



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS  
ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD**

**CAMPO: CIENCIAS MEDICAS**

**TITULO DEL TRABAJO**

**IMPACTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN LA CALIDAD ESPERMATICA  
Y FUNCION ENDOCRINA TESTICULAR**

**MODALIDAD DE GRADUACION: TESIS**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD**

**PRESENTA**

**DRA. MIRNA GUADALUPE ECHAVARRIA SANCHEZ**

**TUTOR**

**DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN**

**PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS  
ODONTOLOGICAS Y DE LA SALUD**

**MEXICO D.F. ENERO DE 2015**



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.

## **AGRADECIMIENTOS:**

**A DIOS** Por darme la oportunidad de conocer la Andrología y todo lo que uno puede dar por estos pacientes, lo cual ha hecho feliz mi corazón.

**A MI HIJA** Lo más hermoso que la vida me ha podido dar, con todo la responsabilidad que implica y la amplia gamma de sentimientos que por ella he aprendido.

Gracias por tu apoyo incondicional.

**AL DR. RICARDO FIGUEROA DAMIAN** Por su apoyo durante este año en la realización de esta tesis y por ayudarme a cumplir mi sueño de tener la Maestría.

**A TODOS Y CADA UNO DE MIS PACIENTES Y ALUMNOS** Por enseñarme a ser un buen médico y a dar lo mejor de mí.

**AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA** Por tantos y tantos años de trabajar juntos y por la experiencia obtenida de ello.

## **Contenido**

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| AGRADECIMIENTOS: .....            | 2  |
| RESUMEN .....                     | 4  |
| ABSTRACT .....                    | 6  |
| INTRODUCCION .....                | 8  |
| MARCO TEORICO.....                | 14 |
| JUSTIFICACION: .....              | 28 |
| HIPOTESIS:.....                   | 29 |
| OBJETIVOS:.....                   | 30 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO:.....          | 30 |
| METODOLOGIA: .....                | 31 |
| CRITERIOS DE SELECCION:.....      | 32 |
| VARIABLES EN ESTUDIO: .....       | 34 |
| RESULTADOS .....                  | 39 |
| DISCUSION.....                    | 46 |
| CONCLUSIONES .....                | 51 |
| LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....    | 52 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS: ..... | 53 |

## **RESUMEN**

**Introducción:** El conocimiento de los factores de riesgo para aterosclerosis y su interrelación con la enfermedad cardíaca coronaria (ECC), identificó la importancia de los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas.

Los estudios realizados para la identificación del problema han determinado los niveles de corte en estos parámetros y las poblaciones de riesgo detectadas desde los 20 años de vida, justo cuando suelen iniciar su etapa reproductiva.

**Material y Métodos:** Con el objetivo de identificar si las dislipidemias pueden asociarse con alteraciones reproductivas, se estudiaron 131 pacientes con infertilidad masculina que no presentaran ninguna otra alteración endócrino-metabólica y fueron divididos en tres grupos, de acuerdo con su perfil de lípidos: Grupo 1: lípidos normales, Grupo 2: hipertrigliceridemia y Grupo 3: hiperlipidemia. A todos los pacientes se les midieron hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, testosterona total, estradiol y prolactina, además se les realizó seminograma según criterios de la OMS. El análisis estadístico se realizó con las pruebas de U de Man-Whitney y de Kruskal Wallis, además se calculó el riesgo relativo con intervalo de confianza al 95%.

**Resultados:** Se incluyeron 47 pacientes tanto en el grupo 1 como en el grupo 2, el grupo 3 se conformó con 37 pacientes. Las comparaciones de los parámetros seminales (volumen, concentración, morfología y movilidad) y de los valores de hormonas entre los grupos no mostraron diferencias entre los diferentes grupos estudiados.

**Conclusiones:** Si bien los trastornos de los lípidos existen durante la etapa reproductiva estos no afectaron los indicadores indirectos de evaluación de la misma; sin embargo el número de pacientes incluidos pudiera ser la limitante del resultado del mismo. Sugerimos podrían estudiarse si existen repercusiones de las dislipidemias y alteraciones a nivel de membrana espermática o del ADN espermático.

**Palabras Clave:** Dislipidemia, seminograma, perfil hormonal (LH,FSH, E<sub>2</sub>,Testosterona total).

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Knowledge of risk factors for atherosclerosis and its interrelation with coronary heart disease (CHD), identified the importance of serum levels of cholesterol, triglycerides and lipoproteins. Studies carried out for the identification of the problem have determined the levels of court in these parameters and risk populations detected from the 20 years old, just as they usually start their reproductive period.

**Material and Methods:** with the aim of identifying whether Dyslipidemia may be associated with reproductive disorders, we studied 131 patients with male infertility which does not present any other endocrine-metabolic disturbance. They were divided in three groups, according to their lipid profile: Group 1: normal lipids, group 2: hypertriglyceridemia and group 3: hyperlipidemia. They were measured at all patients total testosterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol and prolactin; sperm count according to WHO criteria was also performed in. The statistical analysis was performed with U Man-Whitney and Kruskal Wallis tests, then relative risk was also calculated with confidence interval at 95%.

**Results:** 47 patients were included in the Group 1 and group 2, group 3 complied with 37 patients. Comparisons of the seminal parameters (volume, concentration, morphology and mobility) and hormones values between the groups showed no difference between the different groups studied.

**Conclusions:** Although lipids disorders exist during the reproductive period, they did not affect the indirect indicators of these evaluation; However, the number of patients included may be the limiting of the outcome of the same. We suggest it should be considered if repercussions of Dyslipidemia and alterations at the level of sperm membrane or spermatid DNA exist.

**Key words:** Dyslipidemia, semen analysis, hormonal profile (LH, FSH, E2, total testosterone)



## INTRODUCCION

El conocimiento de los factores de riesgo para aterosclerosis y su interrelación con la enfermedad cardiaca coronaria (ECC), identificó la importancia de los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas. En estudios clínicos controlados se documentó, la estrecha relación entre hipercolesterolemia y aterosclerosis, así como, que la reducción de los niveles de colesterol en plasma previene la cardiopatía y la progresión de los ateromas (1-4).

Actualmente en los Estados Unidos (EUA) uno de cada tres adultos tienen dislipidemia (1), y en Europa, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de mortalidad prematura y de aumento de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), siendo esto cada vez más común en países en desarrollo. Para los países de la Unión Europea, el costo económico de la ECV representa anualmente 192 billones de euros en costos directos e indirectos de la salud. (2)

Dada la trascendencia de la ECV, se hizo necesario definir la concentración deseable de colesterol en plasma, que representara el menor riesgo para la aparición de aterosclerosis y enfermedad coronaria. El grupo de expertos del National Education Cholesterol Program de los Institutos Nacionales de salud de los Estados Unidos (EU), estableció los siguientes límites de colesterol en sujetos sin cardiopatía coronaria (1,2):

|                   |                                  |
|-------------------|----------------------------------|
| - <200mg/dL       | Colesterol sanguíneo deseable    |
| - 200 a 239 mg/dL | Colesterol sanguíneo alto límite |

-  $\geq 240$  mg/dL

Colesterol sanguíneo alto

Los valores del colesterol sérico dependen de la interacción entre factores de constitución genética con los factores ambientales (4-5), además de que la hipercolesterolemia en un porcentaje alto de casos se asocia a otros trastornos de los lípidos, que incluyen la alteración de los triglicéridos y/o de las lipoproteínas y que en el contexto actual son llamadas dislipidemias (1-4).

Actualmente para la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), los factores de riesgo más importantes para la enfermedad cardiovascular, son la edad avanzada, los niveles altos de colesterol total, los niveles altos de no-HDL-C, y LDL-C, la enfermedad coronaria ya establecida, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria, la presencia de hipertensión o Diabetes Mellitus, y el tabaquismo. (1)

En la TABLA I se muestran los valores de corte establecidos por la AACE para los diferentes tipos de lípidos, así como el grado de riesgo que representa su incremento.

**TABLA I**

**Niveles óptimos-Subóptimos, limítrofes y de alto riesgo de concentración sérica de lípidos**

| <b>LIPIDO</b>                         | <b>Óptimo/subóptimo</b>                                                                                                          | <b>Limítrofe</b>               | <b>Alto riesgo</b>                        |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|
| Colesterol total (CT) mg/dL           | <200                                                                                                                             | 200-239                        | ≥ 240                                     |
| *HDL-C Mg/dL                          | ≥ 60                                                                                                                             | 40-59 hombres<br>50-59 mujeres | < 40 hombres<br>< 50 mujeres <sup>b</sup> |
| **LDL-C mg/dL                         | < 100 óptimo<br>(100-129 subopt)                                                                                                 | 130-159                        | 160-189 altos<br>≥ 190 muy altos          |
| Trigliceridos <sup>a</sup> (TG) mg/dL | <150                                                                                                                             | 150-199                        | 200-499 altos<br>≥ 500 muy altos          |
| ***Apo B mg/dL                        | < 90 (pacientes con riesgo de CAD, incluyendo DM)<br><80 (pacientes con CAD establecida o DM con ≥ 1 factor de riesgo adicional) |                                |                                           |

\*HDL-C Lipoproteínas de alta densidad-colesterol

\*\*LDL-C lipoproteínas de baja densidad-colesterol

\*\*\*Apo Apoproteinas

<sup>a</sup> Valores limítrofes o altos pueden significar Dislipidemia Familiar combinada o Dislipidemia con Diabetes, valores > de 1000 indican alto riesgo de pancreatitis.

<sup>b</sup> La moderada reducción de HDL en mujeres pueden indicar síndrome de resistencia a la insulina

Frank y cols ( 5 ) en Febrero del 2014 publicaron un estudio cuyo objetivo principal fue identificar diferencias étnicas/raciales en las dislipidemias entre grupos minoritarios como Americanos asiáticos (Indios, Chinos, Japoneses, Koreanos y Vietnamitas), Mexico-americanos, Afroamericanos y población blanca

no hispánica de 35 o más años; este estudio determinó en la población Mexicano-americana, una alta prevalencia de niveles bajos de HDL y alta de triglicéridos, lo que representa un riesgo mayor para síndrome metabólico.

Existe una pequeña proporción de los casos, en donde la dislipidemia es secundaria a otras enfermedades como hipotiroidismo, enfermedad renal, diabetes o enfermedad hepática. En forma excepcional, es resultado de trastornos raros como disglobulinemia, trastornos autoinmunes, porfiria intermitente o enfermedades de almacenamiento de glucógeno, o bien, sean efecto adverso de la administración de medicamentos. (4)

La población de hombres infértiles que acuden a consulta al Instituto Nacional de Perinatología (INPer), tienen una prevalencia alta de trastornos de los lípidos, particularmente en el grupo etario comprendido entre los 25 y 50 años. Esto hace pensar que pudiese existir alguna relación entre la infertilidad y las alteraciones de los lípidos, en especial porque la esteroidogénesis y la estabilidad de la membrana espermática son dependientes de colesterol y lípidos (6).

En la literatura mundial existen publicaciones que revelan el efecto inhibitorio del colesterol en la fertilización en especies animales (7); en humanos las publicaciones son pocas, identificando solo 4 estudios. Uno de 1989 en relación a la calidad seminal y la concentración de hormonas séricas en hombres con hipercolesterolemia, donde en los resultados obtenidos se observó que los pacientes con hiperlipoproteinemia generalmente presentan alteraciones en el

seminograma, principalmente en la motilidad, la morfología y la viabilidad, y no detectaron cambios en las hormonas esteroideas. (8)

En nuestro grupo en el 2000 se estudiaron 106 hombres infértiles, donde el 80% de ellos tenían < de 40 años, y el propósito fue analizar los perfiles hormonales y lipídicos. Los resultados demostraron una alta incidencia de dislipidemias (65%). (6)

En Suecia, en el 2012 se hizo una comparación de 136 pacientes con azoospermia no obstructiva (NOA) candidatos a técnica reproductiva de alta complejidad con hombres fértiles, con el fin de determinar la prevalencia de hipogonadismo relacionado a disfunción de célula de Leydig y dislipidemia y el impacto de ellas en el resultado reproductivo, y se encontró que el 47% (IC 95%, 0.36, 0.59 ) de los hombres con NOA tenían Hipogonadismo y niveles de hormona luteinizante (LH) elevados a diferencia de los fértiles (9).

J. Hagiuda y Colaboradores (10) en Japón, estudiaron la relación entre dislipidemia, calidad seminal y niveles de hormonas sexuales en 167 japoneses con infertilidad masculina y no encontraron diferencias significativas entre los niveles de triglicéridos con concentración y motilidad espermática, pero si una relación positiva entre morfología y los niveles de estos.

Tomando en consideración la esteroidogénesis, encontramos descrito que las dislipidemias podrían afectar la fertilidad a diferentes niveles, en primer lugar por la reducción de la actividad de la hidroximetilglutaril-coenzima A (enzima que regula el paso limitante en la síntesis de esteroides), lo cual podría

conducir a una disminución en la síntesis de testosterona por las células de Leydig (4,11). Por otra parte, si los hombres tienen una alteración en el mecanismo de regulación de la captación de colesterol a nivel celular; podría ocurrir una falla en el epidídimo, órgano en donde se lleva a cabo la remodelación de la membrana plasmática de los espermatozoides, remodelación que está basada en eventos bioquímicos en donde participan colesterol, lipoproteínas, glucoproteínas e iones.

Finalmente, el tercer mecanismo posible sería que la dislipidemia sérica se asocia con un incremento de la concentración de colesterol en el plasma seminal que podría a su vez, afectar la función de los espermatozoides. (7,12-14)

## **MARCO TEORICO**

La capacidad fertilizante del espermatozoide de los mamíferos es altamente dependiente de la integridad funcional y de la composición de lípidos de la membrana plasmática espermática (13,14). En los mamíferos, la membrana plasmática de los espermatozoides, es marcadamente diferente de las células somáticas de estos (14). Es en esta estructura celular que radican los elementos que favorecen la movilidad del gameto masculino y la fusogenicidad necesaria para la interacción con las investaduras ovulares. El proceso de maduración espermática ocurre en el epidídimo; órgano especializado suprayacente al testículo el cual es el encargado de hacer las últimas modificaciones a la célula en su preparativo para la fecundación (12,15).

El proceso de maduración espermática, es en esencia una remodelación de la membrana plasmática del gameto masculino, en el cual se modifica la fluidez y permeabilidad a sustancias. Esto se relaciona con la adición/remoción de componentes de la membrana o relocalización de los mismos. (12,15)

La membrana plasmática de los espermatozoides juega un papel vital en la maduración durante su tránsito por el epidídimo y en la fertilización (12-14).

Estudios ultraestructurales han demostrado que la apariencia y configuración topográfica de la membrana plasmática espermática sufre cambios estructurales y bioquímicos durante su proceso de maduración en el epidídimo. Por ejemplo, durante el tránsito epididimario la membrana presenta marcadas modificaciones con respecto a sus propiedades antigénicas, glicoproteínas de superficie, receptores de leptinas, actividad de la ATPasa, grupos tiol, fosfoproteínas,

proteínas y actividad de fosfatasa. Sin embargo la naturaleza química de las moléculas de superficie celular que pudiesen regular la motilidad y fertilidad espermática no son bien conocidas. Lo que se puede asegurar es que los constituyentes lipídicos tienen una profunda influencia en la regulación de las funciones de membrana. (12, 13,16)

En especies inferiores se han realizado estudios con el fin de determinar las concentraciones de fosfolípidos y colesterol de la membrana plasmática de los espermatozoides (13,16). En estos estudios se ha encontrado que durante la maduración espermática en el epidídimo ocurre un decremento en el contenido de los lípidos totales. Esto se ha documentado en el jabalí, toro, carnero y rata; y algunos autores han supuesto que este decremento en el contenido de lípidos del espermatozoide pudiese ser un recurso para la utilización de energía, a través de la gluconeogénesis (14,16).

### **REMODELACION DE LA MEMBRANA ESPERMATICA EN EPIDIDIMO**

Los cambios en los lípidos constituyentes de las membrana plasmática madura son limitados. Las observaciones que se han hecho sobre el grosor de la membrana, la composición de lípidos y el contenido de los diferentes fosfolípidos en las membranas de carnero y jabalí, así como los estudios del recambio de membranas en el epidídimo, han demostrado algunas diferencias entre las especies; por ejemplo se ha observado que en el carnero la madurez espermática se asocia a un marcado incremento en la relación colesterol/fosfolípidos, contrariamente en el jabalí existe un importante decremento en esta relación (13,14,16).



Estos estudios en diversas especies de mamíferos han permitido documentar que este proceso implica fundamentalmente la modificación en el contenido y proporción de los lípidos y glicoproteínas de la membrana plasmática y que son estos los que le confieren una mayor o menor fluidez (12). También se sabe que la fluidez de la membrana es un requisito indispensable para que la fertilización ocurra de manera adecuada (9,12).

La membrana plasmática de las células espermáticas humanas tiene una composición lipídica inusual, la cual es distinta a todas las células somáticas de mamíferos. Estas tienen un alto nivel de plasmalógenos, un tipo de lípidos unidos a éter; y un alto contenido de grupos grasos acilpoli-insaturados. Los plasmalógenos pueden formar regiones o dominios no-difundibles, por lo cual los plasmalógenos etanol-amina polinsaturados son conocidos como desestabilizadores de la bicapa lipídica. Durante el tránsito del espermatozoide a través del tracto reproductivo femenino, la envoltura espermática proteica se une a glicosaminoglicanos. Y como rasgo esencial de la capacitación espermática es la remoción de colesterol de la membrana acrosomal espermática. La albúmina y lipoproteínas de alta densidad presentes en el útero y líquido folicular actúan como aceptores de colesterol, permitiendo que la membrana plasmática espermática se organice en amplios dominios no difusibles. Estas regionalizaciones afectan la distribución de lípidos y proteínas. Se ha reportado una barrera a la difusión lateral de proteínas y lípidos en el segmento ecuatorial y esto contribuye a la formación de macrodominios. La forma cónica de los fosfolípidos induce la formación de fases de no-bicapa y esto pudiese facilitar la fusión de la membrana (14,15).

Los eventos de capacitación espermática y fertilización incluyen la remoción de la cubierta de proteínas, flujo de colesterol, organización de dominios, relocalización de lípidos y proteínas y el papel fusogénico de los lípidos durante la capacitación (13, 14,17).

El espermatozoide humano tiene un nivel inusual alto de colesterol unido a éter y un alto contenido de grupos grasos acyl no saturados tales como el docosahexaenoyl (22.6 cadenas). La esfingomielina también es un componente principal lipídico de la membrana del espermatozoide. Sin embargo, esta molécula tiene una cantidad inusualmente alta de glucolípidos, ellos contienen una estructura que es única para el esperma: sulfogalactosyl-glycerolipidos o seminolípidos. La relación de colesterol/fosfolípidos es alrededor de 1; lo cual parece ser importante ya que el alto contenido de colesterol tiene un importante rol en la capacitación espermática (14).

Los lípidos unidos a éter son muy abundantes en la membrana plasmática espermática de diferentes mamíferos. Los lípidos unidos a éter son glicerofosfolípidos que contienen, o bien un grupo alkenyleter en la posición sn-1 del glicerol (llamados plasmalógenos), o uno o dos (en la posición sn-1) grupos alkyleter. (13,16).

Los plasmalógenos son los lípidos unidos a éter más abundantes en el esperma humano y en células animales. Los plasmalógenos colina y etanolamina tiene una conformación específica molecular probablemente responsable de una estructura más densa comparada con los diacylglicerofosfolípidos (12,13). Una característica especial de los plasmalógenos poliinsaturados como la etanolamina ha sido

descrita en membranas biológicas y artificiales ya que se ha observado que pueden facilitar la fusión de membrana. Los plasmalógenos colina pueden contribuir a formar regiones de membranas no difusibles, que confieren estabilidad a las membranas (14).

Los principales componentes lipídicos del espermatozoide humano se presenta en la TABLA 2.

**TABLA 2**  
**PRINCIPALES LÍPIDOS EN EL ESPERMATOZOIDE HUMANO**

| <b>COMPONENTE</b>                     | <b>nmol/10<sup>8</sup> células</b> |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| Fosfolípidos (a)                      |                                    |
| Colina Diacilglicerofosfolipidos      | 37.0                               |
| Etanolamina diacilglicerofosfolipidos | 31.5                               |
| Colina plasmalogenos                  | 12.5                               |
| Etanolamina plasmalogenos             | 20.0                               |
| Fosfatidilserina                      | 8.5                                |
| Fosfatilinositol                      | 6.1                                |
| Fosfatilglicerol                      | 0.6                                |
| Esfingomielina                        | 20.0                               |
| Cardiolipina                          | 2.1                                |
| <b>Total de fosfolípidos</b>          | <b>138.3</b>                       |

Ácidos grasos (a) (longitud de cadena : número de dobles enlaces)

## **ACIDOS GRASOS**

### **Ácidos grasos saturados**

Hexadecanoico (palmítico) (16:0) 105.5

Octadecanoico (esteárico) (18:0) 35.9

### **Acidos grasos no saturados**

Octadecanoico (oleico) (18:1) 32.6

Octadecanoico (linoléico) (18:2) 23.2

Icosatrienoico (20:3) 14.9

Icosatetraenoico(araquidonico) (20:4) 20.1

Docosahexaenoico (22:6) 108.0

## **ESTEROLES**

Colesterol 133.0

Desmosterol 78.5

Esteroles totales 211.5

Glucolípidos (b) 6.4

Adaptado de Álvarez y Storey, 1995

Adaptado de Mack y cols., 1987

## **ALTERACIONES DE LA MEMBRANA ESPERMÁTICA**

Existen condiciones patológicas en las cuales se ha reportado que la proporción de lípidos de la membrana plasmática del espermatozoide se modifica teniendo como consecuencia una disminución de la fertilidad. Estas se han reportado en animales experimentales que desarrollan hiperlipidemia de origen genético como es el caso de los conejos WHHL (Watanabe Hereditary Hyperlipidemic) y en ratas Ob/Ob, en los que la hipercolesterolemia es una característica predominante, y se ha observado que tienen camadas de menor tamaño que los animales normales. (17-19) Datos recientes de estudios experimentales en conejos con hipercolesterolemia inducida por la dieta, pueden ser considerados como una comprobación indirecta de la hipótesis de la influencia de la dieta rica en lípidos y daño a la reproducción. En estos estudios se demostró que en animales en los que se induce hipercolesterolemia por dieta alta en lípidos, la distribución de los complejos filipin-esterol en la membrana plasmática de espermatozoides es distinta de la de los animales control. Por otra parte, se ha corroborado que la alteración de la composición de la membrana plasmática mediante la adición *in vitro* de colesterol a espermatozoides de conejo, altera la capacidad fertilizante de los espermatozoides y que este efecto es reversible si se extrae el colesterol del medio de incubación. Datos similares se han reportado en estudios hechos en ratón (7, 17,18).

La disminución en la capacidad fertilizante de los animales que cursan con alteraciones del metabolismo de los lípidos puede atribuirse a la disrupción de diferentes mecanismos fisiológicos que pueden expresarse en la fertilidad; tal es el caso de las alteraciones antes descritas de la membrana espermática o bien por

disfunción endocrina de las células que se encargan de la producción de hormonas esteroideas. De acuerdo con la evidencia que existe, la disfunción reproductiva de estos animales parece relacionarse solamente con alteración del metabolismo de las grasas ya que pueden ocurrir también en animales genéticamente normales a los cuales se les administran dietas altas en colesterol. (11,19-21).

Aun cuando las características clínicas y evolución de las enfermedades del metabolismo de los lípidos se han estudiado exhaustivamente, se desconocen los efectos de la hiperlipidemia en la función reproductiva del humano y poco se ha descrito acerca de esta posible relación entre hiperlipidemia y disfunción reproductiva. En una publicación previa (8) se hace mención de las posibles consecuencias reproductivas de la hiperlipidemia pero no se especifican los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se encuentra disminución de la fertilidad. En teoría el impacto de esta alteración metabólica puede asociarse a disminución de la esteroidogénesis testicular o a modificación del contenido/proporción de lípidos en la membrana plasmática de los espermatozoides (20,22).

## **DISLIPIDEMIAS**

La hiperlipidemia es un problema crónico-degenerativo que puede darse por alteraciones genéticas en la cascada de biosíntesis del colesterol y/o puede ser inducida por dietas que contengan un exceso de lípidos.

Algunas enfermedades sistémicas y endocrinas pueden producir también alteración en el metabolismo de los lípidos en el organismo.

La hipercolesterolemia inducida por la dieta puede ocurrir hasta en un 20% de individuos jóvenes aparentemente sanos que se encuentran en la edad reproductiva. En estos casos la hiperlipidemia es de origen poligénico y multifactorial (3,4).

Además, algunas enfermedades en el humano que se caracterizan por incremento en la concentración sérica de los lípidos corresponden a alteraciones genéticas que se expresan por la deficiencia universal de las células para la incorporación de colesterol. Esta patología puede ocurrir hasta en 12.3% de hombres en edad reproductiva (4). Uno de los principales errores en el metabolismo de los lípidos es la hipercolesterolemia familiar monogénica o poligénica que puede ocurrir con una frecuencia entre 1-2/1000 en la población general. En esta entidad nosológica se presenta una deficiencia parcial o relativa de los receptores para las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en las células de la economía, lo cual conduce a una disminución de la captación del colesterol por las células que tienen el defecto. Estas lipoproteínas tienen como principales funciones el transporte de colesterol en el suero y acarrear lípidos al interior de las células que metabolizan estas sustancias (3,4). En las alteraciones en el metabolismo de los lípidos como la hipercolesterolemia familiar combinada (entidad clínica más común con 30% de las causas de hiperlipidemia, y frecuentemente subdiagnosticada por ser asintomática) y la inducida por dieta, la hipercolesterolemia *per se* podría inducir alteraciones metabólicas que conducirían a un defecto en la incorporación de los lípidos en la membrana del espermatozoide humano, lo cual se expresaría finalmente en una serie de anormalidades seminales principalmente del tipo de la astenoteratozoospermia, aglutinación, disminución de la viabilidad de

espermatozoides y disminución de la fusogenicidad de la membrana (fertilización). (14, 16,23).

En resumen, la fertilidad en un individuo normal depende de tres eventos importantes: la formación de espermatozoides en el testículo, la maduración epididimaria y los procesos involucrados en la interacción de los gametos masculino y femenino. En teoría, las alteraciones en el metabolismo de los lípidos podrían alterar cualquiera de los tres niveles. (15,16).

La fertilidad masculina se relaciona con la calidad seminal, la cual a su vez depende de la concentración de espermatozoides que se mueven progresivamente y que tienen forma normal (23). La distribución de los valores de estas variables en los individuos fértiles es muy amplia y no existe un nivel de corte para definir la fecundidad. Sin embargo, las desviaciones a la baja de cada una de estas se relaciona con una disminución o pérdida de la fecundidad. (23-27).

La producción de espermatozoides depende fundamentalmente de la integridad anatómica de los túbulos seminíferos, de la presencia de epitelio germinal y de un ambiente hormonal adecuado (21,23, 24,27). Para sostener el ambiente hormonal androgénico es indispensable la integridad anatómica y funcional de la célula de Leydig en el espacio intersticial. Esta célula es la encargada de sintetizar andrógenos, principalmente testosterona a partir del colesterol de la dieta (21).

La movilidad y capacidad fertilizante del espermatozoide son caracteres que adquiere el gameto masculino en el epidídimo, en un proceso que se conoce como maduración espermática. Este implica una serie de cambios estructurales y funcionales que ocurren principalmente en la membrana plasmática (14,15).



Recientemente con el empleo de las técnicas de reproducción asistida se ha podido reconocer, que en igualdad de circunstancias con respecto de la concentración, movilidad y morfología, los espermatozoides de los pacientes infértiles tienen disminuido su potencial fertilizante (23). Esto parece estar relacionado con anormalidades subclínicas de los espermatozoides que podrían originar deficiente interacción de estas células con las investaduras ovulares y/o con la membrana plasmática del óvulo (14,23)

Puede decirse que estas alteraciones de la fertilidad del espermatozoide humano se asocian con pérdida de la función de la membrana plasmática que conduce a defectos en su capacidad de unión con la zona pelúcida, alteración de los mecanismos bioquímicos que favorecen la reacción acrosomal, pérdida o disminución de la movilidad y disminución de su fusogenicidad (12,14,15).

Todos estos procesos en los que se ve involucrada la función de la membrana plasmática, son altamente dependientes de su composición química, principalmente del contenido absoluto y relativo de los lípidos que la conforman (14). Sin omitir la importancia que tienen las proteínas de superficie en los procesos de fertilización, los cambios que sufre esta célula en los eventos de maduración en el epidídimo y en su travesía por el aparato genital femenino, permiten plantear que los lípidos de la membrana juegan un papel crucial en la fertilidad de los espermatozoides de los mamíferos (12,14,15).

### **INFERTILIDAD Y ALTERACIONES DE LA MEMBRANA ESPERMÁTICA**

En algunos pacientes que consultan por infertilidad hemos observado que existe una asociación entre la hiperlipidemia y alteraciones seminales del tipo de la

astenoteratozoospermia, que de confirmarse podría plantear la existencia de una serie de alteraciones metabólicas que podrían conducir a la infertilidad masculina.

En la literatura se encuentra una referencia en la que parece confirmarse nuestra observación. En un estudio publicado en el año de 1989 se reportan las alteraciones seminales encontradas en 19 hombres con hiperlipoproteinemia familiar. Estas coinciden con las que hemos observado en nuestros pacientes. Sin embargo en este estudio es difícil distinguir si las alteraciones antes descritas son debidas a la hiperlipidemia exclusivamente, dado que no se reporta cómo se descartaron enfermedades coexistentes que podrían alterar el semen de la misma manera. En este trabajo se propone además que las dislipidemias, se asocian con alteración de los mecanismos endocrinos que regulan la función del testículo (11).

En el 2012 en Suecia en 136 pacientes se estudió la prevalencia de hipogonadismo y dislipidemia, y su impacto en el resultado reproductivo (9); la alteración seminal que presentaban fue azoospermia no obstructiva y fueron sometidos a técnica reproductiva de alta complejidad.

En el 2014 se publica un estudio realizado en el 2012 en Japón, en donde Hagiuda y colaboradores (10), realizan un estudio cuyo objetivo fue analizar la calidad espermática con los niveles hormonales y de lípidos, la alteración lipídica más importante fue la Hipertrigliceridemia en 39.5% y no encontraron relación de la misma con concentración o motilidad y comentan que pudiese existir con morfología.

Los lípidos de la membrana plasmática forman el sustrato anatomoestructural de la maduración espermática y de la capacitación espermática. Ambos eventos son

trascendentes para que el espermatozoide humano adquiriera su total capacidad para llevar a cabo la fertilización (12, 14,15).

La regulación de la maduración espermática en el epidídimo parece llevarse a cabo por mecanismos locales que son andrógeno-dependientes, de aquí que algunos de los procesos morbosos en los que ocurre deficiencia real o relativa de testosterona o su metabolito la dihidrotestosterona, sean capaces de alterar la calidad seminal (12, 13,20).

Existe poca información bibliográfica acerca de la relación entre la hipercolesterolemia e infertilidad en el humano. En un trabajo publicado en 1989 por Padrón y cols (8) se reporta que en la mayoría de 19 hombres con hiperlipoproteinemia familiar se encontraron alteraciones seminales y disfunción endocrina del eje gonadal, expresada por elevación de la hormona folículoestimulante. Estos datos son congruentes con los experimentos realizados por Gupta y cols (17) en ratones a los cuales se les dio una dieta rica en colesterol por 120 días; estos autores observaron que la espermatogénesis se altera por bloqueo de la fase meiótica.

La evidencia acumulada acerca de la posible asociación entre la enfermedad humana por alteración del metabolismo de los lípidos e infertilidad indica que existen varios mecanismos fisiopatogénicos posibles. Uno de ellos local, afectando directamente los pasos de la incorporación de lípidos en la membrana del espermatozoide. Otro más por alteración en la espermatogénesis debida a una deficiente síntesis de testosterona por la célula de Leydig del testículo y finalmente, la función reproductiva masculina podría verse afectada por alteración de la función epididimaria (no relacionada directamente con la incorporación de

lípidos de la membrana) en la incorporación de proteínas funcionales en su superficie que confieren movilidad o capacidad de unión a las investidas ovulares, ya que estos procesos son andrógeno-dependientes (14,15,21).

Hagiuda y cols (10) realizaron en 2014 el estudio de 167 pacientes de un centro reproductivo sobre la relación entre dislipidemia, calidad seminal, y niveles de hormonas sexuales y determinaron que no hubo un nivel de significancia entre triglicéridos y concentraciones espermáticas o movilidad pero si una correlación positiva entre triglicéridos y morfología y una relación negativa entre los niveles de testosterona y triglicéridos.

## **JUSTIFICACION:**

Se conoce que del 8 al 10% de la población mundial en edad reproductiva presenta problemas de esterilidad o infertilidad. Del total, el 40 al 50% de las causas de esterilidad se explican por factores imputables a la calidad seminal.

El conocimiento de enfermedades que alteren esta calidad ha sido pobremente explorado, sin embargo actualmente con pocos estudios sabemos que las alteraciones metabólicas que producen alteraciones endocrinológicas pudiesen ser las causantes de esta.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

¿Existe asociación entre dislipidemias y la presencia de alteraciones seminales en hombres con problemas de fertilidad?

¿En los pacientes con problemas de fertilidad más dislipidemia se presentan cambios hormonales en el eje hipotálamo-hipofisis testículo?

## **HIPOTESIS:**

### **HIPOTESIS 1:**

En HOMBRES CON PROBLEMAS DE FERTILIDAD la dislipidemia se asocia con cambios en las características del seminograma (concentración, movilidad y/o morfología)

### **HIPOTESIS 2:**

Los HOMBRES CON PROBLEMAS DE FERTILIDAD y dislipidemia presentan cambios hormonales del eje hipotálamo-hipofisis testículo (en hormona luteinizante, foliculoestimulante, estradiol y testosterona)

## **OBJETIVOS:**

### ***GENERAL:***

Determinar si en pacientes con infertilidad masculina y dislipidemia, existen alteraciones seminales, y/o alteración hormonal en la función del eje hipotálamo-hipófisis testículo

### ***PARTICULARES:***

- 1.- Analizar las características del seminograma en pacientes con dislipidemias e infertilidad masculina
- 2.- Evaluar la función integrada del eje hipotálamo-hipófisis-testículo a través de la concentración basal de las hormonas folículoestimulante, luteinizante, testosterona y estradiol en estos pacientes.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Tipo de investigación: OBSERVACIONAL

Tipo de diseño: COMPARATIVO

características del estudio: PROSPECTIVO, TRANSVERSAL, DESCRIPTIVO.

## **METODOLOGIA:**

El estudio se realizó con los pacientes enviados a valoración por infertilidad a la clínica de Andrología del INPer y se ingresaran al estudio los pacientes que presenten algún tipo de dislipidemia. La muestra estará constituida por 45 pacientes por grupo después de haber sido informados y acepten su participación voluntaria.

Las unidades de observación son el seminograma y el perfil hormonal masculino de individuos con dislipidemia.

La selección de los pacientes se hizo de manera directa invitándolos a participar. Se eligió a todos aquellos pacientes que tengan establecido el diagnóstico de dislipidemia de acuerdo a los criterios clínicos universalmente aceptados (colesterol plasmático  $\geq 230$  mg/dL y triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL). Estos pacientes se estudiarán en forma comparativa con individuos con parámetros de lípidos normales.

Para el cálculo del tamaño muestral se consideró la variable en el seminograma, con menor modificación, la que correspondió a la movilidad espermática total; la cual se espera encontrar reducida en aproximadamente el 30% de los pacientes con dislipidemia con respecto de los individuos normales. De acuerdo con los datos de la literatura los cambios esperados para las otras variables en estudio debieran corresponder a disminución en el orden del 50%.

De acuerdo con esta información y considerando que las comparaciones se realizarán con dos grupos a la vez, el tamaño de la muestra se calculó con el programa SAMPLE que indican que deben estudiarse aproximadamente 45 pacientes por grupo.



UNIVERSO DE ESTUDIO: Pacientes con infertilidad masculina que acuden a la clínica de Andrología del INPer.

POBLACION BLANCO:

Pacientes con infertilidad masculina y dislipidemia que acuden a la clínica de Andrología del INPer

TIPO DE MUESTREO

La muestra se conformará por selección directa en muestreo no aleatorio por conveniencia, incluyendo todos los pacientes con problemas de infertilidad y dislipidemia que acepten participar.

Control: Pacientes con problemas de infertilidad con parámetros de lípidos normales que acuden a la clínica de Andrología del INPer.

## **CRITERIOS DE SELECCION:**

### ***CRITERIOS DE INCLUSION:***

1. Edad de 18 a 55 años
2. Niveles de colesterol séricos  $\geq 230\text{mg/dL}$  y Triglicéridos  $\geq 150\text{ mg/dL}$  posterior a ayuno estricto de 12 hrs.
3. Que hayan sido valorados por la clínica de Andrología del INPer.

4. Con diagnóstico preciso de la naturaleza de la dislipidemia (causa alimentaria).
5. Que acepten participar en el estudio.

***CRITERIOS DE EXCLUSION:***

1. Hiperlipidemia secundaria a hipotiroidismo, intolerancia a los carbohidratos, diabetes mellitus, obesidad, hiperuricemia, hiperprolactinemia, insensibilidad a andrógenos, anorexia nerviosa, hepatopatía, nefropatía, alcoholismo, lipodistrofia, acromegalia, hipopituitarismo, disglobulinemia, síndrome de Werner, enfermedades por acumulación de glucógeno.
2. Uso de medicamentos antihipertensivos (tiazidas, betabloqueadores).
3. Uso de corticosteroides/estrógenos.
4. Patología que altere la fecundidad masculina como infección urogenital, varicocele, exposición a gonadotóxicos o agentes físicos (vapor, sauna, altos hornos, radiaciones ionizantes), orquitis, epididimitis, trauma testicular, alteraciones del descenso testicular (criptorquidia, ectopia), alteraciones anatomofuncionales detectadas por ultrasonografía escrotal, tumores hipofisarios, enfermedades infiltrativas malignas (leucemia, linfoma), historia de manipulación quirúrgica urogenital.
5. Incapacidad para obtener una muestra seminal por masturbación, como sucede en la disfunción sexual o por razones religiosas o morales.
6. No deseo de participación.
7. Estudios incompletos.

## **VARIABLES EN ESTUDIO:**

### ***VARIABLE INDEPENDIENTE***

1.- Dislipidemias: Definida como incremento de la concentración de colesterol en plasma  $\geq 230$  mg/dL y Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL después de un periodo de ayuno estricto de 12 horas.

2.- Problemas de fertilidad: parejas que han tenido un año de exposición coital en búsqueda de embarazo sin lograrlo.

### ***VARIABLES DEPENDIENTES:***

#### **1.- ANALISIS SEMINAL**

Se realiza de acuerdo a los criterios estandarizados de la OMS para el análisis y recolección de muestras de semen humano (versión 2010).

#### **LICUEFACCION:**

El semen inmediatamente después de ser emitido, por acción de enzimas provenientes de las vesículas seminales se coagula y mediante acción de proteasas prostáticas se licua aproximadamente a los 20-60 minutos de ser emitido. Esto se evalúa microscópicamente y de no presentarse esta propiedad se determina alteración de glándulas accesorias. Este cambio de gel a líquido es necesario para poder realizar de forma adecuada un examen rutinario seminal.

#### **ASPECTO:**

Se realiza por simple inspección a temperatura ambiente y debe ser de apariencia homogénea gris-opalescente.

#### VOLUMEN:

Se realiza la medición en un cilindro graduado de base cónica. El resultado se reporta en mililitros. El rango normal es de 1 a 6 mL.

#### VISCOSIDAD:

Evalúa la consistencia de la muestra una vez licuada; se estima tomando la muestra con una pipeta de 5 mL. y permitiendo la libre caída de gotas. Para observar la longitud del filamento formado. El filamento no debe ser mayor a 2 cm.

#### CONCENTRACION:

Es el número de espermatozoides en 1 ml. Para la cuantificación se realiza una dilución de 1:20 mezclando 50 ul de semen licuado y homogéneo con 950 ul de diluyente (50g de NaHCO<sub>3</sub>, 10 ml. de formalina al 35% v/v). Se coloca parte de la muestra (10ul) en un hemocitómetro dejándose reposar por 5 minutos (esto permite la sedimentación y cuantificación adecuada de la muestra). Se cuentan ambas caras del hemocitómetro y se calcula un promedio. (Normal: 15 mill/ mL)

#### MOVILIDAD:

Se cuantifican los espermatozoides de acuerdo a su movilidad en:

- A: Movilidad progresiva rápida y lineal
- B: Movilidad lineal o no lineal lenta y progresiva
- C: Movilidad no progresiva
- D: Inmóviles.

MOVILIDAD TOTAL= A+B+C

INDICE DE MOTILIDAD o MOVILIDAD PROGRESIVA = A+B

Se realiza observando la motilidad en 4-6 campos para acumular 100 espermatozoides y obtener un porcentaje de motilidad.

NORMAL: A + B ó PROGRESIVA= 32 % MOVILIDAD TOTAL 40%

#### MORFOLOGIA:

Se analizan los siguientes parámetros:

**CABEZA:** oval, de contorno regular y un casquete acrosómico que cubre más de tercera parte de la superficie de la cabeza, tiene una longitud de 3 a 5 uM; y de ancho entre 2 y 3 uM; el ancho debe representar la mitad y las dos terceras partes del largo.

**PIEZA INTERMEDIA:** Delgada, representa menos de la tercera parte del ancho de la cabeza; es recta y de contorno regular, se halla alineada con el eje longitudinal de la cabeza y mide de 7 a 8 uM de longitud.

**COLA:** delgada, no enrollada y debe ser de contorno regular. Mide por lo menos 45 uM de largo.

**Total de Células Móviles (TCM):** Valor seminal predictivo de fertilidad que se obtiene de la multiplicación del volumen x concentración x índice de movilidad (A+B). Tomando en consideración los parámetros de la OMS, el TCM normal correspondería a un valor  $\geq 7.2 \times 10^6$ .

NORMAL 4%

#### **PRUEBAS HORMONALES:**

##### **BASAL:**

Se solicita un perfil hormonal basal ( medido por RIA) que comprende:

Hormona luteinizante NL. 3-25 MUI/mL

Hormona foliculoestimulante NL 3-17 MUI/mL

Estradiol NL. - 40 pg/mL

Testosterona libre NL 9-47 pg/ mL.

Prolactina NL 5-20 ng/mL.

### **RECOLECCION DE DATOS:**

Se hizo en formatos especiales y los datos se capturarán en D-Base 3 para su análisis.

La información se recabó en 3 secciones:

- a) información general acerca de su hiperlipidemia
- b) historia clínica
- c) datos de afección reproductiva

### **PLAN DE ANALISIS:**

Se utilizó estadística descriptiva. La comparación entre grupos se realizó por medio de la prueba de U de Mann-Whitney para datos no paramétricos.

La comparación de los valores de análisis seminal (volumen seminal, concentración, IM, morfología normal y cabeza, TCM) y perfil de hormonas (LH, FSH, Testosterona Total, Estradiol) se efectuó mediante las pruebas de U de Man-Whitney y de Kruskal Wallis y los cálculos de riesgo relativo se analizarán por medio de la prueba de  $\chi^2$  para estudiar la asociación entre las variables.

### **ASPECTOS ETICOS:**

Investigación con riesgo mínimo.

Se solicitó consentimiento informado.

El protocolo fue aprobado por los comités de ética e investigación del INPer.

Se hizo énfasis en la confidencialidad de los datos que se obtuvieron del expediente clínico (Manual o electrónico), así como información directa del paciente recabada en el consultorio.

## RESULTADOS

Se evaluaron un total de 4,290 pacientes, del 1 de Enero de 1999 al 31 de Diciembre de 2013 por infertilidad masculina, en la clínica de Andrología del INPer, de los cuales 131 cumplieron los criterios de inclusión. Los pacientes fueron divididos en tres grupos, de acuerdo con su perfil de lípidos: Grupo 1 Lípidos Normales, grupo 2 Hipertrigliceridemia, y Grupo 3 Hiperlipidemia, quedando con la siguiente distribución:

| GRUPOS                   | No. de Pacientes | Colesterol (mg/dL) | Triglicéridos (mg/dL) |
|--------------------------|------------------|--------------------|-----------------------|
| 1 (control)              | 47               | < 230              | < 150                 |
| 2 (Hipertrigliceridemia) | 47               | < 230              | ≥ 150                 |
| 3 (Hiperlipidemia)       | 37               | ≥ 230              | ≥ 150                 |

El promedio de los niveles séricos de colesterol y de triglicéridos por grupo de pacientes se muestra en la siguiente tabla:

|       | COLESTEROL (mg/dL) | TRIGLICERIDOS (mg/dL) |
|-------|--------------------|-----------------------|
|       | Media DS           | Media DS              |
| Gpo 1 | 184.68 ± 24.62     | 109 ± 34.52           |
| Gpo 2 | 194.85 ± 24.78     | 236.55 ± 89.99        |
| Gpo 3 | 266.84 ± 20.13     | 323.24 ± 160.04       |



En la TABLA III se describe la edad, tipo y tiempo de infertilidad por grupo de pacientes.

TABLA III  
Edad y tiempo de infertilidad por grupos

| GRUPOS<br>(pacientes) | Edad         | Promedio del<br>tiempo de<br>Infertilidad<br>primaria<br><br>(n) | Promedio del<br>tiempo de<br>Infertilidad<br>secundaria<br><br>(n) |
|-----------------------|--------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1 (47)                | 31.74 ± 5.21 | 5.70 ± 3.00 (34)                                                 | 5.08 ± 3.70 (13)                                                   |
| 2 (47)                | 32.47 ± 5.12 | 5.60 ± 4.45 (28)                                                 | 4.37 ± 3.00 (19)                                                   |
| 3 (37)                | 34.73 ± 5.41 | 4.84 ± 2.75 (25)                                                 | 3.75 ± 2.05 (12)                                                   |
| P                     | 0.6          | 0.6                                                              | 0.55                                                               |

Las comparaciones entre los valores de análisis seminal (volumen seminal, concentración, IM, morfología normal y cabeza, TCM) y perfil de hormonas (LH, FSH, Testosterona Total, Estradiol) entre los grupos se muestran en las siguientes tablas:

TABLA IV  
Datos seminales

|                                    | Grupo 1           |          | Grupo 2           |          | Grupo 3           |          | p **        |
|------------------------------------|-------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|-------------|
|                                    | Promedio<br>x̄ DS | M*       | Promedio<br>x̄ DS | M        | Promedio<br>x̄ DS | M        |             |
| Volumen<br>(mL)                    | 2.58± 1.21        | 2.5      | 2.51±1.37         | 2.3      | 2.24±1.10         | 2        | 0.248       |
| Densidad<br>(10 <sup>6</sup> x mL) | 71.6±47.44        | 64       | 80.7±48.20        | 66       | 81.05±55.8<br>2   | 73.5     | 0.644       |
| <b>Mov. A<br/>(%)</b>              | <b>1.81±3.65</b>  | <b>0</b> | <b>4.3 ± 6.91</b> | <b>0</b> | <b>1.69± 4.95</b> | <b>0</b> | <b>0.02</b> |
| Mov. B<br>(%)                      | 51.13±20.7<br>0   | 57       | 51.57±19.56       | 60       | 45.66±22.7<br>5   | 49       | 0.369       |
| I.M.<br>(%)                        | 52.94±21.6<br>9   | 58       | 55.87±21.80       | 63       | 47.36±23.9<br>4   | 51.5     | 0.167       |
| Morfologi<br>a<br>NI (%)           | 8.83±9.82         | 6        | 11.83±10.92       | 8        | 12.42±13.6<br>5   | 6.5      | 0.359       |
| Cabeza<br>Anl (%)                  | 87.42±13.3<br>2   | 91       | 82.49±17.33       | 88       | 82.78±16.8<br>6   | 90       | 0.278       |
| T.C.M.                             | 89.85±74.0<br>2   | 75.9     | 113.39±97.74      | 74.7     | 92.99±92.8<br>9   | 79       |             |

\*Mediana

\*\*Valor de P para prueba de Kruskal Wallis

Mov: Movilidad

I.M.: Índice de Movilidad

T.C.M.: Total de células móviles

Como resultado de este análisis se observó diferencia significativa, sólo para la variable movilidad tipo A.

En el análisis de los parámetros hormonales, no se observaron diferencias significativas como se demuestra en la Tabla V

TABLA V  
Datos hormonales

| HORMONA       | GPO 1        | Gpo 2         | GPO 3         | p*    |
|---------------|--------------|---------------|---------------|-------|
| LH (mUI/mL)   | 2.68 ± 1.41  | 3.37 ± 1.92   | 3.11 ± 1.79   | 0.378 |
| FSH (mUI/mL)  | 3.37 ± 1.52  | 4.19 ± 2.35   | 4.36 ± 2.35   | 0.188 |
| TT (nmol/L)** | 15.62 ± 5.22 | 16.72 ± 5.96  | 15.03 ± 4.49  | 0.422 |
| E2 (pg/mL)*** | 31.32 ± 24   | 29.18 ± 11.91 | 32.53 ± 12.84 | 0.351 |

\*Valor de P para prueba de Kruskal Wallis

LH. Hormona luteinizante

FSH. Hormona foliculoestimulante

\*\*TT Testosterona total

\*\*\* E2 Estradiol

La comparación entre los valores del total de células espermáticas móviles (TCM), tomó el cuenta un punto de corte de  $\geq 7.2 \times 10^6$ ; este valor se sustenta en las recomendaciones de la OMS 2010 sobre la capacidad seminal mínima del hombre para lograr un embarazo. Los resultados de esta comparación se muestran en la TABLA VI

TABLA VI

Número de pacientes por grupo con TCM  $\geq 7.2 \times 10^6$

|                  | TCM $< 7.2 \times 10^6$<br>Espermatozoides | TCM $\geq 7.2 \times 10^6$<br>Espermatozoides |
|------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Grupo 1 (n = 47) | 5 (10.6 %)                                 | 42 (89.4 %)                                   |
| Grupo 2 (n = 47) | 4 (8.5 %)                                  | 43 (91.5 %)                                   |
| Grupo 3 (n = 37) | 6 (16.2 %)                                 | 31 (83.8 %)                                   |
| Total pacientes  | 15                                         | 116                                           |

Se efectuó el cálculo de razón de momios (OR) para identificar la fuerza de asociación entre cada uno de los grupos con un valor de TCM  $< 7.2 \times 10^6$  cuyos resultados se muestran en la TABLA VII

TABLA VII

Fuerza de asociación de cada grupo con TCM  $< 7.2 \times 10^6$

| Grupos comparados | OR (IC 95%)     | p    |
|-------------------|-----------------|------|
| Grupo 1           | 1.4 (0.3 – 4.1) | 0.8  |
| Grupo 2           | 1.6 (0.4 – 6.5) | 0.43 |
| Grupo 3           | 1.8 (0.5 – 6.2) | 0.28 |

Con objeto de explorar posibles variables confusoras, se realizó análisis estratificado para el caso de Índice de Masa Corporal (IMC) y Edad. El nivel de corte para IMC fue de  $< 25$  y  $\geq 25$ , y para la edad  $< 35$  años y  $\geq 35$  años.

Las razones de momios correspondientes se muestran en los siguientes cuadros:

TABLA VIII  
ESTRATO DE IMC  $\geq 25$

|         | TCM $< 7.2$ | TCM $\geq 7.2$ | Total |
|---------|-------------|----------------|-------|
| Grupo 1 | 2           | 20             | 22    |
| Grupo 2 | 2           | 30             | 32    |
| Grupo 3 | 5           | 24             | 29    |
|         | 9           | 74             | 83    |

TABLA IX

Análisis estratificado de la fuerza de asociación de cada grupo con TCM  $< 7.2 \times 10^6$  e IMC  $\geq 25$

| Grupos comparados | OR (IC 95%)     | p    |
|-------------------|-----------------|------|
| Grupo 1           | 1.3 (0.2 – 9.9) | 0.75 |
| Grupo 2           | 2.4 (0.4 – 18)  | 0.28 |
| Grupo 3           | 2.6 (0.5 – 13)  | 0.17 |

Se observó un incremento del OR tanto para los pacientes con IMC  $\geq 25$  (sobrepeso), como en los  $\geq 35$  años; en tanto que en los otros estratos (IMC normal y  $< 35$  años) el OR se mantiene próximo a la unidad.

TABLA X

Estrato de  $\geq 35$  años

|         | TCM $< 7.2$ | TCM $\geq 7.2$ | Total |
|---------|-------------|----------------|-------|
| Grupo 1 | 1           | 14             | 15    |
| Grupo 2 | 1           | 19             | 20    |
| Grupo 3 | 4           | 13             | 17    |
|         | 6           | 46             | 52    |

TABLA XI

Análisis estratificado de la fuerza de asociación de cada grupo con TCM  $< 7.2 \times 10^6$  y edad  $> 35$  años

| Grupos comparados | OR (IC 95%)    | p   |
|-------------------|----------------|-----|
| Grupo 1           | 2.2 (0.2 – 54) | 0.5 |
| Grupo 2           | 3.5 (0.3 – 86) | 0.2 |
| Grupo 3           | 5 (0.7 – 46)   | 0.6 |

En todos los casos, no se identificó una diferencia estadística, por lo que no se exploraron estos datos mediante una regresión logística.

## **DISCUSION**

Los pacientes de nuestro estudio se encontraron predominantemente entre la tercera y cuarta década de vida, periodo en el cual, las enfermedades crónico-degenerativas, como la diabetes y dislipidemias, tienen mayor prevalencia que en los más jóvenes. De igual manera, el sedentarismo y los cambios en el estilo de vida en las últimas décadas han incrementado la incidencia de obesidad en esta etapa de la vida. Estas condiciones coinciden con un retraso en la edad de la unión y de la reproducción en las parejas, sobre todo en el medio urbano, lo cual ha hecho que se presente una coincidencia en el tiempo de estos fenómenos, alterando las posibilidades de éxito del objetivo reproductivo.

Como parte importante de la evaluación de la fertilidad en el hombre se han considerado las características seminales, iniciándose con la exploración de éstos parámetros en modelos animales, en los cuales incluso se ha estudiado la fisiología y morfología de la membrana espermática (13, 14,16). En modelos animales, una vez que se identificaron los componentes e interacciones bioquímicas a este nivel, se empezaron a explorar modelos de afectación asociados a distintas condiciones de exposición a lípidos (7,17-19). Ya que la producción espermática es dependiente de los niveles de hormonas esteroideas y que éstas para su producción dependen de los niveles de lípidos, se buscó inicialmente alteración en ellas, con estudios en especies inferiores controlando la ingesta de lípidos, como lo muestran varios estudios (20,22).

Con el antecedente de los estudios en modelos animales, se sucedieron investigaciones en humanos, buscando asociaciones entre alteraciones

metabólicas de lípidos con alteraciones seminales u hormonales. Uno de los primeros estudios fue el de Padrón y cols. (8), en el cual se encontró que la elevación de colesterol y triglicéridos se asoció con pobre calidad seminal y altos niveles de FSH, sugiriendo que los niveles de lípidos altos ejercen un efecto adverso directo a nivel testicular.

En nuestro estudio, sin embargo, no observamos diferencias entre los parámetros seminales y los diferentes grupos de perfiles lipídicos; así como tampoco observamos diferencias en las concentraciones de las diferentes hormonas medidas en los grupos establecidos, a pesar de haber documentado previamente un estudio con prevalencia alta de dislipidemias en nuestra población (6)

Buscando alguna asociación entre los distintos perfiles de lípidos (normolipídicos, hipertrigliceridémicos e hiperlipidémicos) contrastados con el Total de Células Móviles (TCM), encontramos un OR elevado (aunque no significativo) entre el grupo de hiperlipidemia e hipertrigliceridemia. En la literatura no existe referencia alguna a un contraste con el TCM, aunque sí se han realizado estudios contrastando perfiles lipídicos con parámetros seminales (a partir de los cuales se construyó el índice TCM). Esto es consistente con nuestros resultados, aunque estos, no hayan sido significativos, lo cual podría deberse al número de pacientes en los grupos o a los estrictos criterios de inclusión. Sin embargo, se observó que para el grupo con hiperlipidemia mixta si existió una franca tendencia a tener alteración en la movilidad en relación a los otros grupos, aunque esto no fue significativo. Por otra parte, a pesar de tener una morfología normal, en este grupo observamos que existió un porcentaje mayor de alteración en la cabeza



espermática, a pesar de que la frecuencia de este cambio tampoco fue significativo. Ambos parámetros nos hacen inferir que existe la posibilidad de que en este grupo la fertilidad si estaría afectada.

Lo anterior nos hace pensar que la ausencia de diferencia fue debida a que los grupos de base estuvieron integrados por individuos con afección reproductiva (alteraciones seminales y hormonales *per se*), y que lo conveniente es tener poblaciones sin la afectación de infertilidad, con el objetivo de resaltar la variable hiperlipidemia como factor que favorece el problema reproductivo.

Al llevar a cabo el análisis estratificado para la edad y el IMC, asumimos que estas variables pudieran ser confusoras en la asignación de riesgos entre los diferentes grupos, ya que se observaron cambios en las OR respectivas, tanto para los pacientes de 35 años o más y los pacientes con sobrepeso según su IMC, mientras que para los menores de 35 años, así como los de peso normal las OR se redujeron prácticamente a la unidad. No obstante, el análisis estadístico y epidemiológico no corroboró esta suposición. Estos datos estarían de acuerdo con trabajos previos que han informado de un deterioro de los parámetros seminales con la edad (24,25), así como con el incremento en el IMC (26,27). Por esta razón, consideramos que en la evaluación de los pacientes debemos de tomar en cuenta la información del seminograma en relación a la edad y el IMC.

Una de las limitantes de nuestro estudio fue lo reducido del tamaño muestral, pero esto fue el resultado de lo estricto de nuestros criterios de selección, que redujo el

tamaño de muestra, pero permitió tener un grupo de individuos sin patología asociada.

Otra limitante que podemos identificar de nuestro estudio, fue que faltara un grupo de pacientes con hipercolesterolemia aislada, la dificultad que se tuvo para contar con ese grupo, fue que en nuestros pacientes estudiados, la elevación de colesterol, en la gran mayoría de los casos, se asoció con otros problemas de morbilidad como hipotiroidismo u obesidad.

En base a la experiencia obtenida al realizar el estudio, y con el objetivo de mejorar la calidad de detección de una enfermedad o de la asociación de varias patologías que confluyan favoreciendo esta, consideramos que debemos ampliar las poblaciones a estudiar, que además incluya pacientes sanos fértiles, fértiles con dislipidemias (hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mixta e hipercolesterolemia), infértiles sanos e infértiles con dislipidemias (hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mixta e hipercolesterolemia), con el fin de comparar los perfiles hormonales y seminales en estas poblaciones, estratificando por edad e IMC. Consideramos que con esta población muestral podríamos tener una mejor evaluación a cerca si las dislipidemias son condicionantes de problemas reproductivos.

Al seguir estudiando el espectro de estas enfermedades que confluyen dando diversas patologías y al incrementar el conocimiento de las mismas y sus asociaciones y repercusiones a corto, mediano y largo plazo, podríamos mejorar la calidad de la atención médica de los pacientes, creando métodos sistemáticos de detección y manejo de estos problemas en poblaciones masculinas con

cofactores como sobrepeso y obesidad, con la finalidad de poder brindar un consejo de salud (dieta y ejercicio físico) y un adecuado consejo reproductivo, en clínicas de atención a la salud o de carácter reproductivo.

## **CONCLUSIONES**

No encontramos asociación entre las alteraciones lipídicas (hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia e hipertrigliceridemia aislada) con la presencia de alteraciones seminales entre pacientes con problemas de fertilidad con perfiles lipídicos alterados y perfiles lipídicos normales.

No encontramos asociación entre las alteraciones lipídicas (hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia e hipertrigliceridemia aislada) con la presencia de cambios hormonales entre pacientes con problemas de fertilidad con perfiles lipídicos alterados y perfiles lipídicos normales.

Proponemos realizar estudios del tema haciendo estratos por patología seminal y/o médica para corroborar o descartar este supuesto.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

A pesar de que el instituto es un hospital de concentración para problemas reproductivo y tener de ingreso por año entre 200-300 pacientes masculinos para evaluación, nuestras limitantes en la realización del estudio fueron:

- a) Que los pacientes presentaban además de la dislipidemia, patologías agregadas que poseen cronicidad como, distiroidismo, intolerancia a los carbohidratos, obesidad, varicocele, etc., por lo cual obtener el número de pacientes necesarios con infertilidad más la dislipidemia fue difícil.
- b) Al inicio del proyecto sólo se realizaban como parte de la química sanguínea colesterol y triglicéridos y fue hasta el 2008 con las campañas nacionales de salud y el conocimiento del riesgo por la dislipidemia para ACV en que se inició la medición de las lipoproteínas, teniendo por ello la limitante para la clasificación de las dislipidemias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. The AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologist's Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012;18 (suppl 1).....
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
3. Arredondo Perez B, Martinez Diaz S, Haffner S. Undiagnosed Hypercholesterolemia. A serious Health challenge. The México City Diabetes Study. *Arch Medl Res* 1996, 27(1):19-26.
4. Bierman E, Glomset J. Disorders of lipid metabolism. En: S Melmed, KS Polonsky, PR Larsen, HM Kronenberg Williams Textbook of Endocrinology: Expert Consult. 12th. Ed. Philadelphia. Elseviers Saunders. 2011.
5. Ariel T.F. Beinan Z., Powell OJ., Kristen MJ, Stephen PF, and Latha PP. Racial/Ethnic Differences in Dyslipidemia Patterns. *Circulation* 2014;129:570–9.
6. Ramírez-Torres MA, Carrera A, Zambrano M. Elevada incidencia de hiperestrogenemia y de dislipidemia en un grupo de hombres infértiles. *Ginec Obstet Méx* 2000, 68:224-229.
7. Fayrer-Hosken R.A., Brackett BG, Brown J. Reversible inhibition of Rabbit sperm fertilizing ability by cholesterol Sulfate. *Biol of Reprod.* 1987, 36:878-883.
8. Padrón R.S. Más J, Zamora R, Riverol F, Licea M, Mallea L, Rodríguez J. Lipids and testicular function. *Int. Urol. Nephrol.* 1989, 21 (5): 525-27.
9. Bobjer J., Naumovska M., Giwercman L. and Giwercman A. High prevalence of androgen deficiency and abnormal lipid profile in infertile men with non-obstructive azoospermia. *Int J of Androl.* 2012,35:688-694.
10. Hagiuda J, Ishikawa H., Furuuchi T., Hanawa Y. & Marumo K.. Relationship between dyslipidaemia and semen quality and serum sex hormone levels: an infertility study of 167 Japanese patients. *Androl.* 2014,46:131-135.
11. Gwynne JT., and Strauss JF., The role of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. *End Rev.* 1982, 3(3):299-329.
12. Bedford JM. The status and the state of the human Epididymis. Annual meeting of the American Society of Andrology. 1994.
13. Rana A, Majumder GC, Misra S, Ghosh A. Lipid changes of goat sperm plasma membrane during epididymal maturation. *Bioch Bioph Acta.* 1991,1061:185-196.
14. Langlais J, Kenneth RD. A molecular membrane model of sperm capacitation and the acrosome reaction of mammalian spermatozoa. *Gam Res* 1985, (12),183-224.

15. Turner T. The epididymis and accessory sex organs. En: Lipshultz L. Infertility in the Male. 4<sup>th</sup>. Cambridge Medicine. 2009. Page: 90-103.
16. Hall JC, Hadley J, Doman T. Correlation between changes in rat sperm membrane lipids, protein and the membrane physical state during epididymal maturation. J. of Androl. 199,12(1):76-87.
17. Gupta RS, Dixit VP. Effect of dietary cholesterol on spermatogenesis. Z-Ernahrungswiss. 1988,27(4):236-243.
18. Díaz-Fontdevila M, Bustos-Obregón E, Fornés M Distribution of filipin sterol complexes in sperm membranes from hypercholesterolemic rabbits. Androl. 1992, 24:279-283.
19. Saez Lancellotti TE, Boarelli PV, Monclus MA, Cabrillana ME, Clementi MA, Espínola LS, Cid Barría JL, Vincenti AE, Santi AG, Fornés MW Hypercholesterolemia impaired sperm functionality in rabbits. Plos ONE. 2010, 5(10):13457-64.
20. Hoeg JM, Loriaux L, Gregg RE, Green WR, Brewer HB Jr. Impaired adrenal reserve in the Watanabe Heritable Hyperlipidemic rabbit: implications for LDL-receptor function in steroidogenesis.. Metab. 1985, 34(2):194-197.
21. Matsumoto AM, Bremner WJ. Testicular disorders. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology: Expert Consult. 12th. Ed. Philadelphia. Elsevier Saunders. 2011.
22. Strauss L, Kallio J, Desai N, Pakarinen P, Miettinen T, Gylling H, Albrecht M, Mäkelä S, Mayerhofer A, Poutanen M. Increased exposure to estrogens disturbs maturation, steroidogenesis, and cholesterol homeostasis via estrogen receptor  $\alpha$  in adult mouse Leydig cells. End. 2009. 150(6):2865-72.
23. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. 2010. Page 1-289.
24. Eskenazi B, Wyrobek AJ, Slotter E, Kidd SA, Moore L, Young S, Moore D. The association of age and semen quality in health men. Hum Reprod. 2003, 18(2):447-454.
25. Slotter E, Schmid TE, Marchetti F, Eskenazi B, Nath J, Wyrobek AJ. Quantitative effects of male age on sperm motion. Hum Reprod. 2006, 21(11):2868-2875.
26. Nguyen RHN, Wilcox AJ, Skjaerven Rolv, Baird DB. Men's body mass index and infertility. Hum Reprod. 2007, 22(9):2488-2493.
27. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010, 16(3):293-311.