



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y
NATURALES
CARRERA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

RELACIÓN ENTRE EL ESTADO
NUTRICIONAL Y LA CALIDAD
ESPERMÁTICA EN ADULTOS: EN BUSCA
DE VALORES DE CORTE CON
CORRELACIÓN CLÍNICA.

Tesinista: Est. Nicolás David Ramírez

Directora: Prof. Dra. Ana Carolina Martini

Co-director: Prof. Dr. Arnaldo Mangeaud

Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas, UNC
Laboratorio de Andrología y Reproducción (LAR)
-2019-

Tesina: RELACIÓN ENTRE EL ESTADO
NUTRICIONAL Y LA CALIDAD ESPERMÁTICA EN
ADULTOS: EN BUSCA DE VALORES DE CORTE CON
CORRELACIÓN CLÍNICA.

Tribunal examinador:

Prof. Dra. Laura Vivas

Prof. Dra. Anahí Franchi

Porf. Dr. Juan Manuel Bajo

Calificación:

Fecha:

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Córdoba, por brindarme la posibilidad de acceder a una excelente formación académica.

A todos los docentes que, desde mi escolarización hasta hoy, fueron fuente de inspiración en este sueño que me atraviesa desde la infancia: enseñar.

A mi Directora de Tesina, por su voto de confianza constante, paciencia, y cálidas palabras de apoyo.

A mi Codirector, que con su envidiable didactismo en la enseñanza de la estadística, cambió mi mirada hacia la disciplina.

A mis compañeros y amigos del Laboratorio, que me cedieron su tiempo y espacio durante mi formación, aliviando mañanas de trabajo con historias y risas.

A mis amigos de la Facultad, que me abrieron la cabeza y revolucionaron el corazón.

A mi mejor amigo, por incontables historias, risas, consuelos y consejos.

A mi novia, por entretener junto conmigo esta linda historia de amor.

A mis abuelos, tíos y familiares cercanos, que me acompañaron desde mi nacimiento, participando en mi crianza y formación.

A mis pequeños primos. Que la inocencia de su mirada y la dulzura de sus palabras nunca me falten.

El más profundo y genuino de mis agradecimientos, a mi madre, estoico pilar de mi vida, combustible de mis sueños y eterno refugio de amor. ¡Que este pequeño logro te haga sentir orgullosa!

RESUMEN

El impacto de la obesidad sobre la fisiología reproductiva ha sido constatado en estudios desarrollados en modelos animales y humanos y, en las últimas décadas, el foco de atención se ha trasladado paulatinamente del componente femenino hacia el masculino. La bibliografía disponible invita a pensar en un efecto negativo del Índice de Masa Corporal (IMC) en la dimensión reproductiva de los varones; sin embargo no existen a nuestro conocer intentos previos de determinar un rango de adiposidad óptimo para el potencial fértil del individuo. Este es el primer estudio en plantearse contribuir a este vacío del conocimiento.

Los objetivos propuestos para este Trabajo de Tesina fueron: 1) caracterizar la calidad espermática en relación al IMC de los pacientes asistentes al Laboratorio de Andrología y Reproducción de Córdoba (LAR) entre noviembre de 2006 y diciembre de 2017, categorizados como con bajo peso, normopeso, con sobrepeso, obeso u obeso mórbido); 2) evaluar la asociación entre el IMC y la frecuencia de patologías espermáticas (oligozoospermia, astenozoospermia y/o teratozoospermia) y 3) determinar la existencia de uno o más valores de corte en el IMC a partir del/los cual/es se incrementa el riesgo de sufrir alteraciones espermáticas.

Las variables del espermograma que mostraron diferencias en sus medias fueron concentración, recuento total, motilidad, morfología, alfa-glucosidasa neutra y fructosa; mostrando en general un patrón de alteraciones en los grupos con bajo peso y obesidad mórbida. La incidencia de las patologías seminales oligozoospermia y teratozoospermia fue más elevada en estos dos grupos, mientras que la astenozoospermia fue más frecuente entre los obesos mórbidos. Los Odds Ratio (OR) para oligozoospermia fueron significativos en todas las categorías respecto al grupo normopeso, con el mayor valor en los obesos mórbidos. Los OR para astenozoospermia fueron significativos en todos los grupos respecto a normopesos, excepto en bajo peso. Las chances de padecer teratozoospermia solo fueron significativas en la obesidad mórbida. Luego, se determinaron 6 variables (volumen, concentración, morfología, motilidad, motilidad rápida y madurez nuclear) cuyas frecuencias de anormalidades se ajustaban lineal o cuadráticamente al IMC y se las utilizó para definir nuevos grupos de IMC mediante análisis multivariado por conglomerado K-means. Quedaron establecidos 4 grupos estadísticamente diferentes (MANOVA $p < 0,05$): 1) < 20 o > 32 hasta 37 Kg/m^2 ; 2) de 20 a 32 Kg/m^2 ; 3) > 37 hasta 42 Kg/m^2 y 4) $> 42 \text{ Kg/m}^2$. El grupo 2, es el que presentó menor frecuencia de anormalidades espermáticas. Finalmente, se realizó una tabla con la frecuencia esperada de anormalidades para los nuevos grupos de IMC.

Tomando en consideración la bibliografía disponible y los resultados de este trabajo, podemos inferir que tanto el bajo peso como la obesidad mórbida suponen un factor de impacto negativo sobre la fisiología reproductiva en los varones. Los valores de corte determinados en este estudio y la tabla de valores esperados, constituyen una potencial herramienta de uso clínico para los andrólogos y reproductólogos.

INTRODUCCIÓN

1. Consideraciones generales

El mundo actual atestigua la coexistencia de dos fenómenos de incidencias alarmantes y pronunciadas consecuencias socioeconómicas. Por un lado, inquietantes cifras estiman en 1900 millones y 600 millones las personas mayores de 18 años con sobrepeso y obesidad respectivamente (Al-Hilli et al., 2018). En tanto, más de 186 millones de personas son incapaces de concebir luego de un año de mantener relaciones sexuales sin el uso de métodos anticonceptivos (Vander Borgh & Wyns, 2018). El llamativo paralelismo temporal entre estas entidades no tardó en suscitar la hipótesis de una relación entre ambas (Guo et al., 2017), encendiendo múltiples focos de investigación distribuidos por todo el mundo y acrecentando las arcas de bibliografía abocadas al impacto del sobrepeso y/o la obesidad sobre la fertilidad humana.

Quizás uno de los trabajos científicos más renombrados en esta temática fue la publicación de Jensen y colaboradores (Jensen et al., 2004). No obstante, es oportuno aclarar que en lo absoluto fueron los primeros en vislumbrar esta perspectiva; y es que entre las antiguas hojas de “The canon of medicine”, el filósofo y médico persa Avicenna, hacia el año 1025 d.C., dedica todo un capítulo a “Las desventajas del peso excesivo en la salud”, en el cual redacta: *“este hombre tiene un temperamento frío, es por esto que es infértil, incapaz de fecundar a una mujer, y tiene poco semen”* (Hammoud et al., 2008). Claro ejemplo, de entre los muchos disponibles, de la riqueza de ideas del mundo antiguo.

2. Infertilidad masculina

La infertilidad, término recientemente homologado al de subfertilidad (Zegers-Hochschild et al., 2017), es una enfermedad que se define por el fracaso en el logro de un embarazo clínico tras 12 meses o más de mantener relaciones sexuales sin protección con la misma pareja (Zhang et al., 2016; Cao et al., 2018). Una estadística comúnmente citada propone un estimado de 48,5 millones de parejas en el mundo (15%) atravesando esta situación.

La infertilidad masculina es considerada de importancia pública, por la carga social y económica que plantea, además de ser predictor de morbi-mortalidades (Levine et al., 2015; Choy & Eisenberg, 2018; Hanson & Hotaling, 2018; Lotti & Maggi, 2018). La tradición de adjudicar al factor femenino los problemas reproductivos de la pareja, fue responsable del retraso en el reconocimiento del componente masculino (Manual de Andrología de la ASA, 1994). Sin embargo, la evidencia acumulada en las últimas décadas indica claramente un declive mundial de la calidad del semen en los humanos (Durairajanayaham, 2018). Agarwal y col. (2015) informan en su meta-análisis, que la infertilidad atribuible al factor masculino varía entre 20 y 70%, y que el porcentaje

de varones infértiles en la población general se encuentra entre 2,5% y 12%. En total, estiman en aproximadamente 30 millones la cantidad de afectados, siendo más elevadas las tasas en África y este de Europa (Agarwal et al., 2015).

Uno de los indicadores de calidad seminal, que refleja la premisa de la decadencia en el potencial fértil de los varones, es la concentración de espermatozoides. Veintisiete años atrás, Carlsen y col. (1992) publicaron un manuscrito en el cual concluyeron que en el período 1940-1990 la densidad de espermatozoides se redujo en 50%. Más recientemente, haciendo eco a la controversia generada tras esta publicación, Levine y col. (2017) llevaron adelante una revisión y meta-regresión de 185 estudios, tras la cual arribaron a conclusiones coherentes a las de Carlsen: el parámetro seminal en cuestión decreció entre 1973 y 2011 entre 50-60%, mientras que el modelo de regresión mostró una reducción de 0,7 millones de espermatozoides/ml al año.

Fueron necesarios trabajos innovadores y revolucionarios, como los de Carlsen, para abandonar los postulados de una fertilidad regida por el componente femenino, y trasladar la atención a su complemento masculino. El interés en este nuevo tópico es ostensible si se considera que el número de artículos publicados crece cada año. En su trabajo bibliométrico del 2016, Zhang y col. (2016) informan una tendencia significativa de incremento del número de publicaciones a lo largo del período 1995-2014. Mantener y potenciar esta tendencia, pese a las limitantes que surgen en trabajos de este tipo (Hansen & Hotaling, 2018), resulta imperioso para superar de modo definitivo lo que Barratt definió pertinentemente como “ignorancia andrológica” (Barratt et al., 2018).

3. Obesidad

La obesidad se define y categoriza de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC). El mismo define que con valores de 25-29,9 Kg/m² los individuos poseen sobrepeso y con valores de 30 o más, obesidad. Asimismo, la obesidad puede subclasificarse en tipo I (30-34,9 Kg/m²), tipo II (35-39,9 Kg/m²) y tipo III o mórbida (IMC≥40 Kg/m²) (Crane & McGowan, 2019). Es importante destacar sin embargo, que los valores de corte en el IMC para clasificar a los pacientes como “normales” (con normopeso) o “anormales” (con bajo peso, con sobrepeso y obesos) se basó en la morbi-mortalidad asociada al exceso de grasa (específicamente al riesgo cardiovascular) y no, al potencial reproductivo de los individuos (Kays et al., 1972; Eknayan, 2008).

La figura 1 muestra la relación positiva entre el riesgo de mortalidad y el IMC.

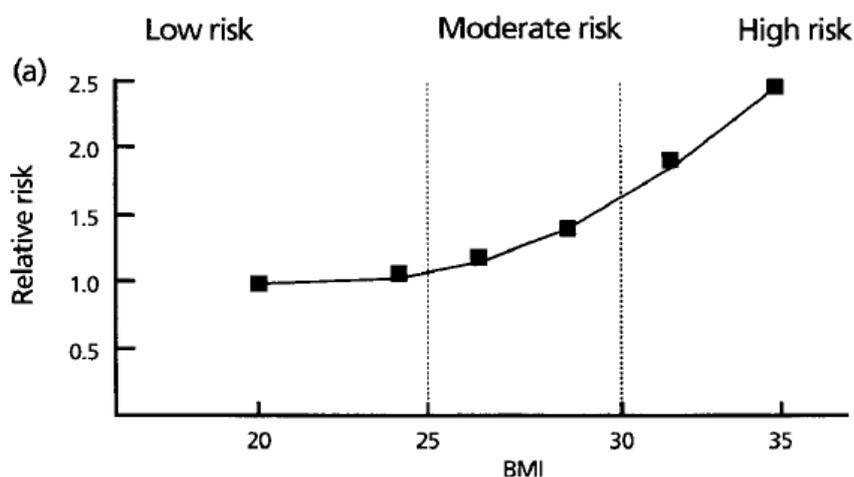


Figura 1: Riesgo de mortalidad en relación al Índice de Masa Corporal (BMI). Tomado de OMS 2010.

El exceso patológico de grasa corporal es una amenaza en escalada en el mundo actual, tanto en sociedades industrializadas como en vías de desarrollo ([Obesity: preventing and managing the global epidemic, WHO, 2010](#)). La curva de distribución de frecuencias de pesos, que alguna vez tuvo forma de campana, en unas pocas generaciones se desvió hacia pesos mayores ([Power & Schulkin, 2007](#)). Datos estadísticos mundiales muestran que el número de obesos se ha duplicado en la ventana temporal de 1980 a 2008; más del 10% de la población mundial está catalogada como obesa; y la incidencia es alarmante tanto en hombres como en mujeres, en quienes se reportan un 35,2% y 40,4%, respectivamente ([Jia et al., 2018](#)). Se ha enfatizado además, que la prevalencia de obesidad durante la niñez crece a ritmos alarmantes ([Teerds et al., 2011](#)). En nuestro país, según relevamientos del año 2013 (último relevamiento oficial disponible), el 57,9% de la población presenta exceso de peso y la obesidad aumentó desde el 2009 al 2013, de 18,0% a 20,8%. En la provincia de Córdoba, una de las que posee mayor prevalencia, el 39,3% de la población adulta presenta sobrepeso y el 21,4% obesidad ([Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para enfermedades no transmisibles, 2013](#)).

En un intento de explicar este panorama epidemiológico angustiante, diversas hipótesis se han enunciado para entender la tendencia a la adiposidad patológica en los humanos ([Lev-Ran, 2001](#); [Gluckman & Hanson, 2008](#); [Knight, 2011](#); [Sellayah et al., 2014](#)), no habiéndose llegado a un consenso sobre cuál es más factible. En tanto el repertorio genético, la edad y factores ambientales contribuyen a la tendencia de una persona a desarrollar obesidad, es generalmente aceptado que las dos causas primarias son el incremento del consumo de alimentos ricos en energía y la adopción de un estilo de vida caracterizado por escasa actividad física ([El Salam, 2018](#)).

El exceso de grasa corporal ha sido reconocido como un factor de riesgo de síndromes y enfermedades tanto metabólicas (enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, resistencia a la insulina, síndrome metabólico), como no metabólicas (hígado graso no alcohólico, neoplasias, síndrome de ovario poliquístico, glomerulopatía, problemas respiratorios, osteoartritis) ([Castro et](#)

al., 2014; Andersen et al., 2016; Crane & McGowan, 2019). Por otro lado, sus implicancias sobre la reproducción masculina ha sido gradualmente reconocida, a la luz de investigaciones clínicas y modelos experimentales y, actualmente se asocia la obesidad al incremento de más del 20% de los casos de infertilidad (Liu & Ding, 2017). Los mecanismos por los cuales la adiposidad exacerbada repercute sobre la fisiología reproductiva asombran por su heterogeneidad.

4. Impacto de la obesidad en la fertilidad masculina

Diversos son los mecanismos por los que el sobrepeso y/o la obesidad pueden afectar la calidad espermática y/o la fertilidad; los mismos se encuentran resumidos en la Figura 2 y explicados brevemente a continuación:

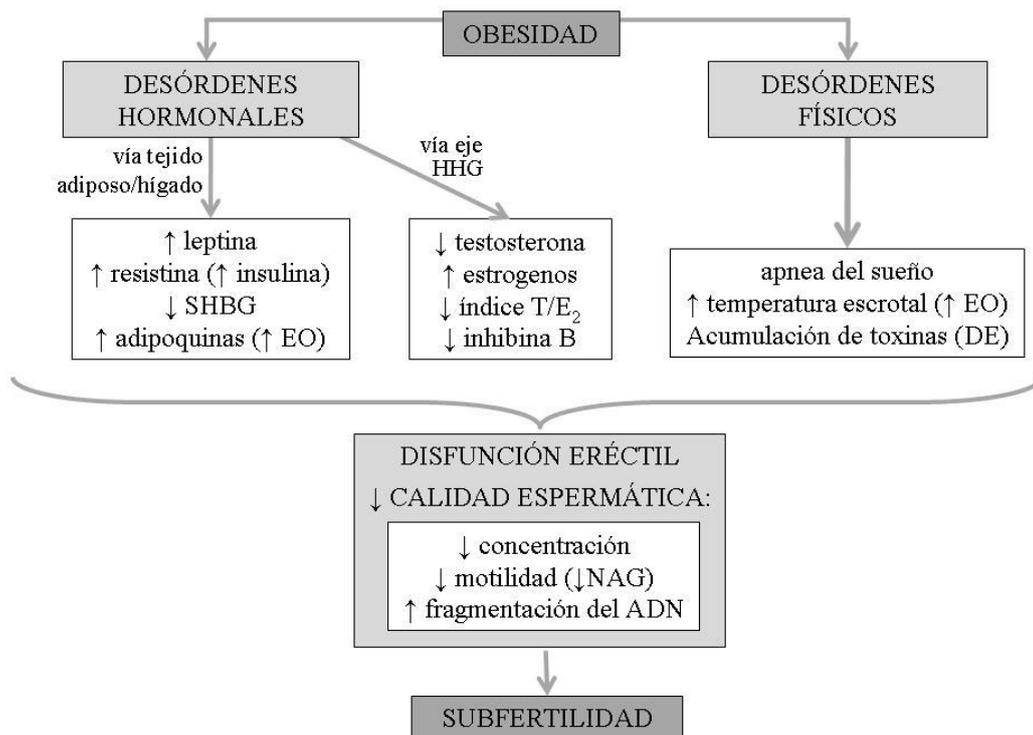


Figura 2: Mecanismos propuestos por los cuales la obesidad puede afectar la fertilidad del varón. SHBG: hormona unidora de esteroides sexuales; EO: estrés oxidativo; eje HHG: eje hipotálamo-hipófiso-gonadal; índice T/E₂: índice testosterona/estradiol; DE: disruptores endócrinos; NAG: alfa-glucosidasa neutra. Tomado de Martini et al. (2013).

Cambios Hormonales: dado que la espermatogénesis es un proceso altamente complejo que exige un estricto control hormonal, las modificaciones provocadas por el exceso de grasa sobre esta esfera fisiológica son de consideración (Palmer et al., 2012). Ya los trabajos de Jensen y col. (2004) señalaban a la obesidad y al sobrepeso como agentes modificadores del perfil hormonal y de la salud reproductiva en los varones. Su estudio, realizado en más de 1500 daneses sometidos a un examen médico para enlistarse al servicio militar, mostraron que a medida que aumentaba el IMC, disminuían los niveles de testosterona (T), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés) e inhibina B, y aumentaba el nivel de estrógenos (Jensen et al., 2004).

Si bien clásicamente en la literatura se hace referencia a los efectos de la obesidad sobre el eje hipotálamo-hipofisis-gonadal, lo cierto es que la adiposidad se asocia además a la desregulación de numerosas “neohormonas“, tales como leptina, kisspeptinas, ghrelina, prolactina, etc. (Mah & Wittert, 2010; Bullen & Judge, 2015; Craig et al., 2017; Lamothe et al., 2018).

Resulta importante aclarar que no todos los obesos tienen niveles hormonales fuera del rango normal. Más aún, es posible tener un desbalance del perfil endócrino sin manifestarse alteración alguna en la calidad seminal (Luque et al., 2017). Un estudio de Qin y col (2007) acerca de la asociación entre la adiposidad y la calidad seminal, incluso tras ajustar la variable hormonal, sugirió la participación primaria de otros factores.

Acumulación de toxinas: la industrialización global ha incrementado la exposición poblacional a toxinas medioambientales, y numerosos estudios reportan las influencias de las mismas en el terreno de la fertilidad (Mima et al., 2018; Di Nisio et al., 2018; Vander Borgh & Wyns, 2018). Muchos de estos compuestos son liposolubles y se almacenan en la grasa subcutánea, visceral y también escrotal, con lo cual en personas con sobrepeso el microambiente en donde se producen y mantienen las gametas se ve virtualmente invadido por estos tóxicos. Además, algunas de estas sustancias son reconocidos disruptores endócrinos y han sido asociados a disfunción eréctil, inflamación crónica, alteración en la fisiología de las células de Sertoli y reducción de la fertilidad (Martini et al., 2013; Du Plessis et al., 2010).

Estrés oxidativo: las especies reactivas del oxígeno se producen normalmente durante el metabolismo celular y son esenciales para el normal funcionamiento de los espermatozoides, en los cuales potencia su habilidad para unirse a la zona pelúcida del ovocito (Cárdenas-Rodríguez & Pedraza-Chaverri, 2006; Noblac et al., 2011; Solomon et al., 2019). No obstante, su aumento desmedido provoca estrés oxidativo, el cual es un importante mecanismo de citotoxicidad y genotoxicidad (Ozaydin et al., 2006). Los espermatozoides son muy susceptibles a este tipo de injurias, debido a que por la compactación de su ADN durante la espermiogénesis, la mayoría de sus defensas antioxidantes quedan inhibidas (McPherson & Lane, 2014; Aitken et al., 2019). La obesidad y sus factores asociados, tales como resistencia a la insulina y dislipemia, propician un aumento de radicales libres y una caída de la capacidad antioxidante (catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, β carotenos, vitaminas E, C y A) que explican las alteraciones del espermograma en parámetros como concentración, motilidad, morfología y reacción acrosomal. (Ozaydin et al., 2006; Teerds et al., 2011; Shukla et al., 2014).

Aumento de la temperatura: la temperatura compatible con la espermatogénesis es 3-4°C menor a la corporal; la ubicación escrotal de los testículos posibilita estos rangos. Cuando el umbral de 35° es sobrepasado, se habla de hipertermia (Kay & Barrat, 2009; Ilaqua et al., 2018). Un modelo animal al cual se le aplicó 15 minutos diarios de estrés térmico testicular mostró reducción del peso testicular, aumento de células gigantes multinucleadas y apoptosis de células de Leydig y de células germinales (Mima et al., 2018).

Son variadas las circunstancias que pueden llevar a termotoxicidad. El uso de ropa interior ajustada, sostener las notebooks sobre las piernas, algunas condiciones como el varicocele y posturas sedentarias prolongadas (típicas de taxistas o personas parapléjicas) son algunos ejemplos ilustrativos (Hammoud et al., 2008; Kay & Barrat, 2009; Du Plessis et al., 2010; Velu & Prasad, 2017; Mima et al., 2018). Por su parte, la obesidad se asocia a deposición de grasa abdominal y peritesticular que pueden, en conjunto con estilos de vida sedentarios y escasa actividad física típicos de la obesidad, incrementar la temperatura local provocando hipoxia, daño oxidativo en la línea germinal y apoptosis de las células de Leydig (Hammoud et al., 2008; Mima et al., 2018).

Producción de adipoquinas e inflamación: el tejido adiposo se considera actualmente un órgano endócrino, liberando multiplicidad de compuestos denominados adipoquinas o adipocitoquinas (Fernández-Sánchez et al., 2011; Rehman & Akash, 2016). La hipertrofia de los adipocitos en la obesidad, provoca modificaciones en la fisiología de los mismos aumentando la producción de adipoquinas de carácter proinflamatorio (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017). Numeros trabajos informan acerca de las repercusiones de este estado de "metainflamación" leve crónico, característico de la obesidad, sobre la fisiología reproductiva. Altos niveles de leptina se han vinculado a la caída de los niveles de T, posiblemente por su efecto inhibitorio sobre las células de Leydig (Bullen & Judge, 2015). Asimismo, TNF α , IL-6, IL-1, IL-8 han mostrado ser capaces de: reducir la motilidad espermática; afectar el endotelio peneano y promover la síntesis de especies reactivas de oxígeno reduciendo la capacidad eréctil; disminuir la capacidad penetrante del espermatozoide al ovocito; inducir resistencia testicular a hormona luteinizante, alterar la barrera hematotesticular y dañar la función epididimaria, entre otros (Shukla et al., 2014; Bullen & Judge, 2015; Lui & Ding, 2017).

Apnea obstructiva del sueño: este síndrome deriva de la oclusión intermitente y repetitiva de la vía aérea superior durante el sueño, debido al colapso inspiratorio de las paredes de la faringe, lo que determina el cese completo o incompleto del flujo aéreo (Álvarez-Sala et al., 1999). En este trastorno suelen observarse alteraciones endócrinas diversas, especialmente disminución de la secreción nocturna de T, secundaria a modificaciones en la amplitud de los pulsos de liberación de hormona luteinizante (Mah & Wittert, 2010). Modelos animales demuestran que la hipoxia

intermitente puede afectar la motilidad espermática y la fertilidad en general (Craig et al., 2017).

Se estima que dos tercios de los sujetos con este desorden son obesos; esto puede explicarse por el acúmulo de grasa alrededor del cuello y las vías aéreas superiores, además de una disminución del volumen pulmonar asociado a la adiposidad central, que imponen en conjunto una carga mecánica en el tracto respiratorio, predisponiéndolo al colapso (Schwartz et al., 2008; Pozza & Isidori, 2017). Tanto independientemente como en el contexto de la obesidad, la apnea del sueño emerge como un factor de riesgo de hipogonadismo, disfunción sexual y, quizás, fertilidad reducida (Shukla et al., 2014).

Factores genéticos: el paisaje genético de la infertilidad masculina es altamente complejo, en tanto el semen y el fenotipo histológico testicular son en extremo heterogéneos y hay al menos 3000 genes implicados en la espermatogénesis (Krausz & Riera-Escamilla, 2018; Ferlin et al., 2019). Debido a que muchos varones obesos no ven afectada su capacidad reproductiva, se ha propuesto una explicación en términos genéticos (Du Plessis et al., 2010). En su trabajo de 2010, Hammoud y col. (2010) investigaron sobre el polimorfismo del gen CYP19A1 y su efecto en los niveles de estradiol. El gen en cuestión expresa la enzima aromatasa (o estrógeno sintetasa), encargada de convertir los andrógenos en estrógenos (Shukla et al., 2014). La premisa de que la obesidad viene de la mano de un aumento en los niveles de estrógenos, en detrimento de T, parece ser válida para individuos que presentan numerosas repeticiones TTTA en el gen de la aromatasa (Hammoud et al., 2010).

Anormalidades del espermograma: el análisis de semen o espermograma, permanece como la evaluación más potente y útil (con una sensibilidad del 89,6%), pudiendo detectar 9 de cada 10 varones con genuinos problemas de infertilidad (Ajayi et al., 2018). Más aún, los parámetros seminales no solo tienen valor diagnóstico en el corto plazo, si no que son útiles también en la predicción del potencial fértil a largo plazo (Malm et al., 2018).

Concentración y recuento espermático: el efecto del sobrepeso/obesidad sobre los parámetros espermáticos concentración y recuento total (producto de la concentración espermática por el volumen seminal) han sido documentados en modelos animales y en humanos (Mcpherson & Lane, 2014). Aunque con algunas excepciones (MacDonals et al., 2010; Martini et al., 2010), la mayoría de los estudios y meta-análisis indican que la obesidad disminuye significativamente estos parámetros y/o, expresado de otra manera, aumenta la incidencia de oligozoospermia (Stewart et al., 2009; Sermondade et al., 2013; Andersen et al. 2015; Tsao et al., 2015; Taha et al., 2016; Bieniek et al., 2016; Luque et al., 2017; Ramaraju et al., 2018).

Motilidad y morfología espermática: la evaluación de estos parámetros en el espermograma resulta

fundamental, ya que los mismos poseen una alta correlación con la capacidad fertilizante del varón (Malm et al., 2018). En relación a la obesidad, algunos autores informan que la misma se asocia a una disminución en estos parámetros (Kort et al., 2006; Qin et al., 2007; Hammoud et al., 2008; Pauli et al., 2008; Stewart et al., 2009; Martini et al., 2010; Martini et al., 2010; Braga et al., 2012; Andersern et al., 2015; Tsao et al., 2015; Taha et al., 2016; Bieniek et al., 2016; Luque et al., 2017; Oliveira et al., 2018; Ramaraju et al., 2018). Sin embargo el consenso es menor que el que respecta al recuento espermático.

Aunque los parámetros espermáticos tradicionales (número, forma y motilidad) son importantes medidas de la fertilidad masculina, muchos casos se diagnostican como infertilidad normozoospermica; esto es, en el espermograma no se detectan alteraciones en estas variables (Bracke et al., 2018). Ante esta realidad se han desarrollado numerosos test alternativos para evaluar la función espermática, gozando, en general, de una popularidad transitoria, por lo que el espermograma tradicional continúa invicto como el método más empleado (Wang & Swerdlof, 2014; Patel et al., 2018; Silber, 2018). No obstante, la estructura y composición molecular del espermatozoide están cobrando cada vez mayor atención, al ser considerados igualmente importantes que los parámetros clásicos de la OMS (Palmer et al., 2012; McPherson & Lane, 2014). Madurez nuclear e integridad de la cromatina: la integridad del ADN ha sido reconocida como una variable objetiva y clínicamente relevante en los ensayos de fertilidad (Bandel et al., 2015). Si bien en los espermatozoides de sujetos fértiles se observa un cierto nivel de disrupción en el ADN, altos niveles de fragmentación del ADN se asocian a infertilidad (Cho & Agarwal, 2018). Factores extrínsecos e intrínsecos están implicados en la patogénesis de la fragmentación del material genético y una de las principales causas, asociadas a la obesidad, es la generación de EROs y estrés oxidativo (Liu & Ding, 2017).

Cambios epigenéticos: tradicionalmente el impacto de la obesidad sobre la salud reproductiva se ha estudiado más en mujeres, dada las consecuencias tanto para la madre como para sus hijos (Bullen & Judge, 2015). No obstante, evidencia en modelos animales indica que la obesidad paterna puede, a través de cambios epigenéticos, comprometer tanto metabólicamente como reproductivamente a la descendencia, con lo cual estaríamos frente a una explicación adicional para la incidencia creciente de estas enfermedades en el hombre (Palmer et al., 2012; Bullen & Lane, 2015). Los cambios epigenéticos son aquellos que regulan la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN, e incluyen a los procesos de metilación y acetilación, y a los ARN no codificantes (Van Dijk et al., 2015; Fullston et al., 2016; Gunes et al., 2018; Lamothe et al., 2018).

Como puede apreciarse a partir de los párrafos anteriores, la etiología de la infertilidad secundaria a la obesidad es multifactorial y, si bien cada uno de los mecanismos anteriormente descritos puede alterar la fertilidad de los varones de modo independiente, lo usual es que en un mismo individuo coexistan varios de estos factores (Craig et al., 2017). Sin embargo, es importante aclarar que no todos los individuos obesos sufren de infertilidad y, que las alteraciones ocurren con mayor frecuencia en aquellos individuos que presentan obesidad mórbida ($IMC \geq 40$) (Guiagulli et al., 1994; Roth et al., 2008).

Se desprende también de lo escrito hasta aquí, que la bibliografía disponible muestra grandes discrepancias en cuanto a los efectos de la obesidad sobre la fisiología reproductiva. Muchas son las causas que pueden explicar estas diferencias. Entre ellas, la utilización de diferentes índices antropométricos para medir el exceso de grasa corporal. El IMC es un método de evaluación desarrollado en 1832 por el matemático Adolphe Quételet, en un intento de determinar la masa corporal ideal de un individuo (Kays et al., 1972; Eknoyan, 2008; Takesian et al., 2018). Su utilización ha sido cuestionada reiteradas veces, pues no refleja necesariamente en forma fidedigna el porcentaje de grasa corporal; individuos con altos valores de IMC pueden, en realidad, presentar mucha masa muscular (Guo et al., 2017). No obstante, desde una perspectiva práctica, la facilidad de su cálculo y el costo económico nulo que supone, contribuyen a que sea, de momento, la medida más utilizada en los centros de salud (Reis & Dias, 2012). Pero como se mencionó anteriormente, el empleo de este índice tiene una arista extra, y es que la división del mismo en categorías (bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad), es aplicable al riesgo de morbi-mortalidad de base cardiovascular (Kays et al., 1972; Eknoyan, 2008; Takesian et al., 2018), pero no necesariamente a la fisiología reproductiva (Luque et al., 2017). Si consideramos el hecho de que algunos trabajos y meta-análisis informan alteraciones importantes en el espermograma a IMC elevados (rayando la obesidad mórbida) (Chavarro et al., 2010; Martini et al., 2010; Luque et al., 2017; Calderón et al., 2019) y a que algunos estudios reportan un efecto negativo del bajo peso sobre la calidad espermática (Jensen et al., 2004; Qin et al., 2007; Luque et al., 2017; Ma et al., 2018;), es posible que los valores de corte clásicamente utilizados en este índice no se correlacionen estrictamente con la calidad espermática y/o la fertilidad. Es importante tener en cuenta que, desde el punto de vista adaptativo, un "exceso" de energía podría ser beneficioso (más que perjudicial) para afrontar el gasto energético que implica la búsqueda de la pareja, el cortejo, el apareamiento y el cuidado parental en los casos en que este ocurra. Es por ello que la determinación de valores de corte en el IMC, que reflejen en forma más fidedigna la capacidad reproductiva y/o al menos la calidad espermática de los pacientes, puede resultar de mucha utilidad para los andrólogos, transformándose en una herramienta más a utilizar en la lucha contra la infertilidad masculina.

Por todo lo antes mencionado, el **objetivo general** de este estudio fue evaluar la asociación entre el IMC y la calidad espermática de los pacientes asistentes al Laboratorio de Andrología y Reproducción (LAR, Córdoba, Argentina) durante 11 años y determinar uno o más valor/es de corte en el IMC que se correlacione/n con el riesgo de presentar alteraciones clínicas en el espermograma.

La **hipótesis** sobre la que trabajamos es que las categorías de IMC “clásicas” no son reflejo del perfil reproductivo de los varones (al menos en lo que respecta a la calidad espermática) y nuestra **predicción**, basados en estudios previos de nuestro laboratorio ([Martini et al., 2010](#), [Martini et al., 2013](#), [Luque et al., 2017](#)), es que el valor de corte será cercano a 40 Kg/m² (IMC que separa a la obesidad, de la obesidad mórbida).

Los **objetivos específicos** de este estudio fueron:

1. Caracterizar la calidad espermática en relación al IMC de los pacientes asistentes al LAR entre noviembre de 2006 y diciembre de 2017.
2. Evaluar la asociación entre el IMC y la frecuencia de patologías espermáticas (oligozoospermia, astenozoospermia y/o teratozoospermia).
3. Determinar la existencia de uno o más valores de corte en el IMC a partir del/los cual/es se incrementa el riesgo de sufrir alteraciones espermáticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Para esta estudio se reclutaron a todos los pacientes que asistieron al LAR desde el 1/11/2006 al 7/12/2017 y que aceptaron participar del mismo tras la firma del consentimiento informado (n=27222). A este grupo de pacientes se le aplicaron luego los criterios de exclusión que se detallan a continuación:

- pacientes con formularios de datos incompleto
- pacientes menores a 18 años y mayores de 60 años
- pacientes con una abstinencia sexual fuera del rango de 2-10 días previos a la obtención de la muestra
- pacientes con azoospermia
- pacientes con grado 2 y 3 de varicocele
- pacientes que hayan presentado fiebre urleana (paperas) después de los 13 años
- pacientes con antecedentes de criptorquidia
- pacientes que fumaran más de 10 cigarrillos/día
- pacientes que consumieran más de 4 vasos de bebidas alcohólicas/día
- pacientes expuestos frecuentemente a agroquímicos, rayos X y calor intenso (sauna, máquinas, etc)
- pacientes con volumen seminal =0

Finalmente se incluyeron en el estudio un total de 20563 pacientes.

Índice de Masa Corporal

Para cuantificar el IMC, el mismo día que entregaron la muestra de semen para su evaluación, los pacientes fueron pesados y medidos por personal del LAR, siendo clasificados en uno de cinco grupos:

- bajo peso (BP): $IMC < 20$
- normopeso (N): IMC entre 20 y 24,9
- sobrepeso (S): IMC entre 25 y 29,9
- obesidad (O): IMC entre 30 y 39,9
- obesidad mórbida (OM): $IMC \geq 40$

Cabe aclarar que normalmente se clasifica como BP a las personas adultas con $IMC < 18,5$ ([WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, WHO, 2010](#)); sin

embargo en diversas publicaciones en esta temática se toma el valor de 20 como corte entre BP y N, debido a que los resultados de las variables espermáticas entre 18,5 y 20 se asemejan más a los de los hombres con $IMC < 18,5$ que a los con $IMC > 20$ (Jensen et al., 2004; Thomsen et al., 2014; Luque et al., 2017).

Espermograma

Las variables del espermograma cuantificadas en este estudio fueron: volumen seminal, pH, concentración espermática, motilidad, vitalidad, morfología, resistencia osmótica, madurez nuclear, concentración de neutrófilos y concentración seminal de alfa-glucosidasa neutra (NAG), fructosa y ácido cítrico (estos tres últimos, marcadores funcionales de epidídimo, vesículas seminales y próstata, respectivamente). Las muestras fueron obtenidas por masturbación y, en los casos necesarios, transportadas al laboratorio a $\sim 37^{\circ}C$. En todos los casos fueron procesadas dentro de la hora de recolectadas.

Brevemente, los parámetros espermáticos se evaluaron con las siguientes metodologías, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud ([WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, WHO, 2010](#)): el volumen seminal fue medido en un tubo cónico graduado. La concentración en una cámara de Makler ([Makler, 1980](#)) y la motilidad, por duplicado, entre porta y cubreobjetos. Los resultados de motilidad se expresan como "motilidad total" (sumatoria de traslativos e in situ) y "motilidad rápida o traslativos". La viabilidad espermática fue evaluada utilizando la tinción supravital de eosina Y ([Eliasson, 1977](#)), y la resistencia al shock hipoosmótico (HOST) según la técnica de Jeyendran y col. ([Jeyendran et al., 1984](#)). La maduración nuclear fue evaluada mediante la prueba de azul de anilina ([Dadoune et al., 1988](#)) y la morfología, de criterio estricto, con la tinción de Papanicolau ([Menkveld et al., 1955](#)). Las concentraciones seminales de NAG, fructosa y ácido cítrico fueron cuantificadas mediante métodos colorimétricos ([Karvonen et al., 1955](#); [Cooper et al., 1990](#)).

Todas las evaluaciones fueron realizadas a cargo de personal especializado en el LAR.

Cabe aclarar que el análisis de las variables "clásicas" (volumen, concentración, motilidad y morfología) es prioritario dentro del espermograma, por lo tanto se realizó a todos los pacientes. Otros parámetros, como los bioquímicos del semen por ejemplo, en ocasiones no son cuantificados. Es por esto que para algunas variables el número de pacientes evaluados por grupo es menor que para otras. En el capítulo de resultados se indica el valor mínimo y máximo de individuos analizados en cada categoría de IMC.

Aspectos éticos

El proyecto cumple con los principios éticos de la Declaración de Helsinki, sus modificaciones, la Guía para Investigaciones con Seres Humanos de ANMAT (Resolución 1480/2011) y la legislación Vigente de la Provincia de Córdoba (Ley 9694). Asimismo se garantizó/ará el cumplimiento de la Ley de Protección de los Datos Personales (Ley 25.326), no difundiendo ninguna información sensible, ni que identifique a las personas. Los pacientes, en todos los casos, al aceptar participar en el estudio, firmaron un consentimiento informado. Tanto el LAR como el Instituto de Fisiología, en el que se procesó e interpretó la información, cuentan con registro RePis (122 y 109). Lo mismo sus Investigadores Responsables (Dra. Rosa Molina 501 y Dra. Ana Carolina Martini 1055).

Análisis Estadísticos y presentación de los datos

El presente estudio posee un diseño retrospectivo, descriptivo y correlacional, dividido en 3 abordajes secuenciales, de acuerdo a los objetivos propuestos. Los diversos análisis se realizaron usando los softwares Infostat 2011 (Universidad Nacional de Córdoba, Argentina; [Di Rienzo et al., 2017](#)), SPSS versión 20.0 (IBM Corp. Released, 2011; Chicago, Illinois, USA) y R-Medic ([Mangeaud & Elías-Panigo, 2018](#)). El nivel de significancia considerado fue del 5% en todos los casos.

Primera parte; descripción general y evaluación de la calidad de los datos: se realizaron análisis descriptivos preliminares a los fines de constatar la presencia de datos anómalos (“outliers”) o cargas erróneas. Una vez seleccionado el valor, se constató su verosimilitud. Con propósitos ya descriptivos, se tabularon los parámetros poblacionales seminales y las variables edad y abstinencia, con valor medio y desvío estándar. Asimismo, lo propio se realizó para las distintas categorías de IMC.

Segunda parte; análisis de las variables: las variables fueron analizadas de dos maneras diferentes:

1. Con el valor (métrica original) de la variable: todas las variables fueron testeadas en normalidad y homocedasticidad a los fines de aplicar análisis de la varianza (ANAVA) o Kruskal Wallis según correspondiera, con el objetivo de poner a prueba si el IMC (en categorías) influye sobre los parámetros seminales. En el caso de los ANAVA, el test de comparaciones múltiples adoptado fue el LSD de Fisher y para Kruskal Wallis se realizó test de Dunn. Es conveniente mencionar que la alternativa de realizar ANCOVA, utilizando como covariables edad y abstinencia, fue descartada en tanto se constató la falta de relación lineal entre ambas variables y los parámetros seminales, con lo cual su inclusión en el modelo resultaría impropio.

2. Con los valores de normalidad/anormalidad (utilizados en la clínica andrológica) para cada parámetro espermático: para cada variable del espermograma, los valores fueron categorizados, según los valores de corte propuestos por la OMS, en 2 grupos: normal y anormal. Los valores de normalidad, para cada variable, se detallan a continuación:

- Volumen seminal $\geq 1,5$ ml
- pH $\geq 7,2$
- Concentración espermática ≥ 15 millones de espermatozoides/ml
- Motilidad total $\geq 40\%$
- Motilidad rápida $\geq 32\%$
- Vitalidad (concentración de espermatozoides muertos) $< 58\%$
- Morfología normal según criterio estricto $\geq 4\%$
- Concentración seminal de NAG > 20 mg%
- Concentración seminal de fructosa ≥ 150 mg%
- Concentración seminal de ácido cítrico ≥ 350 mg%
- Concentración de neutrófilos < 1 millón
- HOST $\geq 58\%$
- Madurez nuclear $\geq 70\%$

En base a estos valores se determinó la frecuencia (%) de anomalías para cada variable, en cada categoría de IMC. El análisis Chi² de independencia permitió determinar la relación entre la anomalía de los parámetros seminales y las categorías de IMC. Asimismo, se calcularon los Odds Ratios (OR) para todas las variables, comparando el grupo normopeso (N) respecto a las demás categorías. Todos los OR se muestran con su intervalo de confianza del 95%. Modelos lineales generalizados permitieron establecer comparaciones múltiples de las frecuencias de anomalías entre categorías de IMC.

Tercera parte; determinación del/los valor/es de corte en el IMC de relevancia clínica: el valor de IMC de cada paciente fue redondeado a un valor entero, a fin de formar grupos más precisos que los expresados en las categorías de IMC, y se establecieron las frecuencias de anomalías (%) de cada parámetro seminal para estos valores de IMC. Se aplicaron luego modelos de regresión lineal simple y regresión cuadrática, que posibilitaron definir aquellas variables que mostraban relaciones lineales o cuadráticas entre el IMC y el porcentaje de anomalía. Aquellas que no lo hacían, fueron descartadas para los análisis posteriores. Asimismo, y teniendo como base los valores de pendiente y ordenada al origen obtenidos a partir del modelo, se construyeron curvas de estimación de anomalías en función del IMC. Esto permitió subsanar valores de anomalías que se

alejaban de la tendencia por poseer un escaso número de pacientes (n muy bajos en IMC mayores a 35 o menores a 19). Posteriormente se identificó al $IMC=27 \text{ Kg/m}^2$ como aquel con el menor promedio de anormalidades predichas, con lo cual se lo utilizó para estandarizar las curvas de anormalidades de cada variable. La finalidad de esta estandarización fue la de otorgarle a cada variable el mismo peso en los siguientes análisis.

Con los valores de anormalidad predicha estandarizada para cada unidad de IMC, se realizaron análisis multivariados por conglomerados K-means y se dividieron los valores de IMC en 4 grupos. Luego se realizaron análisis multivariados de la varianza (MANOVA), a los fines de constatar que los 4 grupos obtenidos eran significativamente diferentes.

Finalmente, se calcularon las frecuencias de anormalidades esperadas para esos 4 nuevos grupos, a fin de que puedan utilizarse como una herramienta clínica.

RESULTADOS

1. Descripción general de la población incluida en este estudio y caracterización de la calidad espermática en relación al IMC

La Tabla 1 resume las características generales y espermáticas de la población evaluada en este estudio.

Tabla 1: características generales y seminales de los pacientes incluidos en este estudio:

Variable	Media	Desvío estándar
Edad (años)	37,75	6,16
Abstinencia (días)	4,07	1,58
IMC (Kg/m ²)	27,33	4,09
Volumen seminal (ml)	3,01	1,52
pH	7,68	0,22
Concentración espermática (x10 ⁶ /ml)	62,74	57,43
Cantidad total de espermatozoides	171,90	164,84
Motilidad (% de espermatozoides móviles)	45,56	18,94
Motilidad rápida (% de espermatozoides rápidos)	30,97	16,48
Viabilidad (% de espermatozoides muertos)	17,24	10,39
Morfología según criterio estricto (% de espermatozoides normales)	5,81	3,82
HOST (% de espermatozoides reactivos)	79,24	8,77
Madurez nuclear (% de espermatozoides con núcleo maduro)	72,56	12,73
Concentración de alfa-glucosidasa neutra (mg%)	91,52	160,94
Concentración de fructosa (mg%)	307,39	110,82
Concentración de ácido cítrico (mg%)	432,02	138,99
Concentración de neutrófilos (x 10 ⁶ /eyaculado)	0,51	1,76

Los pacientes incluidos en este estudio (n=20563) asistieron al Laboratorio de Andrología y Reproducción de Córdoba, Argentina, desde noviembre de 2006 a diciembre de 2017. Se excluyeron aquellos con datos incompletos, azoospermia, varicocele (grado 2 o 3), criptorquidia, parotiditis, menores de 18 años o mayores de 60 años, con abstinencia fuera del rango (2-10 días), fumadores (más de 10 cigarrillos por día) y/o bebedores (más de 4 vasos de bebida alcohólica por día) y aquellos expuestos frecuentemente a calor o toxinas. HOST: prueba de resistencia osmótica.

Las frecuencias relativas de pacientes en cada una de las categorías de IMC se exponen en la Figura 3. Las frecuencias absolutas fueron: 203 pacientes con BP, 5894 con N, 10196 con S, 4026 O y 244 OM (n=20563).

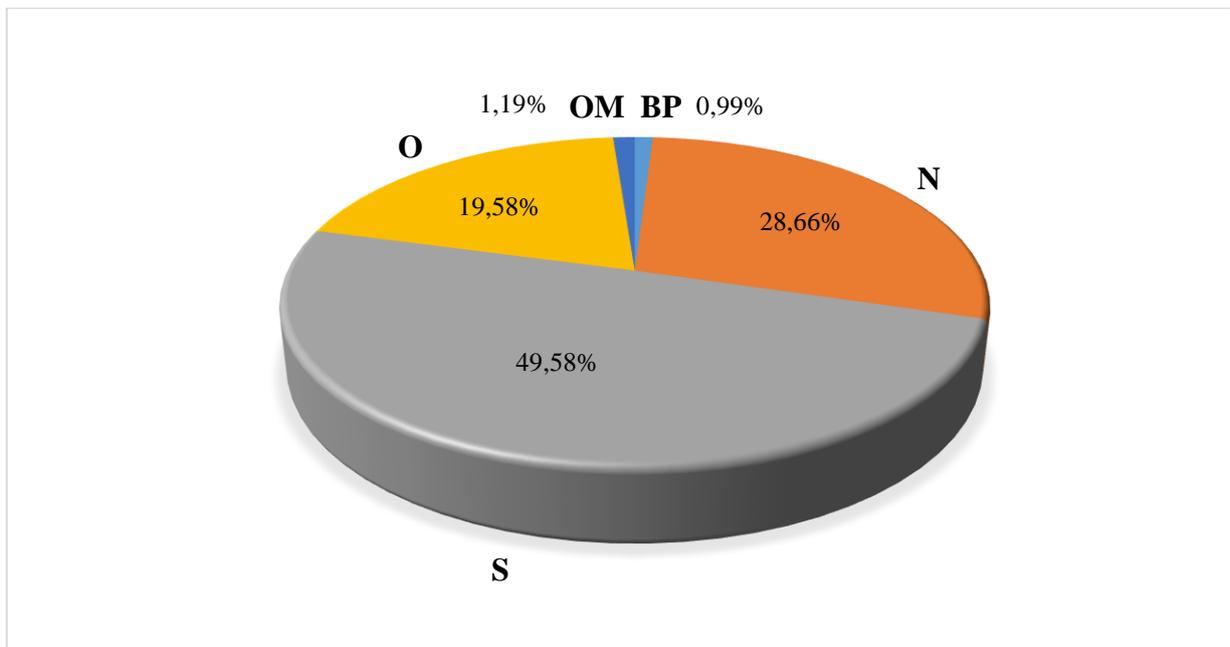


Figura 3: frecuencias relativas de pacientes en cada categoría de IMC. Los pacientes incluidos en este estudio (n=20563) asistieron al Laboratorio de Andrología y Reproducción de Córdoba, Argentina, desde noviembre de 2006 a diciembre de 2017. Se clasificaron como de bajo peso (BP) aquellos pacientes con $IMC < 20 \text{ Kg/m}^2$; con normopeso (N) los que tenían IMC entre 20 y $24,9 \text{ Kg/m}^2$; con sobrepeso (S) los de IMC entre 25 y $29,9 \text{ Kg/m}^2$; obesos (O) los de IMC entre 30 y $39,9 \text{ Kg/m}^2$ y obesos mórbidos (OM) los con $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$.

Los valores promedio (Media \pm DS) de IMC en cada grupo fueron (Kg/m^2): $19,04 \pm 0,84$ para BP; $23,42 \pm 1,24$ para N; $27,21 \pm 1,39$ para S; $32,76 \pm 2,33$ para O y $43,84 \pm 4,24$ para OM. Cabe aclarar que, del grupo de individuos obesos, 3316 pacientes (16,13%) corresponden a la subcategoría de obesidad tipo I, mientras que 712 (3,47%), son obesos de tipo II.

Cuando se evaluaron las variables seminales en cada grupo de IMC (Tabla 2), se identificaron seis parámetros seminales en los que se observaban diferencias significativas entre los grupos: concentración de espermatozoides, recuento total, motilidad, morfología y concentración de NAG y de fructosa.

Tabla 2: calidad espermática de pacientes clasificados de acuerdo a su Índice de Masa Corporal (IMC).

Parámetro seminal	Bajo peso (53/203)	Normopeso (1596/5894)	Sobrepeso (2654/10196)	Obesidad (877/4026)	Obesidad Mórbida (58/244)	P
Volumen seminal (ml)	2,93±1,50	3,14±1,56	2,98±1,50	2,88±1,48	1,76±1,76	>0,9999
pH	7,69±0,21	7,68±0,22	7,68±0,22	7,67±0,23	7,68±0,23	0,6172
Concentración de espermatozoides (x 10 ⁶ /ml)	54,47±52,21 b	61,84±54,79 a	63,48±58,58 a	63,03±58,45 a	55,15±56,57 b	0,0008
Cantidad total de espermatozoides	149,67±158,47 b	177,73±165,74 a	172,22±165,78 b	164,99±161,48 b	150,04±157,67 b	0,0002
Motilidad (% de espermatozoides móviles)	44,10±18,92 a	46,20±18,45 a	45,53±19,08 a	45,22±19,09 a	38,39±20,74 b	0,0220
Motilidad rápida (% de espermatozoides rápidos)	29,50±16,94	31,49±16,16	30,94±16,52	30,72±16,73	25,13±17,08	>0,9999
Viabilidad (% de espermatozoides muertos)	16,49±9,30	17,07±10,10	17,26±10,46	17,29±10,48	20,07±13,26	>0,9999

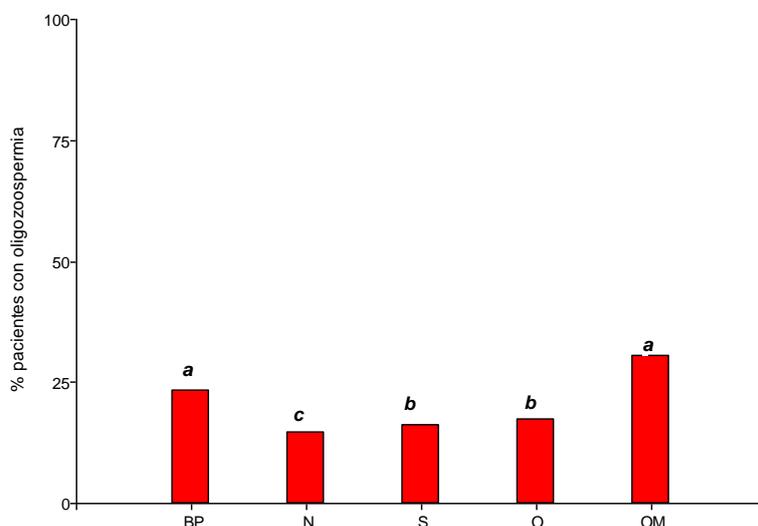
Morfología según criterio estricto (% de espermatozoides normales)	5,42±3,66 a	5,87±3,87 a	5,85±3,84 a	5,69±3,70 a	4,61±3,49 b	<0,0001
HOST (% de espermatozoides reactivos)	77,62±10,79	79,26±8,69	79,39±8,65	79,02±8,98	77,78±9,93	>0,9999
Madurez nuclear (% de espermatozoides con núcleo maduro)	72,05±12,72	72,04±12,91	72,78±12,65	72,98±12,54	69,31±14,44	>0,9999
Alfa-glucosidasa neutra (mg%)	92,26±162,30 a	92,79±158,13 b	90,21±152,24 a	90,15±170,97 a	140,91±344,08 a-b	<0,0001
Fructosa (mg%)	289,49±108,87 b	306,61±113,00 b	306,61±109,17 b	309,70±109,52 b	349,17±137,85 a	0,0327
Ácido cítrico (mg%)	397,22±124,65	431,45±140,32	434,39±135,96	438,25±146,08	420,96±143,93	0,1829
Concentración de neutrófilos (x 10 ⁶ /eyaculado)	0,54±1,19	0,51±1,80	0,50±1,78	0,52±1,69	0,45±0,90	0,9754

Los pacientes incluidos en este estudio (n=20563) asistieron al Laboratorio de Andrología y Reproducción de Córdoba, Argentina, desde noviembre de 2006 a diciembre de 2017 y fueron clasificados, de acuerdo a su IMC, en 5 grupos: bajo peso IMC<20; normopeso IMC entre 20 y 24,9; sobrepeso IMC entre 25 y 29,9; obesidad IMC entre 30 y 39,9 y obesidad mórbida IMC≥40. Las variables espermáticas fueron evaluadas de acuerdo a las recomendaciones de 2010 de la Organización Mundial de la Salud. HOST: prueba de resistencia osmótica. Entre paréntesis se indica el número menor y mayor de pacientes evaluados por categoría de IMC (ya que no todos los parámetros se evalúan en todos los pacientes). **Letras distintas indican diferencias significativas (post hoc del ANOVA o Kruskal-Wallis).**

Para muchas de las variables expuestas en dicha Tabla, se observa un perfil en forma de campana, con los menores promedios en los grupos con IMC más bajo y más alto (grupos BP y OM). Esto es estadísticamente significativo para la variable concentración espermática. El grupo OM, además, presenta estadísticamente los menores promedios en las variables motilidad y morfología y los mayores en la concentración seminales de fructosa. Por su parte, el recuento total fue menor en todas las categorías de IMC respecto al N. La concentración de NAG, a pesar de ser mayor en el grupo OM, no lo es en forma significativa. El n reducido para esta variable en dicho grupo, podría ser la causa de esta falta de significancia estadística. Sí se observan diferencias significativas en esta variable entre N y los grupos BP, S y O.

2. Asociación entre el IMC y la frecuencia de patologías espermáticas

La Figura 4 y la Tabla 4 resumen la frecuencia de pacientes con valores clínicamente anormales para cada variable espermática, en cada una de las categorías de IMC. Oligozoospermia, astenozoospermia, teratozoospermia y madurez nuclear comprometidas, fueron las patologías con mayor incidencia. La incidencia de oligozoospermia fue significativamente mayor en los grupos BP y OM, respecto a las demás categorías. El grupo N presentó el menor porcentaje de anomalías en este parámetro ($p < 0,05$) (Figura 4). La frecuencia de astenozoospermia también fue mayor en los grupos BP y OM, aunque solo alcanzó significancia en OM vs los demás grupos. En cuanto a los porcentajes de teratozoospermia por grupo, esta patología también fue significativamente mayor en los grupos BP y OM. Es decir que nuevamente se observa un perfil en forma de campana, en este caso invertida, con los mayores porcentajes de anomalía en los grupos con los IMC más bajos y más altos.



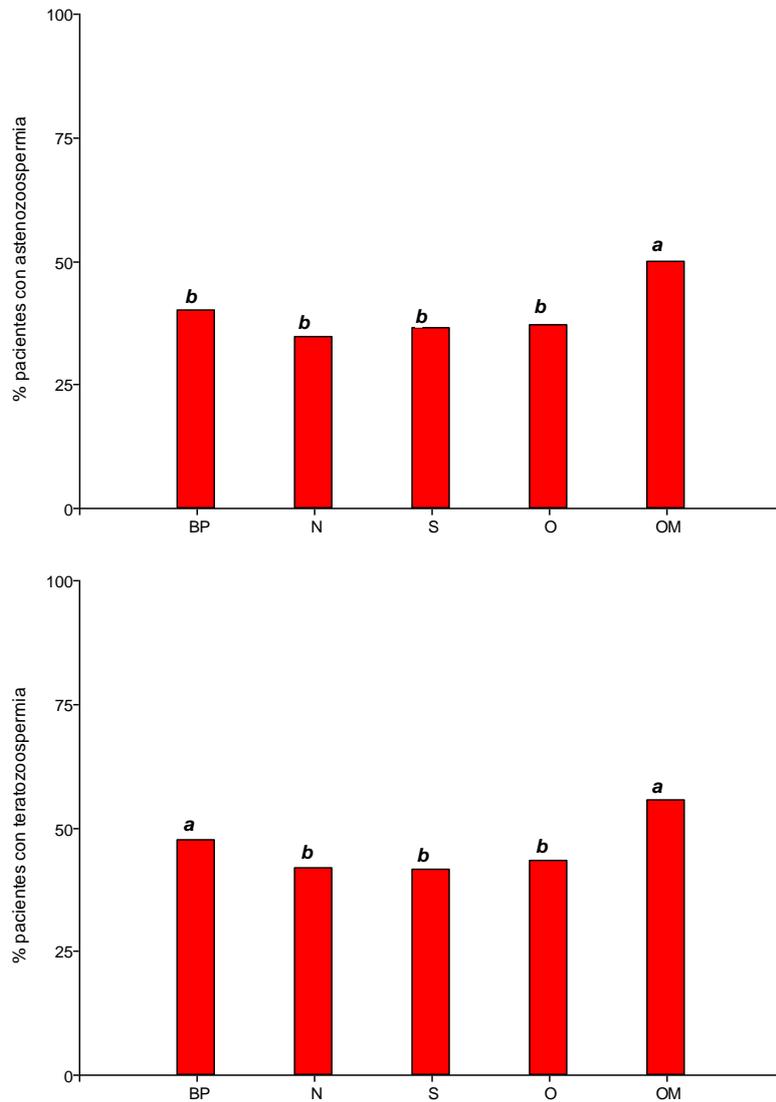


Figura 4: frecuencia con que se presentan las patologías espermáticas oligozoospermia, astenozoospermia y teratozoospermia en pacientes categorizados de acuerdo a su Índice de Masa Corporal (IMC). Los pacientes incluidos en este estudio (n=20563) asistieron al Laboratorio de Andrología y Reproducción de Córdoba, Argentina, desde noviembre de 2006 a diciembre de 2017 y fueron clasificados en 5 grupos: bajo peso (BP) IMC<20; normopeso (N) IMC entre 20 y 24,9; sobrepeso (S) IMC entre 25 y 29,9; obesidad (O) IMC entre 30 y 39,9 y obesidad mórbida (OM) IMC≥40. Los criterios para diagnosticar las patologías fueron: oligozoospermia <math><15 \times 10^6</math> espermatozoides/ml; astenozoospermia <math><40\%</math> de los espermatozoides móviles; teratozoospermia <math><4\%</math> de los espermatozoides con morfología normal. El número de pacientes por categoría fue: BP=203; N=5894; S=10196; O=4026; OM=244. **Letras distintas indican diferencias significativas (Post hoc de Modelos lineales y generalizados o Chi²).**

Cuando las frecuencias de estas tres patologías espermáticas se expresan en términos de “chances”, calculadas a través de los OR en relación al grupo N, se observa que los grupos BP, S, O y OM tienen chances significativamente aumentadas de sufrir oligozoospermia (Tabla 3). Para la astenozoospermia, estas aumentan significativamente en los grupos S, O y OM y, para la teratozoospermia, solo en el grupo OM en relación al N.

Tabla 3: valores de Odds Ratios de padecer oligozoospermia, astenozoospermia o teratozoospermia de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) en relación al grupo normopeso.

Categoría IMC	OR (IC 95%) oligozoospermia	OR (IC 95%) astenozoospermia	OR (IC 95%) teratozoospermia
Bajo peso	1.76 (1.26-2.45)*	1.25 (0.94–1.66)	1.26 (0.94-1.70)
Sobrepeso	1.12 (1.03-1.23)*	1.08 (1.01-1.15)*	0.99 (0.92-1.06)
Obesidad	1.21 (1.08-1.35)*	1.11 (1.02-1.21)*	1.06 (0.98-1.16)
Obesidad mórbida	2.54 (1.91-3.36)*	1.87 (1.45-2.42)*	1.74 (1.33-2.27)*

Los pacientes incluidos en este estudio (n=20563) asistieron al Laboratorio de Andrología y Reproducción de Córdoba, Argentina, desde noviembre de 2006 a diciembre de 2017 y fueron clasificados en 5 grupos: bajo peso (BP) IMC<20; normopeso (N) IMC entre 20 y 24,9; sobrepeso (S) IMC entre 25 y 29,9; obesidad (O) IMC entre 30 y 39,9 y obesidad mórbida (OM) IMC≥40. Las chances fueron evaluadas mediante “Odds ratios”. Los criterios para diagnosticar las patologías fueron: oligozoospermia <15x10⁶ espermatozoides/ml; astenozoospermia <40% de los espermatozoides móviles; teratozoospermia <4% de los espermatozoides con morfología normal. El número de pacientes por categoría fue: BP=203; N=5894; S=10196; O=4026; OM=244. *: p<0,05.

En la Tabla 4 pueden observarse las frecuencias de anormalidades por grupo en el resto de las variables del espermograma. Excepto por la concentración seminal de fructosa, se observa que el grupo OM presenta la mayor (o la segunda mayor) frecuencia de alteraciones.

Tabla 4: frecuencia (%) de anomalías espermáticas en pacientes clasificados de acuerdo a su Índice de Masa Corporal (IMC).

Parámetro seminal	Bajo peso (53/203)	Normopeso (1596/5894)	Sobrepeso (2654/10196)	Obesidad (877/4026)	Obesidad Mórbida (58/244)
Volumen seminal (<1.5 ml)	11,82 % a-b	11,11 % b	12,82 % a	14,78 % a	17,62 % a
pH (<7,2)	2,46%	1,49%	1,41%	1,71%	1,23%
Vitalidad (% de espermatozoides muertos) (>58%)	0 % b	0,9 % a	1,04 % a	1,29 % a	2,46 % a
HOST (% de espermatozoides reactivos) (<58%)	4,62%	2,18%	2,01%	2,66%	2,94%
Madurez nuclear (<70%)	34,09 % b-c	37,03 % b	34,77 % b-c	33,52 % c	45,14 % a
Concentración de NAG (<20Mu/eyaculado)	13,21 % a	5,85 % b	7,77 % a	9,38 % a	10,45 % a
Concentración de fructosa (<150mg/eyaculado)	10,94 % a	5,14 % a	5,43 % a	5,47 % a	0 % b
Concentración de ácido cítrico (<350 mg/eyaculado)	40,63%	31,08%	31,73%	31,51%	32,76%
Concentración de neutrófilos (≥1 millón/eyaculado)	14,29%	11,23%	11,66%	11,75%	11,52%

Los pacientes incluidos en este estudio (n=20563) asistieron al Laboratorio de Andrología y Reproducción de Córdoba, Argentina, desde noviembre de 2006 a diciembre de 2017 y fueron clasificados en 5 grupos: bajo peso (BP) IMC<20; normopeso (N) IMC entre 20 y 24,9; sobrepeso (S) IMC entre 25 y 29,9; obesidad (O) IMC entre 30 y 39,9 y obesidad mórbida (OM) IMC≥40. HOST: prueba de resistencia osmótica. NAG: alfa-glucosidasa neutra. Entre paréntesis se indica el número menor y mayor de pacientes evaluados por categoría de IMC (ya que no todos los parámetros se evalúan en todos los pacientes). **Letras distintas indican diferencias significativas.**

Determinación de la/s línea/s de corte en el IMC que predicen un incremento del riesgo de padecer patologías espermáticas

Las variables volumen seminal, motilidad total, motilidad rápida o traslativa, madurez nuclear, morfología y concentración espermática presentaron una relación lineal o cuadrática significativa con el IMC. La Figura 5 muestra las curvas estimadas de anomalías en función del IMC para dichas variables y la Figura 6, las curvas estandarizadas en relación al IMC 27 Kg/m² (valor de IMC en el que el porcentaje de anomalías fue menor).

En la última Figura se grafican además cuatro líneas de corte en el IMC, que mediante análisis multivariados por conglomerados separan significativamente el rango total de IMC en 4 grupos, de acuerdo al riesgo de presentar alteraciones en el espermograma. El grupo en el que la calidad espermática sería la "ideal" es el que va entre los IMC 20 y 32 Kg/m²; en el grupo de IMC<20 Kg/m² o >32 y 37 Kg/m² la frecuencia de alteraciones espermáticas aumenta

significativamente; vuelve a aumentar en el grupo de IMC >37 y 42 Kg/m² y lo hace aún más, en el grupo de IMC>42 Kg/m² (test de Hotelling: p<0,05).

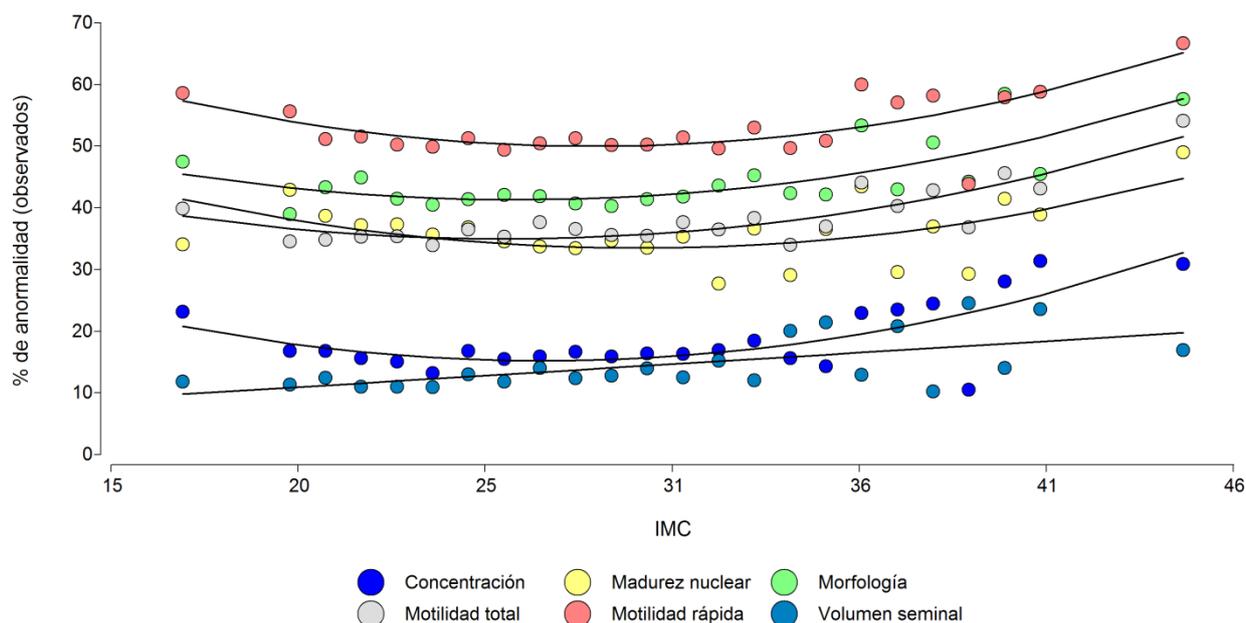


Figura 5: frecuencia de anomalías observadas de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) de aquellos parámetros que presentan una relación lineal o cuadrática entre el IMC y la frecuencia con que se presentaron anomalías en dicha variable..

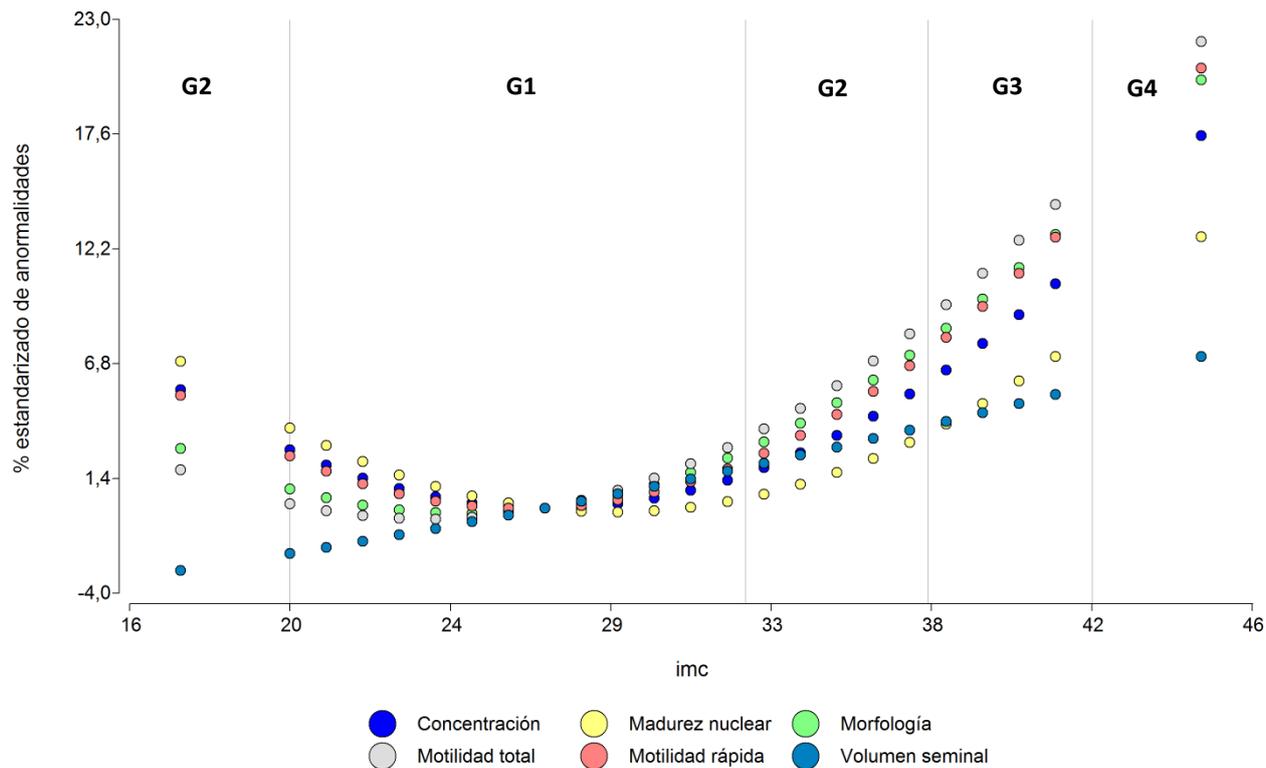


Figura 6: frecuencia de anomalías estandarizadas de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) de aquellos parámetros que presentan una relación lineal o cuadrática entre el IMC y la frecuencia con que se presentaron anomalías en dicha variable. El rango total de IMC ha sido recategorizado además en cuatro grupos (G1 a G4) a partir de líneas de corte surgidas a través de análisis multivariados por conglomerados. **p<0,05 entre todos los grupos.**

En la Tabla 5 se resumen las frecuencias de anomalías esperadas para cada parámetro del espermograma en función de la nueva categorización del IMC propuesta en este trabajo.

Tabla 5: frecuencias (%) esperadas de anomalías en el espermograma de acuerdo a una nueva categorización en el IMC propuesta en este estudio.

Variable	Grupo 1	Grupo 2		Grupo 3	Grupo 4
	IMC 20-32	IMC<20	IMC>32-37	IMC>37-42	IMC>42
Volumen seminal (<1.5 ml)	12,41	11,82	16,53	16,73	16,91
Oligozoospermia (concentración <15x10 ⁶ /ml)	15,71	23,15	18,24	23,57	30,88
Astenozoospermia (motilidad total <40%)	35,82	39,9	38,10	42,21	54,08
Motilidad rápida (<32%)	50,56	58,62	53,22	55,13	66,67
Teratozoospermia (morfología normal <4%)	41,56	47,46	44,84	49,92	57,6
Madurez nuclear (<70%)	35,20	34,09	35,06	36,65	48,99

Los valores esperados fueron calculados a partir de los observados en 20563 pacientes asistentes al Laboratorio de Andrología y Reproducción de Córdoba, Argentina, desde noviembre de 2006 a diciembre de 2017. Tras la aplicación de análisis multivariado por conglomerados K-means, se recategorizó el IMC en los cuatro grupos que muestra esta Tabla. Para facilitar el empleo de la misma como herramienta clínica, se subdividió al Grupo 2 en IMC<20 e IMC>32 hasta 37, aunque el análisis estadístico no lo dividió.

DISCUSIÓN

La celeridad con la que aumenta la bibliografía disponible en materia de fertilidad masculina en el contexto del sobrepeso o la obesidad, indica que la comunidad médica y científica ha reconocido el impacto de la fisiología reproductiva del varón en el potencial fértil de la pareja. No obstante, haciendo honor a la heterogeneidad de criterios y métodos aplicados en el desarrollo de estos trabajos, las discrepancias entre los resultados dificultan lograr un consenso. En el anexo de este manuscrito se adjunta una lista elaborada por nosotros, en la que se hacen evidentes estas diferencias entre las publicaciones.

La población de varones incluidos en este Trabajo de Tesina, todos ellos miembros de parejas que consultan por infertilidad (por lo tanto, pacientes), presenta una distribución de acuerdo a su IMC que está en consonancia con los porcentajes que se observan en la población general de la Argentina y de Córdoba. El 49,58% de nuestros pacientes presentaban sobrepeso y el 20,77% obesidad (19,58 O + 1,19 OM), valores similares a los que la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles del 2013 informaba para Argentina/Córdoba (57,9/39,3% y 20,8/21,4% respectivamente) ([Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para enfermedades no transmisibles, 2013](#)).

Dentro del rango etario seleccionado en este estudio, la edad promedio de nuestra población fue la usual para los laboratorios andrológicos, bajo la premisa de que la mayor parte de los pacientes asistentes al LAR eran miembros de parejas que tenían dificultades para concebir. Se observaron algunas diferencias en la media de la edad de los pacientes dentro de cada grupo de IMC que, aunque estadísticamente significativas, no lo son desde el punto de vista biológico ([Molina et al., 2010](#)). De todas maneras, a la hora de aplicar los tests estadísticos correspondientes, se verificó que esta variable (así como el parámetro abstinencia) no modificaba los resultados.

La concentración de espermatozoides mostró una disminución en los sujetos de BP y OM en relación a los demás grupos. Un parámetro complementario al anterior, que surge del producto de éste por el volumen seminal (el recuento total) mostró un perfil similar, con los valores menores en los grupos BP y OM. En este parámetro, sin embargo, los grupos S y O también exhibieron resultados significativamente menores que el grupo N. Esta forma de campana en la distribución de las Medias de ambas variables fue observada previamente en nuestro laboratorio ([Luque et al., 2017](#)). Muy pocos son los estudios que incluyen, en sus análisis y como grupo independiente, a pacientes de bajo peso. [Jensen et al., \(2004\)](#) reporta en su trabajo desarrollado sobre 1558 varones

daneses, que aquellos con $IMC < 20$ tienen un 28,1% y 36,4% de reducción en concentración y recuento total, respectivamente. [Qin et al., \(2007\)](#), trabajando en una población de 990 voluntarios en China, reportó que los individuos de BP ($IMC < 18,5$) mostraban reducción de ambos parámetros en comparación a sujetos de peso normal. Resultados similares fueron informados por otros autores ([Paasch et al., 2010](#); [Ma et al., 2018](#)), aunque existen trabajos que no encuentran estas diferencias ([Sekhavat & Moein, 2010](#)).

Con respecto a la disminución en la concentración y/o recuento espermático a medida que aumenta el IMC, diversos son los estudios que apoyan este hallazgo ([Jensen et al., 2004](#); [Fejes et al., 2005](#); [Magnusdottir et al., 2005](#); [Kort et al., 2006](#); [Hammoud et al., 2008](#); [Sekhavat & Moein, 2010](#); [Belloc et al., 2014](#); [Tsao et al., 2015](#); [Bienik et al., 2016](#); [Enguin-Uston et al., 2017](#); [Guo et al., 2017](#); [Lozano-Hernandez et al., 2017](#); [Oliveira et al., 2017](#); [Ramaraju et al., 2017](#); [Wang et al., 2017](#); [Abayomi et al., 2018](#)); algunos de ellos lo hacen encontrando una disminución significativa en el valor medio de esta/s variable/s y otros, encontrando un aumento en la frecuencia de oligozoospermia. Pero no todos los autores coinciden en esta asociación inversa entre concentración e IMC, lo que contribuye a la falta de unanimidad en este área ([Qin et al., 2007](#); [Duits et al., 2010](#); [MacDonald et al., 2010](#); [Martini et al., 2013](#); [Eisenberg et al., 2014](#); [Lu et al., 2014](#); [Wen-Hao et al., 2014](#); [Guo et al., 2017](#); [Elgozali et al., 2018](#); [Rufus et al., 2018](#); [Zhang et al., 2019](#)). Estas discordancias podrían a priori interpretarse como resultado de las diferencias entre los grados de obesidad considerados (los efectos sobre la concentración espermática podrían no ser comparables en la obesidad tipo I que en la obesidad mórbida por ejemplo) y/o al diferente número de pacientes reclutado en cada estudio. Sin ir más lejos, trabajando con la misma población, en nuestro trabajo del 2010 en el que se incluyeron 794 pacientes no encontramos diferencias en la concentración espermática de obesos vs normopeso ([Martini et al., 2010](#)) y sí lo hicimos en nuestro trabajo del 2017 en el que analizamos un n de 4860 pacientes ([Luque et al., 2017](#)).

En cuanto a la frecuencia (%) de oligozoospermia (concentración < 20 millones/ml) en nuestros pacientes, fue significativamente menor en N, aumentaba (también significativamente) en los grupos S y O y era aún mayor en los BP y OM. Un perfil similar se observa en el trabajo de [Hammoud et al., \(2008\)](#) en el que las frecuencias de anormalidades en normopesos, con sobrepeso y obesos fueron de 5,32%, 9,52% y 15,62%, respectivamente.

Asimismo, el OR para oligozoospermia mostró una tendencia a incrementarse a medida que aumentaba el IMC, alcanzando en el grupo OM una chance 2,54 veces mayor que en los pacientes N. De hecho, nuestros valores de OR fueron similares a los encontrados por otros autores ([Sermondade et al., 2012](#); [Ramaraju et al., 2017](#); [Luque et al., 2017](#)). Apoyando la hipótesis de que el grado de deterioro en la calidad espermática depende del grado de obesidad, [Bienik et al., \(2016\)](#) calculó los riesgos relativos de desarrollar oligozoospermia en sujetos con obesidad tipo I, II y III y

encontró que los mismos aumentaban significativamente (siendo 1,25; 1,43 y 1,75 respectivamente). Estos resultados indican que la adiposidad patológica, en términos de IMC elevado, aumentan las chances de tener un recuento de espermatozoides menor al límite clínico establecido por la OMS.

La motilidad total exhibió una reducción significativa en el grupo de OM en relación a los demás grupos, en coincidencia con otras publicaciones y trabajos previos de nuestro equipo (Martini et al., 2010; Bakos et al., 2011; Luque et al., 2017; Calderon et al., 2019). Una asociación entre el aumento en el IMC y la disminución de la motilidad también fue informada por numerosas investigaciones (Kort et al., 2006; Hammoud et al., 2008; Sekhavat & Moein, 2010; Belloc et al., 2014; Wen-Hao et al., 2014; Bienik et al., 2016; Engin-Uston et al., 2017; Oliveira et al., 2017; Ramaraju et al., 2017; Wang et al., 2017; Abayomi et al., 2018; Zhang et al., 2019) aunque, nuevamente, la bibliografía ofrece reportes contradictorios (Jensen et al., 2004; Qin et al., 2007; Chavarro et al., 2010; Duits et al., 2010; MacDonald et al., 2013; Lu et al., 2014; Tsao et al., 2015; Guo et al., 2017; Lozano-Hernández et al., 2017; Elgozali et al., 2018).

La frecuencia de astenozoospermia (motilidad total < 40%) es menor en N y tiende a aumentar, aunque no significativamente, en BP, S y O. El grupo OM alcanzó una frecuencia significativamente mayor a todos los demás grupos. En un trabajo previo (Luque et al., 2017) detectamos una tendencia similar, aunque no alcanzó a ser significativa (probablemente por el menor número de pacientes reclutados en dicho estudio; n=4860). Hammoud et al. (2008), observaron en su población bajo estudio un 4,25%, 8,93% y 13,28% de astenozoospermicos en los grupos normopeso, sobrepeso y obeso respectivamente. Asimismo en nuestro estudio, los OR de padecer astenozoospermia fueron significativamente mayores en los grupos S, O y OM, en relación a N. Otros autores también han detectado un aumento en estas chances en los pacientes que presentan obesidad (Hammoud et al., 2008; Ramaraju et al., 2017; Zhang et al., 2019).

La motilidad es una propiedad que los espermatozoides adquieren durante su tránsito por el epidídimo durante un complejo proceso denominado “maduración epididimaria”. El mismo, depende de numerosos factores locales y sistémicos; un ejemplo es la secreción epididimaria de NAG (Martini et al., 2007; Grande et al., 2018). Se ha informado que niveles seminales de esta enzima se correlacionan positivamente con el porcentaje de espermatozoides móviles y, negativamente, con el porcentaje de inmóviles (Elzanaty et al., 2002). Debido a que la secreción de NAG es andrógeno-dependiente y a que, frecuentemente, se registra hipogonadismo en los pacientes obesos (Du Plessis et al. 2010; Martini et al., 2013), el perfil esperado para esta enzima es el de disminución de su concentración seminal en forma paralela al aumento del IMC. Un perfil de este tipo había sido observado ya en dos estudios previos de nuestro laboratorio (Martini et al. 2010;

[Luque et al. 2017](#)). Sin embargo en este trabajo, incluyendo a un número muy superior de pacientes, no pudimos corroborar dicha tendencia. Observamos en cambio que la media en la concentración de esta enzima era mayor en los OM (aunque no significativamente). Pero es importante destacar, que el % de anormalidades para esta variable en el grupo OM era alto; significativamente mayor a N. Es posible entonces que los OM tengan mayor frecuencia de alteraciones en los valores seminales de este parámetro en relación a los N, pero que en los casos en que dichos valores son normales, alcancen concentraciones altas que aumenten la media aritmética de esta variable. Registrando diferencias en las medias numéricamente mucho menores, el grupo N presentó significativamente mayores concentraciones de NAG que BP, S y O. Coincidentemente, los modelos lineales y generalizados muestran que el grupo N es el que menor prevalencia de alteraciones presenta en la concentración de este marcador.

Lamentablemente, muy pocos estudios evalúan esta variable, lo cual dificulta realizar comparaciones. [Lozano-Hernandez et al. \(2017\)](#), por su parte, no encuentran diferencias entre grupos. Creemos que las discrepancias entre las publicaciones podrían deberse a que, durante el período en que se tomaron las muestras de semen en LAR, hubo un cambio de criterio (ajeno a la institución) para solicitar la medición de esta enzima. Antes, los andrólogos solo pedían su evaluación ante la sospecha de cuadros obstructivos en epidídimo; actualmente se lo solicita en forma rutinaria. Esto ha provocado un sesgo en el status reproductivo de los pacientes a los que se les evalúa NAG.

Las controversias alrededor del parámetro morfología son muchas. Se reconoce desde hace tiempo la alta variabilidad inter e intraindividual de las formas y tamaños de las gametas masculinas; hay diferencias en las metodologías aplicadas y existe una considerable subjetividad en su análisis; incluso el valor de corte de 4% ha sido cuestionado ([Hammoud et al., 2008](#); [Oliveira et al., 2017](#); [Malm et al., 2018](#); [Jensen et al., 2019](#)). Es por esto que comparar estudios entre sí muchas veces es complejo. En nuestro trabajo se constató en el grupo OM, una disminución significativa en el porcentaje de espermatozoides con morfología normal. Estos resultados coinciden con los detectados en nuestro estudio previo ([Luque et al., 2017](#)). Coincidentemente, trabajos como los de [Kort et al., \(2006\)](#); [Tsao et al., \(2015\)](#); [Bienik et al., 2016](#); [Engin-Uston et al., \(2017\)](#); [Oliveira et al., \(2017\)](#) y [Ramaraju et al., \(2017\)](#) reportan una asociación negativa entre IMC y morfología. Otros tantos ([Chavarro et al., 2010](#); [Duits et al., 2010](#); [Martini et al., 2010](#); [Belloc et al., 2014](#); [Lu et al., 2014](#); [Wen-Hao et al., 2014](#); [Wang et al., 2017](#); [Lozano-Hernandez et al., 2017](#)) no encuentran asociación entre el parámetro y el índice antropométrico. Sin embargo, en pocos de ellos se han incluido pacientes con obesidad mórbida. Por otro lado, algunos estudios sugieren también que el bajo peso se asocia negativamente a la morfología espermática ([Jensen et al., 2004](#); [Qin et al.,](#)

2007). Por el contrario [Mac Donald et al. \(2013\)](#), en su trabajo que incluía 551 pacientes asistentes a una clínica de fertilidad en Nueva Zelanda, encuentra una asociación positiva entre IMC y morfología espermática, con coeficiente de correlación y de regresión de 0,12 y 0,47 respectivamente.

No se observaron diferencias en la frecuencia de teratozoospermia (porcentaje de espermatozoides con morfología normal <4%) entre los grupos N, S u O, pero sí, un aumento significativo tanto en los grupos BP como OM (sin que existan diferencias estadísticas entre ambos). En nuestro estudio del 2017, detectamos un perfil similar ([Luque et al., 2017](#)).

Coincidentemente, las chances (OR) de padecer teratozoospermia en relación al grupo N fueron mayores en los grupos BP y OM, pero solo alcanzaron significancia estadística en OM. [Shayeb et al. \(2011\)](#), reporta un OR=1,5 significativo en el grupo de obesos, valor muy similar al reportado por [Hammoud et al. \(2008\)](#) (OR=1,6) y al detectado en este estudio para nuestros obesos mórbidos.

La fructosa es un derivado de las vesículas seminales y su presencia en plasma seminal se utiliza como un marcador funcional de estas glándulas; esta sustancia se vincula al metabolismo energético de la gameta masculina ([Elzanaty et al., 2012](#)). En este trabajo se encontraron niveles aumentados del monosacárido en OM, resultado que ya habíamos obtenido en nuestros estudios previos ([Martini et al., 2010](#); [Luque et al., 2017](#)). Son sumamente escasos los trabajos que incluyen esta variable en su lista de mediciones. [Lozano-Hernandez et al. \(2017\)](#), encuentra altos niveles en obesos de tipo II y III. Probablemente este hallazgo esté más vinculado a aspectos metabólicos de los obesos/obesos mórbidos, más que a una “hiperfunción” de las vesículas seminales ([Martini et al., 2010](#); [Luque et al., 2017](#)).

Un parámetro que no mostró diferencias en las medias entre grupos pero sí en la frecuencia en que se presentan anormalidades, fue el volumen seminal. Detectamos un aumento significativo en dicha frecuencia en los grupos S, O y OM vs N. Pero dado que esta variable, por sí sola, no es predictiva de fertilidad, la importancia biológica de este hallazgo no es fundamental. El recuento espermático, variable que depende de la concentración y del volumen seminal, reviste mayor importancia clínica. En párrafos anteriores se discutieron los resultados de este parámetro.

La última variable a la que debemos hacer referencia es la de madurez nuclear. La misma no presentó diferencias entre grupos cuando lo que se considera son las medias, pero sí se observó un aumento en la frecuencia de anormalidades (madurez nuclear <70%) en el grupo OM vs todos los demás. La relación entre los demás grupos no está clara, ya que llamativamente el grupo N presentó

significativamente mayor frecuencia de anomalías en este parámetro que el O.

El último y más importante objetivo de este proyecto fue establecer valores de corte en el IMC, a partir de los cuales la calidad espermática se vea significativamente alterada. A nuestro entender, éste es el primer trabajo en plantearse dicho propósito. Tanto en resultados propios, como en los que arriban otros autores, encontramos un andamiaje teórico que soporta los hallazgos discutidos a continuación.

Los análisis multivariados por conglomerados identificaron en todo el rango de IMC cuatro líneas de corte y cuatro grupos, asociados éstos a “diferentes” calidades espermáticas: G1) IMC entre 20 y 32 Kg/m²; G2) IMC <20 Kg/m² o >32 hasta 37 Kg/m²; G3) IMC >37 hasta 42 Kg/m² y G4) IMC >42 Kg/m². El primer grupo (IMC entre 20 y 32 Kg/m²) emerge como el “ideal” para la calidad espermática. Es importante destacar que dentro de este grupo se incluyen todos los varones con sobrepeso y algunos con obesidad leve. De hecho, el IMC en el que se observaban menores porcentajes de anomalías en las variables espermáticas fue el 27 Kg/m², es decir, un valor de IMC que corresponde al sobrepeso. Por más sorprendente que esto pueda parecer, es importante recordar (como se mencionó anteriormente) que la definición/clasificación de IMC no se basó en la fisiología reproductiva. También cabe mencionar, que desde el punto de vista ecológico, el tener un balance energético positivo podría resultar beneficioso a la hora de afrontar el gasto energético asociado a la reproducción (Wade et al., 1996; Schneider, 2004). El análisis crítico de la bibliografía apoya nuestro postulado (Hammoud et al., 2008; Martini et al., 2013). Qin y col. (2007) fueron quizás, los primeros en hablar acerca de un efecto “protector” del sobrepeso sobre la calidad espermática, refiriéndose específicamente al recuento de espermatozoides.

Los pacientes con IMC superior a 37 Kg/m² (es decir, los últimos dos de los cuatro grupos definidos por las líneas de corte), tienen los mayores valores de anomalías en las seis variables consideradas. Representan, por tanto, los niveles de adiposidad que más perniciosos resultan para la calidad seminal. Chavarro et al. (2010), propone que “solo niveles extremos de obesidad podrían influenciar negativamente el potencial fértil de los varones”. Esta es una de las primeras sentencias que enfatizan la relevancia del grado de obesidad a la hora de considerar el nivel de impacto en la fertilidad.

A partir de estos valores de corte y de la determinación de estos 4 grupos, se calcularon las frecuencias esperadas de anomalías seminales en función de esta recategorización del IMC. Dichos valores esperados podrían utilizarse como una herramienta predictiva de valor andrológico.

Finalmente, es importante destacar, que las variables reproductivas en que nos basamos para establecer estas líneas de corte y los valores de anomalía esperados, son solo las de calidad espermática. Al no haber medido en este estudio la fertilidad propiamente dicha de estos pacientes,

ni el perfil hormonal de los mismos, la validez clínica-andrológica de nuestros resultados tiene algunas limitaciones.

Fortalezas y debilidades de nuestro estudio:

- *Tamaño muestral:* la Tabla 6 que figura en el anexo, resume las discordancias de los hallazgos reportados por 40 trabajos publicados en la ventana temporal 2004-2019. El n con el que trabajan varía entre 30 (Calderón et al., 2019) y 10665 (Belloc et al., 2014). Si bien uno de los estudios cuenta con un tamaño muestral de 26814, el mismo corresponde a un meta-análisis de 25 publicaciones (Guo et al., 2017). Con lo cual, el tamaño muestral del presente estudio (20563) es ciertamente importante.
- *Utilización del IMC como única variable antropométrica:* se ha sugerido que el IMC no refleja de modo fidedigno las diferencias interindividuales en la composición corporal, al no distinguir masa magra de tejido graso (Chung, 2015). Si bien el relevamiento de otras medidas, como diámetros de cintura y cadera, o razón cintura-cadera, hubiese resultado interesante, se debe tener en consideración que la medida y cálculo de todos estos índices suponen una considerable inversión de tiempo. Cuando la afluencia diaria de pacientes es alta y el estudio debe desarrollarse durante muchos años, evaluar todos estos índices se hace casi imposible. Por otro lado, la bibliografía plasma una aceptación casi universal hacia el IMC como medida de adiposidad, siendo la métrica más utilizada en los trabajos publicados. En su estudio sobre 7630 varones taiwaneses, Tsao et al. (2015) informa que, de seis índices antropométricos utilizados, el IMC tiene la mayor potencia en la predicción de anormalidades del espermograma.
- *Distribución de los IMC:* a diferencia de la gran mayoría de los trabajos publicados en la temática, nuestra población estadística incluye tanto a pacientes con bajo peso como a obesos mórbidos. No obstante, dado que estos subgrupos no alcanzan porcentajes importantes dentro de la población reclutada (0,9% y 1,19% para BP y OM respectivamente), aún contando con n tan altos como en el presente estudio, a veces no son suficientes para que las diferencias alcancen significancia estadística y solo podemos hablar de tendencias.
- *Status reproductivo de los pacientes:* nuestra población está compuesta únicamente por individuos asistentes al LAR, con lo cual la gran mayoría son miembros de parejas que consultan por infertilidad. Si bien en esta población existen muchos varones con espermogramas normales, los resultados no pueden extrapolarse directamente a la población general.
- *Realización de los espermogramas en un solo centro andrológico:* todos los análisis se efectuaron en el mismo laboratorio; el LAR. Esto tiene la ventaja de eliminar una potencial fuente de variación secundaria a diferencias inter-laboratorio, pero a la vez, en general reúne

solo a pacientes de la ciudad de Córdoba o sus alrededores. Es decir, estos resultados tienen validez “local” y deberían ser corroborados o refutados en otros lugares del país y del mundo. Sin embargo, dado que es un trabajo pionero en el tema, nuestros resultados podrán establecer marcos de referencia para los nuevos estudios.

- *Cantidad y tipo de variables del espermograma evaluadas en cada paciente:* no todas las variables se evaluaron en todos los pacientes (aunque sí las más importantes del espermograma). Esto se debe a diversos motivos, que incluyen desde criterio andrológico hasta cobertura médica. Un ejemplo ya mencionado es el dosaje de NAG. El potencial cambio de criterios es un factor latente en períodos prolongados de recolección de muestras (Belloc et al., 2014).
- *Utilización del espermograma como única valoración andrológica:* como se mencionó en párrafos anteriores, dadas las características de este estudio (sobre todo, el largo plazo en que fue realizado y la falta de subsidio para su desarrollo), carecemos de información fundamental tal como perfil hormonal de los pacientes y/o su fertilidad propiamente dicha. Pero lo cierto es que la calidad espermática presenta una fuerte asociación con la fertilidad de los varones (Malm et al., 2018). Es por todo esto que reivindicamos el valor teórico, pero sobre todo práctico, de los resultados obtenidos en esta investigación.

Conclusiones:

Existe una asociación entre el IMC y la calidad espermática, encontrándose alteraciones importantes en aquellos pacientes que presentan obesidad mórbida, pero también en los de bajo peso. A partir de estos hallazgos pudieron definirse cuatro líneas de corte en el IMC que establecieron que, con valores menores a 20 o mayores a 32 las alteraciones seminales son significativamente más frecuentes y que su incidencia aumenta a medida que se incrementa el valor de este índice antropométrico.

Comentarios finales:

Décadas de estudios han permitido abandonar aquella concepción herética que se tenía para con los postulados de un componente masculino en la fertilidad de la pareja. La obesidad, por su parte, aumenta su incidencia año a año y son abundantes los trabajos que la vinculan negativamente a la dimensión reproductiva de la especie humana. Este trabajo aporta información acerca de la situación en la provincia de Córdoba, la segunda más grande de Argentina, en cuanto al estado reproductivo de los varones asistentes a un centro diagnóstico de referencia. Los resultados de recategorización del IMC y las frecuencias esperadas de anormalidades en la calidad espermática, constituyen una potencial herramienta de uso clínico para los andrólogos y reproductólogos, en el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad.

BIBLIOGRAFÍA

Abayomi, B. A., Afolabi, B. M., Victor, D. A., & Oyetunji, I. (2018). Semen Parameters Associated With Male Infertility in a Sub-Saharan Black Population: The Effect of Age and Body Mass Index. *Journal of Gynecology and Infertility*, 1, 1-8.

Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A., & Chyatte, M. R. (2015). A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13, 37-46.

Aitken, R. J., De Iuliis, G. N., & Drevet, J. R. (2019). Role of Oxidative Stress in the Etiology of Male Infertility and the Potential Therapeutic Value of Antioxidants. In *Oxidants, Antioxidants and Impact of the Oxidative Status in Male Reproduction* (pp. 91-100). Academic Press.

Ajayi, A. B., Afolabi, B. M., Ajayi, V. D., & Oyetunji, I. (2018). Low Sperm Counts: Biophysical Profiles of Oligospermic Males in Sub-Saharan Africa. *Open Journal of Urology*, 8, 228-247.

Alahmar, A. T., Ali, Z., Muhsin, Z., & Qasim, H. (2018). The impact of obesity on seminal fluid in men with infertility. *Middle East Fertility Society Journal*, 23, 346-349.

Al-Hilli, A. S., Mhao, N. S., Al, A. S. A., Hadi, N. R., Jamil, D. A., & Al-Aubaidy, H. A. (2018). Can we improve the fertility outcomes in obese males with idiopathic subfertile normozoospermia?. *Iraq Medical Journal*, 2, 1-4.

Álvarez-Sala Walther, J.L., Calle Rubio, M., Fernández Sanchez-Alarcos, J.M., Martínez Cruz, R., & Rodríguez Hermosa, J.L. (1999). Apnea obstructiva del sueño. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 23, 122-131.

Andersen, C. J., Murphy, K. E., & Fernandez, M. L. (2016). Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Advances in Nutrition*, 7, 66-75.

Bakos, H. W., Henshaw, R. C., Mitchell, M., & Lane, M. (2011). Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertility and sterility*, 95, 1700-1704.

Bandel, I., Bungum, M., Richtoff, J., Malm, J. et al., (2015). No association between body mass index and sperm DNA integrity. *Human Reproduction*, 30, 1704-1713.

Barratt, C. L., De Jonge, C. J., & Sharpe, R. M. (2018). 'Man Up': the importance and strategy for placing male reproductive health centre stage in the political and research agenda. *Human Reproduction*, 33, 541-545.

Belloc, S., Cohen-Bacrie, M., Amar, E., Izard, V., Benkhalifa, M., Dalléac, A., & de Mouzon, J. (2014). High body mass index has a deleterious effect on semen parameters except morphology: results from a large cohort study. *Fertility and sterility*, 102, 1268-1273.

Bieniek, J. M., Kashanian, J. A., Deibert, C. M., Grober, E. D. et al., (2016). Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertility and sterility*, 106, 1070-1075.

Bracke, A., Peeters, K., Punjabi, U., Hoogewijs, D., & Dewilde, S. (2018). A search for molecular mechanisms underlying male idiopathic infertility. *Reproductive biomedicine online*, 36, 327-339.

Braga, D.P., Halpern, G., Figueira, R. de C., Setti, A.S., Aconelli, A. Jr., Borges, E. Jr. (2012). Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertility and Sterility*, 97, 53-59.

Bullen, M. V., Judge, S., & Bullen, V. (2015). The impact of obesity on male fertility. *British Journal of Obesity*, 1, 99-107.

Calderón, B., Huerta, L., Casado, M. E., González-Casbas, J. M., Botella-Carretero, J. I., & Martín-Hidalgo, A. (2019). Morbid obesity-related changes in the expression of lipid receptors, transporters, and HSL in human sperm. *Journal of assisted reproduction and genetics* (in press).

Cao, X., Cui, Y., Zhang, X., Lou, J., Zhou, J., Bei, H., & Wei, R. (2018). Proteomic profile of human spermatozoa in healthy and asthenozoospermic individuals. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16, 16-24.

Cárdenas-Rodríguez, N., & Pedraza-Chaverri, J. (2006). Especies reactivas de oxígeno y sistemas antioxidantes: aspectos básicos. *Educación química*, 17, 164-173.

- Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N., & Skakkebaek, N. E. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *British Medical Journal*, 305, 609-613.
- Castro, A. V. B., Kolka, C. M., Kim, S. P., & Bergman, R. N. (2014). Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58, 600-609.
- Chavarro, J. E., Toth, T. L., Wright, D. L., Meeker, J. D., & Hauser, R. (2010). Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertility and sterility*, 93, 2222-2231.
- Cho, C. L., & Agarwal, A. (2018). Role of sperm DNA fragmentation in male factor infertility: A systematic review. *Arabian journal of urology*, 16, 21-34.
- Choy, J. T., & Eisenberg, M. L. (2018). Male infertility as a window to health. *Fertility and sterility*, 110(5), 810-814.
- Chung, S. (2015). Body mass index and body composition scaling to height in children and adolescent. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 20, 125-129.
- Cooper, T. G., Yeung, C. H., Nashan, D., Jockenhövel, F., & Nieschlag, E. (1990). Improvement in the assesment of human epididymal function by the use of inhibitors in the assay of α -glucosidase in seminal plasma. *International Journal of Andrology*, 13, 297-305.
- Cooper, T.G., Yeung, C.H., Nasham, D., Jockenhovel, F., Nieschlag, E. (1990). Improvement in the assesment of human epididymal function by the use of inhibitors in the assay of α glucosidase in seminal plasma. *International Journal of Andrology*, 13, 297-305.
- Craig, J. R., Jenkins, T. G., Carrell, D. T., & Hotaling, J. M. (2017). Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertility and Sterility*, 107, 848-859.
- Crane, J. D., & McGowan, B. M. (2019). Clinical Assessment of the Patient with Overweight or Obesity. *Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. (pp 151-177).
- Dadoue, J.P., Mayaux, M.J., Guilhard-Moscato, M.L. (1988). Correlation between defects in chromatin condensation of human spermatozoa stained by anilin blue and semen characteristics. *Andrologia*, 20, 211-217.
- Di Nisio, A., Sabovic, I., Valente, U., Tescari, S. et al., (2018). Endocrine disruption of androgenic activity by perfluoroalkyl substances: clinical and experimental evidence. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (in press).
- Di Rienzo, J.A., Casanoves, F., Balzarini, M.G., Gonzalez, L., Tablada, M., Robledo, C.W. InfoStat versión 2017. Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>
- Du Plessis, S. S., Cabler, S., McAlister, D. A., Sabanegh, E., & Agarwal, A. (2010). The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nature Reviews Urology*, 7, 153-161.
- Duits, F. H., van Wely, M., van der Veen, F., & Gianotten, J. (2010). Healthy overweight male partners of subfertile couples should not worry about their semen quality. *Fertility and sterility*, 94, 1356-1359.
- Durairajanayagam, D. (2018). Lifestyle causes of male infertility. *Arabjournal of urology*, 16, 10-20.
- Dursun, M., Besiroglu, H., Cakir, S. S., Otunctemur, A., & Ozbek, E. (2018). Increased visceral adiposity index associated with sexual dysfunction in men. *The Aging Male*, 21, 187-192.
- Eisenberg, M. L., Kim, S., Chen, Z., Sundaram, R., Schisterman, E. F., & Buck Louis, G. M. (2013). The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study. *Human reproduction*, 29, 193-200.
- Eknoyan, G. (2008). Adolphe Quetelet (1796-1874): the average man and indices of obesity. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23, 47-51.
- El Salam, M. A. A. (2018). Obesity, an enemy of male fertility: a mini review. *Oman medical journal*, 33, 3-6.
- Elgozali, S. M., Osman, M. M., & Salma, A. (2018). The Impact of Body Mass Index on Semen Parameters in Sudanese Males. *African Journal of Medical Sciences*, 3, 1-5.
- Eliasson, R. (1977). Supravital staining of human spermatozoa. *Fertility and Sterility*, 28:1257.

- Elzanaty, S., Richthoff, J., Malm, J., & Giwercman, A. (2002). The impact of epididymal and accessory sex gland function on sperm motility. *Human Reproduction*, 17, 2904-2911.
- Engin-Ustun, Y., Yilmaz, N., Akgun, N., Aktulay, A., Tuzluoğlu, A. D., & Bakırarar, B. (2018). Body mass index effects Kruger's criteria in infertile men. *International journal of fertility and sterility*, 11, 258-262.
- Fariello, R. M., Pariz, J. R., Spaine, D. M., Cedenho, A. P., Bertolla, R. P., & Fraietta, R. (2012). Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. *British Journal of Urology International*, 110, 863-867.
- Fejes, I., Koloszar, S., Szöllo" si, J., Zavaczki, Z., & Pal, A. (2005). Is semen quality affected by male body fat distribution? *Andrologia*, 37, 155-159.
- Ferlin, A., Dipresa, S., & Foresta, C. (2019). Genetic Testing in Male Infertility. In *Human Reproductive and Prenatal Genetics* (pp. 383-398). Academic Press.
- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J. et al., (2011). Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International journal of molecular sciences*, 12, 3117-3132.
- Fullston, T., Ohlsson-Teague, E. M. C., Sandeman, L. Y., & Lane, M. (2016). Sperm microRNA content is altered in a mouse model of male obesity, but the same suite of microRNAs are not altered in offspring's sperm. *PLoS One*, 11, e0166076.
- Giagulli, V.A., Kaufman, J.M., Vermeulen, A. (1994). Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 79, 997-1000.
- Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2009). Developmental and epigenetic pathways to obesity: an evolutionary-developmental perspective. *International journal of obesity*, 32, 62-71.
- Grande, G., Milardi, D., Baroni, S., Luca, G., & Pontecorvi, A. (2018). Identification of seminal markers of male accessory gland inflammation: From molecules to proteome. *American Journal of Reproductive Immunology*, 80, e12992.
- Gunes, S., Kablan, A., Agarwal, A., & Henkel, R. (2018). Epigenetics, Spermatogenesis, and Male Infertility. In *Reproductomics* (pp. 171-187). Academic Press.
- Guo, D., Wu, W., Tang, Q., Qiao, S. et al., (2017). The impact of BMI on sperm parameters and the metabolite changes of seminal plasma concomitantly. *Oncotarget*, 8, 48619-48634.
- Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). Molecular mechanisms of insulin resistance: an update. *Gaceta médica de Mexico*, 153, 214-228.
- Hammoud, A. O., Gibson, M., Peterson, C. M., Meikle, A. W., & Carrell, D. T. (2008). Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertility and sterility*, 90, 897-904.
- Hammoud, A. O., Wilde, N., Gibson, M., Parks, A., Carrell, D. T., & Meikle, A. W. (2008). Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertility and sterility*, 90, 2222-2225.
- Hammoud, A., Carrell, D. T., Meikle, A. W., Xin, Y., Hunt, S. C., Adams, T. D., & Gibson, M. (2010). An aromatase polymorphism modulates the relationship between weight and estradiol levels in obese men. *Fertility and sterility*, 94, 1734-1738.
- Hanson, B. M., & Hotaling, J. M. (2018). Limitations and opportunities in male fertility databases. *Translational Andrology and Urology*, 7, 292-302.
- Hofny, E. R., Ali, M. E., Abdel-Hafez, H. Z., Kamal, E. E. D., Mohamed, E. E., El-Azeem, H. G. A., & Mostafa, T. (2010). Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertility and sterility*, 94, 581-584. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- IBM Corp. Released (2011). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Ilaqua, A., Izzo, G., Emerenziani, G. P., Baldari, C., & Aversa, A. (2018). Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16, 115-125.
- Jensen, C. F. S., Khan, O., Nagras, Z. G., Sønksen, J. et al., (2019). Male infertility problems of patients with strict sperm morphology between 5-14% may be missed with the current WHO

guidelines. *Scandinavian journal of urology*, 3, 1-5.

Jensen, T. K., Andersson, A. M., Jørgensen, N., Andersen, A. G., Carlsen, E., & Skakkebaek, N. E. (2004). Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertility and sterility*, 82, 863-870.

Jeyendran, R.S., Van der Ven, H.H., Perez-Pelaez, M., Crabo, B.G., Zaneveld, L.J.D. (1984). Development of an assay to assess the functional integrity of the human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. *Journal of Reproduction and Fertility*, 70:219-228.

Jia, Y. F., Feng, Q., Ge, Z. Y., Guo, Y. et al., (2018). Obesity impairs male fertility through long-term effects on spermatogenesis. *BioMed Central urology*, 18, 42-50.

Karvonen MJ, Malm M. (1955). Colorimetric determination of fructose with idol. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 7, 305-307.

Kay, V. J., & Barratt, C. L. (2009). Male obesity: impact on fertility. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 9, 237-241.

Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M.J., Kimura, N., & Taylor, H.L. (1972). Indices of relative weight and obesity. *Journal of Chronic Diseases*, 25, 329-343.

Knight, C. (2011). "Most people are simply not designed to eat pasta": evolutionary explanations for obesity in the low-carbohydrate diet movement. *Public understanding of science*, 20, 706-719.

Kort, H. I., Massey, J. B., Elsner, C. W., Mitchell-Leef, D., Shapiro, D. B., Witt, M. A., & Roudebush, W. E. (2006). Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *Journal of andrology*, 27, 450-452.

Krausz, C., & Riera-Escamilla, A. (2018). Genetics of male infertility. *Nature reviews Urology*, 15, 369-384.

La Vignera, S., Condorelli, R. A., Vicari, E., & Calogero, A. E. (2012). Negative effect of increased body weight on sperm conventional and nonconventional flow cytometric sperm parameters. *Journal of andrology*, 33, 53-58.

Lamothe, S., Kerlan, V., & Christin-Maitre, S. (2018). Qualité du sperme et fertilité: rôle de l'environnement et de la santé. In *Annales d'Endocrinologie*. Elsevier Masson, 79, 1-9.

Levine, H., & Swan, S. H. (2015). Is dietary pesticide exposure related to semen quality? Positive evidence from men attending a fertility clinic. *Human Reproduction*, 30, 1287-1289.

Levine, H., Jørgensen, N., Martino-Andrade, A., Mendiola, J. et al., (2017). Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Human Reproduction Update*, 23, 646-659.

Lev-Ran, A. (2001). Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 17, 347-362.

Liu, Y., & Ding, Z. (2017). Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction*. 154, 123-131.

Lotti, F., & Maggi, M. (2018). Sexual dysfunction and male infertility. *Nature Reviews Urology*. 15, 287-307

Lozano-Hernández, R., Gualdrón, J., Camejo, M. I., Velasco, J., & Villavicencio, A. (2017). Markers of accessory glands and seminal parameters in infertile men with overweight and obesity. *Journal of Metabolic Syndrome*, 6, 1000229.

Lu, J. C., Jing, J., Dai, J. Y., Zhao, A. Z. et al., (2015). Body mass index, waist-to-hip ratio, waist circumference and waist-to-height ratio cannot predict male semen quality: a report of 1231 subfertile Chinese men. *Andrologia*, 47, 1047-1054.

Luque, E. M., Tissera, A., Gaggino, M. P., Molina, R. I. et al., (2017). Body mass index and human sperm quality: neither one extreme nor the other. *Reproduction, Fertility and Development*, 29, 731-739.

Ma, J., Wu, L., Zhou, Y., Zhang, H. et al., (2018). Association between BMI and semen quality: an observational study of 3966 sperm donors. *Human Reproduction*, 34, 155-162.

Macdonald, A. A., Stewart, A. W., & Farquhar, C. M. (2013). Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones in New Zealand men: a cross-sectional study in fertility

clinics. *Human reproduction*, 28, 3178-3187.

MacDonald, A., Herbison, G. P., Showell, M., & Farquhar, C. M. (2009). The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Human reproduction update*, 16, 293-311.

Magnusdottir, E. V., Thorsteinsson, T., Thorsteinsdottir, S., Heimisdottir, M., & Olafsdottir, K. (2005). Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Human reproduction*, 20, 208-215.

Mah, P. M., & Wittert, G. A. (2010). Obesity and testicular function. *Molecular and cellular endocrinology*, 316, 180-186.

Makler A. (1980). The improved ten microliter chamber for rapid sperm count and motility evaluation. *Fertility and Sterility*, 33, 337-338.

Malm, G., Rylander, L., Giwercman, A., & Haugen, T. B. (2018). Association between semen parameters and chance of fatherhood—a long-term follow-up study. *Andrology*, 7, 76-81.

Mangeaud, A. & Elías Panigo, D.H. (2018). R-Medic. Un programa de análisis estadísticos sencillo e intuitivo. *Revista Methodo*, 3, 18-22.

Martini, A. C., Molina, R. I., Tissera, A., Ruiz, R. D., & Cuneo, M. F. D. (2013). The impact of obesity on male reproduction: its biological significance. *Expert Reviews of Endocrinology & Metabolism*, 8, 139-148.

Martini, A. C., Tissera, A., Estofán, D., Molina, R. I., Mangeaud, A., de Cuneo, M. F., & Ruiz, R. D. (2010). Overweight and seminal quality: a study of 794 patients. *Fertility and sterility*, 94, 1739-1743.

McPherson, N. O., & Lane, M. (2015). Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity?. *Asian Journal of Andrology*, 17, 450-458.

Menkveld, R., Stander, F.S., Kotze, T.J., Kruger, T.F., Van Zyl, J.A. (1990). The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Human Reproduction*, 5, 586-592.

Mima, M., Greenwald, D., & Ohlander, S. (2018). Environmental Toxins and Male Fertility. *Current urology reports*, 19, 50-58.

Molina, R.I., Martini, A.C., Tissera, A., Olmedo, J., Senestrari, D., Fiol de Cuneo, M. & Ruiz, R.D. (2010). Semen quality and ageing: a 9168 samples study in Cordoba, Argentine. *Archivos Españoles de Urología*, 63, 214-221.

Noblanc, A., Kocer, A., Chabory, E., Vernet, P. et al., (2011). Glutathione peroxidases at work on epididymal spermatozoa: an example of the dual effect of reactive oxygen species on mammalian male fertilizing ability. *Journal of andrology*, 32, 641-650.

Oliveira, J. B. A., Petersen, C. G., Mauri, A. L., Vagnini, L. D. et al., (2018). Association between body mass index and sperm quality and sperm DNA integrity. A large population study. *Andrologia*, 50, e12889.

Ozaydin, A., Onaran, I., Yeşim, T. E., Sargın, H., Avşar, K., & Sultuybek, G. (2006). Increased glutathione conjugate transport: a possible compensatory protection mechanism against oxidative stress in obesity?. *International journal of obesity*, 30, 134-140.

Paasch, U., Grunewald, S., Kratzsch, J., & Glander, H. J. (2010). Obesity and age affect male fertility potential. *Fertility and sterility*, 94, 2898-2901.

Palmer, N. O., Bakos, H. W., Fullston, T., & Lane, M. (2012). Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis*, 2, 253-263.

Patel, A. S., Leong, J. Y., & Ramasamy, R. (2018). Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: A systematic review. *Arabian journal of urology*, 16, 96-102.

Pauli, E. M., Legro, R. S., Demers, L. M., Kunselman, A. R., Dodson, W. C., & Lee, P. A. (2008). Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. *Fertility and sterility*, 90, 346-351.

Power, M. L., & Schulkin, J. (2008). Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *British Journal of Nutrition*, 99, 931-940.

- Pozza, C., & Isidori, A. M. (2018). What's Behind the Obesity Epidemic. In *Imaging in Bariatric Surgery* (pp. 1-8). Springer, Cham.
- Qin, D. D., Yuan, W., Zhou, W. J., Cui, Y. Q., Wu, J. Q., & Gao, E. S. (2007). Do reproductive hormones explain the association between body mass index and semen quality?. *Asian journal of andrology*, 9, 827-834.
- Ramaraju, G. A., Teppala, S., Prathigudupu, K., Kalagara, M., Thota, S., Kota, M., & Cheemakurthi, R. (2018). Association between obesity and sperm quality. *Andrologia*, 50(3), e12888.
- Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2016). Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked?. *Journal of biomedical science*, 23, 87-105.
- Reis, L. O., & Dias, F. G. F. (2012). Male fertility, obesity, and bariatric surgery. *Reproductive sciences*, 19, 778-785.
- Roth, M. Y., Amory, J. K., Page, S. T. (2008). Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* .4, 415-419.
- Rufus, O., James, O., & Michael, A. (2018). Male obesity and semen quality: Any association?. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 16, 285-290.
- Rybar, R., Kopecka, V., Prinosilova, P., Markova, P., & Rubes, J. (2011). Male obesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity. *Andrologia*, 43, 286-291.
- Schneider, J. E. (2004). Energy balance and reproduction. *Physiology and Behavior*, 81, 289-317.
- Schwartz, A. R., Patil, S. P., Laffan, A. M., Polotsky, V., Schneider, H., & Smith, P. L. (2008). Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5, 185-192.
- Sekhavat, L., & Moein, M. R. (2010). The effect of male body mass index on sperm parameters. *The Aging Male*, 13, 155-158.
- Sellayah, D., Cagampang, F. R., & Cox, R. D. (2014). On the evolutionary origins of obesity: a new hypothesis. *Endocrinology*, 155, 1573-1588.
- Sermondade, N., Faure, C., Fezeu, L., Lévy, R., & Czernichow, S. (2012). Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. *Archives of internal medicine*, 172, 440-442.
- Shayeb, A. G., Harrild, K., Mathers, E., & Bhattacharya, S. (2011). An exploration of the association between male body mass index and semen quality. *Reproductive biomedicine online*, 23, 717-723.
- Shukla, K. K., Chambial, S., Dwivedi, S., Misra, S., & Sharma, P. (2014). Recent scenario of obesity and male fertility. *Andrology*, 2, 809-818.
- Silber, S. *Fundamentals of male infertility*. Springer. Switzerland. Pp 55. (2018).
- Sociedad Americana de Andrología (ASA). (1994). *Manual de Andrología*.
- Solomon Jr, M. C., Cho, C. L., & Henkel, R. R. (2019). Basic Aspects of Oxidative Stress in Male Reproductive Health. In *Oxidants, Antioxidants and Impact of the Oxidative Status in Male Reproduction* (pp. 27-36). Academic Press.
- Stewart, T. M., Liu, D. Y., Garrett, C., Jørgensen, N., Brown, E. H., & Baker, H. W. G. (2009). Associations between andrological measures, hormones and semen quality in fertile Australian men: inverse relationship between obesity and sperm output. *Human Reproduction*, 24, 1561-1568.
- Taha, E. A., Sayed, S. K., Gaber, H. D., AbdelHafez, H. K., Ghandour, N., Zahran, A., Mostafa, T. (2016). Does being overweight affect seminal variables in fertile men? *Reproductive BioMedicine Online*; 33, 703-708.
- Takesian, M., Santo, M. A., Gadducci, A. V., Santarém, G. C. D. F., Greve, J., Ssilva, P. R., & Cleva, R. D. (2018). Trunk body mass index: a new reference for the assessment of body mass distribution. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 31, e1362.
- Teerds, K. J., De Rooij, D. G., & Keijzer, J. (2011). Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Human reproduction update*, 17, 667-683.
- Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para enfermedades no transmisibles, Subsecretaría de Prevención y control de riesgos, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación

(2013).

Thomas, S., Kratzsch, D., Schaab, M., Scholz, M. et al., (2013). Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa. *Fertility and sterility*, 99, 1256-1263.

Thomsen, L., Humaidan, P., Bungum, L., & Bungum, M. (2014). The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian journal of andrology*, 16, 749-754.

Tsao, C. W., Liu, C. Y., Chou, Y. C., Cha, T. L., Chen, S. C., & Hsu, C. Y. (2015). Exploration of the association between obesity and semen quality in a 7630 male population. *PLoSOne*, 10, e0119458.

Van Dijk, S. J., Molloy, P. L., Varinli, H., Morrison, J. L. et al., (2015). Epigenetics and human obesity. *International journal of obesity*, 39, 85-97.

Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62, 2-10.

Velu, A., & Prasad, G. (2017). Epidemiologic aspects of male infertility. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 6, 3362-3365.

Wade, G.N., Schneider, J.E. & Li, H.Y.(1996). Control of fertility by metabolic cues. *American Journal of Physiology*, 270, 1-19.

Wang, C., & Swerdloff, R. S. (2014). Limitations of semen analysis as a test of male fertility and anticipated needs from newer tests. *Fertility and Sterility*, 102, 1502-1507.

Wang, E. Y., Huang, Y., Du, Q. Y., Yao, G. D., & Sun, Y. P. (2017). Body mass index effects sperm quality: a retrospective study in Northern China. *Asian journal of andrology*, 19, 234-237.

Wen-Hao, T., Xin-Jie, Z., Lu-Lin, M., Jie, Q. et al., (2015). Correlation between body mass index and semen quality in male infertility patients. *Turkish journal of medical sciences*, 45, 1300-1305.

World Health Organization. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic (No. 894). World Health Organization.

World Health Organization. (2010). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen.

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C. et al., (2017). The international glossary on infertility and fertility care. *Fertility and Sterility*. 108, 393-406.

Zhang, J., Yang, B., Cai, Z., Li, H., Han, T., & Wang, Y. (2019). The Negative Impact of Higher Body Mass Index on Sperm Quality and Erectile Function: A Cross-Sectional Study Among Chinese Males of Infertile Couples. *American Journal of Men's Health*, 13(1):1557988318822572

Zhang, Y., Xiao, F., Lu, S., Song, J. et al., (2016). Research trends and perspectives of male infertility: a bibliometric analysis of 20 years of scientific literature. *Andrology*, 4, 990-1001.

ANEXO

Tabla 6: comparación de los resultados detectados en diferentes publicaciones del período 2004-2019, acerca del efecto del sobrepeso y la obesidad (en relación al normopeso) sobre los parámetros más importantes del espermograma.

Estudio	n	Concentración	Motilidad	Morfología normal
Abayomi et al., 2018	907	Disminuye	Disminuye	No evalúa
Alahmar et al., 2018	74	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Belloc et al., 2014	10665	Disminuye	Disminuye	Sin cambios
Bienik et al., 2016	4440	Disminuye	Disminuye	Disminuye
Calderón et al., 2019	30	Disminuye	Disminuye	Sin cambios
Chavarro et al., 2010	483	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Duits et al., 2010	1401	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Eisenberg et al., 2014	468	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Elgozali et al., 2018	100	Sin cambios	Sin cambios	No evalúa
Engin-Uston et al., 2017	159	Disminuye	Disminuye	Disminuye
Fariello et al., 2012	305	Sin cambios	Disminuye	Sin cambios
Fejes et al., 2005	81	Disminuye	Disminuye	No evalúa
Guo et al., 2017	26814	Disminuye	Sin cambios	No evalúa
Guo et al., 2017	2106	Sin cambios	Sin cambios	No evalúa
Hammoud et al., 2008	526	Disminuye	Disminuye	No evalúa
Hofny et al., 2010	122	Disminuye	Disminuye	Disminuye
Jensen et al., 2004	1558	Disminuye	Sin cambios	Disminuye
Kort et al., 2006	520	Disminuye	Disminuye	Disminuye
La Vignera et al., 2011	150	Sin cambios	Disminuye	Disminuye
Lozano-Hernandez et al., 2017	1148	Disminuye	Sin cambios	Sin cambios
Lu et al., 2014	1132	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Luque et al., 2015	4860	Sin cambios	Disminuye	Sin cambios
Ma et al., 2018	3966	Disminuye	Sin cambios	No evalúa
MacDonald et al., 2009	4853	Sin cambios	Sin cambios	No evalúa
MacDonald et al., 2013	511	Sin cambios	Sin cambios	Aumenta
Magnusdottir et al., 2005	72	Disminuye	No evalúa	No evalúa
Martini et al., 2010	794	Sin cambios	Disminuye	Sin cambios
Oliveira et al., 2017	1824	Disminuye	Disminuye	Disminuye
Qin et al., 2007	990	Sin cambios	Sin cambios	Aumenta

Ramaraju et al., 2017	1285	Disminuye	Disminuye	Disminuye
Rufus et al., 2018	206	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Rybar et al., 2011	153	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Sekhavat & Moein, 2010	852	Disminuye	Disminuye	No evalúa
Shayeb et al., 2011	2035	Sin cambios	Sin cambios	Disminuye
Thomas et al., 2013	96	Sin cambios	Sin cambios	Disminuye
Thomsen et al., 2014	612	Sin cambios	Sin cambios	No evalúa
Tsao et al., 2015	7941	Disminuye	Sin cambios	Disminuye
Wang et al., 2017	2384	Disminuye	Disminuye	Sin cambios
Wen-Hao et al., 2014	617	Sin cambios	Disminuye	Sin cambios
Zhang et al., 2019	3174	Sin cambios	Disminuye	No evalúa

n= número de pacientes/voluntarios incluidos en cada estudio.