



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Especialidad en Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

*“Efecto del sobrepeso y obesidad en el perfil hormonal de
pacientes masculinos con infertilidad”*

Tesis

**Que para optar por el grado de:
Especialidad en *Biología de la Reproducción Humana***

PRESENTA

Dra. Brenda Sánchez Ramírez

DRA. MIRNA GUADALUPE ECHAVARRÍA SÁNCHEZ
DIRECTORA DE TESIS
Universidad Nacional Autónoma de México

DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
ASESOR METODOLÓGICO
Universidad Nacional Autónoma de México

MÉXICO, D. F., NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

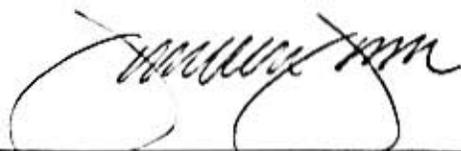
AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE TESIS

"Efecto del sobrepeso y obesidad en el perfil hormonal de pacientes masculinos con infertilidad"



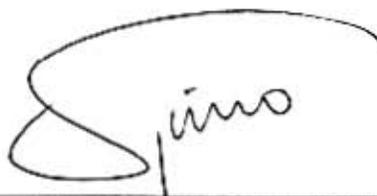
DR. RODRIGO AYALA YAÑEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA



DRA. MIRNA GUADALUPE ECHAVARRÍA SÁNCHEZ
DIRECTORA DE TESIS



DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
ASESOR METODOLÓGICO

RESUMEN

Introducción: La obesidad afecta varios aspectos de la salud incluyendo la fertilidad. Esta afección tiene múltiples causas: alteraciones hormonales, seminales, mecánicas, genéticas y estilo de vida. Los hombres obesos expresan un perfil hormonal con “hipogonadismo hipogonadotrópico hiperestrogénico”.

Objetivo: Determinar el efecto del IMC en los valores séricos de hormona luteinizante, testosterona, estradiol, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHGB) e índice de andrógenos libres (IAL) en pacientes masculinos con infertilidad.

Métodos: Estudio transversal comparativo de 680 pacientes (\bar{x} =34 años). Se determinó perfil hormonal e índice de masa corporal (IMC); se incluyeron 200 pacientes en cada grupo para peso normal, sobrepeso y obesidad I; 66 en obesidad II y 14 en obesidad III.

Resultados: Hubo diferencia significativa ($p < 0.05$) con pacientes de peso normal en testosterona y SHGB. Fueron notables las diferencias en testosterona en todos los grupos: normal 17.68, sobrepeso 13.11 ($p < 0.001$), obesidad I 13.37 ($p < 0.001$), obesidad II 13.02 ($p < 0.001$), obesidad III 12.34 ($p = 0.002$); SHGB en obesidad: normal 34.00, obesidad I 25.33 ($p < 0.001$), obesidad II 23.26 ($p < 0.001$), obesidad III 24.29 ($p = 0.03$); estradiol (normal 32.59) fue muy similar en pacientes con sobrepeso 32.45 ($p = 0.922$) pero fue diferente en obesos: obesos I 35.45 ($p = 0.52$), obesos II 38.42 ($p = 0.005$), obesos III 38.91 ($p = 0.120$), aunque solo un grupo alcanzó la significancia estadística; IAL encontró diferencias al comparar peso normal (56.58) con sobrepeso 41.54 ($p = < 0.001$). La hormona luteinizante no mostró diferencias.

Conclusiones: Existe alteración en el perfil hormonal dependiente del eje hipotálamo-hipófisis-célula de Leydig e IMC con respecto a hombres con peso normal, similar al perfil hormonal referidos por otros autores.

PALABRAS CLAVE

IMC (índice de masa corporal), infertilidad masculina, perfil hormonal.

ABSTRACT

Introduction: Obesity affects various aspects of health including fertility. This condition has many causes: hormonal changes, seminal, mechanical, genetic and lifestyle. Obese men express a hormone profile "hyperoestrogenic hypogonadotropic hypogonadism."

Objective: To determine the effect of BMI on serum luteinizing hormone, testosterone, estradiol, sex hormone binding globulin (SHBG) and free androgen index (FAI) in male patients with infertility.

Methods: A comparative cross-sectional study of 680 patients ($\bar{x} = 34$ years). Hormonal profile and body mass index (BMI) was determined, included 200 patients in each group for normal weight, overweight and obese I, 66 in obesity II and 14 in obesity III.

Results: A significant difference ($p < 0.05$) with normal weight patients testosterone and SHBG. Were remarkable differences in testosterone in all groups: normal 17.68, overweight 13.11 ($p < 0.001$), obesity I 13.37 ($p < 0.001$), obesity II 13.02 ($p < 0.001$), III obesity 12.34 ($p = 0.002$); SHBG in obesity: normal 34.00, obesity I 25.33 ($p < 0.001$), obesity II 23.26 ($p < 0.001$), obesity III 24.29 ($p = 0.03$), estradiol (normal 32.59) was very similar in overweight patients 32.45 ($p = 0.922$) but was different in obese: 35.45 obese I ($p = 0.52$), obese II 38.42 ($p = 0.005$), obese III 38.91 ($p = 0.120$), although only

one group reached statistical significance; IAL found differences when comparing normal weight (56.58) with overweight 41.54 ($p = <0.001$). Luteinizing hormone showed no difference.

Conclusions: There is change in the dependent hormonal profile of the hypothalamic-pituitary-Leydig cell and BMI compared to normal-weight men, hormonal profile similar to that reported by other authors..

KEYWORDS

BMI (body mass index), male infertility, hormonal profile.

INTRODUCCIÓN

Se conoce que la obesidad es una enfermedad crónica que compromete el bienestar físico y psicológico de los individuos que la padecen¹. La etiología de la obesidad es compleja y se debe muy probablemente a la interacción entre múltiples genes y factores ambientales incluyendo la actividad física y la dieta.²

El índice de masa corporal (IMC) fue descrito por primera vez por Adolphe Quetelet. Este cociente entre peso en kilogramos (kg) y el cuadrado de la talla en metros (m²) fue adoptado en los años setenta para el estudio de la obesidad y/o la insuficiencia ponderal. Se define sobrepeso al IMC superior a 25 y obesidad cuando éste es mayor o igual a 30.³

En México en el año 2006 se realizó la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, donde se encontró, que la prevalencia de sobrepeso en hombres fue de 42.5% y el 24.3% eran obesos.⁴ Los datos de estudios realizados en Estados Unidos reportan un porcentaje mayor al 30% de la población masculina con obesidad y se espera que este porcentaje incremente en los años siguientes.⁵

La relación entre obesidad, y alteración en la producción espermática e infertilidad ha sido documentada; siendo su origen multifactorial. La teoría de los estudios actuales postula que los cambios hormonales asociados a infertilidad juegan un rol primordial en dichas patologías; sin embargo existen otros factores concomitantes implicados como la acumulación de toxinas en el tejido graso y el estilo de vida de estos pacientes.⁶

La teoría de los estudios actuales postula que los cambios hormonales asociados a infertilidad juegan un rol primordial en dichas patologías; sin embargo existen otros factores concomitantes implicados como la acumulación de toxinas en el tejido graso y el estilo de vida de estos pacientes.⁶ Los hombres obesos usualmente expresan un perfil hormonal descrito como “hipogonadismo hipogonadotrópico hiperestrogénico”. Estos cambios hormonales pueden ser atribuidos principalmente al aumento de los estrógenos circulantes y dar como resultado un hipogonadotropismo relativo con hipogonadismo; sin embargo, la reducción en los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) en individuos obesos puede por sí sola disminuir los niveles de testosterona total, sin una reducción de la producción de la misma. Observando que esta disminución en la testosterona es proporcional al grado de obesidad.¹

La alteración de los niveles de SHGB disminuidos es mediada principalmente por el aumento en los niveles circulantes de insulina, asociado a la resistencia de la misma. Esta disminución se refleja en una reducción de los niveles de testosterona total; sin embargo los niveles de testosterona libre también se encuentran disminuidos,

probablemente por la supresión de las gonadotropinas mediada por la hiperestrogenemia.⁷

Los niveles estrogénicos elevados, resultado de la conversión periférica en hombres obesos pueden incrementar la retroalimentación negativa sobre las gonadotropinas y así inhibir el estímulo para la producción adecuada de testosterona.¹

Otra posible forma de alteración del eje hipotálamo-hipófisis-célula de Leydig en pacientes obesos es por medio de las endorfinas, las cuales se encuentran elevadas ejerciendo un efecto negativo en la producción de GnRH por el hipotálamo, disminuyendo los niveles de gonadotropinas y como consecuencia la producción androgénica en el testículo.²

Pavlovich *et al* demostraron que los hombres con problemas severos de infertilidad tienen una disminución significativa en la testosterona y niveles estrogénicos mayores que los controles fértiles; concluyendo que la disminución en la tasa de testosterona/estrógeno se ha asociado con infertilidad.⁸

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto del sobrepeso y la obesidad en los valores séricos de hormona luteinizante (LH), testosterona total (TT), Estradiol (E2), globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) e índice de andrógenos libres (IAL) en pacientes masculinos con infertilidad.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal comparativo en el que se incluyeron pacientes de la clínica de Andrología del INPer con diagnóstico de infertilidad en quienes se determinó perfil hormonal e IMC.

El perfil hormonal incluyó hormona luteinizante (LH), testosterona total (TT), estradiol (E2), globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) e índice de andrógenos libres (IAL). Para la medición sérica de las hormonas se utiliza técnica de quimioluminiscencia y se procesa en IMMULITE® 2000 Immunoassay System.

La población fue dividida de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud en peso normal, sobrepeso y obesidad grado I, II y III.

No se incluyeron aquellos pacientes que no contaran con alguna de las determinaciones de las variables a estudiar.

Definición operacional de las variables

Índice de masa corporal: según la OMS se define como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m²).

Sobrepeso: IMC igual o superior a 25

Obesidad: IMC igual o superior a 30. Se subdivide en:

Clase I	30-34.9
Clase II	35-39.9
Clase III	40 o más

Análisis estadístico

Las variables sociodemográficas de la población fueron caracterizadas con estadística descriptiva.

Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables con prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La diferencia de las medias de las concentraciones hormonales entre grupos de comparación fue analizada con prueba ANOVA y la diferencia específica para los grupos con análisis post hoc de LSD; se consideraron significativas cuando $p < 0.05$

Los datos fueron capturados y analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 680 pacientes, con promedio de edad de 34 años (22 a 55 años).

Se dividieron los pacientes según su IMC obteniendo 200 pacientes de peso normal, 200 de sobrepeso y 200 de obesidad GI. En el grupo de obesidad grado II se incluyeron 66 pacientes y 14 en el grupo de obesidad grado III.

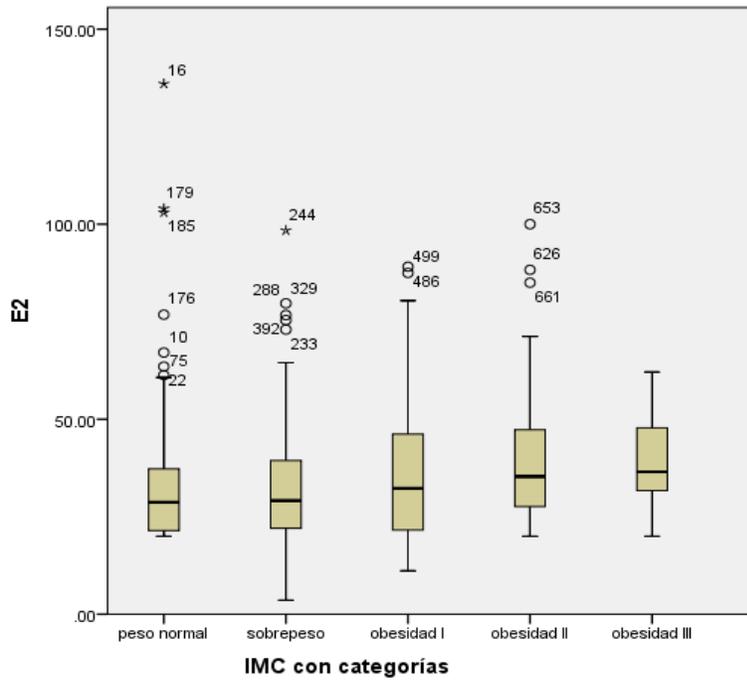
Al comparar los distintos grupos de IMC se encontró diferencia significativa en la concentración de testosterona, IAL, estrógenos y SHGB (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de los grupos con la concentración hormonal			
		Concentración (DE)	P
LH	Peso normal	3.13 (1.9)	
	Sobrepeso	2.96 (2.0)	0.342
	Obesidad I	2.68 (1.3)	0.013
	Obesidad II	2.82 (1.5)	0.233
	Obesidad III	3.37 (1.2)	0.626
Testosterona	Peso normal	17.68 (7.6)	
	Sobrepeso	13.11 (6.3)	<0.001
	Obesidad I	13.37 (4.5)	<0.001
	Obesidad II	13.02 (6.6)	<0.001
	Obesidad III	12.34 (3.4)	0.002

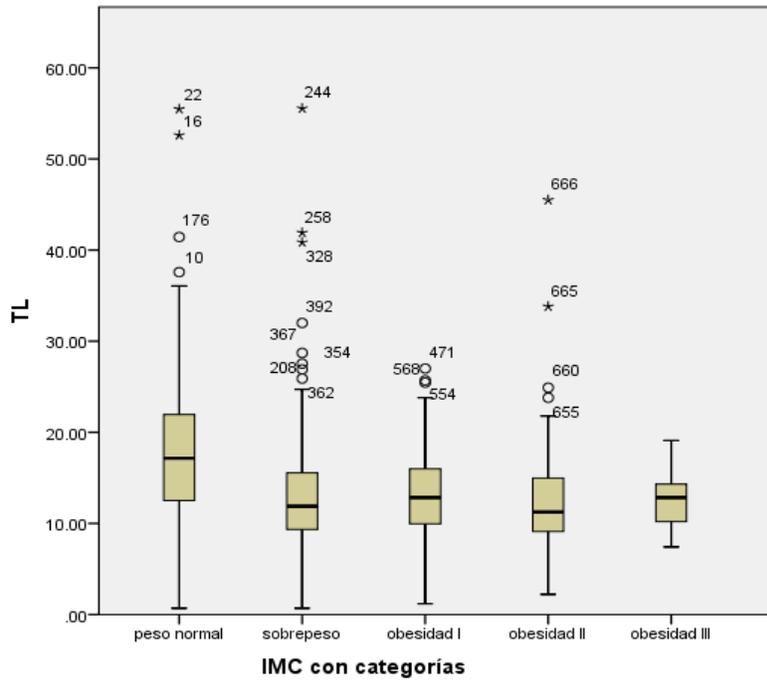
Tabla 1. Comparación de los grupos con la concentración hormonal			
		Concentración (DE)	P
Estradiol	Peso normal	32.59 (15.5)	
	Sobrepeso	32.45 (13.0)	0.922
	Obesidad I	35.45 (14.7)	0.052
	Obesidad II	38.42 (16.7)	0.005
	Obesidad III	38.91 (12.8)	0.120
SHBG	Peso normal	34.00 (20.3)	
	Sobrepeso	31.42 (15.9)	0.110
	Obesidad I	25.33 (13.0)	<0.001
	Obesidad II	23.26 (10.2)	<0.001
	Obesidad III	24.29 (11.6)	0.030
IAL	Peso normal	56.58 (21.6)	
	Sobrepeso	41.54 (10.8)	<0.001
	Obesidad I	56.82 (19.7)	0.922
	Obesidad II	57.92 (25.0)	0.030
	Obesidad III	58.83 (27.4)	0.737

Al evaluar la diferencia específica para los grupos no se encontró diferencia significativa entre los grupos para LH. El estradiol mostró una diferencia significativa únicamente para obesidad II. En el caso de la testosterona encontramos diferencia al comparar al grupo de peso normal contra sobrepeso y obesidad; al comparar SHBG se encontró diferencia entre el grupo de peso normal con obesidad I y II; en el análisis de los IAL se encontró diferencia al comparar el grupo de peso normal únicamente con sobrepeso (Gráfica 1-4).

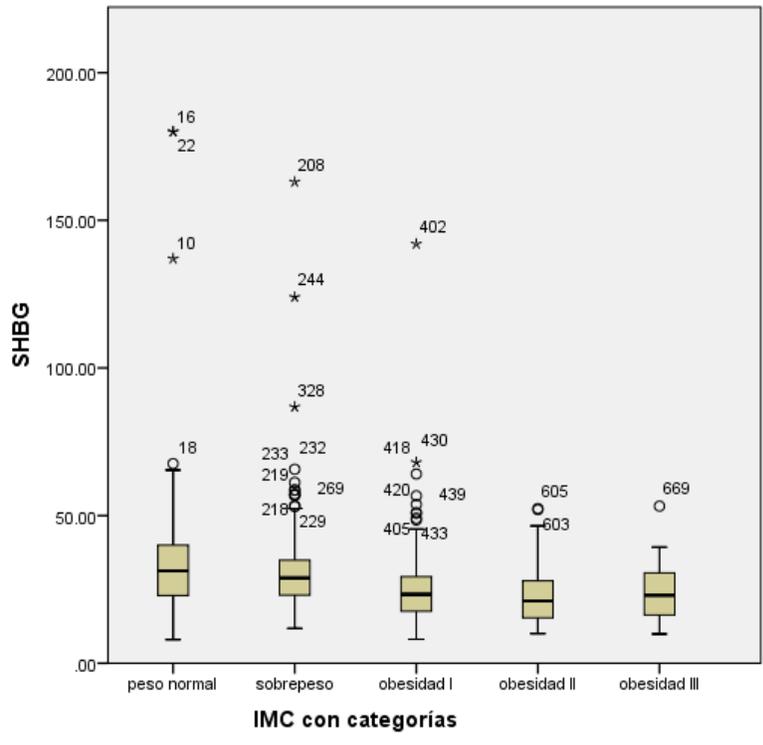
Gráfica 1. Estradiol



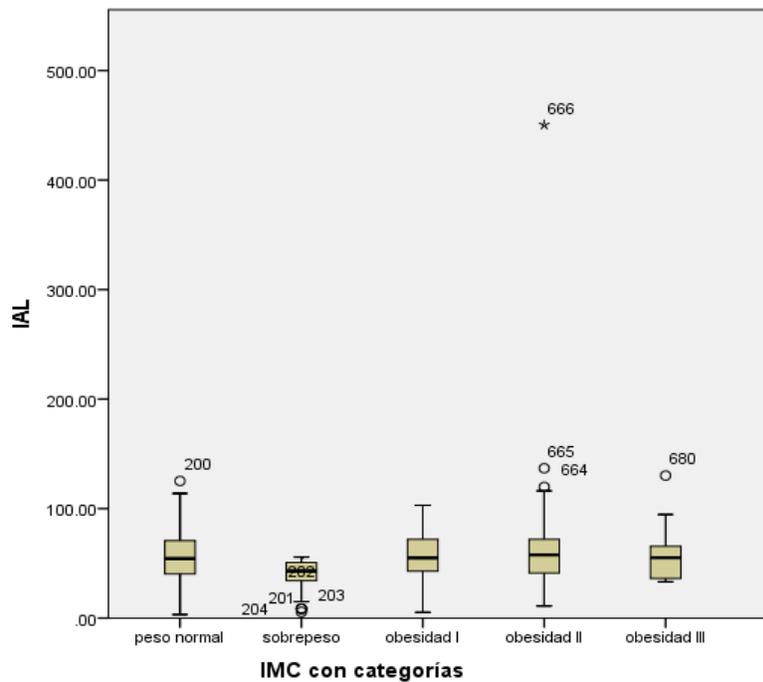
Gráfica 2. Testosterona



Gráfica 3. SHBG



Gráfica 4. IAL



DISCUSIÓN

El presente estudio compara el efecto del sobrepeso y la obesidad en el perfil hormonal dependiente del eje hipotálamo-hipófisis-célula de Leydig.

Observamos que existe una relación que afecta los niveles séricos del perfil hormonal en los pacientes con sobrepeso y obesidad al compararlos con los de peso normal.

Un estudio realizado por Nguyen *et al* en Noruega demostró asociación entre infertilidad y sobrepeso con un OR de 1.19 (IC 95% 1.02-1.62) y OR de 1.36 (IC 95% 1.12-1.62) para obesidad.⁹ La relación entre aumento de peso corporal y afeción en la fertilidad es directamente proporcional hasta los IMC de 35 o mayores en donde se produce una meseta.

Los hombres obesos tienen hipogonadismo hipoandrogénico hiperestrogénico caracterizado por disminución de la testosterona total y libre, disminución de gonadotropinas e incremento de los niveles estrogénicos circulantes. Al igual que en nuestro estudio, Aggerholm¹⁰ *et al* encontraron una disminución de la testosterona al comparar hombres con peso normal contra hombres con sobrepeso y obesidad, determinando que las medidas de testosterona fueron 15 y 25% menores respectivamente ($P < 0.001$). El hipoandrogenismo es directamente proporcional al grado de obesidad con incremento en los niveles de estrona y estradiol por incremento en la aromatización de los andrógenos.¹¹ Llama la atención que nosotros encontramos diferencia significativa únicamente entre los hombres con peso normal y obesidad grado II en los niveles de estradiol; probablemente esta diferencia no fue significativa en el grupo con obesidad grado III, por que se incluyó un número menor de pacientes

debido a que la prevalencia fue menor, sin embargo, podríamos esperar la misma tendencia si este tuviera un número mayor de pacientes.

En una revisión sistemática realizada por McDonald *et al*, encontraron que existe una correlación negativa entre el IMC en 18 de los 20 estudios analizados para testosterona y en 15 de 16 estudios para SHGB¹². De la misma manera, encontramos que existe una disminución significativa de las SHGB conforme incrementa el IMC.

Hofny *et al* realizaron un estudio de cohorte en el que recluyeron 122 pacientes obesos de una clínica andrológica y analizaron los parámetros de las hormonas sexuales; ellos demostraron que existe una correlación negativa con la testosterona sérica y correlación positiva con los niveles de LH;¹³ a diferencia de estos hallazgos, nuestro estudio no mostró diferencias significativas para la LH.

En una revisión sistemática realizada por Mac Donald *et al* en el 2010 se investigaron 12 estudios con respecto a los cambios de la testosterona libre en pacientes con IMC elevados, encontrando en 10 de dichos estudios una relación negativa de esta hormona con el IMC. A pesar de lo anterior no encontramos cambios concluyentes del IAL con respecto al IMC.¹²

CONCLUSIONES

Con base en los hallazgos del estudio, determinamos que existe una alteración en los niveles séricos del perfil hormonal dependiente del eje hipotálamo-hipófisis-célula de Leydig en los distintos grupos de índice de masa corporal con respecto a los hombres con peso normal.

En conclusión, nuestro estudio muestra una imagen similar en el perfil hormonal a la referida por los autores citados.

Es necesario, realizar estudios prospectivos, aleatorizados para poder determinar el verdadero efecto del sobrepeso y la obesidad sobre los niveles hormonales en pacientes con infertilidad masculina y excluir otras patologías concomitantes que pudieran alterar los resultados hormonales.

REFEFENCIAS

-
- ¹ Hammoud IO, Gibson M, Peterson M, Hamilton BD, Carrel DT. Obesity and male reproductive potencial. *J Androl* 2006;27: 619-626.
 - ² Hammoud A, Gibson M, Peterson M, Meikle W, Carrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertility and Sterility* 2008;90:897-904.
 - ³ Rodríguez G, Moreno L, Sarriá A. Sobre el Índice de Quetelet y Obesidad. *Revista Española de Obesidad* 2010.Vol.8 (1): 34-40.
 - ⁴ Secretaría de Salud, INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.
 - ⁵ Roth M, Amory J, Page S. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008 July; 4 (7):415- 419.
 - ⁶ Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod*. 2005;20:208–215.
 - ⁷ Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004;82:863–870.
 - ⁸ Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;165:837–481.

-
- ⁹ Nguyen R, Wilcox A, Skjaerven R, Baird D. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod* 2007;22(9):2488-2493.
- ¹⁰ Aggerholm AS, Thulstrup AM, Gunnar T, Ramlau-Hansen CH, Peter BJ. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil Steril*. 2008;90(3):619–26.
- ¹¹ Loret J. Obesity and Its Relationship to Infertility in Men and Women. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2009;36:333-346.
- ¹² MacDonald A, Herbison G, Showell M, Farquhar C. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Human Reproduction update* 2010;16(3):293-311.
- ¹³ Eman R.M. Hofny, Mohamed EA, Hisham Z. Abdel-Hafez, Emad El-Dien Kamal, Essam Eldien Mohamed, , Hanan G. Abd El-Azeem, Taymour M. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril*. 2010;94(2):581–84.