adquiridas de HH cursam com níveis inapropriadamente baixos de LH (8) e podem ser causadas por tumores da hipófise ou do hipotálamo (3, 6, 21), cirurgia à

hipófise, trauma hipofisário, (3, 6) doenças infiltrativas (sarcoidose, hemocromatose, infecção) (6, 21), anomalias tiroideias ou suprarrenais (6), hipopituitarismo, hiperprolactinémia ou excesso de estradiol. (8) Algumas destas causas serão abordadas ao pormenor mais à frente neste trabalho.

A apresentação clínica e as implicações diagnósticas são baseadas em parte se esta forma de défice de androgénios é pré ou pós-pubertária (8) mas, nestes doentes em particular, é necessária uma avaliação mais extensa para excluir os tumores da hipófise ou panhipopituitarismo. (3) A avaliação inclui doseamento da prolactina sérica, Ressonância Magnética Nuclear craniana, e avaliação da função hipofisária incluindo função tiroideia e adrenal. (3)

Em contraste com o síndrome de Kallmann clássico, algumas formas adquiridas de HH têm defeitos funcionais, não anatómicos, que se manifestam após a puberdade. (8) Estes doentes representam uma população seleccionada que pode beneficiar de manipulação farmacológica do eixo HHG. (8) O citrato de clomifeno pode conseguir este objectivo por inibir competitivamente o receptor E2 tanto a nível hipotalâmico como hipofisário. Este bloqueio aumenta a GnRH, FSH e LH, aumentando também os níveis de testosterona. (8)

4.3.1.2 Causas Congénitas: Síndrome de Kallmann/HH idiopático

O HH congénito é uma condição heterogénea, tradicionalmente dividida em síndrome de Kallmann associado a hipo/anosmia e em HH idiopático (HHI), o qual é diagnosticado em doentes sem défice olfactivo. (3, 12)

O HHI, também conhecido como HH primário, é uma anomalia que afecta selectivamente a secreção ou função da GnRH (15, 21) contudo, é o síndrome de Kallmann que representa a forma mais completa da deficiente função de GnRH. (13) O HHI é definido

como baixo nível de testosterona sérica associada a baixo nível de LH com ou sem baixos níveis de FSH (8) e consiste na ausência ou atraso pubertário, (5) infertilidade, estando os baixos níveis de gonadotropinas séricas presentes na ausência de um tumor da hipófise. (15) Uma importante contrariedade é que baixos níveis de LH nem sempre se correlacionam com baixos níveis de FSH e vice-versa. (8) Foi reportada anteriormente uma elevada incidência de criptorquidismo (29,4%) em homens com HHI sem desenvolvimento pubertário prévio, provavelmente causado pela falta de produção de androgénios durante o período fetal-neonatal. (6) Esta elevada frequência de criptorquidismo é relevante, tendo em conta a associação entre criptorquidismo e fertilidade diminuída. (6)

Já no síndrome de Kallmann, a deficiência de gonadotropinas está associada com anósmia ou hipósmia. (22) Pensa-se que estas alterações são secundárias a uma inadequada migração dos neurónios olfactivos e secretores de GnRH da placa olfactiva para o hipotálamo, (22) tendo como base uma falência dos axónios olfactivos em estabelecer conexões com o bulbo olfactivo, no desenvolvimento. (5) Este facto explica a associação deste síndrome com anósmia. (5)

A forma familiar congénita de hipogonadismo hipogonadotrópico, já referido como síndrome de Kallmann, para além de anósmia, está associada a anomalias neurológicas (sincinesia, défices oculomotores, surdez, atraso mental e defeitos cerebelosos), agenesia renal unilateral, defeitos faciais da linha média, como o lábio leporino e fenda palatina (3) e pé cavo. (8) Esta forma pode apresentar-se de variadas maneiras, dependendo da severidade, e pode incluir *microphallus*, criptorquidismo, puberdade tardia ou infertilidade. (3)

Esta doença genética pode ser transmitida de forma autossómica dominante ligada ao cromossoma X ou sob a forma autossómica recessiva (3), sendo uma forma X-recessiva comum de hipogonadismo hipogonadotrópico. (8) O defeito genético é causado por anomalias do gene *KalX*, situado no cromossoma X, e que é responsável pela normal migração dos

neurónios hipotalâmicos. (3) Estudos publicados indicam que mutações no gene *KALI* são uma causa incomum de Síndrome de Kallmann em homens, ocorrendo em cerca de 3,7% de todos os homens com HHI e em 6,3% dos homens com HH anósmico/hipósmico. (8)

Outros genes responsáveis pelo síndrome de Kallmann incluem o *FGF8*, *FGFR1*, *PROK2* e *PROP2*, (22) todos envolvidos na migração dos neurónios que secretam GnRH durante a ontogénese. (12) Por outro lado, mutações que conduzam a HHI têm sido mais frequentemente encontradas em genes que são críticos do ponto de vista funcional. (12) Apesar de várias tentativas, apenas recentemente foi descoberta uma mutação com perda de função única (18insA) no gene da GnRH (*GNRH1*). (12)

Considerando a raridade das mutações *GNRH1*, o receptor de GnRH (*GNRHR*) defeituoso foi outro candidato lógico para o HHI. (12) De facto, as mutações no *GNRHR* podem ser responsáveis por até 40% dos casos familiares e 16,7% dos casos de HH sem alterações olfactivas. (12)

O gene humano *GNRHR* localiza-se no cromossoma 4q21.2 e codifica uma proteína de membrana de 328 aminoácidos. (12) À data, foram encontradas 27 mutações no *GNRHR*, as quais conferem resistência parcial ou completa à GnRH, em homens com HHI. (12) Outros genes recentemente associados a HH incluem *GPR54/KISS1R* e *TACR3*, os quais podem afectar a secreção de GnRH. (12)

É sabido desde há algum tempo que os doentes com HHI congénito, seja com maturação sexual ausente ou incompleta, irão requerer pelos 18 anos de idade terapêutica hormonal de substituição para toda a vida. (8) A terapêutica com androgénios geralmente inicia e mantém a virilização nestes doentes, mas é necessária terapêutica adicional com gonadotropinas para a espermatogénese. (5) No caso de síndrome de Kallmann, a

administração de testosterona exógena tratará de forma eficaz os sintomas de hipogonadismo resultando na virilização em adolescentes. (10)

O objectivo primário do tratamento é a elevação dos níveis de testosterona. (10) A administração exógena de testosterona resulta num mecanismo de feedback negativo no HHG, o qual diminui a produção de FSH e LH, resultando numa diminuição da produção de testosterona endógena e diminuição da espermatogénese, pelo que a terapêutica com gonadotropinas deve ser equacionada em doentes que desejem fertilidade. (10) Doentes com HHI têm menor probabilidade de responder positivamente à combinação hCG/rFSH do que aqueles doentes com HH adquirido uma vez que os doentes com HH adquirido estão submetidos a desenvolvimento pubertário parcial ou completo antes da falência do eixo HHG. (13)

Achados presentes e passados indicam que o HH não pode ser considerado um estado irreversível em todos os sujeitos com mutações genéticas em genes conhecidos envolvidos no controlo da via de secreção de gonadotropinas. (8, 22)

De uma perspectiva clínica, recomenda-se uma avaliação periódica depois da descontinuação da terapêutica a fim de avaliar a possível reversão do HH. (22) Por outro lado, iniciar a ICSI em doentes com HHI pré-pubertário depois do aparecimento de espermatozoides no ejaculado, e depois de 18 meses de tratamentos hormonais falhados é mais plausível que aguardar por concepção natural. (6)

4.3.2 Hipogonadismo Hipergonadotrópico

O hipogonadismo pode ser separado nas suas formas primária e secundária. O hipogonadismo hipergonadotrópico, hipogonadismo primário ou falência testicular primária é definido como níveis baixos de testosterona sérica com LH normal ou elevada. Os níveis

séricos de FSH podem estar normais ou elevados, como se observa nos doentes com síndrome de Klinefelter, anorquia ou outras causas iatrogénicas. A grande maioria dos homens com este diagnóstico tem, contudo, pelo menos um testículo presente. (3, 8)

4.3.2.1 Causas Congénitas

A causa mais comum de hipogonadismo hipergonadotrópico é o síndrome de Klinefelter. O síndrome de Klinefelter é uma aberração numérica cromossómica nos homens com uma frequência estimada de 1 em cada 500 a 1 em cada 1000 nados vivos. (3) Caracteriza-se por infertilidade, níveis elevados de FSH e LH, níveis de testosterona normais ou reduzidos, elevada estatura (podendo ser normal nalguns casos), reduzido crescimento da barba, reduzida força muscular, ginecomastia, osteoporose, risco tromboembólico aumentado, obesidade, dislipidémia, baixa tolerância à glicose, défices ligeiros em vários domínios da cognição, mas sem aumento da incidência de atraso mental. (3) O cariótipo típico é 47, XXY, mas também é conhecido o mosaïcismo cromossómico com 46,XY/47,XXY e complementos com múltiplos cromossomas X como 48,XXXXY. (3, 15)

O mosaïcismo com cariótipo normal está presente em 10% dos homens com síndrome de Klinefelter sendo que as manifestações são usualmente menos severas, podendo alguns destes homens ser férteis. A etiologia do síndrome de Klinefelter tem como base a não disjunção meiótica dos gâmetas em desenvolvimento sendo que, 40 % dos casos derivam de gâmetas paternos e 60% de gâmetas maternos. (3)

A esterilidade não pode ser revertida contudo, alguns destes homens têm baixos níveis de actividade espermatogénica, para além de azoospermia, só podendo ser pais através de extracção testicular de espermatozóides, combinada com o emprego de fertilização *in vitro*, por meio da ICSI. (3)

Como os níveis de FSH e LH se encontram elevados, os doentes com síndrome de Klinefelter podem beneficiar de tratamento de substituição com testosterona, se a fertilidade não for um objectivo. (8) Se a fertilidade for um objectivo, esta população especial de doentes pode beneficiar de um inibidor da aromatase, o qual bloqueia a conversão da pouca testosterona existente em circulação. (8) A hipótese terapêutica pode passar por Testolactone, 50-100 mg 2 vezes/dia. (8) Pode ainda ser necessária mastectomia para tratar a ginecomastia uma vez que estes homens têm risco aumentado para cancro da mama. (3)

Também a amiloidose hereditária Apo A-I, particularmente a associada com a variante desta proteína Leu75Pro, se pode manifestar precocemente por infertilidade, mais especificamente por hipogonadismo hipergonadotrópico. (23)

4.3.2.2 Causas Adquiridas

A orquite viral é a causa mais comum de falência testicular adquirida no adulto. O vírus da parotidite é o mais comum, mas outros vírus como o Eckovírus e Arbovírus do grupo B podem causar orquite. (3) Aproximadamente um em cada quatro homens adultos com parotidite desenvolve orquite. O tratamento precoce com doses elevadas de esteróides ou interferon pode prevenir a perda de função testicular. (3)

Outras causas menos comuns são a exposição a gonadotoxinas como agentes de quimioterapia, trauma, torsão ou anorquia. Estas condições são irreversíveis e a concepção bem-sucedida está limitada à recolha de espermatozóides e fertilização *in vitro* ou inseminação a partir de dador. (3)

4.3.3 Excesso de Androgénios

O excesso de androgénios acarreta problemas ao nível da fertilidade pelo efeito inibitório dos mesmos sobre a espermatogénese. Esse excesso pode estar associado a aumento da

síntese endógena, como no caso da Hiperplasia Adrenal Congénita, ou com o aporte exógeno, como presente no abuso de esteróides anabolizantes.

4.3.3.1 Hiperplasia adrenal congénita

Como já referido, o excesso de androgénios pode resultar de fontes endógenas sendo que a causa mais comum é a hiperplasia adrenal congénita (HAC). (5) A hiperplasia adrenal congénita é uma causa de falência testicular secundária (3) e estima-se que ocorra em aproximadamente 1 em cada 10000 a 1 em cada 15000 nados vivos. (24, 25)

A HAC é uma forma familiar de desordens resultantes de um defeito na biossíntese de cortisol. (26) A causa mais comum é uma actividade deficiente da 21-hidroxilase, reportada em mais de 90% dos casos. (24) A hidroxilase é uma enzima necessária para a conversão de progesterona e 17-hidroxiprogesterona em 11-desoxicorticosterona e 11-desoxicortisol, respectivamente e o seu défice conduz a uma produção de cortisol e aldosterona diminuída e consequente sobreprodução de corticotrofina e androgénios adrenais, incluindo testosterona e dihidrotestosterona. (3, 5, 24, 26) Participa na esteroidogénese e é codificada pelo gene CYP21A2 localizado no cromossoma 6p21.3 tendo já sido identificadas mais de 100 mutações neste gene. (24)

A HAC é uma anomalia herdada como traço autossómico recessivo monogénico caracterizada por anomalias na esteroidogénese e tem sido classificada em 3 distintos fenótipos clínicos, de acordo com a severidade do défice enzimático e severidade de expressão. (24-26) Os dois tipos mais severos, a forma perdedora de sal e HAC simplesmente virilizante, são chamados colectivamente como défice de 21-hidroxilase clássico e são consequência de mutações severas no gene CYP21. (26)

Se a forma perdedora de sal do defeito enzimático se encontrar presente, resultará numa emergência médica no período neonatal. (3)

Na forma simplesmente virilizante, na descendência masculina, a expressão fenotípica é heterogénea, podendo verificar-se puberdade precoce com crescimento acelerado e idade óssea avançada, levando a compromisso de estatura (26) e infertilidade. (3)

A HAC não clássica (HACnc) é uma das doenças metabólicas hereditárias mais comuns em humanos e pode ser causa de infertilidade tanto em homens como em mulheres, se não for tratada adequadamente. (25) Tem uma prevalência estimada de aproximadamente 0,1 a 0,4% na população geral, 0,2 % na população de raça branca, (25) e de 3,2 a 3,7% em judeus Ashkenazi, (26) devendo ser procurada em casais com infertilidade. (25)

A forma não clássica é difusamente subdiagnosticada em crianças e adultos, especialmente em homens, possivelmente devido à sua clínica subtil. (26) Em homens com HACnc pode verificar-se disfunção gonadal, oligospermia, subfertilidade, hiperpigmentação subtil, aumento do pénis pré-pubertário, puberdade precoce, idade óssea avançada e velocidade de crescimento aumentada ou até mesmo ausência de manifestações clínicas. (24, 25)

Características não específicas como estatura em idade adulta relativamente baixa, testículos relativamente pequenos, anomalias do sémen, hiperpigmentação escrotal, hipertricose em áreas específicas como os pavilhões auriculares e, ocasionalmente, adenomas dos testículos ou das suprarrenais podem, contudo, ser os únicos sinais em homens. (25)

O mecanismo fisiopatológico envolvido na infertilidade masculina relacionada com HACnc não é claro. (25) A causa tem sido atribuída tanto a uma supressão das gonadotropinas pelos níveis aumentados de androgénios como a tumores latentes testiculares ou adrenais, estando associada a fraca qualidade do sémen. (25)

A infertilidade associada a HAC não tratada em homens, com sobreprodução de androgénios pela suprarrenal, pode ter na origem o efeito supressor dos mesmos na secreção

de gonadotrofinas, originando um estado hipogonadotrópico, (26) causado pela inibição por *feedback* negativo na secreção hipofisária de gonadotropinas. (3, 27) Este facto reduz a produção intratesticular de testosterona e inibe a espermatogénese. (3) Contudo, a maioria dos homens com hiperplasia adrenal congénita, tratados e não tratados, é fértil. (3)

O diagnóstico estabelece-se pela elevação plasmática de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) e excreção urinária aumentada de 17-cetoesteróides. (3) O diagnóstico de défice de 21-hidroxilase em homens que não têm sintomas de perda de sal pode ser difícil (24) e, apesar de também ser difícil diagnosticar a forma simplesmente virilizante e a forma não clássica, em adultos, apenas a partir de sinais clínicos, esta condição deve ser incluída no diagnóstico diferencial da infertilidade masculina, devendo ser realizada uma abordagem diagnóstica para revelar a deficiência de 21-hidroxilase em doentes com suspeita. (24)

Os resultados recentes sugerem que a forma clássica não é uma causa frequente de qualidade do sémen anormal, não sendo recomendado, para já, um doseamento da 17-OHP como parte da avaliação de todos os homens inférteis. (26)

Pensa-se que para além da falência da espermatogénese secundária a uma supressão da secreção das gonadotropinas pelo aumento dos esteróides adrenais, a causa de infertilidade nestes indivíduos possa também estar associada a remanescentes adrenais testiculares ectópicos, encontrados frequentemente nos testículos. (3, 27, 28) Este tecido pode comprimir os túbulos seminíferos, causando azoospermia obstrutiva. (24)

Quanto ao tratamento, a importância de adequada terapêutica com glicocorticóides e mineralocorticóides tem sido enfatizada para atingir sucesso terapêutico e restauro da fertilidade. (3, 24) Também tem sido reportado sucesso com o tratamento com citrato de clomifeno a par com manipulação hormonal em doentes com azoospermia e tumores dos

remanescentes adrenais testiculares. (24) Se não for bem-sucedida, deve ser realizada terapêutica com gonadotropinas. (3)

O tratamento de longa duração de doentes assintomáticos com HACnc com corticosteróides não é consensual o que faz com que a terapêutica com estes agentes deva ser individualizada, estando recomendada apenas para a infertilidade e/ou na redução de abortamentos espontâneos em doentes assintomáticos. (25)

Se for diagnosticada HACnc, devem ser administrados corticosteróides na dosagem correcta para a concepção e durante a gravidez para reduzir o risco de perda fetal, sendo o glicocorticóide de escolha a hidrocortisona. (25)

4.3.3.2 Esteróides anabolizantes

Ao longo de várias décadas a testosterona e os seus derivados sintéticos têm sido usados com o propósito de funcionarem como androgénios anabolizantes. (29) O abuso de substâncias incluindo esteróides androgénicos-anabolizantes (AAS) está comumente associado a anomalia persistente ou transitória da função reprodutiva masculina, (29) sendo uma outra causa de hipogonadismo secundária que tem aumentado em prevalência. (3)

Os AAS são uma família de hormonas que incluem a hormona natural humana, a testosterona, o androgénio mais importante no organismo humano (29), juntamente com os seus derivados sintéticos, sendo que todos esses exibem tanto efeitos anabolizantes como androgenizantes. (30)

A síntese diária de testosterona varia de 2.1 a 11 mg em homens, com níveis plasmáticos normais de 300-1000 ng/dl, os quais vão caindo progressivamente com a idade. (29). Esta tem vários destinos metabólicos possíveis. (29) No primeiro, liga-se ao receptor

androgénico em tecidos alvo para exercer os seus efeitos. (29) No segundo, é reduzida a 5 α -dihidrotestosterona (DHT) a qual também pode actuar nos receptores androgénicos. (29)

Quando consumidos em doses suprafisiológicas, os AAS permitem um grande aumento da força muscular e desempenho atlético, frequentemente muito para além dos limites obtidos por métodos naturais. (3, 30) Os esteróides que são mais anabolizantes apresentam ligações aos receptores androgénicos mais fracas e os que são mais androgénicos apresentam ligações mais fortes, exercendo um efeito mais potente. (29)

Têm sido realizadas modificações à molécula de testosterona numa tentativa de maximizar os efeitos anabolizantes e minimizar os efeitos androgénicos. (29) Contudo, todos os AAS são virilizantes se administrados em períodos suficientemente longos ou em dosagens suficientemente altas. (29) Os efeitos anabolizantes são dependentes da dose e ocorrem normalmente quando se obtêm níveis suprafisiológicos de testosterona (>1000ng/dl), o que geralmente requer doses semanais de 300 mg ou mais. (29) Os AAS podem ser classificados em efeito testosterona-like, DHT-like (altamente androgénico) e nandrolona-like. (29) Os AAS neste último grupo têm alguma actividade progesterona-like, inibindo o eixo HHG. (29) Estes AAS são os mais frequentemente utilizados no contexto clínico, quando os efeitos anabólicos são desejados pois revertem os estados catabólicos como a caquexia associada à síndrome de imunodeficiência adquirida, queimaduras graves ou a doença pulmonar obstrutiva crónica. (29)

Os efeitos fisiológicos directos da testosterona e dos AAS incluem aumento da eritropoiese, lipólise, síntese proteica, secreção sebácea, aumento da pilosidade e da libido. (29) Os efeitos indirectos incluem efeito anti-glicocorticóide, o qual é mediado pela ocupação pela testosterona dos receptores do cortisol. (29)

Um aumento na actividade muscular é o resultado pretendido para o uso de AAS, com hipertrofia das fibras musculares. (29) Os efeitos secundários, cuja incidência não é clara, são acne, alopecia, e sintomas do tracto urinário baixo (LUTS) atribuíveis ao aumento da próstata e estão relacionados com o efeito androgénico potente da DHT. (29) A disfunção erétil e diminuição da libido também podem ocorrer, especialmente após a descontinuação. (29)

Para além destes efeitos, também se verifica o desenvolvimento de ginecomastia devido às elevadas taxas de aromatização da testosterona. (29)

Estes agentes actuam como contraceptivos masculinos por causarem inibição por *feedback* ao nível da hipófise e hipotálamo, resultando na supressão do eixo HHG e na redução da produção testicular de testosterona. (3, 5, 29, 30) O excesso de androgénios exógenos prejudica a espermatogénese, uma vez que suprime os níveis de FSH e os níveis intratesticulares de testosterona, (5, 29) a qual contribui para a espermatogénese e mantém o microambiente tubular. (5) Assim, quando um ciclo de AAS é terminado, os utilizadores do sexo masculino irão entrar num estado temporário de hipogonadismo hipogonadotrópico, caracterizado por concentrações séricas de testosterona diminuídas, atrofia testicular e anomalias da espermatogénese. (3, 29, 30)

Apesar da função do eixo HHG recuperar espontaneamente por norma dentro de poucas semanas a poucos meses, alguns homens podem permanecer com hipogonadismo persistente por mais de um ano após descontinuação. (30)

A supressão persistente da função do eixo HHG pode ter consequências clínicas sérias, incluindo infertilidade e depressão severa. (30) Para além disso, sensações disfóricas associadas ao hipogonadismo podem conduzir alguns utilizadores a retomar o consumo de AAS uma e outra vez e assim prolongar a supressão do eixo HHG e desenvolver um síndrome de dependência de AAS. (30) Doses elevadas podem também contribuir para hipertrofia

prostática não havendo, segundo os dados existentes, uma relação entre o uso de AAS e a neoplasia prostática. (30)

A infertilidade após abuso de AAS apresenta-se mais frequentemente por oligozoospermia ou azoospermia, associadas a anomalias na motilidade e morfologia dos espermatozóides. (29) A qualidade dos espermatozóides tende a ser recuperada espontaneamente após 4 a 12 meses de descontinuação do abuso. (3, 10, 29)

A grande parte das séries demonstra recuperação dos níveis seminais e hormonais em períodos de cerca de 6 meses. (29) Quando este facto não se verifica, pode-se tentar restituir a função testicular com administração de gonadotropinas (29), nomeadamente com hCG. (3)

Como referido, os doentes também podem ser activamente tratados de uma forma similar à usada para tratar a infertilidade associada a outras formas de hipogonadismo hipogonadotrópico, requerendo a indução de espermatogénese com gonadotropinas ou análogos das gonadotropinas, incluindo injeções de hCG, de hMG ou FSH recombinante. (29) O uso de hCG isoladamente ou em combinação com hMG tem sido reportado como tratamento de sucesso nestes casos. (29)

A infertilidade associada ao uso de AAS pode ser tratável graças à sua natureza endócrina, devendo ser aconselhada a descontinuação imediata do seu uso. (29) Considerando a prevalência do abuso de AAS e os resultados favoráveis após tratamento, é razoável considerar esta etiologia na consulta de infertilidade, apesar da sua falta de homogeneidade. (29)

4.3.4 Hiperprolactinémia

O papel da prolactina na função sexual e reprodutiva masculina normal não é claro, não sendo certo se esta tem um efeito adverso directo nessa função. (3) Apesar de a

hiperprolactinémia poder causar infertilidade, presumivelmente através da diminuição da secreção de LH e talvez FSH (8, 31), este não é um achado comum entre homens que se apresentam para avaliação da infertilidade, estando reportada uma incidência de hiperprolactinémia de 4% em homens inférteis. (31) Os níveis séricos de testosterona estão quase sempre diminuídos mas 20% dos doentes têm níveis próximos do normal. (3, 8) Muitos homens inférteis com hiperprolactinémia são assintomáticos e só é descoberta aquando da avaliação endócrina de rotina. (3)

A hiperprolactinémia causa HH em homens, manifestando-se por diminuição da libido, disfunção erétil, oligospermia ou azoospermia, infertilidade, ginecomastia ou, raramente, galactorreia (31). Pode ser causada por fármacos (fenotiazinas, imipramina, metildopa e reserpina), condições médicas associadas, stresse (tanto psicológico como fisiológico), tumores hipofisários ou pode ser de causa idiopática. (8)

O tratamento médico consiste no tratamento da hiperprolactinémia, mesmo em doentes com macroadenomas, recorrendo a fármacos como a bromocriptina ou cabergolina. (3, 8) Os agonistas dopaminérgicos diminuem a secreção de prolactina e reduzem o tamanho dos lactotrofos dos adenomas em mais de 90% dos doentes. (31)

Os macroprolactinomas em homens também podem estar associados a hipogonadismo mesmo quando a concentração sérica de prolactina é normal. (31) O hipogonadismo persiste num grupo de homens com macroprolactinomas (até 50%) apesar do tratamento de longa duração com altas doses de fármacos agonistas da dopamina. (31) Assim, a reposição exógena de androgénios é necessária. (31) Em alguns doentes, contudo, esta terapêutica de substituição está associada a elevação secundária dos níveis de prolactina, provavelmente atribuível à aromatização da testosterona a estradiol e estimulação da secreção e síntese de prolactina. (31)

Tendo em conta estes dados, a avaliação de um doente com níveis de LH e testosterona baixos e HH deve incluir a determinação dos níveis de prolactina. (3) A avaliação da função tiroideia também deve ser realizada nestes casos uma vez que a hormona libertadora de tirotrófina (TRH) estimula a libertação de prolactina. (3)

4.3.5 Excesso de Estrogénios

Outra possível anomalia endócrina passível de alterar a normal função reprodutora é o excesso de estrogénios. Os estrogénios têm sido utilizados no passado para o tratamento do cancro da próstata (32) e, como efeitos adversos na função reprodutiva, destacam-se diminuição da libido, feminização, disfunção eréctil e atrofia testicular. (32) O finasteride é frequentemente utilizado por homens em idade reprodutiva pelos seus efeitos preventivos na alopecia de padrão masculino. (32) Embora o uso deste medicamento possa conceptualmente alterar as concentrações intratesticulares de testosterona, parece não existir evidência de alguma alteração na qualidade do sémen. (32)

4.3.6 Diabetes *mellitus*

A Diabetes *mellitus* é uma doença metabólica muito comum presente em homens de todas as idades. (3) No ano 2000 a OMS reportou que 177 milhões de pessoas eram diabéticos em todo o mundo, estimando para 2015 o número de 300 milhões de pessoas afectadas. (4) Para 2030 a estimativa é de 366 milhões de diabéticos, ocorrendo uma expansão de diabéticos mais jovens. (33)

O aumento da incidência de DM, particularmente em sociedades Ocidentais, é contemporânea ao declínio da fertilidade e das taxas de natalidade. (33) Apesar de ser mais frequentemente encontrada no homem idoso, no caso da DM tipo 1, o início é geralmente na juventude, afectando homens em idade reprodutiva. (3) Apesar de não existir evidência de que

a diabetes afecte a esteroidogénese testicular, existe alguma evidência de que a espermatogénese é afectada negativamente. (3) As taxas de fertilização e qualidade embrionária não diferem mas as taxas de concepção são mais baixas em casais com o elemento masculino diabético. (33)

Apesar de a DM ser uma causa conhecida de várias complicações sistémicas, a infertilidade masculina devida a disfunção eréctil, ejaculação retrógrada e hipogonadismo não é universalmente reconhecida como uma delas. (34) Recentemente este ponto de vista foi posto em causa por achados demonstrando que a DM induz alterações moleculares subtis que são importantes para a função e qualidade dos espermatozóides. (34)

Na realidade, existe grande prevalência de subfertilidade em doentes diabéticos, sendo esta de cerca de 15% (34, 35), verificando-se uma prevalência particular de 35,1% em doentes com DM tipo 2. (34) Além disso, a prevalência de infertilidade primária (16%) e secundária (19,1%) é significativamente maior em doentes diabéticos quando comparada com doentes não diabéticos. (34)

Cerca de metade dos homens inférteis com diabetes sofrem de excesso de peso e 29,1% deles são obesos. (34) A idade, hábitos tabágicos e obesidade são contribuições major para a infertilidade em homens com diabetes, sendo que a obesidade é o factor que mais contribui. (4, 34)

Depois de excluídas as etiologias idiopáticas e secundárias a lesões na espinhal medula, a diabetes é a causa mais comum de disfunção ejaculatória, podendo causar ejaculação retrógrada e completa falência da emissão. (3) Os doentes apresentam-se com volume ejaculatório reduzido, com oligospermia ou aspermia. (3) Os dados relativos a estudos clínicos sugerem que a DM altera os parâmetros seminais convencionais e influencia a

qualidade do sêmen. (34) Homens inférteis com volume ejaculatório reduzido devem ser rastreados para a DM com a avaliação da glicémia em jejum. (3)

A influência da DM na fertilidade é subtil causando alterações metabólicas, proteômicas, genéticas e transcricionais adversas. (33) Os mecanismos de lesão dos espermatozóides podem ser divididos em três alterações: alterações endócrinas, neuropatia diabética e stresse oxidativo. (34)

Alterações endócrinas: Os dados existentes sugerem que a DM diminui a testosterona sérica e aumenta os níveis de gonadotropinas. (34) Estas alterações estão associadas a um defeito esteroidogénico nas células de Leydig. (34) Algumas destas alterações não se verificam em doentes insulino-tratados, mostrando que controlo metabólico adequado pode melhorar as anomalias endócrinas. (34) A insulinoresistência também está associada a baixos níveis de testosterona em homens, uma vez que se verifica uma diminuição da secreção de testosterona pelas células de Leydig. (34)

Neuropatia diabética: Não foi reportada diferença significativa nos parâmetros de espermatozóides na DM tipo 1 ou 2 em doentes com ou sem neuropatia. (34) O aumento da libertação de espermatozóides tanto em doentes com DM tipo 1 como 2 e a diminuição do volume de sêmen sugerem algum tipo de hiperplasia das células de Leydig, a qual pode, por sua vez, estimular a espermatogénese e atonia da bexiga e da uretra, resultando em ejaculação retrógrada. (34) A disfunção ejaculatória é a causa mais comum de infertilidade em homens diabéticos. (4)

A disfunção erétil é mais comum nos diabéticos do que na população geral, ocorre em idades mais jovens e está frequentemente associada a problemas ejaculatórios. (4) Homens que sofrem de diabetes têm 3 vezes maior probabilidade de ter disfunção erétil que conduza a infertilidade que os não diabéticos. (4)

Stresse oxidativo: Tem-se verificado que homens com DM têm uma percentagem significativamente maior de espermatozóides com DNA lesado, quer mitocondrial quer nuclear, um factor que se sabe estar associado a fertilidade comprometida e maior taxa de abortamentos por fraca qualidade de embriões, menores taxas de implantação, e possivelmente, ao surgimento precoce de algumas doenças infantis. (4, 33-36) O mecanismo pelo qual este dano relacionado com a diabetes ocorre permanece desconhecido (34) mas, a explicação mais plausível é que a lesão dos espermatozóides resulta de stresse oxidativo, (33, 35, 36) via produtos finais de glicosilação avançada. (36)

Os agentes antioxidantes como as vitaminas E e C, ácido alfa-lipóico e poliglitzona, bem como a glimepirida reduzem a apoptose das células germinativas, diminuem as anomalias dos espermatozóides, particularmente as alterações morfológicas e melhoram os parâmetros seminais convencionais. (34)

Como já visto, a disfunção erétil é uma anomalia altamente prevalente mas incomum em doentes mais jovens em idade reprodutiva. (3) O tratamento de primeira linha inclui um inibidor da fosfodiesterase, apesar de este ser pouco eficaz em homens diabéticos, devido à presença de neuropatia, necessitando estes homens de terapêuticas alternativas, nomeadamente com próteses. A inseminação artificial é a terapêutica de última linha. (3)

Em suma, a autoimunidade da DM tipo 1 pode ser uma causa possível de desarranjo da espermatogénese e apoptose das células germinativas. (34) Por outro lado, a insulino-resistência da DM tipo 2, a obesidade e outras comorbilidades associadas têm o papel principal nas anomalias dos parâmetros seminais e baixos níveis de testosterona em homens diabéticos. (34) Hábitos tabágicos e obesidade são também contribuintes major para a infertilidade em homens diabéticos. (4)

É manifestamente óbvio que nem todos os homens com DM são inférteis. (33) Contudo, a incidência de DM em homens que recorrem a clínicas de fertilidade tem sido reportada como rondando 1%. (4, 33) Este valor é significativamente maior que os 0,2 a 0,3% de prevalência de DM na população masculina em idade reprodutiva. (33) É necessário avaliar o impacto da DM de acordo com a duração da doença, o controlo glicémico, presença de complicações e tipo de tratamento utilizado. (34)

Concluindo, tanto dados clínicos como experimentais sugerem que os parâmetros seminais estão alterados em doentes ou animais com DM. (34) Os possíveis mecanismos envolvidos no surgimento destas alterações são mudanças hormonais, presença de neuropatia e aumento do stress oxidativo. (34)

Contudo, apenas estudos futuros podem clarificar se a terapêutica antioxidante pode ser útil para prevenir a lesão dos espermatozoides em doentes diabéticos. (34)

4.3.7 Obesidade

A epidemia global de obesidade tem-se desenvolvido em paralelo com a infertilidade masculina, ainda assim, a associação entre IMC e os parâmetros seminais permanece controversa. (37)

É sabido que os homens obesos exibem níveis alterados de esteróides sexuais circulantes, níveis diminuídos de testosterona total e da Globulina Ligadora de Esteróides Sexuais (GLES) e níveis aumentados de estrogénios. (38) A maioria dos estudos demonstrou uma correlação inversa entre a obesidade e a testosterona e uma correlação directa entre a obesidade e os estrogénios, sendo também encontrados níveis diminuídos de FSH e inibina B em obesos. (38)

Estas alterações sugerem um estado parcial de HH baseado no facto de a FSH estar diminuída e a LH normal ou, em alguns casos, diminuída. (38-40) Esta reduzida estimulação testicular pela FSH pode afectar adversamente a função das células de Sertoli, da inibina B e a produção de espermatozóides, bem como a produção de testosterona pelas células de Leydig. (38) Níveis reduzidos de LH, se presentes, levam a uma redução na síntese de testosterona e na produção de espermatozóides e, conseqüentemente, a infertilidade. (39)

Um mecanismo hipotético para estas alterações envolve a enzima aromatase, capaz de converter esteróides em estrogénios, presente no tecido adiposo. (37-39) Níveis aumentados de tecido adiposo conduziriam a conversão aumentada de testosterona em estrogénio (37-39) nos tecidos periféricos, alterações directas na espermatogénese e na função das células de Sertoli, acumulação de tecido adiposo nas ancas, abdómen e escroto conduzindo a aumento da temperatura testicular ou acumulação de substâncias disruptores endócrinos lipossolúveis. (37)

Os níveis suprimidos de GLES encontrados em homens obesos podem conduzir a grande biodisponibilidade de androgénios em relação aos estrogénios, devido à ligação preferencial e sequestro de androgénios sobre estrogénios pela GLES. (38)

A apneia do sono é uma comorbilidade associada à obesidade o que, associado ao facto que vários estudos demonstraram que a produção de testosterona é afectada pela qualidade do sono, faz com que este seja um factor a ter em conta na avaliação. (40) Como prova adicional, a suplementação com testosterona em homens com hipogonadismo está associada ao aumento de prevalência de distúrbios do sono. (40)

Dados disponíveis suportam o facto de as alterações hormonais encontradas na obesidade serem ligeiras e não estarem associadas a diferenças significativas nos parâmetros analíticos seminais, contudo, elas parecem indicar alterações clinicamente evidentes na

fecundidade, diminuição dos níveis de inibina B, os quais são indicadores de disfunção dos túbulos seminíferos, e diminuição da paternidade. (38) Este facto suporta a hipótese de que a obesidade masculina é um factor de risco para a infertilidade, o qual, juntamente com outros factores de risco subtis pode diminuir a fertilidade. (38) A obesidade também pode afectar a fertilidade por diminuir a libido ou por afectar o desempenho sexual, tendo também sido associada a disfunção erétil. (38)

Como níveis reduzidos de inibina B e paternidade diminuída sugerem comprometimento da capacidade reprodutiva, a inibina B pode assim ser um meio de detecção de fertilidade comprometida mais sensível que a análise das características do sémen, podendo esta hormona desempenhar um papel clínico como marcador de fertilidade comprometida em homens obesos. (38)

Em conclusão, a obesidade é um factor de infertilidade em homens, uma vez que estes apresentam um HH relativo. (38)

4.3.8 Alterações tiroideias

A disfunção tiroideia é menos comum em homens que em mulheres mas é um diagnóstico a considerar na avaliação do homem infértil. (3) Tanto o hiper como o hipotiroidismo podem ter efeitos adversos na fertilidade masculina. (8) No geral, as doenças da tiróide são raramente vistas em homens jovens e inférteis e, quando presentes, são relativamente aparentes. (3)

A tirotoxicose ou hipertiroidismo é uma disfunção da tiróide comum (3) e, por si só, pode afectar a função gonadal, (41) tanto pelo metabolismo das hormonas esteróides como pela qualidade dos espermatozóides. (8)

A espermatogénese, avaliada pela análise da FSH e pelo sémen, e a função androgénica, avaliada pela análise da LH e da testosterona, apresentam alterações em doentes com hipertiroidismo. (41) A motilidade dos espermatozóides está diminuída, enquanto a concentração e a morfologia dos espermatozóides não apresenta grandes alterações. (41) O aumento da GLES é uma característica recorrente da tirotoxicose, causando uma diminuição da taxa de depuração metabólica da testosterona. (3, 41) Há também uma diminuição da biodisponibilidade da testosterona e um aumento da LH. (3, 41) Os níveis de estradiol circulante estão aumentados, causando ginecomastia e diminuição da libido (41) contudo, o próprio hipertiroidismo pode conduzir a libido aumentada, porém com diminuição da fertilidade. (3)

O hipotiroidismo, em homens, pode diminuir a libido, causar disfunção erétil e oligospermia e provocar alterações no metabolismo dos androgénios e estrogénios. (3) A elevação da TRH em doentes com hipotiroidismo primário pode levar a hiperprolactinémia, a qual, como já referido, pode estar associada a infertilidade. (3) O hipotiroidismo subclínico não parece ter impacto na densidade do sémen nem na motilidade e morfologia dos espermatozóides. (8)

4.3.9 Disruptores endócrinos

Algumas substâncias químicas têm a capacidade de interferir com o funcionamento do sistema endócrino, no mecanismo de acção das hormonas e são chamados disruptores endócrinos. (42) Algumas delas são actualmente rotineiramente utilizadas e são uma causa relevante de infertilidade (42). Os disruptores endócrinos podem causar os seguintes sinais e sintomas, entre outros: anomalias da reprodução (disfunção gonadal morfológica e funcional, infertilidade, diminuição da libido) e malformações congénitas (desenvolvimento fetal ou embrionário intrauterino alterado). (42)

Assim, exposição a disruptores endócrinos pode modificar o metabolismo hormonal alterando a síntese ou degradação da testosterona, FSH, LH ou outras hormonas. (42)

Devido ao facto de muitas drogas e medicamentos comumente encontrados poderem ter um efeito deletério na fertilidade masculina, a avaliação médica deve incluir a discussão, tendo como base o uso de drogas ilícitas ou recreacionais, de medicamentos ou outras substâncias que possam prejudicar a fertilidade. (32)

A primeira ênfase, actualmente, tem sido em substâncias que podem mimetizar os estrogénios e assim interferir no normal funcionamento do sistema endócrino. (32) As substâncias que se sabe afectarem a reprodução incluem pesticidas (Dicloro-Difenil-Tricloroetano e seus metabolitos), bifenóis policlorados, dioxinas, fitoestrogénios e micotoxinas, (32, 42) metais pesados como mercúrio, chumbo, cádmio e cobre, etileno de dibromido, ftalatos e cloreto de polivinil, os quais estão entre os principais disruptores endócrinos que podem causar infertilidade masculina. (42)

O efeito do cádmio nos testículos, por exemplo, parece manifestar-se principalmente nas células de Sertoli, as quais apresentam alterações morfológicas, sendo a lesão testicular primariamente vascular. (42)

A disfunção reprodutiva tem sido descrita em homens expostos ao chumbo na actividade profissional, incluindo oligozoospermia e astenospermia dose-dependente. (42) Trabalhadores de fábricas de fundição de chumbo evidenciaram a presença de hipogonadismo e testosterona sérica diminuída, com impacto reprodutivo e endocrinológico, especialmente no eixo HHG, associada a exposição a chumbo inorgânico. (42)

A vitamina D tem sido bem conhecida pela sua função na manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo e por promover a mineralização óssea. (43) Existe alguma evidência que para além das hormonas esteróides sexuais e os reguladores clássicos da reprodução

humana, também a vitamina D modula processos reprodutivos em homens e mulheres. (43)
No homem está positivamente associada à qualidade do sémen e ao *status* androgénico. (43)

Muitos aspectos adversos do envelhecimento masculino têm sido atribuídos à diminuição dos níveis de testosterona e há alguma evidência que sugere uma associação entre os androgénios e o metabolismo da vitamina D. (43)

A acção biológica da vitamina D é mediada pelos seus receptores os quais estão distribuídos por vários tecidos incluindo o esqueleto, as paratiróides e os tecidos do aparelho reprodutor, sendo que recentemente, estes foram detectados nos espermatozóides humanos, com locais de ligação para a vitamina D. (43) Contudo, os mecanismos específicos pelos quais a vitamina D influencia a reprodução masculina permanecem pouco claros, não estando, para já, indicada a sua suplementação. (43)

As drogas e medicamentos são outras substâncias que podem também actuar como disruptores endócrinos, prejudicando a fertilidade masculina através de 4 mecanismos: exercendo um efeito gonadotóxico nos testículos, alterando o eixo HHG, impedindo a ejaculação e a função erétil e diminuindo a libido. (32)

Os efeitos a longo prazo do abuso crónico de álcool incluem disfunção erétil, diminuição da libido e ginecomastia. (32) Um mecanismo para estes efeitos é a redução da testosterona sérica, causada pela diminuição da produção testicular e pelo aumento da depuração metabólica no fígado. (32) Pensa-se que o alcoolismo e a cirrose hepática causem alterações no eixo HHG, resultando em disfunção testicular. (32) Para além disso, a oxidação do álcool compete com a produção testicular de testosterona, sendo que estes mecanismos conduzem a uma diminuição subsequente do volume de sémen e da densidade de espermatozóides. (32)

Outro factor parece ser a elevação dos níveis de estrogénios séricos causada pela conversão periférica de testosterona a estrogénio, através da actividade aumentada da enzima aromatase. (32)

O consumo social ou leve de álcool não parece interferir com a qualidade do sémen. (32) Contudo, consumo agudo excessivo tem efeitos adversos na fertilidade masculina, causando diminuição dos níveis de testosterona sérica. (32) Também o impedimento dos reflexos espinhais causados pelo seu abuso conduz a uma redução da sensibilidade e da inervação do pénis, o que pode contribuir para a disfunção erétil. (32)

Muitos estudos examinaram os efeitos do tabaco na fertilidade e, evidência cumulativa sugere que os hábitos tabágicos têm um efeito negativo significativo na produção de espermatozóides, na sua motilidade e na sua morfologia. (32) Os níveis séricos de prolactina e estradiol estão aumentados nos fumadores e, este último impede a espermatogénese por diversos mecanismos, incluindo alterações no eixo HHG. (32)

É bem sabido que tanto os canabinóides como os endocannabinóides interferem com o controlo neuroendócrino das funções reprodutivas em modelos animais e em fumadores de marijuana, uma vez que afectam a produção de LH e FSH, a produção de testosterona pelas gónadas, a espermatogénese, a implantação e desenvolvimento embrionário, bem como o comportamento sexual. (44) Estes agentes originam este efeito por inibirem a libertação de GnRH. (44)

Altas doses de opiáceos conduzem a um declínio na libido e na função erétil, para além de suprimirem a LH, resultando numa diminuição da produção de testosterona. (32) Já altas doses de cocaína prejudicam a função erétil e altas doses de anfetaminas diminuem a libido. (32)

Fármacos como os antihipertensores, nomeadamente os bloqueadores dos canais do cálcio, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina II, beta-bloqueantes, espironolactona, entre outros, podem ter efeitos deletérios na fertilidade masculina. (32) Também agentes antipsicóticos, antidepressivos e usados na quimioterapia podem originar semelhantes efeitos. (32)

A medicação analgésica tem também um possível efeito negativo no desenvolvimento fetal com possíveis implicações na saúde reprodutiva futura. (45)

Também alguns antibióticos podem afectar adversamente a fertilidade, nomeadamente a nitrofurantoína, eritromicina e tetraciclina. (32)

É também sabido que após radiação externa, esterilidade transitória pode ser induzida por uma dose tão pequena como 0.150 gray (Gy) para os testículos. (41) A infertilidade permanente deve esperar-se após uma dose de 5 Gy, sendo que a irradiação repetida tem um efeito cumulativo. (41) A radiação tem um impacto significativo na fertilidade masculina devido à radiosensibilidade marcada do epitélio germinativo. (41) De facto, as espermatogónias do tipo A têm uma elevada taxa de replicação e estão classificadas nos grupos das células mais radiosensíveis. (41) Já as células de Leydig pertencem à classe das mais resistentes. (41)

As alterações na FSH são consideradas um bom marcador de lesão do epitélio germinativo, sendo que a FSH sérica aumenta com a diminuição de células germinativas. (41)

O abuso de esteróides anabolizantes, como já referido, está também associado a infertilidade. (32)

Preocupações consideráveis têm sido levantadas em publicações recentes sobre compostos estrogénios-like, tanto em alimentos como no ambiente, os quais podem causar efeitos adversos na saúde reprodutiva. (32)

4.3.10 Hipogonadismo de início tardio

O hipogonadismo de início tardio (HIT) é o termo utilizado para descrever a diminuição da função das gónadas (hipogonadismo) devido ao processo de envelhecimento em homens. (46) Recentemente tem sido definido como um síndrome clínico e bioquímico associado a idade avançada e caracterizado por sintomas e por uma diminuição nos níveis séricos de testosterona (abaixo dos limites para o jovem adulto). Esta condição pode resultar na diminuição significativa da qualidade de vida e afectar adversamente a função de múltiplos órgãos e sistemas, nomeadamente o sistema reprodutor, conduzindo a diminuição da fertilidade. (46)

Tendo em conta que o HIT é uma consequência do envelhecimento, é natural que a sua prevalência aumente com o mesmo, sendo que existe um declínio progressivo e gradual na testosterona sérica a partir da terceira década de vida. (46)

Esta diminuição gradual dos níveis de testosterona ocorre devido a vários factores, nomeadamente a um declínio na função das células de Leydig, a um aumento da GLES (conduz a menos testosterona livre), à presença de gordura visceral e obesidade (como já referido pode ser causa de hipogonadismo) e a um possível declínio da sensibilidade dos receptores da testosterona. (46)

Os sintomas típicos incluem diminuição da libido e da qualidade da erecção, alterações de humor, diminuição da capacidade cognitiva, distúrbios do sono, diminuição da massa magra corporal, associada a perda de massa muscular, aumento da gordura visceral,

diminuição da pilosidade e alterações da pele, diminuição da densidade mineral óssea resultando em osteopenia, osteoporose e aumento do risco de fracturas. (46)

O diagnóstico de HIT só deve ser realizado após exclusão das outras causas já referidas neste trabalho.

Níveis *borderline* de testosterona isolados não são necessariamente indicação para terapêutica hormonal de substituição, devendo, pelo contrário, existir uma associação entre baixos níveis de testosterona com sintomatologia e impacto na qualidade de vida, para o início de terapêutica com testosterona. (46) Contudo, devido ao incompleto conhecimento dos efeitos da terapêutica hormonal de substituição a longo prazo, o seu uso deve ser ponderado, principalmente em doentes com cancro da próstata. (46)

5. Discussão e Conclusão

A fertilidade sempre foi de vital importância na sociedade humana e a sua ausência é uma causa importante de problemas médicos e sociais e, como a infertilidade afecta cada vez mais homens, o elemento masculino do casal deve ser esquematicamente avaliado e investigado no seguimento de um casal infértil. (9, 47)

Vários factores podem contribuir para a infertilidade, permanecendo as anomalias endócrinas como uma importante etiologia da infertilidade masculina a identificar, uma vez que geralmente são passíveis de correcção e podem estar associadas a patologia médica significativa. (3)

Enquanto a infertilidade idiopática ocorre na presença de função hipofisária de outra forma normal, (6) as formas adultas adquiridas de hipogonadismo hipogonadotrópico, como já visto, podem ser causadas por situações que alterem o normal funcionamento de secreção hormonal no eixo HHG. Já o HH congénito é uma condição heterogénea, tradicionalmente

dividida em síndrome de Kallmann e HH idiopático, este último diagnosticado em doentes sem défice olfativo. (3, 12)

O hipogonadismo hipogonadotrópico é uma causa importante de infertilidade masculina e, até recentemente, não existia terapêutica médica que desse resposta à necessidade destes doentes em procriação. Hoje em dia, em combinação com o tratamento médico, as tecnologias de reprodução assistida podem ser oferecidas a estes casais, permitindo atingir a fertilidade. (14) Os dados mais recentes apontam também para o facto de o HH ter potencial de reversibilidade nalguns indivíduos com mutações genéticas em genes conhecidos envolvidos no controlo da via de secreção de gonadotropinas. (22)

No que toca ao hipogonadismo hipergonadotrópico, a causa mais comum de falência testicular primária é o síndrome de Klinefelter, sendo a orquite viral a causa mais comum de falência testicular adquirida no adulto. O vírus da parotidite é o agente mais frequente, mas outros vírus podem também estar implicados. O tratamento precoce com doses elevadas de esteróides ou interferon pode prevenir a perda de função testicular.

O excesso de androgénios, outra causa de infertilidade masculina, pode resultar de fontes endógenas (5) sendo a causa mais comum HAC, a qual resulta de defeitos na síntese de cortisol. (5) Apesar de rara, é importante reconhecer a deficiência de 21-hidroxilase como causa de infertilidade masculina por forma a proporcionar um tratamento optimizado com uma dose de esteróides apropriada para melhorar a fertilidade. (24)

O abuso de substâncias, incluindo AAS, está comumente associada a anomalia persistente ou transitória da função reprodutiva masculina, (29) sendo uma outra causa de hipogonadismo secundária que tem aumentado em prevalência, devendo desaconselhar-se a sua utilização. (3)

O papel da prolactina na função sexual e reprodutiva masculina normal não é claro, não sendo certo qual o efeito nessa função. (3) Ainda assim, a hiperprolactinémia pode ser causa de infertilidade em homens.

O aumento da incidência de DM particularmente em sociedades ocidentais é contemporânea ao declínio da fertilidade e das taxas de natalidade. (33)

Os possíveis mecanismos envolvidos no surgimento de alterações são mudanças hormonais, presença de neuropatia e aumento do stresse oxidativo. (34) Contudo, apenas estudos futuros podem clarificar se a terapêutica antioxidante pode ser útil para prevenir a lesão dos espermatozóides em doentes diabéticos. (34)

Também a epidemia global de obesidade se tem desenvolvido em paralelo com a infertilidade masculina. (37) Ainda assim, a associação entre IMC e os parâmetros seminais permanece controversa. (37) Este interesse deve-se ao facto de esta ser uma das poucas causas possíveis que é tratável por modificações do estilo de vida, agentes farmacológicos ou intervenções cirúrgicas.

A disfunção tiroideia é menos comum em homens que em mulheres mas é um diagnóstico a considerar na avaliação do homem infértil. (3) Tanto o hiper- como o hipotiroidismo podem ter efeitos adversos na fertilidade masculina. (8)

Parte do aumento significativo de incidência de infertilidade masculina pode também resultar de substâncias tóxicas sintéticas que actuam no sistema endócrino (disruptores endócrinos), alguns dos quais são rotineiramente utilizados, como drogas e medicamentos. (42)

Apesar dos dados existentes sobre as causas endocrinológicas possibilitarem já um entendimento superficial sobre os mecanismos lesionais e as melhores estratégias terapêuticas, é fundamental conhecer e perceber ainda melhor as vias pelas quais a actuação

terá mais sucesso. Tais estratégias só surgirão de conhecimento clínico fundamentado em ensaio e em experiência cumulativa.

Em suma, apesar de vasto, o conhecimento sobre as vias endocrinológicas da infertilidade ainda é relativamente superficial pelo que, com a mudança de paradigma de comportamento das sociedades e com o surgimento de obstáculos à fertilidade, é vital acompanhar esta evolução e assegurar uma resposta adequada às crescentes modificações.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Arnaldo Figueiredo e co-orientador, Dr. Belmiro Parada, pela marcada disponibilidade, não só no fornecimento de ferramentas como na partilha de conhecimento e orientação científica, que sempre demonstraram e que sem ela não teria sido possível realizar este trabalho.

Agradeço também à minha família e aos meus amigos pelo apoio e auxílio prestados durante toda esta jornada.

Referências bibliográficas

1. Louis R, Kavoussi AWP, Andrew C, Novick, Craig A, Peters. Campbell-Walsh Urology. In: Wein AJ, tenth ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 3830.
2. Coelho ASdM. Varicocele e Infertilidade Masculina [Review article]. Repositório da Universidade do Minho: Instituto de Ciências Abel Salazar - Universidade do Porto; 2010.
3. Jarow JP. Endocrine causes of male infertility. *The Urologic clinics of North America*. 2003 Feb;30(1):83-90.
4. Bener A, Al-Ansari AA, Zirie M, Al-Hamaq AO. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *International urology and nephrology*. 2009 Dec;41(4):777-84.
5. Kim HH, Schlegel PN. Endocrine manipulation in male infertility. *The Urologic clinics of North America*. 2008 May;35(2):303-18, x.
6. Resorlu B, Abdulmajed MI, Kara C, Unsal A, Aydos K. Is intracytoplasmic sperm injection essential for the treatment of hypogonadotropic hypogonadism? A comparison between idiopathic and secondary hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Fertil (Camb)*. 2009 Dec;12(4):204-8.
7. Eberhard Nieschlag HMB, Susan Nieschlag. *Andrology: Male reproductive health and dysfunction*. 3rd edition ed. Eberhard Nieschlag HMB, Susan Nieschlag, editor. New York: Springer; 2010.
8. Sussman EM, Chudnovsky A, Niederberger CS. Hormonal evaluation of the infertile male: has it evolved? *The Urologic clinics of North America*. 2008 May;35(2):147-55, vii.
9. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):691-700.
10. Taylor F, Levine L. Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism: efficacy and treatment cost. *The journal of sexual medicine*. 2010 Jan;7(1 Pt 1):269-76.
11. Chudnovsky A, Niederberger CS. Gonadotropin therapy for infertile men with hypogonadotropic hypogonadism. *Journal of andrology*. 2007 Sep-Oct;28(5):644-6.
12. Fichna P, Fichna M, Zurawek M, Nowak J. Hypogonadotropic hypogonadism due to GnRH receptor mutation in a sibling. *Endokrynologia Polska*. 2011;62(3):264-7.
13. Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertility and sterility*. 2009 Aug;92(2):594-604.
14. Akarsu C, Caglar G, Vicdan K, Isik AZ, Tuncay G. Pregnancies achieved by testicular sperm recovery in male hypogonadotropic hypogonadism with persistent azoospermia. *Reproductive biomedicine online*. 2009 Apr;18(4):455-9.
15. Sabbaghian M, Meybodi AM, Rahimian M, Sadighi Gilani MA. Occurrence of 47,X,i(X)(q10),Y Klinefelter variant with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility and sterility*. 2011 Aug;96(2):e115-7.
16. Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, Martin K, Weber T, Winters S, et al. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa;

- GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility and sterility*. 2009 Sep;92(3):979-90.
17. Zouli C, Tsametis C, Papadimas I, Goulis DG. A man with 47,XXX karyotype, prolactinoma and a history of first trimester recurrent miscarriages in his wife. *Hormones*. 2011 Jan-Mar;10(1):72-5.
 18. Farhat R, Al-zidjali F, Alzahrani AS. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotrophic hypogonadism. *Pituitary*. 2010 Jun;13(2):105-10.
 19. Foresta C, Selice R, Moretti A, Pati MA, Carraro M, Engl B, et al. Gonadotropin administration after gonadotropin-releasing-hormone agonist: a therapeutic option in severe testiculopathies. *Fertility and sterility*. 2009 Oct;92(4):1326-32.
 20. Sinisi AA, Esposito D, Bellastella G, Maione L, Palumbo V, Gandini L, et al. Efficacy of recombinant human follicle stimulating hormone at low doses in inducing spermatogenesis and fertility in hypogonadotropic hypogonadism. *Journal of endocrinological investigation*. 2010 Oct;33(9):618-23.
 21. Bakircioglu ME, Erden HF, Ciray HN, Bayazit N, Bahceci M. Gonadotrophin therapy in combination with ICSI in men with hypogonadotrophic hypogonadism. *Reproductive biomedicine online*. 2007 Aug;15(2):156-60.
 22. Sinisi AA, Asci R, Bellastella G, Maione L, Esposito D, Elefante A, et al. Homozygous mutation in the prokineticin-receptor2 gene (Val274Asp) presenting as reversible Kallmann syndrome and persistent oligozoospermia: case report. *Hum Reprod*. 2008 Oct;23(10):2380-4.
 23. Scalvini T, Martini PR, Obici L, Tardanico R, Biasi L, Gregorini G, et al. Infertility and hypergonadotropic hypogonadism as first evidence of hereditary apolipoprotein A-I amyloidosis. *The Journal of urology*. 2007 Jul;178(1):344-8.
 24. Sumida C, Kondoh N, Kurajoh M, Koyama H, Tsutsumi Z, Moriwaki Y, et al. 21-hydroxylase deficiency associated with male infertility: report of 2 cases with gene analyses. *Intern Med*. 2011;50(12):1317-21.
 25. Trakakis E, Dracopoulou-Vabouli M, Dacou-Voutetakis C, Basios G, Chrelias C, Kassanos D. Infertility reversed by glucocorticoids and full-term pregnancy in a couple with previously undiagnosed nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Fertility and sterility*. 2011 Oct;96(4):1048-50.
 26. Pinkas H, Fuchs S, Klipper-Aurbach Y, Zvulunov A, Raanani H, Mimouni G, et al. Non-classical 21-hydroxylase deficiency: prevalence in males with unexplained abnormal sperm analysis. *Fertility and sterility*. 2010 Apr;93(6):1887-91.
 27. Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 May;94(5):1665-70.
 28. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus AR, Sweep FC, Hulsbergen-van de Kaa CA. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertility and sterility*. 2008 Mar;89(3):597-601.
 29. de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU international*. 2011 Dec;108(11):1860-5.
 30. Kanayama G, Hudson JI, Pope HG, Jr. Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: a looming public health concern? *Drug and alcohol dependence*. 2008 Nov 1;98(1-2):1-12.

31. Heidari Z, Hosseinpanah F, Shirazian N. Achievement of fertility in an infertile man with resistant macroprolactinoma using high-dose bromocriptine and a combination of human chorionic gonadotropin and an aromatase inhibitor. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2010 Jul-Aug;16(4):669-72.
32. Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Revista do Hospital das Clinicas*. 2004 Dec;59(6):375-82.
33. Mulholland J, Mallidis C, Agbaje I, McClure N. Male diabetes mellitus and assisted reproduction treatment outcome. *Reproductive biomedicine online*. 2011 Feb;22(2):215-9.
34. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes mellitus and sperm parameters. *Journal of andrology*. 2012 Mar-Apr;33(2):145-53.
35. Agbaje IM, Rogers DA, McVicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C, et al. Insulin dependant diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod*. 2007 Jul;22(7):1871-7.
36. Mallidis C, Agbaje I, O'Neill J, McClure N. The influence of type 1 diabetes mellitus on spermatogenic gene expression. *Fertility and sterility*. 2009 Dec;92(6):2085-7.
37. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Levy R, Czernichow S, Obesity-Fertility Collaborative G. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. *Archives of internal medicine*. 2012 Mar 12;172(5):440-2.
38. Pauli EM, Legro RS, Demers LM, Kunselman AR, Dodson WC, Lee PA. Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. *Fertility and sterility*. 2008 Aug;90(2):346-51.
39. Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008 Jul;4(7):415-9.
40. Hammoud AO, Carrell DT, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW. Updates on the relation of weight excess and reproductive function in men: sleep apnea as a new area of interest. *Asian journal of andrology*. 2012 Jan;14(1):77-81.
41. Ceccarelli C, Canale D, Vitti P. Radioactive iodine (131I) effects on male fertility. *Current opinion in urology*. 2008 Nov;18(6):598-601.
42. Queiroz EK, Waissmann W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica*. 2007 Mar;22(3):485-93.
43. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2012 May;166(5):765-78.
44. Battista N, Meccariello R, Cobellis G, Fasano S, Di Tommaso M, Pirazzi V, et al. The role of endocannabinoids in gonadal function and fertility along the evolutionary axis. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012 May 15;355(1):1-14.
45. Kristensen DM, Hass U, Lesne L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod*. 2011 Jan;26(1):235-44.
46. Wylie K, Froggatt N. Late onset hypogonadism, sexuality and fertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2010 Sep;13(3):126-33.

47. Esteves SC, Agarwal A. Novel concepts in male infertility. *International braz j urol* : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2011 Jan-Feb;37(1):5-15.