

Relación entre los antioxidantes y la calidad seminal

Relationship between antioxidants and semen quality

Jennifer Puerta Suárez¹

Alejandro Carvajal Obando¹

Walter D. Cardona Maya^{1*}

¹Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología y Parasitología, Grupo de Reproducción, Antioquia, Medellín, Colombia.

Autor para la correspondencia: wdario.cardona@udea.edu.co

RESUMEN

Los suplementos dietarios tales como vitaminas, minerales y antioxidantes mejoran la ingesta de nutrientes. Recientemente se ha descrito que, especialmente aquellos que contienen altas propiedades antioxidantes también mejoran la capacidad fértil. Se presenta el caso de un voluntario de 37 años con posible infertilidad masculina y se desea determinar el efecto del consumo de antioxidantes sobre la calidad seminal. Se realizó evaluación de los parámetros seminales convencionales y funcionales antes y después del uso del suplemento dietario *Male Fertility*. Se observó que el uso del suplemento dietario incrementó la concentración espermática, el potencial de membrana mitocondrial alto y la capacidad antioxidante del semen; además disminuyó la producción de las reactivas de oxígeno, la lipoperoxidación y la fragmentación de la cromática espermática. El suplemento dietario *Male Fertility* contiene altas concentraciones de vitamina A, C, E, B2, B3, B12, folato, zinc, selenio, acetil L-carnitina, coenzima Q10, L-metionina y licopeno. Se ha descrito que la ingesta de cada uno de estos compuestos tiene efectos positivos sobre la calidad seminal. El reporte de este caso permitió observar que el uso de suplementos dietarios ricos en vitaminas y antioxidantes puede mejorar la calidad seminal a través de la disminución del efecto

adverso de las especies reactivas del oxígeno y por el incremento de las moléculas antioxidantes en el plasma seminal.

Palabras clave: suplemento dietario; antioxidantes; calidad seminal; fertilidad; *Male Fertility*.

ABSTRACT

Dietary supplements such as vitamins, minerals and antioxidants improve nutrient intake. Recently it has been described that, especially those containing high antioxidant properties also improve fertility. We report here the case of a 37-year-old volunteer with possible male infertility and we want to determine the effect of antioxidant consumption on semen quality. Evaluation of the conventional and functional seminal parameters was performed before and after the use of the Male Fertility dietary supplement. The use of this supplement was observed to increased the sperm concentration, the mitochondrial membrane potential and the antioxidant capacity of the semen. In addition, the production of oxygen reactants, lipoperoxidation and fragmentation of the spermatic chromatin decreased. The dietary supplement Male Fertility contains high concentrations of vitamin A, C, E, B2, B3, B12, folate, zinc, selenium, acetyl L-carnitine, coenzyme Q10, L-methionine and lycopene. The ingestion of each of these compounds has been described to have positive effects on seminal quality. The report of this case allowed to observe that the use of dietary supplements rich in vitamins and antioxidants can improve the seminal quality through the decrease of the adverse effect of the reactive oxygen species and by the increase of the antioxidant molecules in the seminal plasma.

Keywords: dietary supplement; antioxidants; semen quality; fertility; Male Fertility.

Recibido: 31/08/2018

Aceptado: 02/10/2018

INTRODUCCIÓN

La inclusión de suplementos dietarios en la alimentación diaria es una práctica común que busca mejorar la ingesta de nutrientes, especialmente vitaminas, minerales y antioxidantes. Este nuevo hábito suele acompañarse de cambios en el estilo de vida que buscan combatir el sedentarismo e incrementar la actividad física, con efectos directos sobre la calidad de vida y la apariencia, conceptos de amplia acogida en la actualidad. Los suplementos dietarios impactan no sólo la salud física del individuo, recientemente se ha descrito que pueden mejorar la capacidad fértil, especialmente aquellos productos a base de preparaciones herbales, frutas y vegetales que contienen altas propiedades antioxidantes.⁽¹⁾

El 18,8 % de los norteamericanos reportan usar preparados herbales o productos naturales para tratar sus problemas de salud donde se incluyen los suplementos dietarios. Cada vez es más frecuente el consumo de éstos suplementos para tratar los problemas asociados a la fertilidad aunque no se ha demostrado que potencien un incremento en la tasa de concepción.⁽²⁾ Casi una década atrás, el grupo de reproducción propuso que las alteraciones en el estrés oxidativo seminal estaban asociadas a los problemas en la gestación, particularmente al aborto recurrente espontáneo.^(3,4)

La relación de la calidad seminal con la fertilidad es obvia^(5,6,7,8) y en los últimos años muchos grupos incluyendo el nuestro^(5,9,10,11,12,13,14) han trabajado en los mecanismos celulares que están involucrados en la relación entre los oxidantes y los antioxidantes.

El estrés oxidativo es el desbalance que ocurre entre las moléculas oxidantes y antioxidantes del semen. Este fenómeno puede ser atribuido a infecciones, inflamaciones, traumas, tabaquismo, agentes industriales, ejercicio extenuante e incremento de la temperatura en la zona pélvica por el uso de bañeras de hidromasaje, baños frecuentes en el turco o sauna y uso del portátil.⁽¹⁾

Los efectos directos sobre la calidad seminal del estrés oxidativo se reflejan en disminuciones en la concentración, la movilidad, la viabilidad, la integridad del ADN espermático e incluso en eventos de suma importancia a nivel reproductivo, como la capacitación espermática y la capacidad de interacción con el oocito.^(1,15)

Por tanto, es posible sugerir que el uso de suplementos dietarios que disminuyan los daños causados por el estrés oxidativo en la calidad seminal constituye un tratamiento

adecuado para tratar los problemas de infertilidad.^(1,2) Los reportes sobre este tema contribuirán a implementar estrategias de bajo costo que ayuden a muchas parejas a alcanzar el éxito reproductivo en aquellos casos donde la infertilidad se asocia al estrés oxidativo, por lo que el objetivo de la presentación de este caso es determinar el efecto del consumo de antioxidantes sobre la calidad seminal.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Voluntario de 37 años, aparentemente sano sin antecedentes de enfermedades crónicas, no consume cigarrillos, drogas alucinógenas ni alcohol. Consulta al urólogo debido a que lleva más de un año sin poder embarazar a su pareja, a la cual, después de visitar al ginecólogo se le descartó infertilidad de causa femenina.

Como recomendación del urólogo, el voluntario incrementa el consumo de antioxidantes a través del uso de un preparado nutricional, también conocido como suplemento dietario de venta libre llamado *Male Fertility (MFS)* (<https://coastscience.com/products/coast-science-male-fertility-supplement-mfsg5/>).⁽¹⁵⁾

En el segundo semestre de 2016 se realizaron dos determinaciones de los parámetros seminales convencionales y funcionales. La primera determinación se realizó en junio 2016 y tres meses después se realizó la segunda con el fin de detectar algún posible cambio en la calidad seminal con respecto al incremento en el consumo de antioxidantes. El individuo participó voluntariamente en el estudio y firmó el consentimiento informado antes de ingresar al estudio.

Se realizó evaluación de los parámetros seminales convencionales de acuerdo a lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁶⁾ y la concentración espermática se determinó mediante el empleo de la cámara de *Makler*.⁽¹⁷⁾ El volumen seminal se cuantificó pesando el frasco colector de semen con la muestra seminal.⁽¹⁶⁾ La movilidad espermática se determinó mediante el recuento de 10 μ L de semen en un microscopio de luz con objetivo de 40X, clasificando los espermatozoides en tres tipos de movilidad:

- tipo I, espermatozoides móviles que se desplazan,
- tipo II espermatozoides móviles que no se desplazan,
- tipo III, espermatozoides inmóviles.

La viabilidad se cuantificó usando el colorante vital de eosina-Y (*Sigma-Aldrich, San Louis, MO, EE.UU.*) y la morfología espermática fue evaluada en placas coloreadas con el colorante *STAT III (Origio, Dinamarca)*.

La evaluación de los parámetros funcionales: detección del potencial de membrana mitocondrial espermática, determinación de la integridad de la membrana espermática, análisis de la lipoperoxidación de la membrana espermática, evaluación de los niveles intracelulares de especies reactivas de oxígeno (ERO) en los espermatozoides, detección de la integridad de la cromatina espermática y capacidad antioxidante total del semen se realizaron mediante citometría de flujo, siguiendo los protocolos previamente establecidos y estandarizados en el laboratorio.^(3,4,5,12,18)

En la siguiente tabla se presentan los parámetros seminales convencionales y funciones de las muestras obtenidas antes y después de iniciar el incremento en el consumo de antioxidantes. La concentración espermática por mL de eyaculado incrementó en 77,6 % con respecto a la primera determinación, aunque la concentración espermática total sólo incrementó un 20,5 % debido a que el volumen seminal disminuyó en 32,3 % en la segunda determinación. En cuanto a los parámetros espermáticos funcionales el potencial de membrana mitocondrial alto incrementó en 35,7 %, la producción de ERO disminuyó en 42,6 %, la lipoperoxidación de la membrana espermática se redujo a 88,4 %, el porcentaje de células con fragmentación de la cromática espermática también se redujo en 17,9 %, pero el cambio más impactante fue la capacidad antioxidante total del semen la cual incrementó de 0,24 % a 71,0 %.

Tabla 1 - Parámetros seminales convencionales y funcionales

Parámetros	Muestra-1 (junio-2016)	Muestra-2 (octubre-2016)
Parámetros convencionales		
Volumen	3,1 mL	2,1 mL
pH	9	8,5
Movilidad progresiva	49 %	49 %
Movilidad no progresiva	14 %	8 %
Inmóviles	37 %	43 %
Concentración	58 x 10 ⁶ /mL	103 x 10 ⁶ /mL
Concentración total	179,8 x 10 ⁶	216,6 x 10 ⁶
Viabilidad	76 %	69 %
Morfología normal	2,6 %	2,5 %
Índice de teratozoospermia	1,66	1,7
Parámetros funcionales		
Evaluación del potencial de membrana mitocondrial	42 %	57 %
Integridad de la membrana plasmática	49 %	49 %
Producción de especies reactivas de oxígeno	61 %	35 %
Lipoperoxidación de las membranas	43 %	5 %
Fragmentación de la cromática espermática	28 %	23 %
Capacidad antioxidante del semen	0,24 %	71 %

DISCUSIÓN

La infertilidad es un problema que afecta al 15 % de las parejas a nivel mundial, cuyo origen puede ser de causa masculina, femenina o mixta; donde el factor masculino y mixto son responsables del 50 % de los casos y dentro de éstos, el estrés oxidativo es

una de las causas más comunes de alteraciones en la calidad seminal, por lo que el uso de suplementos dietarios constituye una alternativa de bajo costo para impactar en la infertilidad masculina.^(1, 2,19)

El éxito de los suplementos dietarios en los problemas de fertilidad masculina está relacionado con la capacidad de éstos para disminuir los efectos del estrés oxidativo en las células espermáticas. Aunque hay evidencia limitada, se presume que el estrés oxidativo es responsable de entre 30 % y 80 % de los casos de infertilidad.⁽²⁰⁾ El estrés oxidativo es el desbalance entre la producción de moléculas oxidantes como las ERO y de moléculas antioxidantes, en concentraciones fisiológicas actúan como señales de transducción, están involucradas en la hiperactivación y en la reacción acrosomal,^(19, 21) sin embargo, las altas concentraciones de radicales libres en el tracto reproductivo masculino y, específicamente en el semen, se atribuyen a procesos infecciosos, inflamatorios, traumatismos, contacto con agentes químicos o físicos que incrementan la producción de ERO generando un desbalance en la respuesta antioxidante.^(1,19,20)

La membrana plasmática de los espermatozoides posee ácidos grasos poliinsaturados los cuales son los mayores componentes de las membranas celulares involucrados en procesos que influyen la capacidad de fecundación, y que son susceptibles a fenómenos de lipoperoxidación.⁽²²⁾ En estudios *in vitro* se ha observado que la adición de antioxidantes como ascorbato, urato y alfa tofocofeol a las muestras seminales reduce el daño ocasionado por las ERO.⁽³⁾ Debido a que los espermatozoides son células diferenciadas sin capacidad de división o reparación de daño celular y son incapaces de sintetizar nuevos ácidos grasos polinsaturados, el mejor mecanismo de protección contra los efectos del estrés oxidativo y específicamente contra la lipoperoxidación, es el aumento de moléculas antioxidantes en el semen.⁽²²⁾ El incremento de ERO también causa daño en el ADN acelerando el proceso de apoptosis, debido a que las bases nitrogenadas son susceptibles a la peroxidación de sus estructuras lo que puede causar modificaciones en las bases y rompimientos del ADN.⁽³⁾ La peroxidación está asociada con pérdida de la integridad y funciones de la membrana, afectando la movilidad espermática e induciendo apoptosis.⁽¹⁹⁾

Entre los antioxidantes fisiológicos descritos en el semen se incluyen moléculas enzimáticas como la catalasa, la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa; y no

enzimáticas como la carnitina, los carotenoides, el glutatión y las vitaminas C y E,^(1,19) sin embargo, muchas son las moléculas con actividad antioxidante que pueden adquirirse de la dieta.

En este reporte de caso, se observó como la ingesta del suplemento dietario *MFS* mejora la calidad seminal, tanto en los parámetros espermáticos convencionales como los funcionales. Se ha descrito que los antioxidantes exógenos o de la dieta son descomponedores de las ERO, por lo que se observan mejores parámetros seminales en hombres con alta ingesta de antioxidantes, así como ocurre en el presente caso; sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto de acción de los antioxidantes dietarios y la suplementación óptima dietaria necesaria para alcanzar los efectos descritos sobre la fertilidad.⁽²⁾ Se ha descrito que la suplementación oral con antioxidantes reduce el daño espermático y mejora la tasa de éxito en los procesos de reproducción asistida donde se incluye la inyección intracitoplasmática, particularmente en pacientes que reportan daño en el ADN.⁽³⁾

El suplemento dietario fue ingerido por el voluntario de acuerdo a las recomendaciones del producto (cuatro cápsulas al día) por un período de tres meses; de acuerdo con la etiqueta del producto, este preparado nutracéutico contiene altas concentraciones de vitamina A, C, E, B2, B3, B12, folato, zinc, selenio, acetil L-carnitina, coenzima Q10, L-metionina y licopeno.

La vitamina A es un carotenoide liposoluble importante en el mantenimiento de las membranas mucosas de los ojos, del tracto genitourinario, el gastrointestinal y la piel, su deficiencia puede disminuir la espermatogénesis y la integridad de las células de *Sertoli* comprometiendo la barrera hemato-testicular.⁽¹⁾ Contrario a la vitamina A, la vitamina C o ácido ascórbico es hidrosoluble y es un cofactor clave para las reacciones de hidroxilación y aminación, involucrada en la síntesis de colágeno, en los componentes de la matriz intracelular y proteoglicanos, protege el ADN del daño oxidativo y su ingesta diaria mejora la concentración, la movilidad y la viabilidad espermática, incluso en fumadores frecuentes.^(2,15,16,17,18,19,20) La vitamina E pertenece a la familia del tocoferol, inhibe los radicales libres y previene la lipoperoxidación.^(1,20) La vitamina D es crítica en el mantenimiento del calcio y del sistema óseo, y su deficiencia se ha relacionado con la infertilidad.⁽²⁾

Las carnitinas, entre las que se incluyen la acetil L-carnitina, son sintetizadas a partir de los aminoácidos lisina y metionina, están presentes en altas concentraciones en el epidídimo, proveen energía al espermatozoide y su suplementación mejora la concentración, la movilidad, la morfología, la viabilidad y la capacidad antioxidante total.⁽¹⁾ La coenzima Q10 es un antioxidante liposoluble que transporta electrones en la cadena respiratoria mitocondrial respiratoria y provee energía a la pieza media espermática.⁽²⁰⁾ El ácido fólico está involucrado en la producción de purinas y pirimidinas necesarias para la síntesis del ADN.⁽²³⁾

El licopeno es un carotinoide antioxidante con funciones en el crecimiento y regulación celular, en la expresión genética, en la respuesta inmune y protectora contra la lipoperoxidación, y se concentra especialmente en la próstata y los testículos.⁽¹⁾ El selenio sirve como cofactor en las enzimas de reducción antioxidante como la glutatión peroxidasa, mantiene el desarrollo testicular, la espermatogénesis, la síntesis de testosterona y funciones espermáticas como la capacitación, la morfología y la movilidad.^(2,19,20)

La próstata es el órgano del tracto reproductivo masculino donde se almacena la mayor concentración de zinc del organismo, éste se secreta en el fluido prostático el cual representa entre 25 % y 30 % del volumen del eyaculado y su principal función es garantizar el proceso de licuefacción para permitir que los espermatozoides sean liberados del coágulo seminal e inicien su recorrido en búsqueda del oocito.⁽²⁴⁾ Estas altas concentraciones de zinc evitan el crecimiento de microorganismos como *Escherichia coli*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* y *Trichomonas vaginalis* y al parecer su incremento en la ingesta no previene la lipoperoxidación espermática, pero mejora la concentración, la movilidad y la morfología espermática y tiene un importante papel en el desarrollo testicular, aunque estos resultados son controversiales.^(19,20,23,25,26)

Aunque en este reporte de caso se observó un efecto positivo sobre la calidad seminal, el uso de preparados herbales, suplementos dietarios y otros preparados nutraceuticos se debe realizar con cuidado y preferiblemente bajo supervisión del médico tratante, debido a que algunos derivados de las plantas como los fitoestrógenos que son compuestos no esteroideos-simulan la estructura del estradiol, pueden unirse y activar los receptores de estrógenos alterando las vías hormonales normales. Este fenómeno se

ha descrito como disrupción endocrina, que afecta la producción, metabolismo y actividad natural de las hormonas responsables del desarrollo, homeostasis y reproducción,⁽¹⁾ obteniendo efectos adversos. Es necesario recalcar que hasta la fecha, el voluntario no ha conseguido embarazar a su pareja, las observaciones realizadas se basan sólo en los resultados reportados para el análisis seminal, el cual ha sido tradicionalmente la piedra angular de la evaluación del hombre infértil y sigue siendo la prueba de elección inicial, aunque no necesariamente refleja el estado fértil del individuo.⁽²⁶⁾

El uso de suplementos dietarios ricos en vitaminas y antioxidantes mejora la calidad seminal a través de la disminución del efecto adverso de las especies reactivas de oxígeno por el incremento de las moléculas antioxidantes en el plasma seminal. Se requieren estudios que ayuden a determinar la efectividad de cada compuesto y establezcan concentraciones de ingesta mínima requerida para alcanzar los efectos reportados sobre la calidad seminal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ko EY, Sabanegh ES. The role of nutraceuticals in male fertility. *The Urologic clinics of North America*. 2014;41(1):181-93.
2. Urman B, Oktem O. Food and drug supplements to improve fertility outcomes. *Seminars in reproductive medicine*. 2014;32(4):245-52.
3. Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A, Sharma R, Cadavid A. Role of male factor in early recurrent embryo loss: do antioxidants have any effect? *Fertility and sterility*. 2009;92(2):565-71.
4. Gil-Villa AM, Cardona-Maya W, Agarwal A, Sharma R, Cadavid A. Assessment of sperm factors possibly involved in early recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 2010;94(4):1465-72.
5. Mayorga-Torres BJ, Cardona-Maya W, Cadavid A, Camargo M. Evaluacion de los parámetros funcionales espermáticos en individuos infértiles normozoospermicos. *Actas urológicas españolas*. 2013;37(4):221-7.

6. Cardona Maya W. Sperm count. Do we need a new reference value? Arch Esp Urol. 2010;63(2):133-8.
7. Cardona Maya WD, Berdugo Gutiérrez JA, de los Ríos J, Cadavid Jaramillo AP. Functional evaluation of sperm in Colombian fertile men. Arch Esp Urol. 2007;60(7):827-31.
8. de los Ríos J, Cardona WD, Berdugo JA, Correa C, Arenas A, Olivera-Angel M, et al. [Sperm parameters in 113 subjects after recent fatherhood did not correlate with WHO standards]. Arch Esp Urol. 2004;57(2):147-52.
9. Mayorga-Torres BJM, Camargo M, Cadavid AP, du Plessis SS, Cardona Maya WD. Are oxidative stress markers associated with unexplained male infertility? Andrologia. 2017;49(5).
10. Mayorga-Torres JM, Agarwal A, Roychoudhury S, Cadavid A, Cardona-Maya WD. Can a Short Term of Repeated Ejaculations Affect Seminal Parameters? J Reprod Infertil. 2016;17(3):177-83.
11. Mayorga-Torres BJ, Camargo M, Agarwal A, du Plessis SS, Cadavid AP, Cardona Maya WD. Influence of ejaculation frequency on seminal parameters. Reprod Biol Endocrinol. 2015;13:47.
12. Rodríguez E, Gil-Villa AM, Aguirre-Acevedo DC, Cardona-Maya W, Cadavid AP. Evaluación de parámetros seminales no convencionales en individuos cuyas parejas presentan muerte embrionaria temprana recurrente: en busca de un valor de referencia. Biomedica. 2011;31(1):100-7.
13. Lalinde-Acevedo PC, Mayorga-Torres BJM, Agarwal A, du Plessis SS, Ahmad G, Cadavid AP, et al. Physically Active Men Show Better Semen Parameters than Their Sedentary Counterparts. Int J Fertil Steril. 2017;11(3):156-65.
14. Mayorga Torres JM, Peña B, Cadavid AP, Cardona Maya WD. La importancia clínica del ADN espermático en el análisis seminal cotidiano. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2015;80:265-8.

15. Ruder EH, Hartman TJ, Reindollar RH, Goldman MB. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. *Fertility and sterility*. 2014;101(3):759-66.
16. World Health Organization. *Laboratory manual for the examination and processing of human semen*. World Health Organization: Ginebra, Suiza; 2010.
17. Cardona-Maya W, Berdugo J, Cadavid A. Comparación de la concentración espermática usando la cámara de Makler y la cámara de Neubauer. *Actas urológicas españolas*. 2008;32(4):443-5.
18. Aitken RJ, Wingate JK, De Iuliis GN, McLaughlin EA. Analysis of lipid peroxidation in human spermatozoa using BODIPY C11. *MHR: Basic science of reproductive medicine*. 2007;13(4):203-11.
19. Dobrakowski M, Kasperczyk S, Horak S, Chyra-Jach D, Birkner E, Kasperczyk A. Oxidative stress and motility impairment in the semen of fertile males. *Andrologia*. 2017;49(10).
20. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016;14(12):729-36.
21. Mayorga Torres B, Camargo M, Cadavid AP, Maya C, Walter D. Estrés oxidativo: ¿un estado celular defectuoso para la función espermática? *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2015;80(6):486-92.
22. Breque C, Surai P, Brillard JP. Roles of antioxidants on prolonged storage of avian spermatozoa in vivo and in vitro. *Molecular reproduction and development*. 2003;66(3):314-23.
23. Raigani M, Yaghmaei B, Amirjannti N, Lakpour N, Akhondi MM, Zeraati H, et al. The micronutrient supplements, zinc sulphate and folic acid, did not ameliorate sperm functional parameters in oligoasthenoteratozoospermic men. *Andrologia*. 2014;46(9):956-62.

24. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature reviews Urology*. 2016;13(7):379-86.
25. Wilson M. *Bacteriology of humans: an ecological perspective*: John Wiley & Sons; 2009.
26. Ajina T, Sallem A, Haouas Z, Mehdi M. Total antioxidant status and lipid peroxidation with and without in vitro zinc supplementation in infertile men. *Andrologia*. 2017;49(7).

Conflictos de intereses: Los autores no declaran tener conflictos de intereses.