

ORIGINAL

Oligoelementos en la dieta y calidad seminal y niveles de hormonas reproductivas en varones jóvenes: relación con la fertilidad



Evdochia Adoamnei^{a,b}, Jaime Mendiola^{a,b,c,*}, Miriam Moñino-García^{a,b},
José J. López-Espín^{b,d}, Eva María Navarrete-Muñoz^{c,e} y Alberto M. Torres-Cantero^{a,b,c,f}

^a Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Espinardo (Murcia), España

^b Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB-Arrixaca), El Palmar (Murcia), España

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^d Centro de Investigación Operativa, Universidad Miguel Hernández, Elche (Alicante), España

^e Unidad de Epidemiología Nutricional, Universidad Miguel Hernández; Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica (Fundación ISABIAL-FISABIO), Alicante, España

^f Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia), España

Recibido el 22 de febrero de 2017; aceptado el 5 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 23 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Calidad seminal;
Oligoelementos;
Hormonas
reproductivas;
Ingesta dietaria

Resumen

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue analizar las asociaciones entre la ingesta dietaria de oligoelementos y la calidad seminal y los niveles de hormonas reproductivas en varones jóvenes. **Material y método:** Se trata de un estudio transversal realizado en jóvenes universitarios sanos ($n = 209$) de la Región de Murcia entre 2010 y 2011. Los valores de ingesta dietaria de oligoelementos (hierro, yodo y cinc) se obtuvieron mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria validado. Los análisis seminales (concentración, movilidad y morfología espermática) se llevaron a cabo siguiendo los criterios y guía de la Organización Mundial de la Salud. Se analizaron los niveles séricos de las hormonas foliculo-estimulante, luteinizante y testosterona. Se utilizaron pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis) y la χ^2 para los análisis bivariantes, y modelos de regresión lineal múltiple para ajustar por covariables significativas. **Resultados:** Se mostró una asociación inversa estadísticamente significativa entre la ingesta dietaria de hierro y la concentración espermática (P , tendencia = 0,01) y el porcentaje de espermatozoides móviles progresivos (P , tendencia = 0,004). No se encontraron asociaciones significativas con el resto de parámetros espermáticos, ni con las hormonas reproductivas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaime.mendiola@um.es (J. Mendiola).

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que niveles altos de ingesta dietaria de hierro estarían asociados con una disminución de la concentración y movilidad espermática en jóvenes varones. No obstante, son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos, en particular, en otras poblaciones de varones que consultan por problemas de infertilidad.

© 2018 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Dietary intake;
Trace elements;
Reproductive
hormones;
Semen quality

Dietary intake of trace elements and semen quality and reproductive hormone levels in young men: relationship with fertility

Abstract

Objective: The aim of this study was to study the associations between dietary intake of trace elements and semen quality and reproductive hormones levels in young men.

Material and method: This is a cross-sectional study in healthy male university students (n = 209) recruited in Murcia Region (Spain) between 2010 and 2011. Dietary intake of trace elements (iron, iodine and zinc) was assessed using a validated food frequency questionnaire. Semen analysis (sperm concentration, motility and morphology) was carried out according to World Health Organization guidelines. Serum concentrations of follicle-stimulating and luteinizing hormones and testosterone were also determined. Kruskal-Wallis and Chi-squared tests were used in bivariate analysis and multiple linear regression was used to adjust for significant covariates.

Results: A statistically significant inverse association between dietary intake of iron and sperm concentration (P , trend = 0.01) and the percentage of progressive motile sperm (P , trend = 0.004) were observed. No other significant associations for the remaining sperm parameters or reproductive hormones were detected.

Conclusions: Our results show that high levels of iron may be associated with reduced sperm concentration and motility in young men. However, further studies are needed, particularly in other male populations consulting for infertility problems.

© 2018 Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Un 15% de las parejas en edad reproductiva presentan problemas de infertilidad¹ y alrededor de un 50% de los casos está relacionado con un factor masculino². Varias revisiones han señalado que durante los últimos 50 años la concentración espermática humana ha descendido globalmente³⁻⁶. Sin embargo, es un tema controvertido que sigue siendo objeto de análisis y debate⁷.

Se han señalado distintos factores que podrían afectar a la calidad seminal o de los niveles de hormonas reproductivas como, por ejemplo, la exposición a disruptores endocrinos^{8,9}, el sedentarismo¹⁰, la obesidad¹¹ o una inadecuada calidad de la dieta¹².

Con respecto a la dieta, los niveles adecuados de diversos oligoelementos (por ejemplo, hierro, zinc, yodo, cobre, selenio) son imprescindibles para el correcto funcionamiento fisiológico de nuestro organismo, incluidos los mecanismos moleculares y celulares implicados en la espermatogénesis y reproducción en mamíferos^{13,14}. Además, diversos trabajos han mostrado la importancia de los niveles adecuados de estos elementos en el suero sanguíneo o plasma seminal^{15,16}. Sin embargo, bien el exceso o bien el defecto de estos elementos podría alterar la espermatogénesis

o producir estrés oxidativo en el tejido testicular o los espermatozoides y conducir a una afectación de la fertilidad¹⁶. Hasta donde conocemos, solo 2 comunicaciones a congresos han evaluado la ingesta de oligoelementos en relación con parámetros reproductivos masculinos^{17,18} y han mostrado una posible alteración de los niveles hormonales con concentraciones relativamente altas de hierro o zinc.

No obstante, a día de hoy, no existe ningún artículo de investigación que haya valorado la relación entre la ingesta dietaria de oligoelementos y los parámetros reproductivos masculinos, y su potencial impacto está en entredicho. Por tanto, nuestro objetivo es analizar las asociaciones entre la ingesta dietaria de varios oligoelementos (hierro, yodo y zinc) y la calidad seminal, así como los niveles de hormonas reproductivas en jóvenes varones.

Material y método

Este trabajo se engloba dentro del Estudio de hombres jóvenes de Murcia (Murcia Young Men's Study [MYMS]). La metodología del estudio se ha descrito y publicado con anterioridad⁶. Brevemente, para ser incluidos en el MYMS los sujetos tenían que ser estudiantes universitarios, nacidos en

España después del 31 de diciembre de 1987 y tener madres con quienes contactar para que estas cumplimentaran un cuestionario. El estudio se llevó a cabo analizando cuestionarios epidemiológicos y nutricionales, y muestras seminales y séricas procedentes de jóvenes universitarios voluntarios y sanos (entre 18-23 años) de la Región de Murcia entre los años 2010 y 2011. Un total de 223 estudiantes cumplieron los criterios de inclusión y 215 estuvieron de acuerdo en participar. Se excluyó a 6 jóvenes porque presentaron una ingesta calórica no creíble (>5.000 kcal/día), lo que dejó un total de 209 varones en el estudio. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos participantes y la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia aprobó este estudio (N.º 495/2010).

Valoración de la ingesta dietaria

Utilizamos un cuestionario de frecuencia alimentaria semicuantitativo (CFA)^{19,20} para evaluar la dieta habitual de los sujetos (disponible en: <http://bibliodieta.umh.es/files/2011/07/CFA101.pdf>). El CFA incluía 101 ítems de alimentos para captar las principales fuentes de alimentos y nutrientes. A los participantes se les preguntó con qué frecuencia, de media, consumían cada uno de los ítems de alimentos con base en el año anterior. El cuestionario admitía 9 respuestas posibles: desde «nunca o menos de una vez al mes» hasta «6 veces o más al día». Los valores nutricionales se obtuvieron principalmente de las publicaciones de las tablas de composición de alimentos del Departamento de Agricultura de EE. UU., así como de otras fuentes publicadas para los alimentos españoles y los tamaños de las porciones^{21,22}. La validez y reproducibilidad de este cuestionario es comparable a otros CFA ampliamente utilizados a nivel internacional²³. La media de coeficientes de correlación entre la ingesta de nutrientes estimada usando registros prospectivos de dieta y los estimados mediante el CFA fueron de 0,44 para la validez y 0,44 para la reproducibilidad²⁴. Este cuestionario también mostró una validez bioquímica satisfactoria cuando se comparó con niveles plasmáticos de vitaminas y carotenoides en estudios de validación con otras poblaciones adultas^{19,20}. La ingesta de nutrientes se ajustó por la ingesta total de energía por el método de los residuales publicado por Willet et al. (1985)²⁵.

Análisis seminal y examen físico

La obtención de la muestra se realizó mediante masturbación en el propio centro. El tiempo de abstinencia se registró como el número de horas desde la obtención de la muestra hasta la eyaculación anterior. Los análisis de parámetros seminales (volumen, concentración, recuento total, movilidad y morfología espermática) se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (2010)². Brevemente, el volumen eyaculado fue estimado a partir del peso de la muestra, asumiendo una densidad del semen de 1,0 g/mL. La concentración espermática fue evaluada utilizando un hemocitómetro (Improved Neubauer; Hauser Scientific Inc., Horsham, PA, EE. UU.). Los espermatozoides fueron clasificados según si eran móviles o inmóviles para establecer el porcentaje de espermatozoides móviles (con movimiento progresivo y

no progresivo)². El recuento espermático total se calculó como el producto entre el volumen y la concentración espermática. La morfología se evaluó usando la tinción de Papanicolaou y el criterio estricto de Kruger²⁶. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. También se evaluó la presencia o no de varicocele u otras anomalías escrotales. La presencia de varicocele se clasificó como: sin varicocele, solamente detectado durante la maniobra de Valsalva, palpable o visible.

Análisis hormonales

Las muestras sanguíneas fueron extraídas por venopunción el mismo día que los sujetos obtuvieron la muestra seminal y se almacenaron y congelaron a -80°C . Los niveles séricos de hormona folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH) se analizaron mediante una prueba inmunofluorométrica (DELFA, PerkinElmer, Skovlund, Dinamarca). Las variaciones intra- e interensayo fueron inferiores al 5% en ambas pruebas. Los niveles de testosterona total sérica se analizaron mediante una prueba de fluoroinmunoanálisis (DELFA, PerkinElmer, Skovlund, Dinamarca) con variaciones intra- e interensayo inferiores del 8%. Estos métodos ya han sido descritos previamente^{12,27}. Los niveles de testosterona libre fueron calculados usando la ecuación de Vermeulen et al. (1999)²⁸, asumiendo una concentración fija de albúmina de 43,8 g/L.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis univariantes (media o mediana y desviación típica [DT]; o número [n] y porcentaje) y bivariantes (pruebas de Kruskal-Wallis o χ^2) sobre las características demográficas, examen físico, análisis seminal y hormonal e ingesta dietaria de hierro, cinc y yodo. Para los análisis posteriores, el volumen seminal, la concentración y morfología espermática, el recuento total espermático, así como los niveles de la hormona LH se transformaron logarítmicamente usando el logaritmo natural (ln), ya que no mostraron una distribución normalizada. Tras dicha transformación, estas variables mostraron una distribución normal.

Con el fin de analizar las asociaciones entre los oligoelementos y los parámetros seminales y hormonas reproductivas se realizaron modelos de regresión lineal múltiple ajustados por covariables importantes. La confusión potencial de las variables se midió usando un método estadístico de punto de cambio estimado, en el cual la posible covariable permanecía en los modelos si cambiaba el coeficiente β más de un 10%. Usando dicho método, los modelos finales fueron ajustados por las siguientes covariables: edad (años), IMC (kg/m^2), tabaquismo (fumador vs. no fumador), tiempo de abstinencia sexual (h), ingesta de cafeína ($\text{mg}/\text{día}$), ingesta de alcohol ($\text{g}/\text{día}$), ingesta calórica ($\text{kcal}/\text{día}$) y actividad física moderada-vigorosa ($\text{h}/\text{día}$). Los modelos para movilidad espermática fueron además ajustados por el tiempo desde recogida de la muestra seminal hasta el comienzo del análisis (min) y los modelos para hormonas por el tiempo desde la obtención de la muestra sanguínea (min) para tener en cuenta las variaciones circadianas.

Tabla 1 Características de los participantes por cuartil (primero y cuarto) de ingesta dietaria de hierro, yodo y cinc en el Estudio de jóvenes varones de Murcia (MYMS)

Variables	Hierro			Yodo			Cinc			Total sujetos (n = 209)
	1.º cuartil Ingesta baja [<18,5 mg] (n = 54)	4.º cuartil Ingesta alta [≥29.0 mg] (n = 47)	p	1.º cuartil Ingesta baja [<108 µg] (n = 53)	4.º cuartil Ingesta alta [≥195 µg] (n = 48)	p	1.º cuartil Ingesta baja [<23,7 mg] (n = 54)	4.º cuartil Ingesta alta [≥36,4 mg] (n = 48)	p	
<i>Características</i>										
Edad (años)	20,4 (3,1)	19,5 (4,4)	0,18	20,4 (3,1)	19,4 (4,3)	0,09	20,7 (1,2)	19,5 (4,3)	0,11	20,1 (3,1)
Índice de masa corporal (kg/m²)	24,1 (3,1)	23,7 (3,4)	0,70	24,4 (3,7)	23,3 (1,9)	0,80	23,9 (3,2)	24,3 (3,3)	0,49	24,0 (3,4)
Fumador, n (%)	17 (32,1)	11 (23,9)	0,46	21 (39,6)	15 (31,9)	0,40	15 (27,8)	13 (27,7)	0,37	66 (31,6)
Ejercicio ^a (h/sem)	5,8 (5,2)	7,4 (5,1)	0,19	4,4 (3,3)	9,1 (6,8)	<0,01	5,8 (4,9)	7,4 (5,2)	0,07	6,3 (5,3)
Presencia de varicocele, n (%)	9 (16,7)	7 (14,9)	0,45	7 (13,2)	6 (12,5)	0,81	7 (13,0)	10 (20,8)	0,67	32 (15,3)
<i>Ingesta dietaria</i>										
Ingesta total de energía (kcal/día)	1.710 (397)	3.328 (601)	<0,001	1.832 (538)	3.122 (673)	<0,001	1.721 (402)	3.276 (665)	<0,001	2.434 (758)
Ingesta de alcohol (g/día)	8,7 (10,9)	10,1 (10,4)	0,13	8,9 (8,1)	9,1 (8,8)	0,42	8,3 (10,8)	10,7 (9,8)	0,11	10,5 (7,6)
Ingesta de cafeína (mg/día)	80,0 (87,0)	149 (162)	0,10	101 (118)	149 (158)	0,08	68,7 (59,9)	165 (146)	<0,01	113 (129)
<i>Parámetros seminales</i>										
Tiempo de abstinencia (h)	75,1 (28,6)	91,5 (49,9)	0,07	68,9 (23,8)	83,3 (41,7)	0,16	74,4 (31,7)	88,7 (49,7)	0,51	78,9 (34,4)
Volumen seminal (mL)	3,4 (1,8)	3,5 (2,2)	0,64	3,1 (1,3)	3,6 (2,1)	0,72	3,4 (1,5)	3,4 (2,0)	0,55	3,3 (1,7)
Concentración espermática (mill/mL) ^b	46,3 (32,6)	30,9 (29,9)	0,03	44,9 (43,0)	43,9 (25,6)	0,10	44,4 (34,2)	45,5 (29,6)	0,80	43,3 (37,3)
Recuento total espermático (mill) ^b	130 (105)	90,2 (117)	0,16	141 (107)	124 (99,7)	0,09	133 (101)	110 (118)	0,78	122 (121)
Movilidad espermática progresiva (PR, %)	52,1 (10,4)	45,5 (12,7)	<0,01	48,5 (12,7)	46,7 (10,8)	0,62	50,1 (10,4)	46,9 (11,2)	0,15	48,0 (10,9)
Morfología espermática normal (%)	10,0 (5,5)	10,2 (6,9)	0,96	10,3 (6,2)	10,2 (6,9)	0,41	10,3 (6,1)	10,0 (6,9)	0,80	10,3 (6,3)
<i>Hormonas reproductivas</i>										
FSH (UI/L)	2,4 (1,2)	2,9 (2,3)	0,35	2,5 (1,2)	2,7 (2,0)	0,24	2,5 (1,2)	2,9 (2,0)	0,74	2,7 (1,7)
LH (UI/L)	4,0 (1,4)	4,2 (2,1)	0,28	3,9 (1,5)	3,8 (1,4)	0,08	4,1 (1,6)	4,1 (1,5)	0,37	4,2 (1,7)
Testosterona total (nmol/L)	21,8 (6,7)	22,5 (7,3)	0,87	22,0 (7,3)	22,9 (6,3)	0,40	22,1 (7,3)	21,2 (7,0)	0,65	21,8 (6,9)
Testosterona libre (ng/dL)	13,8 (4,1)	15,1 (5,4)	0,62	14,2 (5,2)	15,1 (4,7)	0,48	14,1 (4,7)	14,4 (5,0)	0,78	14,2 (4,8)

Valores de media y desviación típica (DT) o número (n) y porcentaje (%).

p: pruebas de Kruskal-Wallis para variables continuas y χ^2 para variables categóricas.^a Actividad física moderada-vigorosa.^b Valores de mediana y DT.

Tabla 2 Medias (IC 95%) ajustadas para los distintos parámetros seminales por cuartil de ingesta dietaria de hierro, yodo y cinc

Ingesta dietaria	N	Concentración espermática (mill/mL)	Recuento total espermático (mill)	Movilidad espermática (PR, % móviles)	Morfología espermática (% normales)	Volumen seminal (mL)
Hierro (mg/día)						
≤18,5	54	44,3 (34,3-57,2)	127 (99,9-161)	52,1 (49,3-55,0)	8,6 (6,9-10,7)	2,7 (2,2-3,4)
18,7-22,5	54	36,7 (28,4-47,4)	105 (82,6-133)	48,5 (45,7-51,4)	8,6 (7,2-10,3)	2,7 (2,3-3,2)
22,6-28,9	54	45,0 (34,9-58,1)	125 (98,2-158)	45,4 (42,6-48,3)	8,8 (7,4-10,4)	2,9 (2,4-3,4)
≥29,0	47	25,4 (19,3-33,4)	85,8 (66,0-112)	45,5 (42,4-48,6)	8,5 (6,6-10,9)	2,9 (2,2-3,7)
p-valor (tendencia)		0,01	0,08	0,004	0,58	0,94
Yodo (μg/día)						
≤108	53	36,3 (27,0-48,8)	119 (90,6-156)	47,3 (43,9-50,7)	8,6 (7,0-10,4)	2,8 (2,3-3,4)
109-141	54	27,5 (21,2-35,8)	82,6 (64,9-105)	48,3 (45,3-51,3)	7,6 (6,4-9,0)	2,7 (2,3-3,2)
142-194	54	43,9 (33,9-56,9)	127 (99,6-161)	48,4 (45,4-51,4)	9,5 (8,0-11,2)	2,7 (2,3-3,2)
≥195	48	44,6 (32,3-61,7)	115 (85,5-156)	47,9 (44,1-51,6)	9,0 (7,2-11,2)	3,0 (2,4-3,7)
p (tendencia)		0,10	0,59	0,78	0,53	0,78
Cinc (mg/día)						
≤23,7	54	36,0 (25,9-50,0)	118 (87,0-159)	48,6 (44,9-52,3)	8,8 (7,1-11,0)	3,0 (2,4-3,7)
23,8-30,6	54	37,8 (28,9-49,6)	106 (82,8-136)	48,9 (45,9-51,9)	8,6 (7,2-10,3)	2,7 (2,3-3,3)
30,7-36,0	53	36,6 (27,9-48,1)	106 (82,7-137)	45,9 (42,8-49,0)	8,8 (7,3-10,5)	2,7 (2,2-3,2)
≥36,4	48	38,9 (27,0-56,1)	108 (77,0-150)	48,5 (44,4-52,7)	8,1 (6,4-10,4)	2,7 (2,1-3,4)
p-valor (tendencia)		0,74	0,78	0,98	0,36	0,65

Medias ajustadas por edad, IMC, fumador, tiempo de abstinencia, tiempo desde recogida al análisis (solo para movilidad), ingesta total de energía, ingesta de cafeína y alcohol, y actividad física moderada-vigorosa.

p: valores de tendencia procedentes de regresión lineal múltiple.

Cada elemento traza fue categorizado en cuartiles y el menor (primer cuartil) fue considerado como el grupo de referencia. El test de tendencia lineal (*P* de tendencia) se llevó a cabo usando el valor de la mediana para cada cuartil de cada uno de los oligoelementos como variable continua y los parámetros seminales y hormonales como variable dependiente. Se utilizó también un análisis de covarianza (ANCOVA) para calcular y estimar los valores medios e intervalos de confianza (IC) al 95% de los parámetros de calidad seminal y hormonas en cada cuartil ajustados por las covariables retenidas en los modelos finales. Dichos modelos de ANCOVA fueron creados utilizando los parámetros seminales y hormonales como variables dependientes continuas, y la ingesta dietaria de oligoelementos y otras covariables como independientes. Se consideró que una asociación estaba presente cuando se halló una tendencia lineal estadísticamente significativa a través de los cuartiles de ingesta de cada elemento. Todas las pruebas fueron de 2 colas y el nivel de

significación estadística se fijó en 0,05. Para la realización de los análisis estadísticos se empleó el paquete estadístico IBM-SPSS 19.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE. UU.).

Resultados

En la [tabla 1](#) se muestran las principales características de los sujetos participantes en este estudio (n = 209). La media de edad (DT) fue de 20,1 años (3,1) con un IMC de 24 (3,4), el 31,6% eran fumadores habituales y un 15% presentaron varicocele. El tiempo medio de abstinencia fue de 78,9 h (34,4). La mediana de concentración espermática media fue 43,3 mill/mL (37,3), la media del porcentaje de espermatozoides con movilidad progresiva del 48% (10,9) y del porcentaje de espermatozoides con morfología normal 10,3 (6,3). Los niveles séricos de las hormonas reproductivas se

Tabla 3 Medias (IC 95%) ajustadas^a para los niveles de hormonas reproductivas por cuartil de ingesta dietaria de hierro, yodo y cinc

Ingesta dietaria	N	FSH (UI/L)	LH (UI/L)	Testosterona total (nmol/L)	Testosterona libre (ng/dL)
Hierro (mg/día)					
≤18,5	54	2,1 (1,7-2,5)	4,0 (3,4-4,6)	22,4 (20,0-24,7)	14,1 (12,5-15,8)
18,7-22,5	54	2,2 (1,9-2,5)	4,1 (3,6-4,6)	22,1 (20,2-24,0)	14,4 (13,1-15,8)
22,6-28,9	54	2,5 (2,3-3,0)	4,6 (4,1-5,0)	21,2 (19,3-23,1)	13,9 (12,6-15,2)
≥29,0	47	2,6 (2,1-3,2)	4,2 (3,6-4,9)	21,8 (19,1-24,5)	14,7 (12,8-16,6)
p (tendencia)		0,10	0,21	0,71	0,20
Yodo (μg/día)					
≤108	53	2,2 (1,9-2,6)	3,9 (3,5-4,5)	22,6 (20,5-24,7)	14,6 (13,1-16,0)
109-141	54	2,6 (2,3-3,0)	4,6 (4,1-5,1)	22,2 (20,3-24,1)	14,3 (12,9-15,7)
142-194	54	2,2 (1,9-2,5)	4,5 (4,1-4,9)	20,6 (18,8-22,5)	13,7 (12,4-15,0)
≥195	48	2,3 (1,9-2,8)	3,8 (3,2-4,4)	22,0 (19,7-24,4)	14,5 (12,8-16,1)
p (tendencia)		0,64	0,48	0,33	0,96
Cinc (mg/día)					
≤23,7	54	2,1 (1,7-2,5)	4,1 (3,5-4,6)	23,6 (21,3-25,9)	15,0 (13,4-16,7)
23,8-30,6	54	2,1 (1,8-2,5)	3,9 (3,5-4,4)	21,9 (20,0-23,8)	14,3 (12,9-15,6)
30,7-36,0	53	2,5 (2,1-2,9)	4,7 (4,3-5,2)	22,3 (20,4-24,2)	14,4 (13,1-15,8)
≥36,4	48	2,7 (2,2-3,3)	4,2 (3,5-4,8)	19,4 (16,9-22,0)	13,2 (11,4-15,0)
p (tendencia)		0,10	0,25	0,13	0,34

Medias ajustadas por edad, IMC, fumador, tiempo desde la obtención de la muestra sanguínea, ingesta total de energía, ingesta de cafeína y alcohol y actividad física moderada-vigorosa.

p: valores de tendencia procedentes de regresión lineal múltiple.

mostraron dentro de los rangos de normalidad, con unas concentraciones medias de FSH, LH y testosterona de 2,7 UI/L, 4,2 UI/L y 21,8 nmol/L, respectivamente. Los niveles medios (DT) de ingesta de hierro, yodo y cinc fueron de 24,3 mg/día (9,3), 155 μg/día (70,4) y 31,1 mg/día (10,9), respectivamente. En la [tabla 2](#) se observan los resultados de los análisis multivariantes entre la ingesta dietaria de los oligoelementos y los parámetros seminales de los sujetos. Se mostró una asociación inversa estadísticamente significativa entre la ingesta dietaria de hierro y la concentración espermática (P , tendencia = 0,01) y el porcentaje de espermatozoides móviles progresivos (P , tendencia = 0,004). Por ejemplo, comparado con los sujetos en el primer cuartil de ingesta dietaria de hierro, los varones presentes en el segundo y en el cuarto cuartiles presentaron un 19 y un 56% menor concentración espermática, respectivamente ([fig. 1A](#)). Con respecto a la movilidad espermática progresiva, los varones en el segundo, tercer y cuarto cuartiles mostraron 3,6; 6,7 y 6,6 unidades porcentuales menos de movilidad que los del primer cuartil ([fig. 1B](#)). No se hallaron asociaciones significativas con el resto de los parámetros espermáticos. Los resultados de los análisis multivariantes entre la ingesta de hierro, yodo y cinc y los niveles séricos de hormonas reproductivas se muestran en la [tabla 3](#). No se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre la ingesta dietaria de hierro, yodo y cinc y las concentraciones hormonales. Por último, los grupos de alimentos significativamente relacionados con la ingesta de hierro en nuestra población fueron las carnes, pescados, frutas y verduras, y cereales y legumbres; los relacionados con la ingesta de yodo fueron los pescados, mariscos, frutas y

verduras; y con la ingesta de cinc, las carnes, mariscos, verduras y lácteos.

Discusión

Nuestros resultados muestran que altos niveles de ingesta dietaria de hierro se asocian con una disminución de la concentración y movilidad espermática en varones jóvenes. Hasta donde conocemos, este es el primer trabajo que estudia esta cuestión en Europa y solo otro estudio previo ha explorado preliminarmente esta cuestión en EE. UU.^{17,18}. Por tanto, nuestro trabajo expande el conocimiento actual acerca de la importancia de la ingesta dietaria de oligoelementos y su relación con los parámetros reproductivos masculinos.

Los oligoelementos son esenciales para todos los procesos fisiológicos de nuestro cuerpo, incluidos los mecanismos moleculares y celulares implicados en la función testicular.^{13,14}. En general, el nivel medio de consumo de estos elementos en nuestra población se encontraba en niveles acordes con las ingestas dietéticas de referencia para la población española en su franja de edad²⁹. No obstante, bien el exceso, bien el defecto de estos elementos podría alterar la espermatogénesis o producir estrés oxidativo en el tejido testicular o los espermatozoides, produciendo subo infertilidad¹⁶.

En el caso del hierro, tanto el déficit como el exceso pueden afectar negativamente a la espermatogénesis¹⁶. Es interesante señalar que las células de Sertoli expresan la ferroportina y que el hierro está correctamente regulado en los testículos, lo que indica una necesidad crítica de

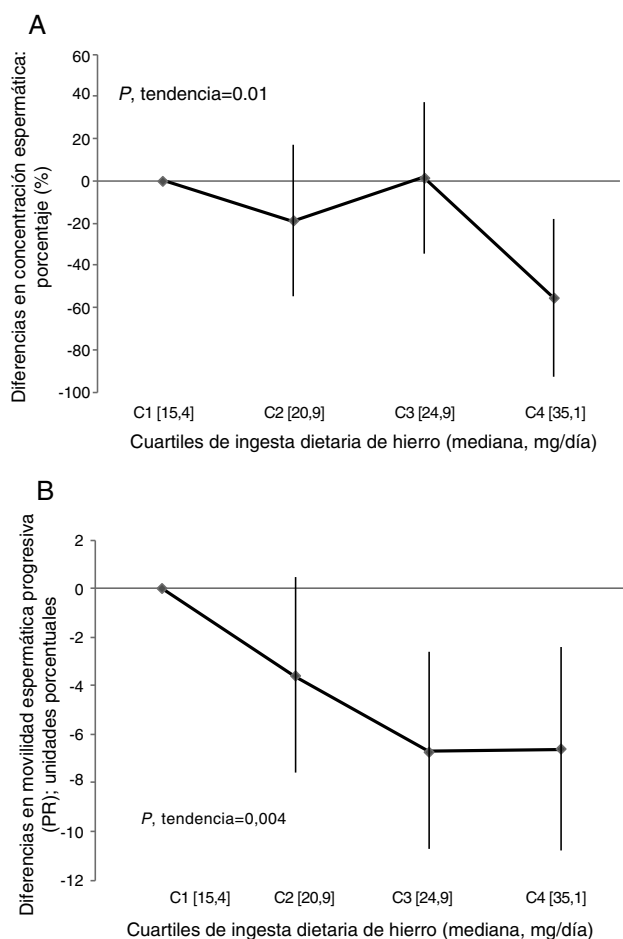


Figura 1 A) Diferencias ajustadas (porcentaje e intervalos de confianza al 95%) en la concentración espermática por cuartil de ingesta dietaria de hierro (mg/día). B) Diferencias ajustadas (unidades porcentuales e intervalos de confianza al 95%) en la movilidad espermática progresiva por cuartil de ingesta dietaria de hierro (mg/día).

mantener la homeostasis del hierro para una función testicular apropiada³⁰. Por ejemplo, se ha visto que los niveles de hierro en plasma seminal son más altos en hombres infértiles que en fértiles¹⁶. Estos datos concuerdan con nuestros hallazgos y muestran el potencial efecto perjudicial de concentraciones relativamente elevadas de hierro sobre la espermatogénesis. De hecho, para varones adultos se recomienda una ingesta diaria de hierro de entre 8 y 45 mg³¹. En nuestro estudio, aproximadamente la mitad de los sujetos presentes en el cuartil más alto de consumo de hierro tienen una ingesta igual o superior a 35 mg/día de hierro, lo que se podría considerar un límite elevado de consumo, que sería un factor de riesgo en el ámbito reproductivo. No obstante, otros estudios preliminares no han observado ninguna relación entre la ingesta dietaria de hierro y los parámetros seminales en jóvenes norteamericanos^{17,18}.

Con respecto al cinc no encontramos asociaciones significativas en nuestro trabajo. Estos resultados concuerdan con estudios preliminares previos realizados en universitarios sanos norteamericanos, en los cuales no se observó ninguna relación entre la ingesta de cinc y los parámetros seminales^{17,18}. No obstante, se conoce el papel

importante del cinc en la fertilidad masculina, que es clave en la espermatogénesis y esteroidogénesis, la motilidad espermática o la replicación del ADN^{32,33}. Los niveles de cinc seminal se encuentran más elevados en normozoospermicos en comparación con hombres que presentaban asteno-zoospermia, oligozoospermia o teratozoospermia³². Así pues, el déficit nutricional de cinc podría ser un factor de riesgo para la baja calidad seminal y la infertilidad masculina idiopática³³, pero no en el ámbito de poblaciones de varones jóvenes, al menos en nuestro estudio.

En el caso del yodo, en modelos animales se ha observado que la ingesta de este elemento en concentraciones altas favorece la reducción del peso del testículo, fruto de la disminución en el número de las células germinales y espermáticas³⁴. Del mismo modo, puede afectar negativamente a los niveles séricos de testosterona y provocar la interrupción del crecimiento y la diferenciación de las espermatogonias³⁴. En nuestro estudio no observamos ninguna asociación entre los niveles de ingesta de yodo y los parámetros reproductivos, y, hasta donde conocemos, no existen otros trabajos que hayan valorado la ingesta dietaria de yodo para contrastar o discutir nuestros resultados.

Con relación a los niveles hormonales, se ha descrito una asociación inversa entre el consumo dietario de cinc y los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales en jóvenes norteamericanos^{17,18}. En el mismo estudio, también se mostró que la ingesta de hierro se asoció positiva e inversamente con los niveles de FSH ($p=0,003$) e inhibina b ($p=0,025$), respectivamente. Estos resultados indican que la ingesta elevada de hierro influiría en la función testicular y que afectaría a las células de Sertoli, sin alteración aparente de los parámetros espermáticos. Otros estudios anteriores también han mostrado correlaciones positivas ($p<0,05$; $r=0,449$) entre las concentraciones seminales de cinc y los niveles de testosterona libre en pacientes que consultaban por problemas de infertilidad³². Nuestros resultados no concuerdan con los hallazgos descritos anteriormente, puesto que no hallamos ninguna asociación entre la ingesta de oligoelementos y los niveles de hormonas sexuales. Esto podría deberse a diferencias en estilos de vida o patrones dietarios o nutricionales, o también al tipo de población masculina estudiada (sujetos fértiles, infértiles, voluntarios, etc.).

Nuestro estudio también presenta algunas limitaciones. Como es sabido el diseño transversal representa una limitación para inferir causalidad. Los análisis solo incluyeron una muestra seminal y sérica y esto podría ser una limitación. No obstante, hay evidencias que demuestran que una única muestra es suficiente para caracterizar los parámetros reproductivos en varones participantes en estudios sobre epidemiología reproductiva^{35,36}. El error de medida podría estar presente debido a que un CFA también presenta sus limitaciones a la hora de valorar la dieta. Sin embargo, nuestro CFA ha sido adaptado, validado y utilizado en otras poblaciones adultas de la geografía española. Además, cualquier sesgo en la valoración de la dieta sería no diferencial, por lo que se esperaría un desplazamiento de la estimación del efecto hacia la hipótesis nula. Al evaluarse la ingesta dietaria, no pudimos estudiar las relaciones entre otros oligoelementos esenciales (por ejemplo, cobre, selenio) y los parámetros reproductivos masculinos.

En conclusión, una ingesta dietaria elevada de hierro se asocia con una disminución de la concentración y

movilidad espermática en varones jóvenes. No obstante, son necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos, en particular, en otras poblaciones de varones que consultan por problemas de infertilidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por las siguientes entidades: Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (PI10/00985 y PI13/01237); Fundación Séneca de la Región de Murcia (08808/PI/08 y 19443/PI/14).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hoffman BL, Williams JW. Evaluation of the infertile couple. En: Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Brads-haw KD, Cunningham FG, editores. *Williams Gynecology*. 2.^a ed Nueva York: McGraw-Hill Medical; 2012.
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, Fifth edition. Ginebra, Suiza: WHO; 2010.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992;305:609–13.
- 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;108:961–6.
- Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al. Temporal trends in sperm count: A systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;1–14, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmx022>.
- Mendiola J, Jørgensen N, Mínguez-Alarcón L, Sarabia-Cos L, López-Espín JJ, Vivero-Salmerón G, et al. Sperm counts may have declined in young university students in Southern Spain. *Andrology*. 2013;1:408–13.
- Bonde JP, Ramlau-Hansen CH, Olsen J. Trends in sperm counts: The saga continues. *Epidemiology*. 2011;22:617–9.
- Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, et al. Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect*. 2010;118:1286–91.
- Thurston SW, Mendiola J, Bellamy AR, Levine H, Wang C, Sparks A, et al. Phthalate exposure and semen quality in fertile US men. *Andrology*. 2016;4:632–8.
- Gaskins AJ, Colaci DS, Mendiola J, Swan SH, Chavarro JE. Dietary patterns and semen quality in young men. *Hum Reprod*. 2012;27:2899–907.
- Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: An updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19:221–31.
- Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Mendiola J, Roca M, Tanrikut C, Vioque J, et al. Fatty acid intake in relation to reproductive hormones and testicular volume among young healthy men. *Asian J Androl*. 2017;19:184–90.
- Bogden JD, Klevay LM. Clinical nutrition of the essential trace elements and minerals: The guide for health professionals. Totowa: Humana Press; 2000.
- Fraga CG. Relevance essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Mol Asp Med*. 2005;26:235–44.
- Ali S, Chaspoul F, Anderson L, Bergé-LeFranc D, Achard V, Perrin J, et al. Mapping fifteen trace elements in human seminal plasma and sperm DNA. *Biol Trace Elem Res*. 2017;175:244–53.
- Tvrda E, Peer R, Sikka SC, Agarwal A. Iron and copper in male reproduction: A double-edged sword. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32:3–16.
- Tiseo BC, Gabrielsen J, Gaskins AJ, Swan SH, Mendiola J, Jørgensen N, et al. Relation between dietary iron intake and testicular function in young men. *Fertil Steril*. 2015;104 Suppl 3:e79–80.
- Gabrielsen J, Wood GJ, Gaskins AJ, Swan SH, Mendiola J, Jørgensen N, et al. Dietary zinc intake and reproductive function in young men. *Fertil Steril*. 2016;106 Suppl 3:e295–6.
- Vioque J, Weinbrenner T, Asensio L, Castelló A, Young IS, Fletcher A. Plasma concentrations of carotenoids and vitamin C are better correlated with dietary intake in normal weight than overweight and obese elderly subjects. *Br J Nutr*. 2007;97:977–86.
- Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Gimenez-Monzó D, García-de-la-Hera M, Granado F, Young IS, et al. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. *Nutr J*. 2013;12:26.
- U.S. Department of Agriculture. Agricultural Research Service 2010 National Nutrient Database for Standard Reference, Release 23. Nutrient Data Laboratory; 2010. [consultado 20 nov 2011]. Disponible en: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>.
- Palma I, Farran P, Cervera P. Tablas de composición de alimentos por medidas caseras de consumo habitual en España: CESNID [artículo en español]. 4.^a edn Barcelona, España: McGraw Hill; 2008.
- Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. Oxford, Nueva York: Oxford University Press; 2012.
- Vioque J. Validez de la evaluación de la ingesta dietética. En: Serra-Majem L, Aranceta J, Mataix J, editores. *Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. Barcelona, España: Masson; 1995.
- Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol*. 1985;122:51–65.
- Menkveld R, Stander FS, Kotze TJ, Kruger TF, van Zyl JA. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod*. 1990;5:586–92.
- Askund C, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased frequency of reproductive health problems among fathers of boys with hypospadias. *Hum Reprod*. 2007;22:2639–46.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3666–72.
- Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD). Ingestas dietéticas de referencia (IDR) para la población española, 2010. *Act Diet*. 2010;14:196–197.

30. Leichtmann-Bardoogo Y, Cohen LA, Weiss A, Marohn B, Schubert S, Meinhardt A, et al. Compartmentalization and regulation of iron metabolism proteins protect male germ cells from iron overload. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302:E1519–30.
31. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc: A report of the panel on micronutrient sexternal link disclaimer. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
32. Kothari RP, Chaudhari AR. Zinc levels in seminal fluid in infertile males and its relation with serum free testosterone. *J Clin Diagn Res.* 2016;10:CC05–8.
33. Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res.* 2009;29:82–8.
34. Chakraborty A, Mandal J, Mondal C, Sinha S, Chandra AK. Effect of excess iodine on oxidative stress markers, steroidogenic-enzyme activities, testicular morphology, and functions in adult male rats. *Biol Trace Elem Res.* 2016;172:380–94.
35. Vermeulen A, Verdonck G. Representativeness of a single point plasma testosterone level for the long term hormonal milieu in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:939–42.
36. Stokes-Riner A, Thurston SW, Brazil C, Guzick D, Liu F, Overstreet JW, et al. One semen sample or 2? Insights from a study of fertile men. *J Androl.* 2007;28:638–43.