



## Efecto del sobrepeso y la obesidad en el perfil hormonal de pacientes masculinos con infertilidad\*

Brenda Sánchez Ramírez,<sup>1</sup> Carla Gillen Brenes,<sup>1</sup> Cristina Magaly Sánchez González,<sup>2</sup> Salvador Espino y Sosa,<sup>3</sup> Mirna Guadalupe Echavarría Sánchez<sup>4</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la obesidad influye en varios aspectos de la salud, incluida 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 índice de masa corporal en los valores séricos de hormona luteinizante, testosterona, estradiol, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) e índice de andrógenos libres (IAL) en pacientes masculinos infértiles.

**Pacientes y método:** estudio transversal comparativo de 680 pacientes (con edad media de 34 años) a los que se les determinó el perfil hormonal y el índice de masa corporal (IMC). Se incluyeron 200 pacientes en cada grupo: peso normal, sobrepeso y obesidad I; así como 66 en el grupo de obesidad II y 14 en el de obesidad III.

**Resultados:** hubo diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) en los pacientes con peso normal en testosterona y SHBG. 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/ $p = 0.002$ ); SHBG en obesidad (normal: 34.00, obesidad I: 25.33/ $p < 0.001$ , obesidad II: 23.26/ $p < 0.001$ , obesidad III 24.29/ $p = 0.03$ ). Las concentraciones de estradiol (normal: 32.59) fueron muy similares en pacientes con sobrepeso (32.45/ $p = 0.922$ ) pero fueron diferentes en obesos (obesos I: 35.45/ $p = 0.52$ , obesos II: 38.42/ $p = 0.005$ , obesos III: 38.91/ $p = 0.120$ ), aunque sólo un grupo alcanzó significación estadística; se encontraron diferencias en el índice de andrógenos libres al comparar el peso normal (56.58) con el sobrepeso (41.54/ $p \leq 0.001$ ). La hormona luteinizante no mostró diferencias.

**Conclusiones:** existe una alteración en el perfil hormonal dependiente del eje hipotálamo-hipófisis-célula de Leydig y el IMC en los hombres con peso normal, similar a lo referido por otros autores.

**Palabras clave:** índice de masa corporal, infertilidad masculina, perfil hormonal.

### ABSTRACT

**Background:** Obesity affects various aspects of health, including fertility. This condition has multiple causes: hormonal, seminal, mechanical, and genetic alterations, as well as lifestyle. Obese men express a hormonal profile with hyperestrogenic hypogonadotropic hypogonadism.

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

**Patients and method:** We conducted a cross-sectional study comparing 680 patients (mean age of 34 years). Hormonal profile and body mass index (BMI) were determined. Two hundred patients were included in several groups: normal weight, overweight and obese I; as well as 66 in the group of obesity II and 14 in the obesity III.

**Results:** There was a significant difference ( $p < 0.05$ ) with testosterone and SHBG normal-weight patients. There were notable differences in testosterone in all groups (normal: 17.68, 13.11/ $p < 0.001$  overweight, obesity I: 13.37/ $p < 0.001$ , obesity II: 13.02/ $p < 0.001$ , obesity III: 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/ $p = 0.03$ ). Concentrations of estradiol (normal: 32.59) were very similar in patients with overweight (32.45/ $p = 0.922$ ) but different in obese (obese I: 35.45/ $p = 0.52$ , obese II: 38.42/ $p = 0.005$ , obese III: 38.91/ $p = 0.120$ ), although only a group reached statistical significance; free androgen index was different when comparing the normal weight (56.58) with overweight (41.54/ $p \leq 0.001$ ). Luteinizing hormone showed no difference.

**Conclusions:** There is an alteration in the hormonal profile dependent of hypothalamic-pituitary-cell of Leydig axis and BMI in men with normal weight similar to that referred by other authors.

**Key words:** body mass index, male infertility, hormonal profile.

Desde los tiempos de Hipócrates, Galeno y Avicena se conoce que la obesidad es una enfermedad crónica que compromete el bienestar físico y psicológico de los individuos que la padecen.<sup>1</sup> Avicena fue, quizá, el primero en describir la relación entre obesidad e infertilidad. Este hecho se ignoró durante muchos años, hasta que la actual pandemia de obesidad ha ocasionado que se retome el estudio del tema.<sup>2</sup>

El origen de la obesidad es complejo; se debe a la interacción entre múltiples genes y factores ambientales, incluidas la actividad física y la dieta.<sup>2</sup>

Fue Adolphe Quetelet el primero en describir el índice de masa corporal. Este cociente entre peso en kilogramos (kg) y el cuadrado de la talla en metros (m<sup>2</sup>) se adoptó en la década de 1970 para estudiar la obesidad o la insuficiencia ponderal. Se define como sobrepeso al índice de masa corporal superior a 25 y como obesidad cuando éste es mayor o igual a 30.<sup>3</sup>

En México, en el año 2006, se realizó la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud, en la que se encontró una prevalencia de sobrepeso en hombres de 42.5% y de obesidad de 24.3%.<sup>4</sup> En Estados Unidos, los estudios revelan que más de 30% de la población masculina es

obesa, y se espera que este porcentaje se incremente en años siguientes.<sup>5</sup>

En Estados Unidos, la incidencia de obesidad aumentó de 12 a 17.9% de 1991 a 1998. En el mismo periodo, la infertilidad masculina se elevó de 11.7 a 17.9%.<sup>6</sup>

Una de las enfermedades relacionadas con frecuencia con la obesidad es el síndrome metabólico. Este síndrome comprende una serie de alteraciones que incluyen: distribución central de la grasa corporal, dislipidemia, hipertensión y trastornos de tolerancia a la glucosa, que parece ser su mecanismo patogénico. Se le ha vinculado también con problemas de fertilidad. En México, la prevalencia del síndrome metabólico en hombres infértiles es de 61.6%.<sup>7</sup>

Se ha corroborado la relación entre obesidad, alteración de la producción espermática e infertilidad y su origen se considera multifactorial. En los estudios actuales se postula que los cambios hormonales asociados con infertilidad juegan un papel primordial en esas alteraciones; sin embargo, existen otros factores concomitantes implicados, como la acumulación de toxinas en el tejido graso y el estilo de vida de estos pacientes.<sup>8</sup>

Los hombres obesos generalmente expresan un perfil hormonal descrito como hipogonadismo hipogonadotrópico hiperestrogénico. Estos cambios hormonales pueden atribuirse principalmente al aumento de los estrógenos circulantes y resultan en hipogonadotropismo relativo con hipogonadismo; sin embargo, la reducción en las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales en individuos obesos puede, por sí sola, disminuir las cifras de testosterona total sin afectar la producción de la misma. La disminución de la testosterona es proporcional al grado de obesidad.<sup>1</sup>

Las concentraciones estrogénicas elevadas, 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.<sup>1</sup>

Otra posible forma de alteración del eje hipotálamo-hipófisis-célula de Leydig en pacientes obesos es por medio de las endorfinas, que están elevadas y ejercen un efecto negativo en la producción de GnRH por el hipotálamo, disminuyendo las concentraciones de gonadotropinas y, en consecuencia, la producción androgénica en el testículo.<sup>2</sup>

\* Trabajo ganador del concurso de trabajos libres del 49° Congreso Mexicano de Medicina de la Reproducción, Puerto Vallarta, 2013.

<sup>1</sup> Residente de primer grado de biología de la reproducción humana.

<sup>2</sup> Residente de primer grado de ginecología y obstetricia.

<sup>3</sup> Departamento de Vinculación en Investigación Clínica.

<sup>4</sup> Clínica de Andrología de la Subdirección de Medicina Reproductiva. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, México, DF.

Correspondencia: Dra. Mirna Echavarría S. Instituto Nacional de Perinatología, Clínica de Andrología, 1<sup>er</sup> piso, Torre de Investigación. Montes Urales 800 Sur, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF. Correo electrónico: echaflor\_1@hotmail.com

Recibido: abril, 2013.

Aceptado: mayo, 2013.

Este artículo debe citarse como: Sánchez-Ramírez B, Gillen-Brenes C, Sánchez-González CM, Espino-y Sosa S, Echavarría-Sánchez MG. Efecto del sobrepeso y la obesidad en el perfil hormonal de pacientes masculinos con infertilidad. *Rev Mex Reprod* 2013;5:171-177.

www.nietoeditores.com.mx

Pavlovich y su grupo mostraron que los hombres con problemas severos de infertilidad tienen una disminución significativa de testosterona y cifras estrogénicas mayores que los controles fértiles, por lo que se concluye que la disminución en la tasa de testosterona-estrógeno participa en la infertilidad.<sup>9</sup>

En hombres obesos, las cifras de globulina transportadora de hormonas sexuales están reducidas; esta alteración es mediada principalmente por el aumento de las concentraciones circulantes de insulina, junto con resistencia a la misma.<sup>2</sup> Esta disminución se refleja en el descenso de las cifras de testosterona total, aunque también caen las de testosterona libre, probablemente por la supresión de las gonadotropinas ocasionada por la hiperestrogenemia.<sup>10</sup>

Otra posible causa del hipogonadismo en estos pacientes es la apnea obstructiva del sueño, que afecta a muchos de ellos. La fragmentación del sueño por episodios de obstrucción de la vía aérea superior altera los picos nocturnos de hormona luteinizante, y esto se refleja en cifras bajas de testosterona total, a diferencia de lo que ocurre en los controles que no sufren apnea del sueño.<sup>11</sup>

En un estudio reciente realizado en parejas infértiles, la prevalencia de hombres obesos con parámetros seminales alterados fue tres veces mayor que la de los hombres de parejas que no tenían factor masculino alterado.<sup>8</sup>

Además, se ha estimado que los conteos espermáticos han disminuido en 1.5% por año en Estados Unidos. Este hallazgo es similar en otros países occidentales y no se observa en otras regiones donde la obesidad no es tan prevalente.<sup>12</sup> Esto sugiere una conexión entre los cambios en el estilo de vida, la obesidad, la calidad seminal y, posiblemente, la infertilidad masculina.<sup>10</sup>

Los efectos mecánicos pueden ser una causa de infertilidad en hombres obesos, ya que la acumulación de grasa suprapúbica e inguinal se ha postulado como la responsable del aumento en la temperatura escrotal y de sus consecuencias en la producción espermática.<sup>13</sup>

La obesidad y el sobrepeso pueden influir negativamente en la concentración y en la motilidad progresiva de los espermatozoides, pero no en su morfología.<sup>1,2</sup>

Kort y su grupo analizaron la integridad del ADN del espermatozoide en pacientes infértiles por medio de un citómetro de flujo, y reportaron mayores índices

de fragmentación del ADN en sujetos con sobrepeso y obesidad que en los que tenían un índice de masa corporal normal.<sup>14</sup>

En hombres obesos se han visto alteraciones en la esfera sexual, como disminución de la frecuencia coital y disfunción eréctil.<sup>15</sup> En 79% de los hombres que refieren síntomas de disfunción eréctil se detectan obesidad y sobrepeso.<sup>16</sup>

El objetivo de este estudio es determinar el efecto del sobrepeso y la obesidad en los valores séricos de hormona luteinizante, testosterona total, estradiol, globulina transportadora de hormonas sexuales e índice de andrógenos libres en pacientes masculinos con infertilidad.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio transversal comparativo en el que se incluyeron pacientes de la Clínica de Andrología del Instituto Nacional de Perinatología, con diagnóstico de infertilidad, a quienes se les determinó el perfil hormonal y el índice de masa corporal.

El perfil hormonal incluyó hormona luteinizante, testosterona total, estradiol, globulina transportadora de hormonas sexuales e índice de andrógenos libres. Para la medición sérica de las hormonas se utilizó la técnica de quimioluminiscencia y se procesó en IMMULITE® 2000 Immunoassay System.

La población se dividió de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud en peso normal, sobrepeso y obesidad grados I, II y III.

No se incluyeron los pacientes que carecieran de 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/m<sup>2</sup>).

Sobrepeso: IMC igual o superior a 25.

Obesidad: IMC igual o superior a 30. Se subdivide en: clase I, de 30 a 34.9; clase II, de 35 a 39.9 y clase III, de 40 o más.

### Análisis estadístico

Las variables sociodemográficas de la población se caracterizaron 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 se analizó con prueba ANOVA, y la diferencia específica para los grupos con análisis *post hoc* de LSD; se consideraron significativas cuando *p* fue menor de 0.05.

Los datos se capturaron y se evaluaron con el programa estadístico IBM SPSS Statistics 20.

## RESULTADOS

Se incluyeron 680 pacientes con promedio de edad de 34 años (22 a 55 años), quienes se dividieron, según su índice de masa corporal, en peso normal (*n* = 200), sobrepeso (*n* = 200) y obesidad grado I (*n* = 200). En el grupo de obesidad grado II se incluyeron 66 pacientes y 14 en el grupo de obesidad grado III.

Cuando se compararon los distintos grupos de IMC, se encontró diferencia significativa en la concentración de testosterona, índice de andrógenos libres, estrógenos y globulina transportadora de hormonas sexuales (Cuadro 1).

No se observó diferencia significativa entre los grupos respecto a la hormona luteinizante. El estradiol mostró una diferencia significativa únicamente para la obesidad grado II. En el caso de la testosterona, se encontró diferencia al comparar al grupo de peso normal con el de sobrepeso y obesidad; al comparar la globulina transportadora de hormonas sexuales se halló diferencia entre el grupo de peso normal con el de obesidad I y II. En el análisis de los índices de andrógenos libres se apreció diferencia entre el grupo de peso normal y el de sobrepeso (Figuras 1 a 4).

## DISCUSIÓN

En este estudio se analiza el efecto del sobrepeso y la obesidad en el perfil hormonal dependiente del eje hipotálamo-hipófisis-célula de Leydig.

Se observó que existe una relación que afecta las concentraciones séricas del perfil hormonal en los pacientes con sobrepeso y obesidad al compararlos con los de peso normal.

Un estudio realizado por Nguyen y colaboradores en Noruega mostró asociación entre la infertilidad y

**Cuadro 1.** Comparación de los grupos con la concentración hormonal

	Concentración (DE)	<i>p</i>
<b>Hormona luteinizante</b>		
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
<b>Testosterona</b>		
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
<b>Estradiol</b>		
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
<b>Globulina transportadora de hormonas sexuales</b>		
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
<b>Índice de andrógenos libres</b>		
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

el sobrepeso con un OR de 1.19 (IC 95% 1.02-1.62) y de 1.36 (IC 95% 1.12-1.62) para la obesidad. La relación entre el aumento del peso corporal y el daño a la fertilidad es directamente proporcional, incluso con un índice de masa corporal de 35 o más, a partir del cual se produce una meseta.<sup>17</sup>

Los hombres obesos tienen hipogonadismo hipogonadotrófico hiperestrogénico que se distingue por la disminución de la testosterona total y libre y las gonadotropinas, así como incremento de las concentraciones estrogénicas circulantes.<sup>18</sup> Al igual que en este estudio, Aggerholm y su grupo encontraron reducción de la testosterona al comparar hombres con peso nor-

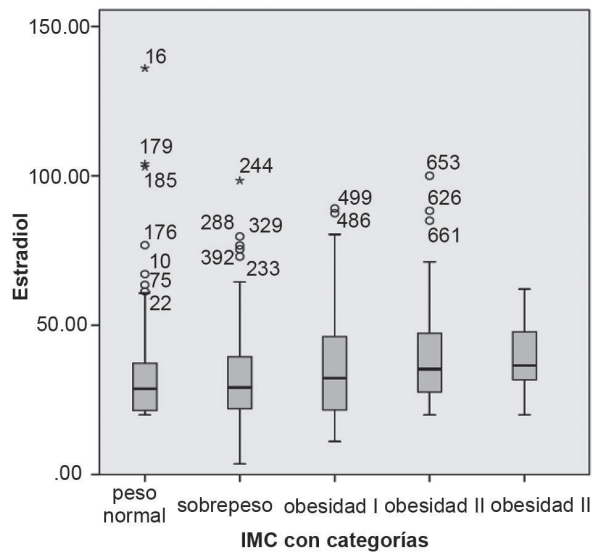


Figura 1. Estradiol.

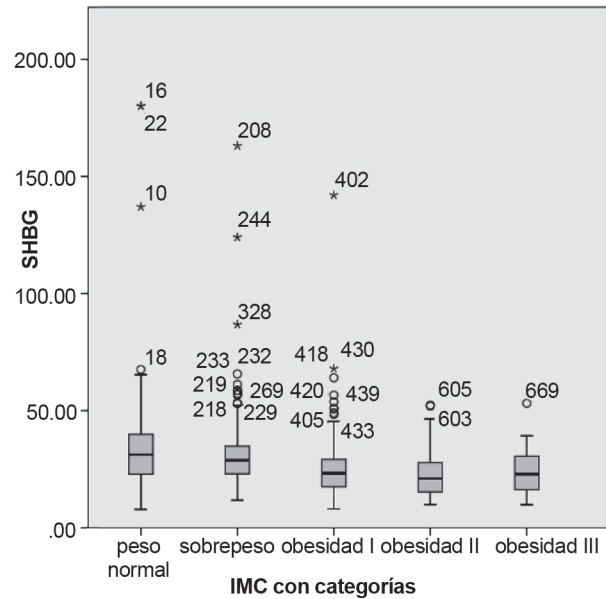


Figura 3. Globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

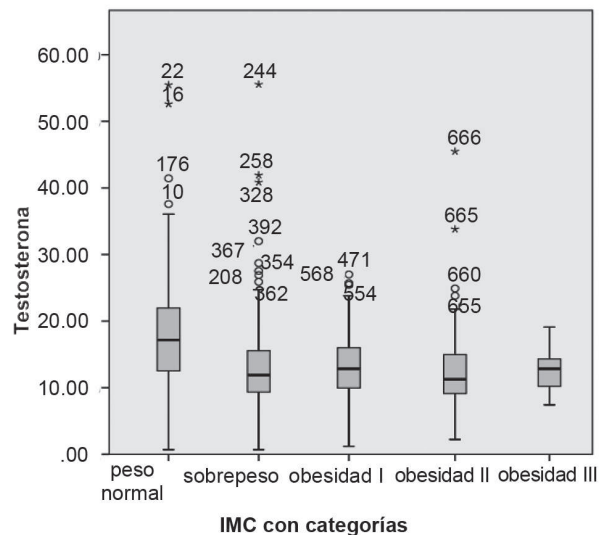


Figura 2. Testosterona.

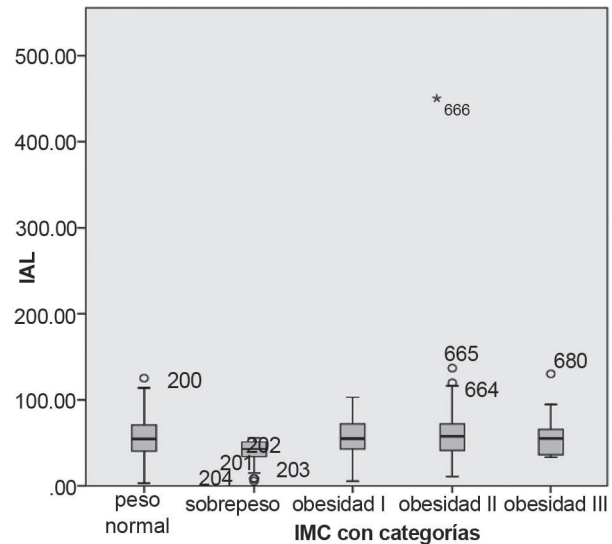


Figura 4. Índice de andrógenos libres (IAL).

mal con hombres con sobrepeso y obesidad, ya que las medidas de testosterona fueron 15 y 25% menores, respectivamente ( $p < 0.001$ ).<sup>19</sup> El hipoandrogenismo

es directamente proporcional al grado de obesidad, con incremento en las concentraciones de estrona y estradiol por aumento en la aromatización de los andró-

genos.<sup>18</sup> Llama la atención que se encontró diferencia significativa únicamente entre los hombres con peso normal y obesidad grado II en las cifras de estradiol. Probablemente esta diferencia no fue significativa en el grupo con obesidad grado III, pues se incluyó un número menor de pacientes dado que la prevalencia fue menor; sin embargo, podría esperarse la misma tendencia si éste tuviera más pacientes.

En una revisión sistemática, MacDonald y su grupo encontraron una correlación negativa entre el índice de masa corporal en 18 de los 20 estudios analizados para testosterona y en 15 de 16 estudios para globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).<sup>20</sup> De la misma manera, se halló una disminución significativa de la SHBG a medida que se incrementa el índice de masa corporal.

Hofny y colaboradores realizaron un estudio de cohorte de 122 pacientes obesos hospitalizados en una clínica andrológica y analizaron los parámetros de las hormonas sexuales. Demostraron que existe una correlación negativa con la testosterona sérica y una correlación positiva con las concentraciones de hormona luteinizante.<sup>19</sup> A diferencia de estos hallazgos, en este estudio no se apreciaron diferencias significativas para la hormona luteinizante, lo anterior podría relacionarse con otros padecimientos concomitantes, no considerados aquí, que podrían afectar el eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

En una revisión sistemática realizada por MacDonald y su grupo, en 2010, se investigaron 12 estudios con respecto a los cambios de la testosterona libre en pacientes con índice de masa corporal elevado, y en 10 de esos estudios se halló una relación negativa de esta hormona con el índice de masa corporal. A pesar de lo anterior, no hubo cambios concluyentes del índice de andrógenos libres con respecto al índice de masa corporal.<sup>20</sup>

## CONCLUSIONES

Existe una alteración en las concentraciones séricas 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, este estudio muestra una imagen similar en el perfil hormonal a la referida por los autores citados.

Es necesario realizar estudios prospectivos con distribución al azar para poder aclarar el verdadero efecto del sobrepeso y la obesidad en las concentraciones hormonales de pacientes infértiles y excluir otras afecciones concomitantes que pudieran alterar los resultados hormonales.

## REFERENCIAS

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. *Fertil Steril* 2008;90:897-904.
3. Rodríguez G, Moreno L, Sarriá A. Sobre el índice de Que-tele y Obesidad. *Rev Esp Obes* 2010;8:34-40.
4. Secretaría de Salud, INSP. México: 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;4:415-419.
6. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, et al. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999;282:1519-1522.
7. Juárez A, Rodríguez D, Pizzarro M. Hipogonadismo asociado a síndrome metabólico en varones infértiles. *Rev Mex Urol* 2011;71:87-92.
8. Magnúsdóttir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdóttir S, Heimisdóttir M. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod* 2005;20:208-215.
9. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;165:837-481.
10. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004;82:863-870.
11. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res* 2005;13:780-786.
12. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* 2000;108:961-966.
13. Kasturi S, Tannir J, Brannigan R. Metabolic syndrome and male infertility. *J Androl* 2008;29:251-259.
14. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 2006;27:450-452.
15. Ramsay J, Greer I, Sattar N. Obesity and reproduction. *BMJ* 2006;333:1159-1162.
16. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective

- results from the Massachusetts Male Aging Study. *Prev Med* 2000;30:328-338.
17. Nguyen R, Wilcox A, Skjaerven R, Baird D. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod* 2007;22:2488-2493.
  18. Loret J. Obesity and its relationship to infertility in men and women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:333-346.
  19. Hinz S, Rais-Bahrami S, Kempkensteffen C, Weiske W, et al. Effects on obesity on sex hormone levels, antisperm antibodies, and fertility after vasectomy reversal. *Urology* 2010;76:851-856.
  20. 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 Reprod Update* 2010;16:293-311.