

Os hábitos alimentares e a regulação dos níveis das hormonas gastrointestinais têm um elevado impacto na fertilidade masculina

Dietary habits and regulation of gut hormones levels have a major impact on male fertility

Oliveira P.F.^{1,2,3,#}, Meneses M.J.^{1,2,4,#}, Martins, A.D.^{1,2}, Monteiro M.P.^{2,5}, Sousa M.^{1,2,6}, Silva B.M.⁷, Alves M.G.^{7#}

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

Os hábitos alimentares têm vindo a tornar-se uma matéria de intenso debate e preocupação por parte de diversas organizações internacionais, nomeadamente a Organização Mundial de Saúde. O número de indivíduos com excesso de peso e obesos tem aumentado drasticamente, principalmente nas faixas etárias mais jovens, originando diversos problemas de saúde, como subfertilidade ou mesmo infertilidade. De facto, a saúde reprodutiva de um indivíduo está interligada com o seu estado nutricional, que por sua vez é altamente regulado por uma vasta rede hormonal. Assim, e sabendo que a obesidade tem um impacto elevado nos níveis das hormonas gastrointestinais, como a leptina, a grelina e o péptido semelhante à glicagina 1, é essencial discutir e investigar o papel das mesmas no sistema reprodutivo masculino.

Palavras-Chave: Obesidade, infertilidade masculina, grelina, leptina, péptido semelhante à glicagina 1, hábitos alimentares

ABSTRACT

Dietary habits have become a matter of intense debate and concern by several international organizations, including the World Health Organization. The number of overweight or obese individuals has dramatically increased, particularly in younger age groups, causing various health problems, such as subfertility or infertility. In fact, the reproductive health of an individual is interconnected with its nutritional status, which in turn, is highly regulated by a wide hormonal network. Thus, knowing that obesity has a major impact on the levels of gut hormones, such as leptin, ghrelin and glucagon-like peptide 1, it is essential to discuss and investigate the role of those hormonal fluctuations in male reproductive system.

Keywords: Obesity, male infertility, ghrelin, leptin, glucagon-like peptide-1, dietary habits

¹ Departamento de Microscopia, Laboratório de Biologia Celular, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS)

² Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Universidade do Porto

³ i3S – Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto

⁴ Programa Doutoral ProRegeM e CEDOC – Centro de Estudos de Doenças Crónicas; NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, Portugal

⁵ Departamento de Anatomia, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS)

⁶ Centro de Genética da Reprodução Prof. Alberto Barros

⁷ CICS-UBI – Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior

Os autores contribuíram de igual forma para este trabalho

Autor para correspondência: Marco G. Alves; alvesmarc@gmail.com

Submetido/Submitted: 31 agosto 2016 | Aceite/Accepted: 13 de outubro 2016

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde, assim como outras agências, tem vindo a alertar constantemente para a necessidade de implementar hábitos alimentares saudáveis¹. Para além dos problemas diretos relacionados com a própria saúde do indivíduo, e as implicações a nível social e económico, há problemas silenciosos inerentes ao estilo de vida que se podem agravar nas próximas décadas. O número de indivíduos com excesso de peso ou obesos tem vindo a aumentar e as estatísticas mais recentes apontam para que essa tendência se agrave nos próximos anos¹. Para além disso, o número de crianças, adolescentes e jovens adultos com estes problemas tem igualmente vindo a aumentar drasticamente. Este facto merece especial atenção tendo em conta que estes indivíduos vão viver mais tempo com esta doença e, assim, vão estar sujeitos aos seus efeitos durante um período mais prolongado.

Um dos problemas mais importantes que indivíduos com excesso de peso ou obesos vão enfrentar é a sub- ou infertilidade. Isto é de tal forma notório que especialistas têm vindo a associar a diminuição da qualidade espermática e das taxas de fertilidade com o aumento da prevalência de doenças metabólicas, onde se inclui a obesidade². O sistema reprodutor é profundamente dependente do estado nutricional do indivíduo e de uma estreita rede de sinais regulatórios, particularmente aqueles coordenados por hormonas³. É também já conhecido que indivíduos que possuam excesso de peso ou obesidade apresentam graves alterações no seu perfil hormonal, nomeadamente nos níveis de grelina,

leptina e péptido semelhante à glicagina 1 (GLP-1). No entanto, poucos estudos se focaram nos efeitos que estas hormonas têm na fertilidade masculina e de que forma a homeostasia energética e a função reprodutiva masculina estão interligados. O nosso grupo tem-se dedicado a este tema nos últimos dois anos, particularmente na forma como as hormonas gastrointestinais e os hábitos alimentares podem alterar o suporte nutricional da espermatogénese^{4,5}. De facto, este processo que culmina na produção dos gâmetas masculinos, os espermatozoides, é altamente regulado e dependente da homeostasia energética⁶. As células de Sertoli são células testiculares somáticas que têm um papel fundamental na espermatogénese, uma vez que são responsáveis pelo suporte físico e nutricional das células germinativas em desenvolvimento. Entre estes dois tipos celulares estabelece-se o que se designa de cooperação metabólica, uma vez que as células de Sertoli produzem metabolitos energéticos essenciais para a sobrevivência e desenvolvimento das células germinativas⁷. Tanto a leptina, como a grelina e o GLP-1 são conhecidos por funcionarem como sensores do estado energético do indivíduo⁴. Uma vez que os níveis destas hormonas variam conforme o estado nutricional e o peso dos indivíduos, é crucial perceber os mecanismos moleculares pelo quais estas hormonas podem comprometer o potencial reprodutivo masculino. Aqui, iremos discutir as mais recentes descobertas acerca do impacto da variação dos níveis destas hormonas no metabolismo das células de Sertoli.

OBJETIVOS

O principal objetivo deste trabalho foi fazer uma análise crítica da literatura no que respeita à relação da obesidade e excesso de peso com as hormonas intestinais, e à sua influência no potencial reprodutivo masculino.

RESULTADOS E CONCLUSÕES

Apesar de há muito se saber que a nossa alimentação afeta o potencial reprodutivo, apenas recentemente se tem dado mais atenção a este tema, principalmente devido ao entendimento do modo de ação da leptina e da grelina. Para além do seu papel como reguladores da homeostasia da glicose, o facto de modularem a secreção da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e, conseqüentemente, os níveis da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículo-estimulante (FSH), ilustram a sua possível influência no potencial reprodutivo. No entanto, como estas hormonas modulam o metabolismo da glicose e este é essencial para as células testiculares e para a espermatogénese, tem sido sugerida a sua influência direta na cooperação metabólica testicular, sendo que este assunto ainda é tema de debate.

A grelina é secretada pelo estômago, dando a sensação de fome, sendo conhecida por promover a ingestão de comida⁸. Assim, os seus níveis estão elevados em caso de privação de alimentos e estão inversamente relacionados com o índice de massa corporal⁹. No que toca ao sistema reprodutivo masculino, o RNA mensageiro (mRNA) da grelina já foi identificado tanto nas células de Leydig como nas células de Sertoli, tendo o seu recetor sido também identificado

nas células germinativas^{10,11}. Recentemente, foi sugerido que a grelina regula a espermatogénese através da sobre-regulação da apoptose e das vias proliferativas das células germinativas¹². Estes efeitos estão para além de uma simples regulação do eixo hipotálamo-hipófise-testículo, uma vez que a exposição durante um curto período de tempo à grelina não mostrou provocar alterações nos níveis de gonadotrofinas¹³. No entanto, períodos pulsáteis e mais longos de exposição de homens à grelina mostraram uma supressão da secreção de LH e FSH^{14,15}. Para além disso, uma injeção diária de grelina em ratos pré-púberes levou a um atraso na puberdade e uma diminuição dos níveis de LH e testosterona, mostrando que a grelina também tem efeitos na puberdade¹⁶. De facto, a grelina é capaz de diminuir a secreção de testosterona ao inibir a expressão de genes envolvidos na esteroidogénese¹⁷. Para além disso, a grelina também afeta a proliferação das células de Leydig, as células testiculares que produzem a testosterona¹⁸. Apesar destes efeitos mostrarem uma ação direta da grelina na reprodução masculina, pouca atenção tem sido dada a esta temática. Mais recentemente, os nossos trabalhos demonstraram que a grelina atua como um sensor energético da reprodução masculina modulando o metabolismo glicolítico e a bioenergética mitocondrial das células de Sertoli⁴.

A leptina, ao contrário da grelina, é a hormona responsável pela sensação de saciedade¹⁹. É produzida principalmente pelos adipócitos, sendo os seus níveis positivamente correlacionados com a abundância de tecido adiposo

e responsáveis pela comunicação do armazenamento de energia ao cérebro²⁰⁻²². Uma vez que a leptina modula a homeostasia e o metabolismo da glicose, e esta última é crucial para a espermatogénese, é de esperar que também a leptina influencie a reprodução masculina. De facto, animais com deficiência congénita de leptina apresentam ausência de puberdade e infertilidade associada a hipogonadismo hipogonadotrófico. Ratinhos *knock-out* para a leptina (*ob/ob*) ou para o recetor da leptina (*db/db*) são caracterizados por um desenvolvimento incompleto dos órgãos reprodutores, bem como ausência de maturação sexual²³. No entanto, a função reprodutiva destes animais pode ser restabelecida após a administração exógena de leptina, ilustrando a importância da mesma para a reprodução masculina²⁴. Para além disso, a leptina também influencia os níveis de várias outras hormonas. De facto, a leptina inibe, de forma dependente da dose, a produção de testosterona estimulada pela gonadotrofina coriónica humana em ratos²⁵. É também sabido que a leptina inibe a produção de testosterona pelas células de Leydig em homens obesos². Recentemente, o nosso grupo identificou o receptor da leptina nas células de Sertoli e descreveu que a leptina modula o perfil glicolítico destas células e a sua produção de acetato, o que tem implicações no suporte nutricional da espermatogénese²⁶. No entanto, mais estudos serão necessários para descobrir todos os mecanismos envolvidos no efeito que a leptina tem no sistema reprodutor masculino.

As incretinas, onde o GLP-1 está incluído, são responsáveis pelo controlo

da libertação de insulina de uma forma dependente da glicose²⁷. O GLP-1 é secretado pelas células endócrinas L, localizadas no íleo e no colon^{8,27}. Os mecanismos pelos quais o GLP-1 controla o balanço energético incluem a estimulação da secreção de insulina e o melhoramento do funcionamento das células β -pancreáticas^{28,29}. O efeito das incretinas na reprodução masculina é muito menos conhecido do que os efeitos da leptina e da grelina. No entanto, sabe-se que a administração de GLP-1 em indivíduos saudáveis leva à diminuição dos pulsos de testosterona em cerca de 50%, mostrando que também esta incretina influencia a produção de testosterona³⁰. Ratinhos *knock-out* para o recetor do GLP-1 apresentam um peso das gónadas reduzido, apesar dos níveis de hormonas esteroides se manter inalterado. Neste mesmo estudo, foi sugerido que o GLP-1 controla o desenvolvimento da puberdade através de alterações na secreção da hormona libertadora de gonadotrofinas³¹. Infelizmente, são escassos os estudos que avaliam a influência do GLP-1 no potencial reprodutivo masculino. No entanto, e tendo em conta os dados disponíveis, é de esperar que o GLP-1 também tenha um grande impacto no sistema reprodutor masculino, à semelhança do que acontece com a grelina e a leptina.

Assim, os nossos resultados mostram que os hábitos alimentares e a regulação dos níveis das hormonas intestinais têm um grande impacto na fertilidade masculina. Tendo em consideração o sofrimento dos casais que enfrentam problemas de infertilidade, o elevado custo das técnicas de reprodução medicamente

assistida e o impacto que a diminuição das taxas de natalidade tem no aumento da população e no desenvolvimento económico, é imperativo discutir qual o impacto da obesidade na fertilidade masculina.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado por fundos FEDER através do POCI - COMPETE 2020 – Programa Operacional para a Competitividade e Internacionalização no Eixo 1 – Reforçar a investigação, desenvolvimento tecnológico e inovação (Projeto POCI-01-0145-FEDER-007491) e pela “Fundação para a Ciência e a Tecnologia” – FCT a Marco G. Alves (SFRH/BPD/80451/2011 e PTDC/BIM-MET/4712/2014); Maria J. Meneses (PD/BD/114256/2016); Pedro F. Oliveira (PTDC/BBB-BQB/1368/2014 e SFRH/ BPD/108837/2015); CICS (Project UID/Multi/00709/2013); e UMIB (PEst-OE/SAU/UI0215/2014).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Obesity and overweight. 2016 [cited 2016 29 July]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Goulis DG, Tarlatzis BC. Metabolic syndrome and reproduction: I. testicular function. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24 p. 33-9.
3. Rato L, Meneses MJ, Silva BM, Sousa M, Alves MG, Oliveira PF. New insights on hormones and factors that modulate Sertoli cell metabolism. *Histol. Histopathol.* 2016; 31 p. 499-513.
4. Martins AD, Sá R, Monteiro MP, Barros A, Sousa M, Carvalho RA, Silva BM, Oliveira PF, Alves MG. Ghrelin

acts as energy status sensor of male reproduction by modulating Sertoli cells glycolytic metabolism and mitochondrial bioenergetics. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016; 434 p. 199-209.

5. Alves MG, Jesus TT, Sousa M, Goldberg E, Silva BM, Oliveira PF. Male fertility and obesity: are ghrelin, leptin and glucagon-like peptide-1 pharmacologically relevant? *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22 p. 783-91.

6. Alves MG, Rato L, Carvalho RA, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Hormonal control of Sertoli cell metabolism regulates spermatogenesis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70 p. 777-93.

7. Alves MG, Dias TR, Silva BM, Oliveira PF. Metabolic cooperation in testis as a pharmacological target: from disease to contraception. *Curr Mol Pharmacol* 2014; 7 p. 83-95.

8. Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Small C, Bloom SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 p. 1130-6.

9. van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr. Rev.* 2004; 25 p. 426-57.

10. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Paniagua R, Nistal M, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C, Tena-Sempere M. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 p. 400-9.

11. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 p. 2988.
12. Kheradmand A, Dezfoulian O, Alirezai M, Rasoulian B. Ghrelin modulates testicular germ cells apoptosis and proliferation in adult normal rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 419 p. 299-304.
13. Comninou AN, Jayasena CN, Dhillon WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum. Reprod. Update* 2014; 20 p. 153-74.
14. Kluge M, Uhr M, Bleninger P, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin suppresses secretion of FSH in males. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2009; 70 p. 920-3.
15. Kluge M, Schussler P, Schmidt D, Uhr M, Steiger A. Ghrelin suppresses secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 p. E448-51.
16. Martini AC, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, Navarro VM, Vigo E, Vazquez MJ, Davies JS, Thompson NM, Aguilar E, Pinilla L, Wells T, Dieguez C, Tena-Sempere M. Comparative analysis of the effects of ghrelin and unacylated ghrelin on luteinizing hormone secretion in male rats. *Endocrinology* 2006; 147 p. 2374-82.
17. Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez LC, Gaytan F, Zhang FP, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilar E. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology* 2002; 143 p. 717-25.
18. Barreiro ML, Gaytan F, Castellano JM, Suominen JS, Roa J, Gaytan M, Aguilar E, Dieguez C, Toppari J, Tena-Sempere M. Ghrelin inhibits the proliferative activity of immature Leydig cells in vivo and regulates stem cell factor messenger ribonucleic acid expression in rat testis. *Endocrinology* 2004; 145 p. 4825-34.
19. Campfield LA, Smith FJ, Burn P. The OB protein (leptin) pathway--a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm. Metab. Res.* 1996; 28 p. 619-32.
20. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382 p. 250-2.
21. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: Evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat. Med.* 1995; 1 p. 1311-4.
22. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D, Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat. Med.* 1996; 2 p. 589-93.
23. Donato J, Jr., Cravo RM, Frazao R, Elias CF. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology* 2011; 93 p. 9-18.
24. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JL, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996; 137 p. 3144-7.

25. Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology* 1999; 140 p. 4939-47.
26. Martins AD, Moreira AC, Sá R, Monteiro MP, Sousa M, Carvalho RA, Silva BM, Oliveira PF, Alves MG. Leptin modulates human Sertoli cells acetate production and glycolytic profile: a novel mechanism of obesity-induced male infertility? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 2015; 1852 p. 1824-32.
27. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006; 3 p. 153-65.
28. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014; 121 p. 23-65.
29. Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J. Clin. Invest.* 1987; 79 p. 616-9.
30. Jeibmann A, Zahedi S, Simoni M, Nieschlag E, Byrne MM. Glucagon-like peptide-1 reduces the pulsatile component of testosterone secretion in healthy males. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35 p. 565-72.
31. MacLusky NJ, Cook S, Scrocchi L, Shin J, Kim J, Vaccarino F, Asa SL, Drucker DJ. Neuroendocrine function and response to stress in mice with complete disruption of glucagon-like peptide-1 receptor signaling. *Endocrinology* 2000; 141 p. 752-62.