

Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Holguín

SOBRE LAS ASOCIACIONES ENTRE LA INFERTILIDAD MASCULINA Y LA NUTRICIÓN

Beatriz Infante Hernández^{1¶§}, Arnel Eduardo Rojas Caballero^{2¶φ}, Dania Vargas Batista^{1¶§}, Ana Lucila Paredes Hernández^{1¶δ}.

RESUMEN

Introducción: La alimentación y la nutrición influyen poderosamente en la respuesta sexual humana, la fertilidad y la fecundidad. **Objetivos:** Exponer la influencia de los fenotipos nutricionales polares sobre la respuesta sexual masculina, la espermatogénesis y la integridad del ADN espermático. **Métodos:** La literatura especializada fue revisada en la búsqueda de evidencias sobre el impacto del exceso de peso y la obesidad, la desnutrición energético-nutricional, y las deficiencias y carencias de nutrientes especificados sobre el deseo, el impulso y la libido sexuales, la espermatogénesis, y la integridad del ADN espermático. La literatura especializada fue también escrutada sobre las intervenciones alimentarias y nutricionales hechas para corregir el fenotipo nutricional en cuestión, y por extensión, los estados deficitarios de los nutrientes especificados; en la espera de mejorar los distintos aspectos de la respuesta sexual masculina. **Resultados:** Los fenotipos nutricionales polares afectan profundamente la respuesta sexual masculina, la espermatogénesis y la integridad del ADN espermático. El exceso de peso y la obesidad causan disfunción eréctil, afectan la calidad del espermatozoide, y provocan la fragmentación del ADN espermático a través de la concurrencia de resistencia aumentada a la insulina, inflamación, estrés oxidativo, actividad aromatasa adipocitaria desproporcionada, e hipogonadismo. Por su parte, la desnutrición afecta el deseo, el impulso y la libido sexuales mediante la inducción de un estado de semiinanición y reducción de la tasa metabólica basal. La desnutrición también afecta la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-testículo y daña (cuando no suprime) la esteroidogénesis testicular, y por extensión, la calidad de la esperma. Los estados deficitarios | carenciales de nutrientes selectos pudieran no expresarse ni clínica- ni antropométricamente, pero se reconocen hoy como causas importantes de infertilidad masculina de causa no suficientemente aclarada. Muchos de estos nutrientes ejercen propiedades antioxidantes y sostienen la producción endotelial del óxido nítrico (ON): mensajero hormonal involucrado en la erección peniana. La reducción de peso corporal (independientemente de la intervención hecha) es seguida de mejorías en la

¹ Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. ² Médico. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. [§] Especialista de Primer Grado en Embriología. [¶] Especialista de Primer Grado en Anatomía Humana. ^φ Máster en Urgencias Médicas. [¶] Profesor Asistente. ^δ Profesora Auxiliar.

Recibido: 6 de Enero del 2023.

Aceptado: 17 de Febrero del 2023.

Beatriz Infante Hernández. Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Holguín.

Correo electrónico: binfante@gmail.com.

función eréctil y reducción del daño espermático, pero sin cambios apreciables en la calidad del semen. Por otro lado, la realimentación contribuye a la restauración del deseo, el impulso y la libido sexuales, y de la función eréctil. Mientras, la renutrición a través de la suplementación vitamino-mineral restaura la actividad de los sistemas de protección antioxidante y la producción endotelial de ON, reduce el riesgo de fragmentación del ADN espermático, y mejora la motilidad del espermatozoide. **Conclusiones:** La respuesta sexual masculina y la espermatogénesis deben ser examinadas cuidadosamente en los adultos que consultan por disfunción eréctil y/o infertilidad, así como en aquellos que aquejan exceso de peso y obesidad. Las intervenciones alimentarias y nutricionales se adecuarán al fenotipo nutricional presente, el objetivo terapéutico prescrito y los plazos de tiempo asignado para el logro del mismo, y el costo-efectividad de la intervención. **Infante Hernández B, Rojas Caballero AE, Vargas Batista D, Paredes Hernández AL.** Sobre las asociaciones entre la infertilidad masculina y la nutrición. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2023;33(1):178-229. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Respuesta sexual masculina / Espermatogénesis / ADN espermático / Exceso de peso / Obesidad / Desnutrición / Cirugía bariátrica / Suplementación nutricional.*

INTRODUCCIÓN

Durante el siglo XX la humanidad experimentó un importante desarrollo industrial, tecnológico y social. Sin embargo, los avances ocurridos en estas avenidas coincidieron con el descenso en la fertilidad. Si bien a escala global el número de seres humanos continúa en aumento, y hoy son más de 8 mil millones las personas que habitan en este planeta, más de la mitad de ellas viven en zonas en las que la tasa de reemplazo que se requiere para mantener constante el número de individuos es menor de 2.1 niños por cada mujer.¹

Hay muchas razones por las que una pareja puede no ser capaz de concebir. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que una pareja es infértil si no es capaz de concebir un niño naturalmente, o de llevar un embarazo a término, después de 12 meses de exposición al coito sin anticoncepción.² De acuerdo entonces con la definición OMS, la infertilidad después de 12 meses de exposición al coito sin anticoncepción se estimaría en un 12.6%.³ Sin embargo, la infertilidad de toda una vida

(definida como el número de personas/parejas que han sufrido de infertilidad en su vida) puede ser del 17.5 %.³ El África sería la región con la mayor prevalencia de infertilidad a 12 meses (con un 16.4 %); seguida del Pacífico Occidental (Australia, Nueva Zelandia y las islas de Oceanía: 13.5 %), Europa (12.4 %, las Américas (10.4 %) y el Mediterráneo oriental (10.0 %).³ El desarrollo económico del país no influiría en la tasa de infertilidad a 12 meses.³

En Cuba se completó durante el año 2018 un cuestionario orientado a 16 mil 500 mujeres con edades entre 15 – 49 años domiciliadas en 39 áreas de salud y 330 consultorios del médico de familia.⁴ La prevalencia de la infertilidad (entre las mujeres en edad fértil en este caso en particular) fue del 4.0 %.⁴ La tasa de infertilidad fue mayor en las provincias centrales y en los núcleos urbanos.⁴

La infertilidad (sea de la pareja o de uno de sus miembros) representa un reto demográfico importante para la familia, la sociedad y el país.⁵ Además, del logro y mantenimiento de las tasas de fertilidad y

natalidad que se correspondan con el reemplazo poblacional y la preservación de la constancia del tamaño de la población se afrontarán en mejor posición los retos del crecimiento socioeconómico y la viabilidad de las sociedades.⁶

Sin duda alguna, la infertilidad es un problema de salud que afecta a la pareja. No obstante, en cerca del 25 % de las veces la infertilidad masculina es el diagnóstico primario.⁷ La infertilidad masculina es también un factor contribuyente en otro 15 – 25 % de los casos de infertilidad de pareja.⁷ Aun así, el 20 % de los casos de infertilidad de pareja no se diagnostica debido a que los equipos de salud dan por sentada la capacidad del hombre para impregnar y concebir.^{1,8}

La infertilidad masculina suele alcanzar una prevalencia del 10 %.⁹ Pero lo que es más preocupante es el descenso en el número de espermatozoides observado por algunos autores en varios países (muchos de ellos occidentales) durante los últimos 50 años.¹⁰⁻¹³ En 1940 un hombre era capaz de producir, en promedio, 113 millones de espermatozoides por milímetro cúbico de semen. Tal cifra decayó estrepitosamente a 66 millones en 1990.^{2,10-13}

Varios factores se entrelazan e intersectan en la infertilidad masculina. Los estilos de vida (entre ellos la edad para formar una familia) y actividad física (el sedentarismo), el consumo de tabaco, alcohol y drogas, las exposiciones ambientales y ocupacionales, y el estrés pueden afectar tanto el deseo y el impulso sexual como la producción de espermatozoides, y con ello, la fertilidad masculina.⁶

Los estilos de alimentación y el exceso de peso también pueden afectar la fertilidad masculina y la producción de espermatozoides. Una alimentación no saludable, inadecuada, con escasa presencia de antioxidantes y fibra dietética, y la sobreexpresión de alimentos ultraprocesados y energéticamente densos a expensas de azúcares refinados y grasas saturadas y *trans*; puede trasladarse a trastornos de la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis. Asimismo, el exceso de peso y la obesidad también pueden constituirse en factores de riesgo de infertilidad masculina. En consecuencia, el presente ensayo examina los aspectos alimentarios y nutricionales de la respuesta sexual y la fertilidad masculinas, y cómo éstos influyen en cada uno de los dominios de estos procesos. El ensayo se extiende para discutir cómo la promoción de una alimentación saludable y del ejercicio físico, y el mantenimiento de un peso adecuado, pueden contribuir a una mejor espermatogénesis. Igualmente, se examina el lugar de la suplementación vitamino-mineral y nutricional dentro de la prevención de la infertilidad masculina primero, y el tratamiento y la mejoría de la respuesta sexual masculina y la producción de espermatozoides.

¹ Toda investigación de la infertilidad de la pareja debe comenzar con la obtención y el análisis cuidadoso de un espermograma. Para más detalles: Consulte: **Bozhedomov VA, Nikolaeva MA, Ushakova IV, Bozhedomova GE, Lipatova NA, Kamarina RA; et al.** Structure of defects in sperm quality in men in the infertile couple and the algorithm for their management in level 3 healthcare facilities. *Obstet Gynecol* 2020;11:159-67.

² La aseveración de la reducción en el conteo espermático observada en los últimos 50 años ha sido disputada por Fisch (2008). Es más probable que existan variaciones y diferencias geográficas y temporales en los descriptores del semen, de entre los cuales el conteo espermático es solo uno de ellos. Para más detalles: **Fisch H.** Declining worldwide sperm counts: Disproving a myth. *Urol Clin North Am* 2008;35:137-46.

Sobre las características de la respuesta sexual masculina

La capacidad de un hombre para finalmente impregnar y embarazar a una mujer fértil depende de una respuesta sexual adecuada, el logro y mantenimiento de la erección del pene durante la penetración y la cópula, y la producción de un número crítico pero suficiente de espermatozoides viables y móviles para que se logre la fecundación del óvulo en el tercio exterior de las trompas de Falopio. Es solo pertinente a los efectos de este ensayo que se repasen (si bien someramente) las características de la respuesta sexual masculina, y cómo influirían en cada una de ellas los hábitos dietéticos y alimentarios del sujeto.

La respuesta sexual masculina es un proceso cíclico donde se suceden las fases de excitación, meseta (léase también *plateau*), orgasmo y resolución.¹⁴ La erección peniana es el evento inicial, y se produce por la dilatación arteriolar y el aumento en la entrada de sangre en los cuerpos cavernosos del pene en respuesta a la estimulación directa de los genitales externos, o la evocación del objeto del deseo sexual mediante imágenes visuales, estímulos olfatorios, o ensoñaciones. En cualquier caso, estos estímulos se integran en centros supraespinales y centrales. La fase de meseta antecede al orgasmo, y prepara al organismo para la cópula y el disfrute del coito y el intercambio sexual. Durante la meseta se incrementan la frecuencia del ritmo cardíaco y de la respiración, y aumenta la contracción de grupos musculares³. También durante esta etapa aumenta la secreción de líquido seminal por parte de las vesículas seminales, la próstata y las glándulas de Cooper.

El orgasmo está marcado por la producción, emisión y descarga del semen; unido a contracciones musculares involuntarias y sensación aumentada de placer y euforia. Una vez lograda la eyaculación, sobreviene la fase resolutive, durante la cual se produce la relajación muscular, la reducción de la frecuencia cardíaca y el retorno a la normalidad del ritmo ventilatorio, junto con sentimientos de alivio y descanso.

Los eventos sexuales en el hombre están separados entre sí por una fase refractaria durante la cual es poco probable que se logre un nuevo orgasmo. Se ha descrito que esta fase refractaria suele alargarse a medida que el sujeto envejece.

De lo expuesto más arriba, se hace inmediato que numerosos factores pueden afectar la respuesta sexual masculina, y con ello, la capacidad del hombre de impregnar y embarazar una mujer fértil con una cantidad suficiente de espermatozoides. Las enfermedades neurológicas que cursan con desmielinización y/o daño medular interrumpen las conexiones requeridas entre la periferia y el centro para la transmisión de los impulsos sexuales.¹⁵ El tabaquismo,¹⁶ el alcoholismo,¹⁷ y la drogadicción¹⁸⁻¹⁹ también afectan negativamente la respuesta sexual masculina, al disrumpir las conexiones nerviosas por las que discurren los mensajes sexuales. El tabaquismo dañaría aún más la respuesta sexual masculina al promover un importante daño del aparato vascular que sostiene la erección peniana, con la consiguiente aparición de fibrosis y estenosis de las arterias pélvicas y/o afectación de los cuerpos cavernosos y la túnica albugínea, mediante la inducción de un microambiente pro-oxidativo y pro-inflamatorio.²⁰⁻²²

Los estilos de alimentación y actividad física influirían igualmente sobre la respuesta sexual masculina. Una alimentación saludable, variada, equilibrada e inocua contribuye a la protección del endotelio vascular por cuanto ofrece

³ La prolongación en el tiempo de la fase de meseta sin que se produzca el orgasmo trae consigo sentimientos de frustración e impotencia sexuales.

sustratos con propiedades antioxidantes (como carotenos y tocoferoles) y antiinflamatorias (fibra dietética y ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$) en cantidades importantes, en contraposición con la baja presencia de sustancias pro-oxidantes y pro-inflamatorias (como los azúcares refinados y las grasas *trans* y saturadas).²³ Una vida activa, y la práctica regular del ejercicio físico, también contribuyen a la integridad endotelial mediante la preservación de un microambiente anti-oxidante, anti-inflamatorio y anti-resistivo.²⁴ La práctica regular de ejercicio físico también traería otros beneficios, como la sostenida liberación de endorfinas y otras sustancias derivadas de | asociadas con opioides endógenos que facilitarían la disposición al acto sexual y una respuesta sexual agradable, placentera y satisfactoria.²⁵

Lo contrario sería dolorosamente cierto. La urbanización de las sociedades, la influencia de la nocturnidad, y la disrupción de los ciclos biológicos naturales (entre otros factores) han provocado cambios profundos en los estilos de vida, actividad física y alimentación de las personas y las comunidades. La alimentación hoy se destaca por la presencia desproporcionada de azúcares simples y almidones refinados, y grasas *trans* y saturadas; y la pobre (cuando no nula) ocurrencia de carbohidratos complejos, fibra dietética, antioxidantes, y ácidos grasos poliinsaturados de las familias $\omega 3$ y $\omega 9$. La resultante de todos estos cambios es el aumento del peso corporal a expensas de la grasa corporal y abdominal, y con ello la aparición y perpetuación de un ambiente pro-inflamatorio, pro-oxidante, y pro-resistivo. Ambas fuerzas culminarían en la incidencia y expansión de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) que ocupan hoy los primeros lugares en los cuadros de salud de casi todos los países del mundo, y que dejan secuelas

como la hipertensión arterial (HTA), la Diabetes tipo 2 (DMT2), y las dislipidemias proaterogénicas (DLPA). De no ser reconocidas e intervenidas, las ECNT traerían consecuencias nefastas para la salud, la Gran Crisis Aterosclerótica (GCA) una de ellas, que se manifestaría a través del infarto coronario, los accidentes cerebrovasculares, y la insuficiencia arterial periférica (IAP). Precisamente la esclerosis del árbol arterial hipogástrico-cavernoso-helicoidal sería una de las manifestaciones clínico-patológicas de la IAP, a la vez que causa de disfunción eréctil e impotencia masculina.²⁶⁻²⁸

Por otro lado, la calidad nutrimental de la dieta regular influiría en el número, morfología, vitalidad y viabilidad de los espermatozoides. Las dietas pro-inflamatorias, pro-resistivas y pro-oxidantes se trasladarían a la reducción del número de espermatozoides en cada descarga, junto con la disminución de la vitalidad, la movilidad y la viabilidad de los mismos; y la aparición de fenotipos desacostumbrados y vida media acortada.

Sobre la influencia del exceso de peso y la obesidad en la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis

Si bien el exceso de peso y la obesidad reconocen múltiples causas, lo cierto es que en el 90 % (o más) de las instancias la acumulación desproporcionada de grasa corporal, y la deposición preferencial del exceso de grasa en la circunferencia abdominal, responden a los estilos de vida, actividad física y alimentación que el sujeto adopta. De forma interesante (a la vez que preocupante) se ha comprobado que la forma en que se comportan las personas y las poblaciones está influida por la urbanización de las sociedades, la nocturnidad, la disrupción de las formas tradicionales de organización familiar, y los cambios en el ejército laboral. No sería entonces nada

inusual asumir que los cambios que se describen en la cantidad y la calidad del semen emulen los que a su vez han ocurrido en las sociedades urbanas y nocturnas de hoy.

La obesidad corporal y abdominal afectan la respuesta sexual masculina. Varios estudios muestran una mayor prevalencia de trastornos de la respuesta sexual, impotencia y disfunción eréctil entre los hombres con exceso de peso y obesidad.²⁹⁻³⁰ Diversas causas pudieran explicar el impacto negativo de la obesidad corporal y abdominal sobre la respuesta sexual masculina, pero los trastornos que ocurren en los sitios testicular y adipocitario de la esteroidogénesis parecen ser determinantes. Los testículos son la principal fuente de testosterona: la hormona involucrada en la libido y el deseo sexuales, y que sostiene los cambios propios de la respuesta sexual masculina. Sin embargo, el tejido adiposo en expansión (sobre todo la locación subcutánea) emerge ahora como un importante sitio de producción de estradiol, lo que provoca reducción de los niveles séricos circulantes de testosterona, con hipogonadismo resultante.³¹⁻³² Las concentraciones cada vez mayores de estradiol antagonizan el efecto de la testosterona tanto a nivel central como periférico, y con ello inducen disminución de la libido, a la vez que afectan el logro de una erección peniana sostenible y efectiva⁴. La prevalencia de un tono estrogénico aumentado promueve una mayor adipogénesis y la hiperactividad de la aromatasas adipositaria, lo que cierra un círculo vicioso que se vuelve difícil de quebrar.³¹⁻³²

El exceso de peso se ha tenido como un indicador de la cantidad y la calidad del semen.³³ En los sujetos obesos se han descrito conteos espermáticos reducidos, un

menor número de espermatozoides por unidad de volumen del líquido espermático, y disminución de la motilidad,³⁴ probablemente como resultado del tono estrogénico exaltado que los afecta. Pero los cambios en la integridad del ADN espermático son ahora más preocupantes, y entre ellos se citan la fragmentación del ADN espermático y la reacción acrosomal disminuida.³⁵ En el daño del ADN espermático parece influir el ambiente pro-inflamatorio, pro-resistivo y pro-oxidante que el exceso de peso y la obesidad corporal y abdominal provocan.³⁶ Mientras más determinantes metabólico-humorales se superpongan, más graves serán los daños del ADN espermático.³⁶ El daño del ADN espermático podría sobrevenir también por el efecto térmico local que produce la acumulación de grasa en el tejido escrotal que envuelve los testículos, así como el “ahogamiento” de los genitales externos en medio del pubis y los muslos deformados por el exceso de grasa corporal.

Sobre las implicaciones de la inflamación en la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis

La espermatogénesis es un proceso biológico altamente organizado y regulado, y requiere condiciones para que se logre el objetivo de un número crítico y suficiente de espermatozoides para la impregnación y fertilización de la mujer. Por consiguiente, cualquier evento que desregule este proceso tendrá repercusiones inmediatas sobre la fertilidad masculina. La inflamación local, que involucra a las estructuras que participan en la espermatogénesis, afecta profundamente la producción y viabilidad de los espermatozoides y la integridad del ADN espermático, entre otras causas, debido al efecto deletéreo de las citoquinas proinflamatorias y las especies reactivas de oxígeno que aparecen en el curso de la respuesta celular a la agresión local.³⁷

⁴ La deposición aumentada de grasa en la región púbica puede hacer más difícil la erección y la subsiguiente penetración durante el coito.

La inflamación sistémica inducida por la obesidad corporal y abdominal puede ser igualmente dañina para la espermatogénesis. La respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por el exceso de peso afecta a virtualmente casi todos tejidos, órganos y sistemas de la economía, y los testículos, el epidídimo y la próstata se cuentan entre ellos.³⁸⁻³⁹ A nivel local, se pueden iniciar procesos inflamatorios de los órganos sexuales masculinos, con la aparición de orquitis, epididimitis y prostatitis. Las citoquinas proinflamatorias liberadas como parte de la respuesta inmune desregulada afectan el eje hipotálamo-hipófisis-testículo, interrumpen las cascadas de alimentación-retroalimentación, y dañan la esteroidogénesis testicular y la producción gonadal de testosterona. Las señales humorales y proinflamatorias actuantes también dañan la espermatogénesis testicular, y la integridad del ADN espermático, con el riesgo adicional de que el daño del ADN espermático se transmita a las generaciones siguientes.³⁸⁻³⁹

Sobre las implicaciones de la resistencia a la insulina en la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis

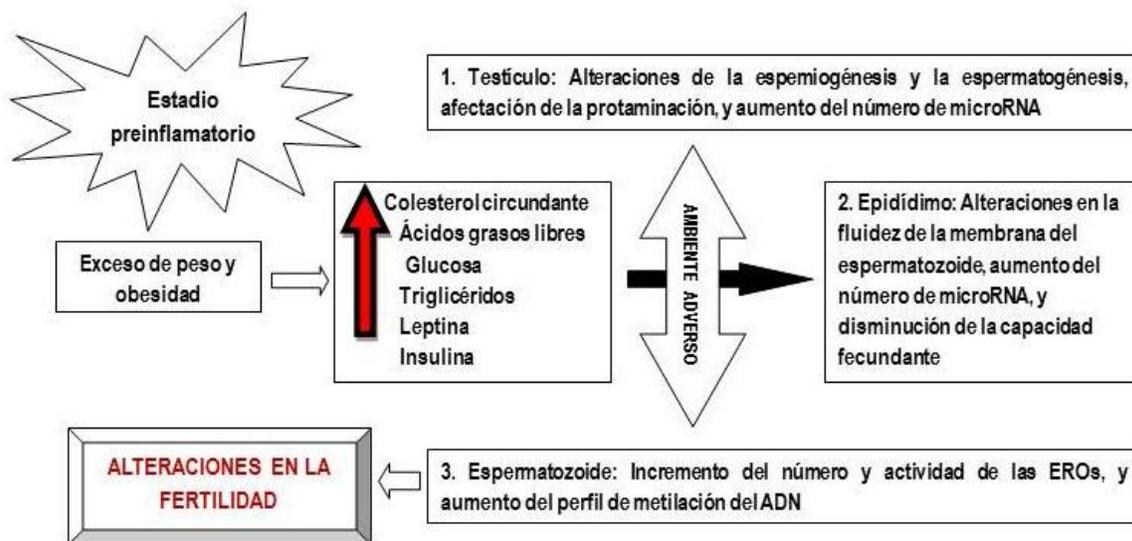
La obesidad corporal y abdominal son causas de resistencia aumentada a la insulina. El adipocito hipertrofiado y desregulado deja de expresar en la superficie celular receptores a la hormona y/o interrumpe el flujo de información entre el complejo hormona-receptor y la maquinaria citoplasmática de fosforilación | activación de las rutas metabólicas de utilización de los nutrientes. La resistencia a la insulina así instalada trae consigo hiperglicemia en ayunas e hipertrigliceridemia, y con ello, el riesgo de incidencia de DMT2.

La resistencia adipocitaria a la insulina afectaría profundamente la producción tisular de adipocitoquinas. Así, el adipocito transitaría de un estado gobernado por la

adiponectina en condiciones de sensibilidad a la insulina hacia otro de resistencia a la insulina donde influiría la leptina. La leptina actuaría para estimular aún más la hipertrofia del adipocito y el atrapamiento en su seno de triglicéridos, lo que perpetuaría y agravaría la resistencia a la insulina. Un tejido adiposo hipertrofiado, desregulado, inflamado y resistivo expresaría una elevada actividad aromatasasa, y con ello, y mediante ello, se convertiría en un importante productor de estrógenos (estradiol entre ellos).⁴⁰ Luego, una circunferencia abdominal aumentada (y por extensión, un índice cintura-talla > 0.5) señalaría, no solo a los sujetos con riesgo aumentado de resistencia a la insulina, estados alterados de la utilización periférica y DMT2, sino también a aquellos afectados por el hipogonadismo y los estados deficitarios de testosterona.⁴¹⁻⁴² La resistencia a la insulina también dañaría la producción endotelial del óxido nítrico (ON) que se requiere para la vasodilatación y la erección peniana, lo que resultaría en disfunción eréctil no reversible con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5A (PDE-5).⁴³

La resistencia a la insulina puede afectar la espermatogénesis. Se han identificado receptores a la insulina en las células de Sertoli (involucradas en la producción testicular de espermatozoides) y Leydig (productores de testosterona).⁴⁴ La resistencia a la insulina, y la desregulación de la sensibilidad periférica a la acción de la hormona, conducirán entonces a trastornos de la espermatogénesis y afectación de la síntesis de esteroides sexuales masculinos.⁴⁴ Por otro lado, la resistencia a la insulina puede entorpecer la espermatogénesis, lo que se traduciría en un menor número de espermatozoides, una menor motilidad, y la aparición de fenotipos aberrantes.⁴⁵

Figura 1. Relaciones entre el exceso de peso y la obesidad, la fertilidad masculina, la inflamación y el estrés oxidativo.



Fuente: Construcción propia de los autores.

Aun en los estudios que no han encontrado una influencia tangible de la resistencia a la insulina sobre la calidad de la esperma, se ha visto que la tasa de embarazo en un programa de fertilización *in vitro* (FIV) es menor con el espermatozoide donado de pacientes DMT2.⁴⁶ Si lo anterior no fuera suficiente evidencia, entonces debería preocupar a todos que son muchas más que lo que podría admitirse las esposas de enfermos DMT2 que buscan tratamientos FIV debido a “infertilidad de causa desconocida”.⁴⁵⁻⁴⁶

El impacto de la resistencia a la insulina se extendería a la integridad del ADN espermático.⁴⁷⁻⁴⁸ En los pacientes DMT2 se encuentran daños del ADN espermático dados por tasa aumentada de fragmentación, desorganización de la cromatina, y disrupción de la apoptosis.⁴⁷⁻⁴⁸ En consecuencia, la resistencia a la insulina,

mediante mecanismos locales y sistémicos, hormonales y no hormonales, inflamatorios y no inflamatorios, afecta profundamente la respuesta sexual masculina, la esteroidogénesis testicular, la espermatogénesis, y la integridad del ADN espermático.

Contreras *et al.* (2018)⁴⁹ estudiaron la esteroidogénesis testicular en hombres (*Edad promedio*: 42.9 ± 12.9 años) identificados como insulinoresistentes (67 % de la serie de estudio). De acuerdo con la concentración sérica de testosterona total (TT), la cuarta parte de los hombres fueron catalogados anteriormente hipogonadales ($TT \leq 3.0$ ng.mL⁻¹).⁴⁹ La resistencia a la insulina y el hipogonadismo se asociaron estrechamente:⁴⁹ fue 2 veces más posible encontrar un paciente hipogonadal entre aquellos insulinoresistentes.⁴⁹ La presencia de resistencia a la insulina señaló a los

pacientes hipogonadales.⁴⁹ En la serie de estudio la circunferencia de la cintura fue mejor predictor de la resistencia a la insulina antes que de la presencia de hipogonadismo.⁴⁹

Sobre las implicaciones del estrés oxidativo en la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis

El estrés oxidativo se define ante el aumento en la velocidad de aparición de especies reactivas de oxígeno (EROS) y/o la reducción de la actividad de los sistemas de defensa antioxidante. Es en esta situación cuando se manifiestan las lesiones que producen los radicales libres (RL) tanto sobre las macromoléculas (lípidos, proteínas, carbohidratos y ADN) presentes en el interior de las células, como los componentes de la matriz extracelular. En última instancia, las EROS afectan todos los procesos celulares, y desencadenan un daño irreversible que, si se extiende más allá de un nivel crítico, conduce a la muerte celular.⁵⁰⁻⁵¹

Si bien se ha sugerido que pequeñas cantidades de EROs se necesitan para que los espermatozoides adquieran la capacidad de fertilización, y para que tengan lugar la reacción acrosómica, la hiperactivación, la motilidad, y la capacitación de los mismos,⁵² la presencia excesiva de EROs puede constituirse en causa de infertilidad masculina por el daño directo que producen en la membrana celular del espermatozoide (reduciendo así la motilidad y la capacidad de fundirse con el ovocito); y el ADN espermático (afectando así la fertilización del ovocito).

En este punto, se ha de dejar dicho que las EROs identificadas en el semen pueden ser endógenas (léase también intrínsecas) cuando son producidas por los propios espermatozoides para sus propios fines; y exógenas (extrínsecas) si son producidas por los leucocitos y otras células con capacidad

inmune. En la obesidad corporal y abdominal el tejido adiposo es invadido por linfocitos y otras células inmunocompetentes, y empiezan a producir cantidades ingentes de EROs.⁵³

La producción adipocitaria aumentada de EROs termina por desregular todos los procesos humorales y metabólicos de la economía, entre ellos, la sensibilidad a la acción de la insulina, la producción endotelial de ON, la espermatogénesis, y la reparación y el mantenimiento de la integridad del ADN espermático.⁵⁴

Sobre la reducción del tamaño de la grasa corporal y abdominal en la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis

De lo expuesto y discutido en las secciones precedentes se desprendería que la reducción voluntaria del tamaño de la grasa corporal y la grasa abdominal significarían una mejoría ostensible de la calidad de la respuesta sexual masculina, y de la espermatogénesis. Tal presunción (que podría ser suscrita tanto por el conocimiento médico como por el más elemental sentido común) no ha podido ser demostrada fehacientemente mediante dos exhaustivas revisiones temáticas seguidas de meta-análisis.⁵⁵⁻⁵⁶ Desafortunadamente entonces, las evidencias que justifican la intervención del exceso de peso y la obesidad descansan en los resultados de estudios de casos-controles y/o pre- post-intervención con efectivos muestrales “pequeños”.

Tabla 1. Intervenciones alimentarias, conductuales y quirúrgicas para la rehabilitación de la respuesta sexual y la fertilidad en adultos con exceso de peso y obesidad.

Intervención	Autores	Indicadores de resultados	Resultados
Restricción dietética + Cambios en los estilos de vida	Håkonsen <i>et al.</i> (2011) ⁵⁷	Función espermática	↑ conteo espermático ↑ volumen del semen ↑ testosterona sérica
Restricción dietética + Cambios en los estilos de vida	Esposito <i>et al.</i> (2004) ⁶⁰	Función eréctil	↑ índice de disfunción eréctil
Restricción dietética + Cambios en los estilos de vida	Mir <i>et al.</i> (2018) ⁵⁹	ADN espermático	↓ índice de fragmentación del ADN
Restricción dietética + cambios en los estilos de vida + Suplementación con vitamin C	Rafiee <i>et al.</i> (2016) ⁵⁸	Función espermática	↑ conteo espermático ↑ motilidad espermática
Bypass gástrico en Y de Roux	Kun <i>et al.</i> (2014) ⁷²	<ul style="list-style-type: none"> • Función eréctil • Grosor del endotelio del lecho arterial 	↓ grosor del endotelio cavernoso y carotídeo ↑ índice IIEF-5
Gastrectomía en manga	Arolfo <i>et al.</i> (2020) ⁷³	<ul style="list-style-type: none"> • Índices de inflamación • Índices de resistencia a la insulina • FSH sérica • Testosterona total • Función eréctil 	↓ índices de inflamación ↓ índices de resistencia a la insulina ↑ testosterona total ↑ FSH ↑ índice de disfunción eréctil
Bypass gástrico en Y de Roux	Arolfo <i>et al.</i> (2020) ⁷³	<ul style="list-style-type: none"> • Índices de inflamación • Índices de resistencia a la insulina • FSH sérica • Testosterona total • Función eréctil 	↓ índices de inflamación ↓ índices de resistencia a la insulina ↑ testosterona total ↑ FSH ↑ índice de disfunción eréctil
Cirugía bariátrica	Pellitero <i>et al.</i> (2012) ⁷⁴	Testosterona libre Testosterona total LH FSH Estradiol	↑ testosterona total ↑ testosterona libre ↑ FSH ↓ LH ↓ Estradiol
Tratamiento médico	Pham <i>et al.</i> (2018) ⁷⁵	Testosterona libre Leptina PCR	↔ Testosterona libre ↔ Leptina ↔ PCR
Cirugía bariátrica	Pham <i>et al.</i> (2018) ⁷⁵	Testosterona libre Leptina PCR	↑ Testosterona libre ↓ Leptina ↓ PCR
Tratamiento médico	Samavat <i>et al.</i> (2018) ⁷⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Volumen del semen • Viabilidad de los espermatozoides • Fragmentación del ADN espermático • Contenido seminal de IL-8 	↔ Volumen del semen ↔ Viabilidad de los espermatozoides ↔ Fragmentación del ADN espermático ↔ Contenido seminal de IL-8

Fuente: Construcción propia de las autoras.

Tabla 1. Intervenciones alimentarias, conductuales y quirúrgicas para la rehabilitación de la respuesta sexual y la fertilidad en adultos con exceso de peso y obesidad (Continuación).

Intervención	Autores	Indicadores de resultados	Resultados
Bypass gástrico en Y de Roux	Samavat <i>et al.</i> (2018) ⁷⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Volumen del semen • Viabilidad de los espermatozoides • Fragmentación del ADN espermático • Contenido seminal de IL-8 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Volumen del semen ↑ Viabilidad de los espermatozoides ↓ Fragmentación del ADN espermático ↓ Contenido seminal de IL-8
Cirugía bariátrica	Sermondade <i>et al.</i> (2012) ⁷⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Número de espermatozoides • Movilidad del espermatozoide • Morfología del espermatozoide 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ número de espermatozoides ↓ disminución de la movilidad del espermatozoide ↑ número de espermatozoides de aspecto anómalo
Gastrectomía en manga	Carette <i>et al.</i> (2019) ⁷⁸	<ul style="list-style-type: none"> • LH • Testosterona total • Número de espermatozoides • ADN espermático 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ número de espermatozoides ↓ LH ↑ Testosterona ↓ Fragmentación del ADN espermático
Bypass gástrico en Y de Roux	Carette <i>et al.</i> (2019) ⁷⁸	<ul style="list-style-type: none"> • LH • Testosterona total • Número de espermatozoides • ADN espermático 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ número de espermatozoides ↓ LH ↑ Testosterona ↓ Fragmentación del ADN espermático
Cirugía bariátrica	Wei <i>et al.</i> (2018) ⁷⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Volumen del semen • Número de espermatozoides • Movilidad del espermatozoide 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Volumen del semen ↓ Número de espermatozoides ↓ Movilidad del espermatozoide
Cirugía bariátrica	Lee <i>et al.</i> (2018) ⁸⁰	<ul style="list-style-type: none"> • Testosterona libre • Testosterona total • Gonadotropinas hipofisarias • Función eréctil • Calidad del semen 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Testosterona libre ↑ Testosterona total ↑ FSH ↓ Estradiol ↓ Prolactina ↑ Función eréctil ←→ Calidad del semen

Fuente: Construcción propia de las autoras.

Håkonsen *et al.* (2011)⁵⁷ condujeron un estudio piloto de la función espermática de 43 hombres (*Edad*: Mediana: 32 años; *Rango intercuartil*: 9 años) obesos ($IMC \geq kg.m^{-2}$) que completaron un programa ambulatorio de 14 semanas de reducción voluntaria de peso. Se logró una reducción del 15 % (*Rango intercuartil*: 5 %) al cierre de la ventana de observación del estudio.⁵⁷

La reducción en el peso corporal se trasladó a un mayor volumen del semen, un conteo espermático aumentado, y cifras séricas incrementadas de testosterona.⁵⁷ Es probable que los sujetos que hayan experimentado las mayores reducciones en el peso corporal muestren los conteos espermáticos más elevados.⁵⁷

Por su parte, Rafiee *et al.* (2016)⁵⁸ condujeron un ensayo clínico aleatorizado para evaluar el impacto de la reducción del peso y la suplementación con vitamina C en 200 hombres con exceso de peso y disfunción espermática. Los hombres fueron asignados a cualquiera de dos grupos: *Grupo I*: Dietoterapia + Ejercicio físico vs. *Grupo II*: Dietoterapia + Ejercicio físico + Vitamina C: 1,000 mg en días alternos^{5,58}. Se incluyó un tercer grupo de 50 hombres con peso corporal adecuado y función espermática conservada para que sirviera como control del ensayo.⁵⁸ La reducción en el peso se trasladó a incrementos del volumen espermático, el conteo espermático y la motilidad espermática.⁵⁸ El tratamiento con vitamina C resultó en mayores conteos espermáticos y motilidad espermática.⁵⁸

En un tercer estudio, Mir *et al.* (2018)⁵⁹ reportaron el impacto de la pérdida voluntaria de peso en la integridad del ADN espermático de sujetos obesos. Casi la mitad de los pacientes mostraba un índice de fragmentación del ADN $> 20\%$ a la inclusión en el ensayo.⁵⁹ La pérdida voluntaria de peso trajo consigo la reducción del índice de fragmentación del ADN.⁵⁹ Es probable que las pérdidas mayores de peso se asocien con menores índices de fragmentación del ADN.⁵⁹ La reducción del peso corporal también se asoció con mejoría de la morfología de los espermatozoides.⁵⁹

En un cuarto trabajo, Esposito *et al.* (2004)⁶⁰ determinaron el efecto de la pérdida voluntaria de peso y una mayor actividad física en las funciones eréctil (índice IIEF ≤ 21) y endotelial de 110 sujetos (*Edad*: Rango: 35 – 55 años) obesos (IMC ≥ 30 kg.m⁻²) que no estaban complicados

metabólicamente (esto es: libres de comorbilidades crónicas asociadas). Los sujetos fueron asignados a uno de dos grupos cualquiera: *Grupo I*: Control: Información general sobre temas de alimentación saludable, elecciones alimentarias saludables y promoción del ejercicio físico vs. *Grupo II*: Consejería intensiva sobre la reducción de la densidad energética de la dieta regular y el incremento de la actividad física.⁶⁰ Después de 2 años de acompañamiento y seguimiento, los sujetos obesos beneficiados con la consejería intensiva mostraron un mayor nivel de actividad física.⁶⁰ Los sujetos obesos incluidos en la rama “Dieta + Actividad” del ensayo exhibieron mayores (mejores) índices IIEF de disfunción eréctil.⁶⁰

Si bien la restricción de la densidad energética de la dieta y la promoción del ejercicio físico representan la forma natural de inducción de la reducción voluntaria de peso y la mejoría de la fertilidad masculina, no es menos cierto que se requiere de una ventana de tiempo (variable en muchos casos) para la observación del impacto de estas terapias⁶. También se ha reportado que la adherencia a los tratamientos “naturales” (léase también conservadores) suele disminuir drásticamente en el tiempo, y al cabo de 5 años son pocos los pacientes que han incorporado los postulados de una vida saludable y activa y logran las metas deseadas de reducción voluntaria de peso corporal.

En muchos pacientes obesos, aquejados por varias comorbilidades crónicas y en los que se han agotado los tratamientos “naturales” para la reducción del peso corporal; o en los que se desea un cambio inmediato en la calidad espermática de cara a la implementación de un programa

⁵ La vitamina C ha sido empleada en la práctica médica como un potenciador de la motilidad espermática. Para más detalles: Consulte: *Al-Sultani YK, Al-Katib SR, Al-Zayadi A.* Effect of vitamin C on *in-vitro* sperm activation of asthenozoospermic infertile patients. Am J Res Commun 2013;1:40-8.

⁶ Para que sea efectiva, la meta terapéutica de un 5 % de reducción del peso corporal y/o de 5 centímetros de la circunferencia abdominal debe satisfacerse en (como mínimo) 12 meses.

FIV, la cirugía bariátrica ha sido adelantada como una opción superior para el logro de los objetivos terapéuticos deseados en un plazo más breve.⁶¹ La cirugía bariátrica comprende varias técnicas quirúrgicas cuyo objetivo primario es la reducción del tamaño de la cámara gástrica que limite la cantidad de alimentos a ingerir y/o la construcción de cortocircuitos gastrointestinales que provoquen estados de mala absorción en el paciente obeso para que, por cualquiera de estas vías (o incluso mediante un efecto sumado de las dos), se logre la reducción deseada de peso.⁶² Las técnicas bariátricas recorren desde la colocación de una banda gástrica hasta el *bypass* gástrico en Y de Roux y la derivación biliopancreática.⁶³ A cada una de las técnicas bariátricas propuestas en la literatura especializada le es inherente su propia tasa de efectividad terapéutica. La derivación biliopancreática (acompañada en algunas instancias de la construcción de un cortocircuito duodenal) se distingue por una efectividad > 70 %.⁶⁴ Adicionalmente, la construcción de los cortocircuitos gastrointestinales lograría objetivos terapéuticos superiores mediante la introducción de cambios en el metabolismo duodenal de la glucosa y la mejoría de la sensibilidad periférica a la acción de la insulina,⁶⁵ y la reducción de los estados inflamatorios sistémicos.⁶⁶

La respuesta sexual y la espermatogénesis en sujetos obesos después de la cirugía bariátrica han sido documentadas en varias revisiones especializadas.⁶⁷⁻⁶⁸ Los autores coinciden en que la cirugía bariátrica resulta en el logro de una mejor erección peniana, un deseo sexual aumentado, y una superior experiencia sexual.⁶⁹ Los cambios en la respuesta sexual masculina podrían explicarse por la contención del daño endotelial y una sensibilidad mayor a la acción del ON: mensajero molecular en la vasodilatación de los cuerpos cavernosos y la erección peniana.⁷⁰⁻⁷¹ Kun *et al.* (2014)⁷² examinaron

retrospectivamente el impacto en la función eréctil del *bypass* gástrico con Y en Roux completado en 39 adultos obesos. El índice promedio IIEF-5 fue de 17.3 a la inclusión en el protocolo bariátrico.⁷² La vasculopatía de los lechos cavernosos y carotídeos fueron prevalentes en los pacientes.⁷² La cirugía bariátrica resultó en la reducción de las vasculopatías cavernosa y carotídea, y el aumento del índice IIEF-5.⁷²

El impacto de la cirugía bariátrica sobre la respuesta sexual masculina del adulto obeso podría ser independiente de la técnica bariátrica empleada. Arolfo *et al.* (2020)⁷³ completaron un estudio prospectivo de la respuesta sexual de 44 adultos obesos sujetos de cirugía bariátrica (*Gastrectomía en manga*: 90.9 % vs. *Bypass gástrico en Y de Roux*: 9.1 %). El peso corporal y las circunferencias de la cintura y la cadera disminuyeron significativamente 12 meses después de la cirugía bariátrica.⁷³ La reducción promedio de peso fue de 49 kg.⁷³ Los indicadores de inflamación y resistencia a la insulina también disminuyeron significativamente.⁷³ Se observaron incrementos significativos de la testosterona total y la FSH.⁷³ El índice IIEF de disfunción eréctil mejoró significativamente tras 12 meses de seguimiento.⁷³

La mejor respuesta sexual masculina documentada después de la cirugía bariátrica también se explicaría por la reducción de la actividad aromatasa, y con ello, la disminución de la producción adipocitaria de estradiol, y una mayor disponibilidad de testosterona en la periferia. Pellitero *et al.* (2012)⁷⁴ completaron un estudio observacional a 12 meses de seguimiento de 33 adultos (*Edad promedio*: 40.5 ± 9.9 años) obesos (*IMC promedio*: 50.3 ± 6.1 kg.m⁻²) que fueron sujetos de cirugía bariátrica. El hipogonadismo fue un hallazgo prevalente (*Testosterona total* < 300 ng.100 mL⁻¹: 78.8 % vs. *Testosterona libre* < 65 pg.mL⁻¹: 51.5%).⁷⁴ A mayor IMC menores fueron las cifras séricas de testosterona total y LH.⁷⁴

Transcurridos 12 meses, se observó una reducción del 18.8 ± 5.2 % del peso corporal basal, junto con incrementos de la FSH y las formas libre y total de la testosterona; y la disminución del estradiol.⁷⁴ Es probable que la edad del sujeto influya sobre la respuesta de la economía a la cirugía bariátrica, y mediatice los cambios observados en el perfil hormonal.⁷⁴

El efecto de la cirugía bariátrica sobre el perfil hormonal del adulto obeso tratado por disfunción eréctil e hipogonadismo se observaría también a largo plazo. Pham *et al.* (2018)⁷⁵ condujeron un ensayo clínico aleatorizado con 32 adultos obesos atendidos por DMT2 para evaluar los cambios que ocurrían a largo plazo (5 años después) de la cirugía bariátrica. Los pacientes fueron asignados a cualquiera de las dos ramas de tratamiento: Tratamiento médico vs. Cirugía bariátrica.⁷⁵ El incremento en las cifras séricas de la testosterona libre fue mayor en la rama de la cirugía bariátrica: *Cirugía bariátrica*: 47.4 % vs. *Tratamiento médico*: 2.2 % ($\Delta = +45.2$ %; $p < 0.05$).⁷⁵ El incremento observado en las cifras séricas de testosterona libre se asoció con la reducción del IMC, la leptina, y la PCR.⁷⁵

Las mejorías observadas en la respuesta sexual masculina y la función eréctil tras la cirugía bariátrica se trasladan a la espermatogénesis y la integridad del ADN espermático. Samavat *et al.* (2018)⁷⁶ evaluaron el efecto en la calidad del semen de la reducción de peso observada 6 meses después de la cirugía bariátrica. Treinta y un adultos obesos mórbidos fueron tratados indistintamente mediante *bypass* gástrico en Y de Roux (74.2 % de la serie de estudio) o terapias farmacológicas (25.8 %).⁷⁶ La cirugía bariátrica resultó en un aumento del volumen del semen y la viabilidad de los espermatozoides, junto con la disminución de la fragmentación del ADN espermático y el contenido seminal de IL-8.⁷⁶

Sin embargo, el efecto de la cirugía bariátrica sobre la espermatogénesis no sería tan inmediato. Sermondade *et al.* (2012)⁷⁷ reportaron el espermograma de 3 adultos obesos meses después de la cirugía bariátrica. Se observó reducción del número de espermatozoides y disminución de la movilidad de los mismos junto con un aumento del número de espermatozoides de aspecto anómalo: hallazgos éstos que fueron achacados a influencias tóxicas y carencias nutricionales. Carette *et al.* (2019)⁷⁸ condujeron un estudio prospectivo, multicéntrico del espermograma de 46 adultos obesos sin historia previa de infertilidad que fueron sujetos de cirugía bariátrica (*Bypass gástrico*: 43.5 % vs. *Gastrectomía en manga*: 56.5 %) en 5 hospitales universitarios franceses. Se observó una reducción del número de espermatozoides 6 y 12 meses después de la cirugía bariátrica, independientemente de la técnica adoptada.⁷⁸ Sin embargo, durante la ventana de observación del estudio se constataron la resolución del hipogonadismo y la reducción de la tasa de fragmentación del ADN espermático.⁷⁸ Wei *et al.* (2018)⁷⁹ completaron una revisión sistemática con 6 artículos solo para concluir que, si bien la cirugía bariátrica causó un aumento del volumen del semen, el número y la motilidad de espermatozoides permanecieron inalterables.

Por último, Lee *et al.* (2018)⁸⁰ revisaron 28 estudios de cohorte en los que examinaron el impacto de la cirugía bariátrica sobre el perfil hormonal gonadal y la calidad de la esperma. La cirugía bariátrica trajo consigo el aumento en las formas libre y total de la testosterona sérica, y por extensión, el incremento de la gonadotropinas hipofisarias.⁸⁰ La mejoría en las cifras séricas de testosterona se asoció con la reducción de las de estradiol y prolactina.⁸⁰ En conjunto, estos cambios se trasladaron a la mejoría de la función eréctil.⁸⁰ Sin embargo, no se encontraron

cambios en la calidad del semen.⁸⁰ Se ha de reconocer que solo 3 de los 28 estudios revisados aportaron datos sobre el espermograma de los pacientes.⁸⁰

Los nutrientes de la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis

A lo largo del presente texto, y en artículos publicados en la literatura especializada, se ha dejado dicho que una alimentación saludable, balanceada, variada e inocua es clave para una respuesta sexual satisfactoria y el logro de la fertilización. Por consiguiente, se hace pertinente examinar los nutrientes involucrados en la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis.

Es solo natural anticipar que la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis sean sustentados por un flujo continuado de nutrientes en las cantidades y las calidades requeridas debido a que son procesos biológicos altamente organizados y consustanciales con la supervivencia de la especie.^{7, 81-82}

Los carbohidratos y las grasas son los sustratos energéticos del organismo, y juntos aportan entre el 80 – 90 % de la energía diaria total (*Carbohidratos*: 55 – 65 % de los requerimientos diarios + *Grasas*: 25 – 35 %). Ahora bien, la calidad del sustrato también sería igualmente determinante. Como se ha expuesto más arriba, una sobrerrepresentación en la dieta regular de los glúcidos simples (como los disacáridos), los almidones refinados (como los cereales ultraprocesados) y las grasas (ya sean naturales en forma de mantecas o artificiales como aceites hidrogenados); junto con una presencia disminuida de almidones complejos, fibra dietética y ácidos grasos

⁷ Los espermatozoides son grandes consumidores de ácido láctico como fuente de energía. Para más detalles: Consulte: **Ford WCL, Rees JM**. The bioenergetics of mammalian sperm motility. En: *Controls of Sperm Motility*. CRC Press. London: 2020. pp. 175-202.

mono- y poli-insaturados de las familias $\omega 3$ y $\omega 9$; solo conduce a la instalación de estados pro-inflamatorios, insulinoresistivos y pro-oxidativos que terminan afectando la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis.⁸³⁻⁸⁴ La prescripción de dietas de baja carga glicémica (léase también de baja densidad energética) sería seguida de mejoría de la respuesta sexual masculina y la calidad del semen.^{8, 85} Asimismo, una mayor presencia en la dieta regular de los ácidos grasos de las familias $\omega 3$ y $\omega 9$ iría seguida de la preservación de la función endotelial y la producción local de ON, y un menor entorno pro-inflamatorio y pro-oxidante, y con ello, y mediante ello, una mejor erección peniana y cambios favorables en el número, morfología y vitalidad de los espermatozoides.⁸⁶⁻⁸⁷ La mayor presencia de los ácidos grasos de la familia $\omega 3$ en la dieta también traería cambios significativos en los perfiles lipídicos de la cabeza y la cola del espermatozoide, y con ellos, una mayor movilidad y vitalidad.^{9, 86-87} El DHA también le brindaría al espermatozoide fluidez para el completamiento de la reacción acrosomal durante la fertilización.⁸⁶⁻⁸⁷

La espermatogénesis requiere de un flujo continuo de aminoácidos esenciales.⁸⁸

⁸ En su momento, el índice glicémico (IG), tenido como la capacidad de una cantidad especificada de un alimento de inducir la síntesis y liberación de una cantidad supranormal de insulina, gozó de enorme popularidad. Hoy se reconoce que el IG es en realidad un subrogado de la densidad energética del alimento. Para más detalles: Consulte: **Yari Z, Behrouz V, Zand H, Pourvall K**. New insight into diabetes management: From glycemic index to dietary insulin index. *Curr Diab Rev* 2020;16:293-300.

⁹ El espermatozoide es una de las células que mayor contenido expresa del ácido docosahexanoico (DHA: C22:6 n-3). Las células de Sertoli requieren de un flujo continuo de ácidos grasos poliinsaturados de las familias $\omega 3$ y $\omega 6$ para sostener la espermatogénesis. Para más detalles: Consulte: **Saether T, Tran TN, Rootwelt H, Grav HJ, Christophersen BO, Haugen TB**. Essential fatty acid deficiency induces fatty acid desaturase expression in rat epididymis, but not in testis. *Reproduction* 2007;133:467-77.

Las proteínas deben representar el 10 – 15 % de las necesidades diarias de energía, y ser aportados por alimentos de alto valor biológico (AVB), como las carnes, el pescado, los mariscos, el huevo, y los lácteos entre otros.

Junto con las cantidades y las calidades requeridas de energía y proteínas AVB, la dieta regular debe también ofrecerle al sujeto vitaminas, minerales y oligoelementos que cumplen importantes funciones reguladoras en la economía. De acuerdo con las funciones biológicas que ejercen, los micronutrientes pueden ser anti-inflamatorios y anti-oxidantes. Las vitaminas A,⁸⁹ E,⁹⁰ y D⁹¹ son hormonas esteroideas que actúan como promotores de la diferenciación y la maduración celulares, y por lo tanto, sostienen la espermatogénesis y aseguran el número, la morfología y la vitalidad de los espermatozoides. Estas vitaminas también participan en los mecanismos de protección contra el daño oxidativo y la peroxidación lipídica, lo que redundaría en la integridad del espermatozoide y del ADN que contiene y (trans)porta.

La vitamina D ha sido reconocida en años recientes como un indicador de la fragilidad masculina.⁹² La vitamina D está involucrada en numerosos procesos biológicos como la sensibilidad periférica a la acción de la insulina, la respuesta inmune, y la protección y reparación del ADN.⁹² Es solo inmediato que la homeostasis de la vitamina D se traslade a la integridad del espermatozoide y el material nuclear espermático.⁹³ Es probable que la vitamina D participe también en la regulación de la producción testicular de testosterona.⁹⁴

De las vitaminas hidrosolubles, la vitamina C destaca como uno de los antioxidantes naturales más poderosos que existen. La vitamina C ocurre en el líquido seminal en concentraciones 10 veces superiores a las de la sangre.⁹⁵ La representación de la vitamina C en el líquido seminal podría ser uno de los mecanismos

que aseguren la calidad de la espermatogénesis, la motilidad y viabilidad de los espermatozoides, y la integridad del ADN espermático.⁹⁵

El ácido fólico⁹⁶ y la vitamina B₁₂ (cobalamina)⁹⁷ son compuestos hidrosolubles que participan en la proliferación y la diferenciación celulares y la síntesis de material nuclear, por lo que su presencia en la dieta contribuye al aseguramiento del número, integridad y motilidad de los espermatozoides y la replicación del ADN espermático. El ácido fólico también puede actuar como un antioxidante y protector contra el ataque de las EROS y la peroxidación lipídica.⁹⁸ Las vitaminas del complejo B (B₁ + B₂ + B₆) son también estructuras químicas hidrosolubles que actúan dentro de los procesos de síntesis y distribución de la energía metabólica celular, a la vez que protegen la integridad de la mielina que recubre las extensiones de las neuronas.⁹⁹

El líquido seminal contiene concentraciones importantes de minerales que están involucrados en los procesos de síntesis de energía metabólica, la espermatogénesis, y la maduración y capacitación de los espermatozoides.¹⁰⁰ El calcio actúa como un segundo mensajero hormonal en todos estos procesos biológicos, y participa en la reacción entre el acrosoma del espermatozoide y el óvulo: indispensable para el acto de la fertilización.¹⁰¹⁻¹⁰² El magnesio también actúa como un segundo mensajero hormonal en los procesos de la espermatogénesis, la activación y capacitación de los espermatozoides, y la eyaculación.¹⁰³ El magnesio participa además en el aseguramiento de la integridad y la expresión de la función de la próstata: órgano accesorio que ejerce varios roles en la capacitación y activación de los espermatozoides.¹⁰³

El zinc es uno de los nutrientes más importantes de entre los identificados en el semen.¹⁰⁴ El zinc participa en varios

sistemas de protección antioxidante, por lo que protege al tejido testicular y los espermatozoides del daño pro-oxidante, las EROS y la peroxidación lipídica.¹⁰⁴ El zinc también influye en el crecimiento, desarrollo y maduración de los testículos; sostiene la esteroidogénesis testicular y la espermatogénesis; y hace posible, junto con otros micronutrientes, la reacción del acrosoma del espermatozoide durante la fertilización del óvulo.¹⁰⁴ Asimismo, el zinc contribuye al mantenimiento de la integridad y la funcionalidad de la próstata.¹⁰⁴

El cobre es el cofactor de varias enzimas responsables de reacciones de síntesis de energía celular y transferencia de electrones.¹⁰⁵ El cobre participa en la espermatogénesis, y asegura la calidad y vitalidad de los espermatozoides, a la vez que los protege del daño pro-oxidante.¹⁰⁵ De forma similar, el manganeso actúa como cofactor de numerosas reacciones involucradas en la síntesis de energía celular a la vez que como antioxidante en la protección del espermatozoide contra las EROS y la peroxidación lipídica.¹⁰⁶

El selenio es indispensable en el desarrollo, maduración y expresión de las funcionalidades de los testículos como la espermatogénesis y la esteroidogénesis.¹⁰⁷ El selenio integra la estructura de varias selenoproteínas que funcionan como sistemas antioxidantes de protección del tejido testicular contra las EROS. El selenio también está involucrado en la espermatogénesis, y contribuye a la integridad y vitalidad de los espermatozoides.¹⁰⁷ Asimismo, el selenio puede sostener la libido y el impulso sexuales.¹⁰⁷

El hierro participa en todos los dominios de la economía, entre ellos, el transporte de gases, la respuesta inmune, y la síntesis de energía celular.¹⁰⁸ El hierro es también otro de los metales indispensables para la espermatogénesis.¹⁰⁸ La espermatogénesis consume cantidades

ingentes del metal para sostener la intensa tasa de división, replicación y crecimiento celulares, y la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos que tales procesos biológicos lleva aparejada.¹⁰⁸

Por último, el yodo es otro de los metales involucrados en la regulación de la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis desde su participación en la síntesis de las hormonas tiroideas.¹⁰⁹ Las hormonas tiroideas expresan receptores nucleares en las células de Sertoli y de Leydig, y a través de ellos, regulan los procesos testiculares de esteroidogénesis y espermatogénesis. Igualmente, y debido a su papel central en el metabolismo energético, las hormonas tiroideas influyen en la libido y el deseo sexuales, y la erección peniana.¹⁰⁹

En este punto de la exposición, se ha de dejar dicho que, si bien el colesterol no es reconocido como un nutriente en sí mismo¹⁰, su suministro a los testículos es indispensable para la esteroidogénesis y la síntesis de testosterona.¹¹⁰ El suministro continuo de colesterol es también importante para sostener el intenso proceso de proliferación y maduración celulares que implica la espermatogénesis. Los testículos (al igual que los ovarios) son grandes consumidores de colesterol.¹¹²

¹⁰ No se tienen requerimientos diarios de colesterol consistentes con una dieta saludable. Se percibe, además, que las necesidades tisulares y orgánicas de colesterol son satisfechas mediante el reciclado de estructuras celulares propias. Asimismo, el colesterol dietético se destaca por su baja biodisponibilidad y absorción. Para más detalles: Consulte: **Fakheri RJ, Javitt NB.** Autoregulation of cholesterol synthesis: Physiologic and pathophysiologic consequences. *Steroids* 2011;76:211-5. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.steroids.2010.10.003>.

Sobre la influencia de los estados deficitarios y carenciales de nutrientes en la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis

De lo expuesto en el párrafo anterior se desprende que la interrupción del flujo de nutrientes tendrá graves implicaciones para la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis. La deprivación energética crónica (que se observa en las enfermedades consuntivas y emaciantes) es seguida de pérdida involuntaria de peso y reducción significativa de la grasa corporal. En tales condiciones, se induce un estado de hipotiroidismo reactivo cuyo objetivo es optimizar el metabolismo energético en condiciones de semiinanición y asegurar la actividad cerebral en la esperanza de la (no lejana) reanudación del flujo interrumpido de nutrientes. Así, se instalan síntomas generales como la apatobulia, el desinterés, y la anhedonia. La respuesta sexual es una de las esferas de la conducta humana más afectadas, y los sujetos desnutridos refieren pérdida de la libido y el impulso sexuales.¹¹¹

La desnutrición pudiera afectar la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Lado-Abeal *et al.* (1999)¹¹² determinaron las concentraciones plasmáticas de las gonadotropinas hipofisarias y los esteroides sexuales en hombres que estaban hospitalizados. Las concentraciones séricas de las formas libre y total de la testosterona estaban significativamente disminuidas en aquellos encontrados como desnutridos, y las concentraciones séricas disminuidas se correlacionaron con la reducción ocurrida en el área muscular del brazo (AMB): un indicador antropométrico de desnutrición.¹¹² Los cambios en los esteroides sexuales se asociaron con cifras plasmáticas incrementadas de la hormona luteinizante (LH), lo que sugiere la existencia de un estado de falla gonadal en los sujetos desnutridos.¹¹²

La desnutrición también repercute en la espermatogénesis. Los hombres desnutridos exhiben un menor tamaño de los testículos.¹¹³ Se han descrito la reducción del volumen espermático, y la disminución del número de espermatozoides, y de la motilidad y la viabilidad de los mismos, en los pacientes desnutridos.¹¹⁴⁻¹¹⁵

La deprivación proteínica puede ser igualmente deletérea para la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis. Varios estudios experimentales han mostrado la pérdida de masa magra corporal, la reducción del tamaño y el peso de los testículos, epidídimos y vesículas seminales, y la disminución de las concentraciones séricas de la testosterona y la hormona folículo-estimulante (FSH) en respuesta a la deprivación proteínica y el consumo de cantidades insuficientes de proteínas AVB y/o la sobrerrepresentación en la dieta de proteínas de bajo valor biológico^{11, 116}. Estas mismas respuestas han sido observadas en seres humanos sujetos a grados variables de deprivación proteínica y aminoacídica.¹¹⁷ La realimentación con cantidades y calidades suficientes y adecuadas de proteínas y aminoácidos AVB es seguida de restauración de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, y la esteroidogénesis y la espermatogénesis testiculares.¹¹⁸

La respuesta sexual masculina y la espermatogénesis son sensibles a las deficiencias y las carencias de nutrientes especificados, independientemente del contenido energético de la dieta regular.¹¹⁹⁻¹²⁰ La deprivación de los ácidos grasos mono- y poli-insaturados de las familias $\omega 3$,

¹¹ Las leguminosas constituyen una fuente importante de alimentos nutricional- y energética-mente densos. La deficiencia de ciertos aminoácidos esenciales en una leguminosa en particular se suple mediante la mezcla con un cereal. Para más detalles: Consulte: **Friedman M.** Nutritional value of proteins from different food sources. A review. *J Agric Food Chem* 1996;44:6-29.

$\omega 6$ y $\omega 9$ coloca al sujeto en riesgo incrementado de estados alterados de los ácidos grasos esenciales, que se traduciría en la aparición de trastornos de la morfología y la viabilidad de los espermatozoides, e incluso de todo el proceso de la espermatogénesis.^{12, 121} La desregulación del balance $\omega 6:\omega 3$ (que debería ser de 1:1 a 2:1, y que hoy puede ascender hasta 20:1) puede fomentar un ambiente pro-oxidante y con ello, un riesgo mayor de daño del espermatozoide por peroxidación lipídica.¹²¹

Mínguez-Alarcón *et al.* (2017)¹²² examinaron la influencia del consumo de ácidos grasos, grasas y grasas *trans* sobre la esteroidogénesis testicular y la función gonadal en 209 jóvenes españoles aparentemente sanos. Los ingresos dietéticos se comportaron como sigue: *Grasas saturadas*: Entre 9.4 – 15.5 % del contenido de energía dietética; *Ácidos grasos monoinsaturados $\omega 3$* : Entre 13.9 – 20.4 %; *Ácidos grasos poliinsaturados $\omega 6$* : 4.1 – 6.7 %; *Ácidos grasos poliinsaturados $\omega 3$* : 0.5 – 0.9 %; y *Grasas trans*: 0.4 – 1.0 %; respectivamente.¹²² Las concentraciones séricas de las formas libre y total de testosterona se asociaron negativamente con los ingresos de grasas *trans* y ácidos grasos monoinsaturados (efecto éste último probablemente mediado por los alimentos tenidos en la dieta como fuentes de tales especies químicas).¹²² Los ingresos aumentados de grasas *trans* podrían influir negativamente en el conteo espermático.¹²²

¹² El contenido disminuido de DHA es un hallazgo frecuente en los espermatozoides de los hombres infértiles. La interrupción del flujo de ácidos grasos poliinsaturados de la familia $\omega 3$ resultaría en la interrupción del segundo paso de la espermatogénesis y la biogénesis del acrosoma, aún en presencia de cantidades adecuadas de ácidos grasos $\omega 6$. Para más detalles: Consulte: **Roqueta-Rivera M, Abbott TL, Sivaguru M, Hess RA, Nakamura MT.** Deficiency in the omega-3 fatty acid pathway results in failure of acrosome biogenesis in mice. *Biol Reprod* 2011; 85:721-32.

Por su parte, las concentraciones séricas de LH se asociaron positivamente con los ingresos de ácidos grasos poliinsaturados $\omega 6$, si bien este hallazgo no se expresó clínicamente en falla gonadal.¹²² Por último, se encontró un volumen testicular disminuido en las instancias de ingresos aumentados de grasas *trans* y ácidos grasos poliinsaturados $\omega 6$.¹²² En contraposición con estos resultados, el volumen testicular aumentó a medida que se incrementaron los ingresos de ácidos grasos poliinsaturados $\omega 3$.¹²² Los hallazgos discutidos se han corroborado mediante ensayos con modelos animales, y justifican la conducción de estudios más profundos sobre la influencia de la calidad de las grasas alimentarias en la función testicular y la espermatogénesis.

La deficiencia de vitamina A repercute profundamente sobre la respuesta sexual masculina, causa disrupción de la espermatogénesis, y afecta la secreción gonadal de testosterona.¹²³ Las deficiencias graves de vitamina A pueden desembocar en infertilidad.¹²³ Los bajos ingresos dietéticos de carotenos (como el β -caroteno: precursor de la vitamina A) y carotenoides¹³ (licopeno, astaxantina, luteína y zeaxantina) se trasladan a concentraciones séricas de tales especies químicas, y a su vez, a la menor actividad de los sistemas de protección antioxidante y el riesgo concomitante de daño oxidativo, peroxidación lipídica y fragmentación del ADN espermático.¹²⁴

La deficiencia de vitamina E promueve la aparición de entornos pro-oxidantes que aceleran la oxidación de las membranas biológicas dentro de la estructura de las cuales se incorporan ácidos grasos y colesterol.¹²⁵ Ingresos dietéticos disminuidos de tocoferoles y tocotrienoles: los

¹³ Los carotenoides no son precursores de la vitamina A, pero ejercen importantes funciones antioxidantes. Para más detalles: Consulte: **Stahl W, Sies H.** Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Aspect Med* 2003;24:345-51.

precursores de la vitamina E, se asocian con estados deficitarios de la vitamina.¹²⁶ La deficiencia de la vitamina E podría entonces repercutir sobre la espermatogénesis al dañar la estructura de los túbulos seminíferos y promover la apoptosis prematura, por un lado; y causar la reducción del número de espermatozoides, y la aparición de un número mayor de aquellos con alteraciones morfológicas, por el otro.¹²⁵⁻¹²⁶ Los cambios observados tras la instalación de estados deficitarios de vitamina E podrían emular los observados durante el envejecimiento.¹²⁵⁻¹²⁶

La deficiencia de vitamina D se asocia con disfunción eréctil,¹²⁷ disrupción de la esteroidogénesis testicular,¹²⁸ y alteraciones de la espermatogénesis.¹²⁹ Las bajas concentraciones séricas de vitamina D se relacionarían con una mayor incidencia de enfermedad arterial periférica y daño del árbol arterial hipogástrico-cavernoso-helicoidal.¹³⁰ Igualmente, la deficiencia de vitamina D afectaría los mecanismos de producción endotelial de ON: el mensajero hormonal involucrado en la erección peniana.¹³¹ El daño aterosclerótico y/o la disrupción de la producción endotelial de ON conducirían a la disfunción eréctil.¹³² Los estados deficitarios de vitamina D también afectarían la esteroidogénesis testicular y la producción de testosterona. Las bajas concentraciones séricas de vitamina D se asocian con tasa disminuida de producción de testosterona y aumento concomitante del estradiol sérico.¹³³ Las bajas concentraciones séricas de vitamina D afectarían asimismo la respuesta a la LH en hombres con disfunción de las células de Leydig.¹³³

La vitamina C ha sido reconocida por sus propiedades antioxidantes y la protección de las membranas biológicas del ataque por las EROS y la peroxidación lipídica.⁹⁵ La deficiencia de vitamina C provoca degeneración de los túbulos seminíferos, lo que repercute inmediatamente en la espermatogénesis.¹³⁴

Las bajas concentraciones de vitamina C en el líquido seminal se trasladan a niveles aumentados de las EROS y una disminución del número, la movilidad y la vitalidad de los espermatozoides.¹³⁴

El ácido fólico está involucrado en la preservación de la integridad del espermatozoide y el ADN espermático.^{96,98} En consecuencia, la deficiencia de ácido fólico repercutiría gravemente en la espermatogénesis.¹³⁵ Najafipour *et al.* (2017)¹³⁶ demostraron alteraciones del número, la morfología y la motilidad de los espermatozoides en adultos iraníes con niveles séricos disminuidos de ácido fólico. Por su parte, Yuan *et al.* (2017)¹³⁷ encontraron que los estados deficitarios de ácido fólico también afectaban la expresión de genes involucrados en la espermatogénesis. La influencia del ácido fólico sobre la espermatogénesis estaría mediada por los polimorfismos MTHFR y la presencia aumentada de homocisteína.¹³⁵⁻¹³⁷ Los estados de hiperhomocisteinemia disrumpen la maquinaria de síntesis del ON: mensajero hormonal esencial en la motilidad espermática.¹³⁸ La deficiencia de ácido fólico también influiría en la integridad del ADN espermático, y se relacionaría con un mayor índice de fragmentación de la macromolécula.¹³⁹⁻¹⁴⁰

Los estados deficitarios de vitamina B₁₂ se expresan en niveles disminuidos de la misma en la sangre y el líquido seminal, y mediante ello, influyen en la fertilidad masculina.¹⁴¹ La deficiencia de vitamina B₁₂ implica una reducción de la actividad de los sistemas de protección antioxidante, y de esta manera, una mayor vulnerabilidad a las EROS y la peroxidación lipídica,¹⁴² lo que resultaría en la afectación de la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis. Por otro parte, la deficiencia de vitamina B₁₂ implicaría la aparición de estados de hiperhomocisteinemia que desregulan la producción endotelial de ON.¹⁴³ Luego, la deficiencia de la vitamina B₁₂ repercutiría en

disfunción eréctil por la producción endotelial disminuida de ON secundaria a la hiperhomocisteinemia, y daños de la integridad y la funcionalidad espermáticas, y un riesgo mayor de fragmentación del ADN espermático, por el aumento del daño oxidativo y la peroxidación lipídica.

Se han descrito bajas concentraciones de B₆ (piridoxina) en el líquido seminal de adultos con alteraciones del número, la morfología, la motilidad y la viabilidad de los espermatozoides.¹⁴⁴ La vitamina B₆ actúa como coenzima de la β-sintetasa de cistationina en la trans-sulfuración de la homocisteína en cistationina y cisteína, y como antioxidante en la remoción de singletes de oxígeno reactivo.¹⁴⁵ Por consiguiente, la deficiencia de vitamina B₆ causa acumulación de homocisteína y EROS, aumenta el daño por peroxidación lipídica, y depresión de la síntesis endotelial de ON. Todas estas influencias se conjugan para dañar la función eréctil, la espermatogénesis y el ADN espermático. Adicionalmente, la deficiencia de vitamina B₆ afecta la producción testicular de testosterona,¹⁴⁶ induciendo así un estado de hipogonadismo que daña aún más la respuesta sexual masculina.

Los estados deficitarios de los metales afectan la respuesta sexual masculina, la espermatogénesis, la función espermática y la integridad del ADN espermático. La deficiencia de calcio se expresa mediante la afectación de la capacitación y la maduración de los espermatozoides, la disminución de la motilidad de los mismos, la disrupción de la quimiotaxis y la atracción hacia el óvulo, y la reacción acrosomal.¹⁴⁷ La deficiencia de calcio también se expresa por depresión de la producción testicular de testosterona,¹⁴⁸ lo que suele superponerse sobre los eventos antes mencionados, a la vez que agravarlos. El daño de los estados deficitarios de calcio sobre la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis estaría mediado por la vitamina D.¹⁴⁹

El magnesio se expresa en cantidades importantes en el líquido seminal, donde ejerce varias e importantes funciones biológicas como sustento de la espermatogénesis, y como parte de la capacitación y la maduración del espermatozoide.¹⁰³ Los estados deficitarios de magnesio traerían consigo desregulación del tráfico intracelular del calcio, vasoconstricción y disrupción de la producción endotelial de ON, y eyaculación precoz.¹⁵⁰ También es probable que los estados deficitarios de magnesio afecten el número, la morfología y la motilidad de los espermatozoides, pero las evidencias obtenidas en estudios casos-controles no han sido concluyentes.¹⁵¹

Los estados deficitarios de zinc repercuten gravemente sobre la función eréctil, la espermatogénesis y la integridad del ADN espermático.¹⁵² Ingresos dietéticos deficientes de zinc podrían explicar, en parte, la ocurrencia de disfunción eréctil en varones sin causa establecida para ello.¹⁵³ Las bajas concentraciones de zinc en el líquido seminal se asocian con trastornos del número, la morfología, la motilidad y la viabilidad de los espermatozoides.¹⁵⁴ Igualmente, la presencia disminuida de zinc en el líquido seminal resultaría en daño de la integridad del ADN espermático, y una mayor fragmentación de la macromolécula.¹⁵⁵ Tales eventos podrían explicarse, en parte, por el mayor daño de las EROS ante la inhibición de la actividad de los sistemas de protección antioxidante de los cuales el zinc forma parte.¹⁵⁶ Asimismo, los niveles seminales disminuidos de zinc se relacionan con una mejor presencia de las formas libre y total de testosterona en la sangre.¹⁵⁷

Los estados deficitarios de cobre se asocian con anemia y neuromielopatía periférica.¹⁵⁸ Los estados deficitarios de cobre también se relacionan con la supresión de la actividad de sistemas enzimáticos de protección antioxidante, la aparición de

cantidades incrementadas de EROS, y un mayor riesgo de peroxidación lipídica.¹⁵⁹ Todos estos eventos se suman para dañar la morfología, la movilidad y la viabilidad del espermatozoide; y afectar la integridad del ADN espermático.

El manganeso actúa como un poderoso antioxidante.¹⁶⁰ Por consiguiente, las deficiencias de manganeso podrían afectar la calidad espermática a través de la promoción de un ambiente pro-oxidante,¹⁶¹ y constituirse en causa de infertilidad masculina.

De forma similar a los otros metales antes reseñados, el selenio actúa como un poderoso antioxidante.¹⁶² El selenio ejerce sus funciones a través de las selenoenzimas como la glutatión-peroxidasa 4 (GPx4) y las selenoproteínas como la selenoproteína P.¹⁶² Los estados deficitarios de selenio implicarían entonces una reducción significativa de la protección antioxidante de la economía, y con ello, un mayor riesgo de daño de la espermatogénesis y de la integridad del ADN espermático.¹⁶² La privación de selenio podría impactar particularmente la estructura y función de las mitocondrias espermáticas: esenciales para la motilidad del espermatozoide.¹⁶³

Los estados deficitarios de hierro se trasladan a anemia, y con ello, merma del rendimiento físico e intelectual del sujeto.¹⁶⁴ El impulso, el deseo y la libido sexual se cuentan entre los dominios de la economía afectados por la deficiencia de hierro y la anemia ferripriva.¹⁶⁴ La deficiencia de hierro también impacta negativamente en la respuesta sexual masculina, la función eréctil, la espermatogénesis y la integridad del ADN espermático, probablemente a través de un incremento de las concentraciones y la actividad de las EROS y la mayor susceptibilidad de las membranas biológicas a la peroxidación lipídica.¹⁶⁵

Por último, los estados deficitarios de yodo conducen a hipotiroidismo y bocio, y la consiguiente afectación de las capacidades

físicas e intelectuales del sujeto, incluidas la motivación, el impulso y el deseo sexuales.¹⁶⁶ Asimismo, la deficiencia de yodo puede ocasionar trastornos del número, la morfología, la motilidad y la viabilidad de los espermatozoides, y mediante ello, infertilidad masculina.¹⁶⁷ Partal-Lorente *et al.* (2017)¹⁶⁸ estudiaron la homeostasis del yodo en 96 parejas que acudieron a una consulta especializada en trastornos de la fertilidad. Los hombres que habían sostenido relaciones sexuales durante 3 años en la intención de embarazarse (sin éxito) a sus esposas tenían niveles urinarios elevados de yodo, indicando con ello la existencia de estados de hipotiroidismo subclínico.¹⁶⁸ Igualmente, los hombres con niveles urinarios elevados de yodo mostraron los conteos más bajos de espermatozoides activos.¹⁶⁸

Sobre la intervención de las deficiencias nutrimentales causantes de trastornos de la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis

Habiendo expuesto las consecuencias de la privación energético-nutricional sobre la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis, es solo natural discutir las intervenciones alimentarias y nutricionales que se requieren para la corrección de la disfunción eréctil, la infertilidad, el daño espermático, y la fragmentación del ADN espermático. La correcta realimentación de un paciente desnutrido sin historia de trastornos de la respuesta sexual masculina es suficiente para restaurar el deseo, el impulso y la libido sexuales, primero; y la función eréctil y la fertilidad, después.¹⁶⁹

Por otro lado, pueden ocurrir deficiencias y carencias de nutrientes especificados sin que se expresen clínica-y/o antropométricamente. Sin embargo, tales deficiencias y carencias de estos nutrientes pudieran explicar hasta el 40 – 50 % de los casos de infertilidad masculina. Sabiendo

que muchos de los nutrientes que impactan en la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis ejercen actividades antioxidantes, no sería de extrañar que hasta el 80 % de los casos primarios (léase también idiopáticos | de causa desconocida) de fertilidad masculina sean causados por la reducción de la capacidad antioxidante del líquido seminal y el daño oxidativo aumentado.¹⁷⁰⁻¹⁷¹ Luego, se podría anticipar que la suplementación de la dieta regular del sujeto con el nutriente en situación de deficiencia | carencia sería seguida de restauración de los trastornos encontrados de la respuesta sexual masculina, los daños constatados en la espermatogénesis y el ADN espermático, y la superación de la infertilidad masculina.¹⁷²⁻¹⁷³

Siendo el DHA el ácido graso poliinsaturado (AGPI) de la familia $\omega 3$ más representado en el perfil lipídico del espermatozoide, el papel que juega tanto en la expresión de las funcionalidades del organelo como en la protección antioxidante, y habida cuenta de que el daño oxidativo podría ser una de las causas de la infertilidad masculina primaria, estaría entonces justificada la suplementación con esta especie química de forma separada o en unión de otros miembros de la misma familia.¹⁷⁴ Conquer *et al.* (2009)¹⁷⁵ examinaron el efecto de la suplementación durante 3 meses con dosis diferentes de DHA en la composición lipídica del plasma, el semen y la membrana celular del espermatozoide de adultos que eran atendidos por disfuncionalidad espermática. También se examinó el efecto de la suplementación con DHA sobre la motilidad espermática.¹⁷⁵ La suplementación con DHA resultó en un aumento dosis-dependiente de las concentraciones de los AGPI $\omega 3$ y el índice $\omega 3$ - $\omega 6$ en el plasma y el semen de los adultos tratados.¹⁷⁵ Sin embargo, tales cambios no se reflejaron en la composición lipídica del espermatozoide.¹⁷⁵ La

suplementación con DHA tampoco mejoró la motilidad espermática.¹⁷⁵

Gonzalez-Ravina *et al.* (2018)¹⁷⁶ reexaminaron el efecto de la suplementación con dosis superiores de DHA sobre las propiedades de los espermatozoides, la actividad antioxidante del semen, y la integridad del ADN espermático mediante un ensayo clínico de 3 meses de duración con adultos infértiles. La suplementación con DHA se trasladó a mejoría de la motilidad espermática, tal vez en respuesta a una mayor actividad antioxidante del semen, sin cambios apreciables en los otros dominios.¹⁷⁶

Safarinejad (2011)¹⁷⁷ evaluó el efecto de la suplementación durante 32 semanas con una preparación de AGPI $\omega 3$ que incorporaba DHA + EPA¹⁴ sobre la composición lipídica del eritrocito, el semen y el espermatozoide de adultos con trastornos espermáticos. Se evaluó igualmente el efecto de la suplementación DHA + EPA sobre la actividad antioxidante del semen, y las propiedades de los espermatozoides.¹⁷⁷ Tras la suplementación, se observaron incrementos en las concentraciones de los AGPI $\omega 3$ en las membranas eritrocitarias, el semen y las membranas espermáticas.¹⁷⁷ La suplementación con AGPI $\omega 3$ también se trasladó a una mayor actividad antioxidante del semen.¹⁷⁷ Por último, la suplementación con AGPI $\omega 3$ trajo consigo mejoría de las propiedades de los espermatozoides, la motilidad entre ellas.¹⁷⁷ Por su parte,

Martínez-Soto *et al.* (2016)¹⁷⁸ evaluaron el impacto de la suplementación con DHA + EPA sobre el *status* antioxidante seminal y la protección de la integridad del ADN espermático. Treinta y dos adultos recibieron $1,500 \text{ mg}\cdot\text{día}^{-1}$ (500 mg 3 veces/día) de aceite de pescado que contenía 990 mg de DHA + 135 mg de EPA durante

¹⁴ EPA: Ácido eicosapentanoico (C20:5 n-3).

2.5 meses.¹⁷⁸ La suplementación con DHA resultó en un aumento del contenido seminal de AGPI ω 3 y DHA.¹⁷⁸ El ambiente lipídico observado en el líquido seminal se trasladó a la mejoría del *status* antioxidante seminal y la reducción del daño del AND espermático.¹⁷⁸

Recientemente, Falsig *et al.* (2019)¹⁷⁹ completaron una revisión temática con 14 estudios observacionales y ensayos clínicos dedicados al impacto de la suplementación con AGPI ω 3 sobre la función espermática de adultos infértiles. La heterogeneidad de los trabajos impidió la elaboración de recomendaciones concluyentes, más allá de que la suplementación con AGPI ω 3 puede mejorar algunas de las propiedades espermáticas, la motilidad entre ellas.¹⁷⁹

La vitamina A desempeña importantes funciones en la espermatogénesis. Las carencias graves de vitamina A pueden culminar en hialinización de los túbulos seminíferos y esterilidad. Sin embargo, son pocos los estudios que muestren la efectividad de la suplementación con vitamina A en la resolución de trastornos de la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis. Suministrada en unión de otros compuestos con propiedades antioxidantes, la vitamina A suele mejorar la motilidad espermática, pero es difícil deslindar la influencia de uno u otro componente incluido en el suplemento empleado.¹⁸⁰

Se han completado ensayos de suplementación con carotenoides con resultados modestos. La suplementación con licopeno (25 mg.día⁻¹) puede trasladarse a una mayor concentración seminal de AGPI ω 3 y un índice ω 3- ω 6 superior,¹⁸¹ la reducción del estrés oxidativo en el líquido seminal,¹⁸² y mejorías de las propiedades espermáticas y la actividad antioxidante seminal.¹⁸³ Sin embargo, la suplementación durante 3 meses con astaxantina (16 mg día⁻¹): otro carotenoide, no produjo cambios en

las propiedades espermáticas de adultos infértiles.¹⁸⁴

La suplementación con vitamina E podría mejorar la actividad antioxidante del líquido seminal, y con ello, y mediante ello, las propiedades de los espermatozoides.¹⁸⁵ La suplementación con vitamina E también mejoraría la producción endotelial de ON, y así, la erección peniana.¹⁸⁶ Kessopoulou *et al.* (1995)¹⁸⁷ condujeron un ensayo clínico sobre el efecto de la suplementación con vitamina E (600 mg.día⁻¹) durante 3 meses en la presencia de EROS en el líquido seminal como causa de trastornos de la espermatogénesis. La suplementación se tradujo en aumento de las concentraciones séricas de la vitamina, y una mejor función espermática, pero sin cambios en el número, la morfología y la motilidad del organelo; y sin modificación de la actividad antioxidante del semen.¹⁸⁷ Geva *et al.* (1996)¹⁸⁸ reexaminaron el efecto de la suplementación con vitamina E (200 mg.día⁻¹) durante 3 meses sobre la actividad antioxidante seminal en sujetos normospermicos con bajas tasas de fertilidad. La suplementación con vitamina E mejoró la actividad antioxidante del semen, sin cambios en las propiedades del espermatozoide.¹⁸⁸ A su vez, Keskes-Ammar *et al.* (2003)¹⁸⁹ evaluaron el efecto de una combinación de vitamina E (400 mg.día⁻¹) + selenio (225 μ g.día⁻¹) sobre la actividad antioxidante del plasma. El uso de la combinación vitamina E + selenio resultó en la aminoración del daño oxidativo seguido de la mejoría de la motilidad espermática.¹⁸⁹ Dada las características del suplemento, es probable que los cambios observados sean explicados mejor por la presencia del selenio.

Matorras *et al.* (2020)¹⁹⁰ estudiaron el efecto de la suplementación con vitamina E (400 mg.día⁻¹) durante 3 meses en hombres con trastornos espermáticos. La suplementación con vitamina E no produjo cambios apreciables en el espermograma.¹⁹⁰

De hecho, las mejorías en las propiedades espermáticas fueron más acusadas en los hombres incluidos en la rama "Placebo" del ensayo.¹⁹⁰ Sabetian *et al.* (2021)¹⁹¹ también reportaron el efecto de la suplementación con vitamina E (400 UI.día⁻¹) durante 2 meses sobre las propiedades espermáticas. De forma similar a los resultados expuestos más arriba, el tratamiento con vitamina E no trajo consigo mejorías apreciables en las propiedades de los espermatozoides en lo que respecta al número, la morfología y la motilidad.¹⁹¹

Ener *et al.* (2016)¹⁹² recurrieron a la suplementación con vitamina E (600 mg.día⁻¹) durante 12 meses para la mejoría de las características espermáticas tras la varicocelectomía. Se ha descrito la afectación de la motilidad de los espermatozoides en los adultos afectados por varicocele.¹⁹²⁻¹⁹³ Cabe entonces anticipar que la suplementación con vitamina E traiga consigo una mayor motilidad espermática, y con ello, la restauración de la capacidad fertilizante del adulto.¹⁹²⁻¹⁹³ Sin embargo, la suplementación con vitamina E no consiguió los objetivos terapéuticos deseados.¹⁹²

Greco *et al.* (2005)¹⁹⁴ examinaron el efecto de la suplementación con una combinación vitamina E (1 g.día⁻¹) + vitamina C (1 g.día⁻¹) durante 2 meses en la protección de la integridad del daño espermático contra el estrés oxidativo. La suplementación con la preparación vitamina C + vitamina E trajo consigo una reducción del índice de fragmentación del ADN espermático, pero sin que ocurrieran cambios en las propiedades de los espermatozoides.¹⁹⁴

Por último, Wang *et al.* (2022)¹⁹⁵ completaron una revisión sistemática de la efectividad de la suplementación con vitamina E en los trastornos de la calidad espermática. La mitad de los 8 trabajos revisados empleó la vitamina E en unión de otros antioxidantes (vitamina C, selenio) u otros medicamentos (clomifeno) como

intervención terapéutica.¹⁹⁵ La suplementación con vitamina E resultó solo en el aumento del número de espermatozoides.¹⁹⁵ Es probable que la vitamina E pueda mejorar la motilidad espermática a largo plazo si la suplementación se prolonga.¹⁹⁵

Canguyen *et al.* (2017)¹⁹⁶ exploraron la utilidad de la suplementación con vitamina D en el tratamiento de la disfunción eréctil asociada con estados deficitarios. La vitamina D ha sido propuesta como un indicador de fragilidad sistémica y deterioro de la respuesta sexual masculina,¹⁹⁷ cuestiones por las cuales la suplementación exógena estaría justificada.¹⁹⁸ Ciento dos hombres (*Edad promedio*: 53.2 ± 10.5 años) obesos (IMC: 33.91 ± 6.67 kg.m⁻²) fueron suplementados con ergocalciferol (600,000 IU.día⁻¹) durante 12 meses para paliar los trastornos de la función eréctil y la calidad espermática asociados con estados deficitarios de la vitamina (vitamina D < 30 ng.mL⁻¹).¹⁹⁶ La suplementación resultó en aumento de las concentraciones séricas de la vitamina.¹⁹⁶ La suplementación vitamínica también trajo consigo la resolución del hipogonadismo existente (con reducción de las cifras circulantes de estradiol y aumento concomitante de las de testosterona), pero sin cambios en la LH sérica.¹⁹⁶ Se comprobó también mejoría de la función eréctil.¹⁹⁶

Por su parte, Blomberg *et al.* (2018)¹⁹⁹ reportaron los resultados de la suplementación con vitamina D en 330 adultos infértiles y concentraciones séricas de 25-hidroxi-vitamina D ≤ 50 nmol.L⁻¹. Los adultos tratados recibieron 300,000 IU.día⁻¹ de colecalciferol como dosis correctiva del estado deficitario de la vitamina D, y colecalciferol: 1,400 IU.día⁻¹ + calcio: 500 mg.día⁻¹ durante 5 meses como dosis de mantenimiento.¹⁹⁹ Las concentraciones séricas de vitamina de la formas 25-OH y 1,25-OH₂ de la vitamina D se incrementaron en respuesta a la suplementación vitamínica.¹⁹⁹ Sin embargo, tales aumentos

no se trasladaron a mejoras de la calidad espermática.¹⁹⁹ A pesar de ello, es probable que la suplementación con vitamina D traiga consigo una mayor posibilidad de fertilización y embarazos de las esposas de los hombres tratados.¹⁹⁹

Maghsoumi-Norouzabad *et al.* (2021)²⁰⁰ completaron un ensayo clínico con 86 adultos iraníes infértiles con trastornos de la calidad espermática y concentraciones séricas disminuidas de la forma 25-OH de la vitamina D. Los sujetos fueron suplementados con 4,000 UI.día⁻¹ de vitamina D3 durante 3 meses.²⁰⁰ La suplementación se asoció con aumento de las concentraciones séricas de la vitamina.²⁰⁰ Se observó mejoría de la motilidad espermática a la conclusión de la suplementación vitamínica.²⁰⁰

Por su parte, Pilz *et al.* (2011)²⁰¹ investigaron la síntesis testicular de testosterona en respuesta a la suplementación con vitamina D (3,332 UI.día⁻¹) durante 12 meses en 54 adultos obesos pero no complicados metabólicamente. Los adultos participantes mostraron niveles séricos disminuidos de vitamina D (< 50 nmol.L⁻¹) y testosterona (10.7 ± 3.9 nmol.L⁻¹).¹⁹⁸ La suplementación trajo consigo aumentos significativos de las concentraciones séricas de la vitamina D y la testosterona.²⁰¹ No fue objetivo del ensayo investigar la repercusión de la suplementación vitamínica sobre la calidad de la función espermática.

Santos *et al.* (2020)²⁰² condujeron una revisión temática de la efectividad de la vitamina D como tratamiento de los trastornos de la función sexual masculina. Si bien la suplementación con vitamina D pudiera ser (mecánicamente hablando) atractiva y justificable, lo cierto es que los resultados de los ensayos clínicos completados no apoyan el empleo de la misma para la resolución del hipogonadismo masculino y la mejoría de la calidad espermática.²⁰² Tales conclusiones fueron

contestadas por Canguyen *et al.* (2021),²⁰³ quienes argumentaron que la suplementación con vitamina D podría mejorar la función eréctil gracias a sus efectos sobre la producción endotelial de ON, y la contención de la inflamación y el daño oxidativo.

Siendo la vitamina C el poderoso antioxidante natural que es, y la realización de que la mayoría de los casos de infertilidad pudiera atribuirse al daño oxidativo, la suplementación con vitamina C pudiera ser efectiva en la restauración de la fertilidad masculina y la calidad espermática. Sin embargo, no parece ser éste el caso. Cyrus *et al.* (2015)²⁰⁴ evaluaron la suplementación durante 3 meses con vitamina C (500 mg.día⁻¹ en dosis separadas de 250 mg) en la rehabilitación de la función espermática de 115 adultos (*Edad promedio*: 27.6 ± 5.3 años) tras la varicocelectomía. La suplementación con vitamina C mejoró la motilidad espermática, y redujo la aparición de fenotipos espermáticos anormales.²⁰¹ Por su parte, Akmal *et al.* (2006)²⁰⁵ evaluaron la efectividad de la suplementación con vitamina C (1,000 mg.día⁻¹ 2 veces al día) durante 2 meses en 13 hombres (*Edad promedio*: 30 ± 2.5 años) infértiles. Tras completamiento de la ventana de tiempo de la suplementación vitamínica, se observaron mejorías en el número de espermatozoides, y la motilidad y la movilidad de los mismos.²⁰⁵ En un tercer estudio, Fraga *et al.* (1991)²⁰⁶ evaluaron el impacto de las manipulaciones en el contenido dietético de ácido ascórbico: la forma molecular activa de la vitamina C, sobre el daño del ADN espermático. El daño espermático fue emulado de las concentraciones seminales del oxo8dG¹⁵: un indicador de daño oxidativo del ADN espermático.²⁰⁶ Los mayores niveles de oxo8dG se observaron en los adultos que

¹⁵ oxo8dG: Del inglés: *Oxidized nucleoside 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine).*

vivían sin restricciones en la comunidad, y en los que el contenido dietético de ácido ascórbico era $< 250 \text{ mg.día}^{-1}$.²⁰⁶ Los niveles elevados de oxo8dG se asociaron con bajas concentraciones de ácido ascórbico en el líquido seminal.²⁰⁶ Por el contrario, los niveles de oxo8dG se encontraron disminuidos en sujetos en los que la dieta les ofrecía $> 250 \text{ mg.día}^{-1}$.²⁰³ Cuando el contenido dietético de ácido ascórbico se redujo desde 250 mg.día^{-1} hasta 5 mg.día^{-1} , los niveles de oxo8dG en el ADN espermático se incrementaron en (casi) un 100 %, mientras que el ácido ascórbico seminal se redujo en la mitad.²⁰⁶ Cuando el contenido dietético de ácido ascórbico se restauró a la normalidad, el daño espermático disminuyó en un 36 % y el ácido ascórbico seminal aumentó en el doble.²⁰⁶

Se ha de reconocer que son pocos los estudios que han evaluado el efecto de la suplementación de la vitamina C *per se* sobre la respuesta sexual masculina, la espermatogénesis y el ADN espermático mientras que, por el contrario, abundan los ensayos en los que la vitamina C se incorpora como un ingrediente más dentro de un coctel de antioxidante. En este sentido, se hace importante distinguir qué parte del resultado observado responde a un ingrediente del coctel u otro. En un ensayo clínico sobre la efectividad del uso de la combinación dual vitamina C + vitamina E en adultos infértiles con trastornos de la calidad espermática, Rolf *et al.* (1999)²⁰⁷ emplearon altas dosis de vitamina C ($1,000 \text{ mg.día}^{-1}$) + vitamina E (800 mg.día^{-1}) durante 56 días para mejorar la calidad de los espermatozoides. La suplementación vitamínica dual no trajo cambios significativos en la calidad espermática, más allá de los vistos con el tiempo de abstinencia requerido para la toma de las muestras de semen.²⁰⁷

Su *et al.* (2022)²⁰⁸ completaron una revisión sistemática seguida de meta-análisis

de varios ensayos clínicos controlados que emplearon varios compuestos con propiedades antioxidantes para la corrección de trastornos espermáticos en adultos infértiles. La presencia de la vitamina C en estos cocteles antioxidantes puede significar la mejoría de la morfología de los espermatozoides, pero sin que el efecto supere el propio de un placebo.²⁰⁸ Mientras, Zhou *et al.* (2022)²⁰⁹ completaron una revisión temática + meta-análisis con 832 adultos en 11 estudios sobre el impacto de la suplementación con vitamina C y/o vitamina E sobre la calidad espermática. El uso de los suplementos de vitamina C y/o vitamina E fue seguido de mejoría de la motilidad y la morfología espermáticas, lo que podría, a su vez, incrementar las posibilidades de fertilización y embarazo de las respectivas esposas.²⁰⁹

La efectividad del uso de cocteles antioxidantes que incorporan vitamina C en la protección de la integridad del ADN espermático también ha sido explorada. Noegroho *et al.* (2022)²¹⁰ condujeron una revisión sistemática seguida de meta-análisis con 88 adultos en 9 estudios de cohortes + ensayos clínicos con cocteles antioxidantes que incluyeron, aparte de la vitamina C, otras como el ácido fólico y la vitamina B₁₂, y minerales como el selenio; junto con carnitina¹⁶ y coenzima Q₁₀¹⁷. En 4 de los

¹⁶ La carnitina participa en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga mediante la traslocación transmembranosa de los esqueletos carbonados de los mismos. Para más detalles: Consulte: **Steiber A, Kerner J, Hoppel CL.** Carnitine: A nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Mol Aspects Med* 2004;25:455-73.

¹⁷ La coenzima Q₁₀ (también conocida como ubiquinona) actúa como un transportador de protones y electrones en la membrana mitocondrial interna. La coenzima Q₁₀ también actúa como antioxidante en las células y sistemas macromoleculares como las lipoproteínas. Para más detalles: Consulte: **Littarru GP, Bruge F, Tiano L.** Biochemistry of coenzyme Q10. En: *Antioxidants in Andrology. Trends in Andrology and Sexual Medicine* [Editores: Balercia

nueve trabajos revisados se observó disminución de la tasa de fragmentación del ADN espermático a la conclusión de la suplementación antioxidante.²¹⁰ Asimismo, se observaron mejorías de la motilidad espermática y aumento del número de organelos, pero sin cambios apreciables en la incidencia de formas anómalas de los mismos.²¹⁰ No obstante, aunque los cambios observados fueron modestos, se trasladaron a una tasa mayor de fertilidad y embarazos de las esposas correspondientes.²¹⁰

La vitamina B₆ se ha empleado en el tratamiento de los trastornos de la calidad espermática en adultos infértiles como un ingrediente más del coctel antioxidante.^{208,210} Banihani (2018)²¹¹ revisó recientemente el estado del arte de la suplementación con vitamina B en la corrección del daño espermático, pero solo presentó 4 estudios con seres humanos que mostraron las repercusiones de los estados deficitarios de la vitamina en la espermatogénesis, el estrés oxidativo y el *status* de la homocisteína. Por su parte, Lombardo *et al.* (2010)²¹² examinaron el impacto de la suplementación dual vitamina B₆ + ácido fólico en adultos con disfunción eréctil que no responden al tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (como el sildenafil) debido a los elevados niveles séricos de la homocisteína causados por mutaciones C677T del gen MTHFR. La respuesta al sildenafil, y con ello, la mejoría en la erección peniana, solo se lograron cuando se redujo la hiperhomocisteinemia tras la suplementación dual vitamina B₆ + ácido fólico.²¹²

Las numerosas (y todas importantes) funciones biológicas que realiza el ácido fólico en la economía, la protección de la integridad del ADN celular contra el daño oxidativo entre ellas; la constatación de

estados deficitarios de ácido fólico en la población, y los requerimientos incrementados; han llevado a algunos investigadores a proponer la suplementación rutinaria con la vitamina para asegurar un producto viable y saludable de la concepción.²¹³ Sin embargo, y de forma similar a lo anotado en párrafos anteriores, existen pocos estudios sobre el uso separado del ácido fólico como suplemento, mientras que la mayoría de los ensayos clínicos publicados recurren a cocteles antioxidantes,¹⁷³ o en su defecto, combinaciones zinc + ácido fólico, para intervenir los trastornos de la función espermática.

da Silva *et al.* (2013)²¹⁴ suplementaron 49 adultos (*Edad promedio*: 35.3 ± 7.7 años) infértiles con 5 mg de ácido fólico diariamente durante 26 semanas. Sin embargo, la suplementación vitamínica no se reflejó en mejoría de la calidad espermática.²¹¹ Por su parte, Boonyarangkul *et al.* (2015)²¹⁵ compararon el efecto de la suplementación con 5 mg de ácido fólico sobre la función espermática con el uso de tamoxifeno (20 mg.día⁻¹)¹⁸. La suplementación con ácido fólico se tradujo en la reducción del ADN espermático, pero sin cambios en la calidad espermática.²¹⁵ Los mejores resultados se observaron tras el uso de la combinación tamoxifeno + ácido fólico.²¹⁵

Se tienen reportes sobre la efectividad de la suplementación con una combinación dual ácido fólico + zinc. Raigani *et al.* (2014)²¹⁶ suplementaron 83 adultos infértiles con ácido fólico (5 mg.día⁻¹) + zinc (220 mg.día⁻¹) durante 4 meses. No se reportaron cambios significativos en la calidad espermática y la integridad del ADN

G, Gandini L, Lenzi A, Lombardo F]. Springer [Cham]: 2017. Pp 23-34. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-41749-3_2. Fecha

¹⁸ Tamoxifeno: Antiestrógeno empleado en la quimioterapia del cáncer de mama por la acción bloqueadora de los receptores celulares al estradiol. Para más detalles: Consulte: **Brauch H, Murdter TE, Eichelbaum M, Schwab M.** Pharmacogenomics of tamoxifen therapy. Clin Chem 2009;55:1770-82.

espermático tras la suplementación vitamino-mineral sea con ácido fólico o con la combinación dual ácido fólico + zinc.²¹⁶

El impacto de la combinación dual ácido fólico (5 mg.día⁻¹) + zinc (30 mg.día⁻¹) sobre la calidad espermática y la tasa de nacimientos vivos de las esposas de adultos infértiles fue evaluado también por Schisterman *et al.* (2020)²¹⁷ mediante un ensayo clínico multicéntrico de 6 meses de duración con 2,370 parejas. La combinación dual ácido fólico + zinc no causó mejorías de la calidad espermática, mientras que causó un incremento de la tasa de fragmentación del ADN espermático.²¹⁷ La suplementación dual ácido fólico + zinc tampoco impactó en la tasa observada de nacimiento vivos.²¹⁷

No siempre más es mejor. La suplementación prolongada con ácido fólico en dosis consideradas altas (como los 5 mg diarios de la vitamina empleados en muchas intervenciones) puede resultar en una tasa aumentado de daño epigenómico del ADN espermático sin cambios en la calidad espermática.²¹⁸

Irani *et al.* (2017)²¹⁹ completaron una revisión sistemática + meta-análisis con 7 trabajos que discutieron la efectividad de la suplementación con ácido fólico, sola o en combinación con zinc, sobre la calidad espermática y la esteroidogénesis testicular. Seis de los 7 trabajos emplearon una combinación ácido fólico + zinc como intervención.²¹⁹ La suplementación dual vitamino-mineral solo trajo consigo resultados modestos en la morfología espermática, y sin cambios en la esteroidogénesis testicular.²¹⁹ Por su parte, Hoek *et al.* (2020)²²⁰ reexaminaron el impacto de la suplementación con ácido fólico + zinc con una revisión sistemática + meta-análisis de 4 ensayos clínicos. La suplementación vitamino-mineral incrementó el número de espermatozoides, pero concurrió con un incremento de la tasa de metilación del epigenoma espermático.²²⁰

La vitamina B₁₂ es esencial en numerosas funciones biológicas que recorren desde la síntesis de ácidos nucleicos, esfingolípidos y mielina hasta el metabolismo de los ácidos grasos y los aminoácidos.⁹⁷ Por lo tanto, la suplementación con vitamina B₁₂ estaría justificada en aquellos casos de infertilidad masculina en los que se revelen estados deficitarios de la misma. Se tienen 4 estudios que han evaluado la efectividad de la suplementación con vitamina B₁₂ en la corrección de trastornos de la calidad espermática en sujetos infértiles.²²¹⁻²²² En todos ellos se observó aumento del número de espermatozoides y mejoría de la motilidad de los mismos.²²¹⁻²²⁴

También se ha documentado que el uso de una combinación vitamina B₁₂ + antiestrógenos (stilbestrol) + proovulatorios (clomifeno) en adultos infértiles se traslada a mejorías de la calidad espermática.²²⁵⁻²²⁶ Asimismo, la inclusión de la vitamina B₁₂ dentro de un coctel antioxidante podría reflejarse en mejoría de la integridad del ADN espermático en adultos con infertilidad causada por varicocele grado I.²²⁷

Banihani (2017)²²⁸ concluyó una revisión temática + meta-análisis de la efectividad de la suplementación con B₁₂ en la corrección de trastornos de la función espermática en adultos infértiles. La vitamina B₁₂ influye positivamente en la calidad del semen al promover un mayor número a la vez que contribuye a mejorar la motilidad espermática y reducir el daño espermático.²²⁸ En el impacto de la vitamina B₁₂ pueden confluir varios mecanismos, entre ellos, una mejor funcionalidad de los órganos reproductivos, la reducción de la toxicidad de la hiperhomocisteinemia, y la disminución del estrés oxidativo y la inflamación.²²⁸

La ubicuidad del calcio como mensajero hormonal implica la importancia de este mineral en la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis. Algunos

modelos experimentales han reportado que la restauración de los niveles séricos deprimidos de calcio restablece la fertilidad de animales con estados deficitarios de vitamina D.²²⁹ Sin embargo, son escasas las evidencias de un efecto beneficioso del calcio en la fertilidad masculina.¹⁵¹

Se ha explorado la suplementación con magnesio en adultos infértiles. Závaczki *et al.* (2003)²³⁰ suplementaron 10 adultos durante 90 días con una preparación orgánica de magnesio (3,000 mg.día⁻¹). Sin embargo, la suplementación mineral no mejoró la calidad espermática.²³⁰

El zinc cubre numerosas funciones biológicas en la economía, incluidas la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis. En consecuencia, la suplementación mineral podría ser útil en el tratamiento de la infertilidad masculina.²³¹

La influencia del zinc en el mantenimiento del *status* antioxidante en el líquido seminal podría ser uno de los mecanismos involucrados en la preservación de la fertilidad masculina.²³² Alsalman *et al.* (2019)²³³ completaron un ensayo clínico con 60 adultos (*Edad promedio*: 32.8 ± 3.6 años) infértiles que recibieron 220 mg.día⁻¹ de una forma inorgánica de zinc durante 3 meses para evaluar la respuesta de las vías de la xantina oxidasa y la desaminasa de la adenosina. La suplementación mineral resultó en la reducción de la actividad de las vías enzimáticas, y con ello, un mejor entorno antioxidante.²³³ La mejoría del entorno antioxidante se traslada a la superior calidad de las propiedades espermáticas.²³³ Sin embargo, otro trabajo falló en encontrar una respuesta espermática favorable tras la suplementación con 40 mg.día⁻¹ de zinc de 33 adultos infértiles tratados exógenamente con FSH/LH debido a un hipogonadismo hipogonadotrópico.²³⁴ Por otro lado, se ha hipotetizado que la suplementación con una combinación dual zinc + ácido fólico podría ser superior al uso por separado del mineral,

pero los resultados no han sido alentadores.^{216-217,219-220}

Aunque el cobre puede influir en la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis, el uso del mineral en el tratamiento de la infertilidad masculina es polémico. La acumulación de cobre en cantidades percibidas como tóxicas para el organismo promueve un ambiente pro-oxidante lesivo para la espermatogénesis, con el consiguiente daño de las propiedades espermáticas y la afectación de la integridad del ADN espermático.²³⁵

La suplementación con manganeso puede estimular la actividad adenil-ciclase en el testículo y el espermatozoide,²³⁶ y por esta vía, promover un mejor ambiente antioxidante que repercute en la espermatogénesis y la integridad del ADN espermático.

La suplementación con selenio podría promover un ambiente anti-oxidante que se traslade a una mejor función espermática, y de esta manera, la rehabilitación de la fertilidad masculina. Sin embargo, la aplicación de tal práctica ha mostrado resultados dispares. Por otro lado, se tienen pocos estudios sobre la efectividad de la suplementación con selenio *per se*, por cuanto los investigadores han avanzado que se lograrían mejores resultados si el mineral se introdujera dentro de un coctel antioxidante.¹⁶² Scott *et al.* (1998)²³⁷ examinaron el efecto de la suplementación durante 3 meses de 69 adultos infértiles con selenio por separado, o selenio acompañado de vitaminas A, C, E. La suplementación mineral se evidenció por un aumento de las concentraciones séricas del mismo.²³⁷ Sin embargo, apenas la mitad más uno de los adultos suplementados mostró mejoría de la calidad espermática, y este efecto fue independiente de los ingredientes del suplemento.²³⁷

Safarinejad & Safarinejad (2009)²³⁸ evaluaron el efecto del selenio (200 $\mu\text{g}\cdot\text{día}^{-1}$) por separado, o coadministrado con N-acetilcisteína (600 $\text{mg}\cdot\text{día}^{-1}$), sobre las características espermáticas de 468 adultos infértiles. Se observaron mejorías del número, la morfología y la motilidad espermáticas independientemente del suplemento administrado.²³⁸ Mientras, Moslemi *et al.* (2011)²³⁹ completaron un ensayo clínico con 690 adultos infértiles que fueron suplementados con selenio (200 $\mu\text{g}\cdot\text{día}^{-1}$) + vitamina E (400 IU. día^{-1}) durante 3.5 meses. Nuevamente, apenas la mitad más uno de los adultos suplementados mostró mejorías de la motilidad y la morfología espermáticas.²³⁹

Busetto *et al.* (2012)²⁴⁰ emplearon un coctel antioxidante compuesto de 10 sustancias durante 6 meses en el tratamiento de la infertilidad de 94 adultos. La serie de estudio incluyó adultos con | sin varicocele.²²⁰ Se observaron mejorías del número y la motilidad de los espermatozoides.²⁴⁰ La suplementación antioxidante también se asoció con un aumento del número de embarazos no asistidos.²⁴⁰ Steiner *et al.* (2018)²⁴¹ administraron otro coctel antioxidante compuesto de selenio + zinc + ácido fólico + vitaminas CDE + L-carnitina a 174 adultos infértiles, pero no observaron cambios ni en la calidad espermática ni en el índice de fragmentación del ADN espermático.

La suplementación con selenio ha sido igualmente propuesta para la rehabilitación de la función espermática tras la varicocelectomía. Zadeh *et al.* (2019)²⁴² emplearon un coctel antioxidante de selenio (200 $\mu\text{g}\cdot\text{día}^{-1}$), ácido fólico (5 $\text{mg}\cdot\text{día}^{-1}$) y vitamina E (400 UI. día^{-1}) durante 6 meses en 30 adultos operados. Se observó aumento del número y la motilidad de los espermatozoides a la conclusión de la suplementación.²⁴²

La suplementación con hierro se justifica en la corrección de los estados deficitarios | carenciales del mineral que colocan al sujeto en riesgo incrementado de anemia ferripriva.²⁴³ Es solo inmediato que la corrección de los estados deficitarios del mineral se traslade a una mejoría del impulso, el deseo y la libido sexuales. Sin embargo, no se encuentran reportes sobre el uso intencionado de suplementos de hierro en la corrección de trastornos de las características espermáticas. Por otro lado, existen preocupaciones sobre el efecto deletéreo de cantidades de hierro consideradas como “excesivas” en la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis.²⁴⁴ Naes *et al.* (2017)²⁴⁵ estudiaron el efecto *in vitro* de concentraciones sucesivamente crecientes de hierro sobre las características de espermatozoides colectados adultos fértiles. La motilidad y la vitalidad espermáticas, y la integridad del AND espermático, fueron mayores hasta concentraciones *in vitro* de 2.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ del mineral.²⁴⁵ Sin embargo, las características espermáticas se deterioraron cuando las concentraciones de hierro superaron los 4.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.²⁴⁵

La corrección de los estados hipotiroideos mediante la administración exógena de hormonas tiroideas mejora la funcionalidad del sujeto en todos los dominios de la economía, incluidos los sexuales y reproductivos.²⁴⁶ Sin embargo, y de forma similar a lo anotado con el hierro, la suplementación con yodo pudiera dañar la barrera hemato-testicular, promover ambientes pro-oxidantes, desregular la esteroidogénesis testicular, y afectar la espermatogénesis y la integridad del ADN espermático.²⁴⁷

Los resultados pobres, contradictorios y excluyentes observados en los dominios especificados de la respuesta sexual masculina y la espermatogénesis después de los ensayos clínicos de suplementación vitamino-mineral reseñados en esta sección

del ensayo podrían explicarse de otra manera. Tal parece que, si existe, el efecto del suplemento en cuestión solo se realizaría dentro de un margen muy estrecho de tolerancia. Cantidades inferiores fallarían en lograr el efecto deseado debido a la imposibilidad (farmacológicamente hablando) de revertir el daño-diana. Por el contrario, cantidades superiores inducirían estados de intoxicación que agravarían aún más el daño-diana antes que contenerlo y remediarlo. De esta manera, se alertaría sobre el peligro que supondrían las megadosis de un suplemento especificado, así como también sobre la inclusión de múltiples componentes dentro de una misma preparación.²⁴⁸⁻²⁴⁹

Sobre la influencia de la composición nutrimental de los alimentos en la respuesta sexual masculina

De lo expuesto en las secciones precedentes, se podría aventurar que existen nutrientes (y por extensión, sustancias componentes de la matriz alimenticia) que mejoran la erección peniana, y con ello, y mediante ello, aseguran el disfrute de una respuesta sexual superior a lo acostumbrada, todo ello dentro de los cánones de una cultura falocéntrica.²⁵⁰⁻²⁵¹ Tales componentes distinguirían a los así denominados alimentos afrodisíacos. Las sucesivas sociedades humanas han amasado así un folklore de alimentos cuyo consumo sería inmediatamente seguido de una libido ampliada, una erección prolongada, y múltiples orgasmos separados por breves tiempos de latencia.²⁵¹⁻²⁵² Entre tales alimentos, se cuentan la granada (*Punica granatum L.*), el albaricoque plateado (*Gingko biloba*), la sandía (*Citrullus lanatus*), la cocoa (*Theobroma cacao*), el ajo (*Allium sativum*), las otras (*Ostreoida*), las langostas (*Palinurus spp.*) y los camarones (*Caridea*).²⁵³ También dentro de los alimentos afrodisíacos se incluyen arbustos

como el ágave (*Chlorophytum borivillianum*), el ginseng (*Panax ginseng*), el jengibre (*Zingiber officinale*) y la maca andina (*Lepidium meyenii*). Se ha de notar que todos estos alimentos contienen cantidades importantes de sustancias con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y vasodilatadoras: todas ellas subyacentes en la respuesta sexual masculina. Es probable también que estos alimentos promuevan la síntesis endotelial de ON.²⁵⁴⁻²⁵⁵ Por último, los componentes contenidos dentro de los alimentos afrodisíacos podrían actuar a nivel central mediante la activación de los centros cerebrales del placer y la liberación de endorfinas: opioides endógenos que inducen euforia y abandono; y dopamina: neurotransmisor que predispone al deseo sexual.²⁵⁵⁻²⁵⁶ No obstante, se ha de alertar que el consumo de tales alimentos afrodisíacos nunca será garantía de una noche placentera de amor y sexo que no brinde una vida sana y activa, una alimentación saludable, y la práctica regular del ejercicio.

CONCLUSIONES

La infertilidad masculina puede ser multifactorial en su origen, y en ella concurren los estilos de vida, alimentación y actividad física, y los hábitos tóxicos. Hoy la repercusión de la alimentación y la nutrición sobre la respuesta sexual masculina cobra particular relevancia debido al avance del exceso de peso y la obesidad, las carencias nutrimentales, y la "occidentalización" de la dieta con la mayor participación de los alimentos refinados y ultraprocesados. En consecuencia, el tratamiento de la infertilidad masculina primero, y la prevención después, deben contemplar la esfera nutricional, la corrección de los trastornos encontrados, y la reeducación del sujeto en las pautas para una alimentación saludable. Se hace importante para el equipo médico entender las maneras en que los

estilos de vida pueden beneficiar (o dañar) la fertilidad humana a fin de minimizar las afectaciones y maximizar los impactos positivos.

Futuras extensiones

En un próximo ensayo se examinarán las bases alimentarias y nutricionales de la fertilidad femenina, y cómo los trastornos del estado nutricional afectan la esteroidogénesis ovárica, el ciclo menstrual, la ovulación, y la concepción.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Los autores participaron a partes iguales en el diseño y completamiento de la presente revisión, la recolección y el análisis de las referencias, y la redacción del presente texto.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada durante la edición y curación de este ensayo.

SUMMARY

Rationale: Food and nutrition influence powerfully upon human sexual response, fertility and fecundity. **Objectives:** To show the influence of polar nutritional phenotypes upon male sexual response, spermatogenesis and integrity of sperm DNA. **Methods:** Specialized literature was reviewed in search for evidences on the impact of excessive body weight and obesity, energy-nutrient malnutrition, and deficiencies and lackings of selected nutrients upon sexual desire, drive and libido, spermatogenesis, and integrity of sperm DNA. Specialized literature was also scrutinized on the food and nutritional interventions made to correct the corresponding nutritional phenotype, and thus, deficiencies of the specified nutrients; in the hope of improving the different aspects of male sexual response. **Results:** Polar nutritional phenotypes profoundly affect male sexual response, spermatogenesis and integrity of

sperm DNA. Excessive body weight and obesity cause erectile dysfunction, affect sperm quality, and provoke fragmentation of sperm DNA through the concurrence of augmented insulin resistance, inflammation, oxidative stress, disproportionate adipocyte aromatase activity, and hypogonadism. Meanwhile, undernutrition affects sexual desire, drive and libido through the induction of a state of starvation and reduction of basal metabolic rate. Undernutrition also affects the activity of the hypothalamus-hypophysis-testis axis, and impairs (if not suppress) testicular steroidogenesis, and thus, sperm quality. Deficient / lacking states of selected nutrients might not be anthropometric- neither clinically expressed, but are today recognized as important causes of male infertility not thoroughly disclosed. Most of these nutrients exert antioxidant properties and sustain the endothelial production of nitric oxide (NO): the hormonal messenger involved in penile erection. Reduction of body weight (independently of the conducted intervention) is followed by improvements of erectile function and reduction of sperm damage, but without changes in semen quality. On the other hand, refeeding contributes to restoring sexual desire, drive and libido, and erectile function. Likewise, renutrition by means of vitamin-mineral supplementation restores the activity of the antioxidant protection systems and NO endothelial production, reduces the risk for sperm DNA fragmentation, and improves the motility of the spermatozoid. **Conclusions:** Male sexual response and spermatogenesis should be carefully examined in adults consulting for erectile dysfunction and/or infertility, as well as in those affected by excessive body weight and obesity. Food and nutritional interventions should be adequate to the current nutritional phenotype, the prescribed therapeutic goal and the timelines assigned for achieving it, and the cost-effectiveness of the intervention. **Infante Hernández B, Rojas Caballero AE, Vargas Batista D, Paredes Hernández AL.** On the associations between male infertility and nutrition. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2023;33(1):173-224. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Male sexual response / Spermatogenesis / Sperm DNA / Excessive body weight / Obesity / Undernutrition / Bariatric surgery / Nutrient supplementation.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aitken RJ. The changing tide of human fertility. *Human Reprod* 2022;37:629-38.
2. World Health Organization. Infertility. Ginebra. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>. Fecha de última visita: 15 de Noviembre del 2022.
3. Cox CM, Thoma ME, Tchangalova N, Mburu G, Bornstein MJ, Johnson CL, Kiarie J. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Open* 2022;2022(4):hoac051. Disponible en: <http://doi:10.1093/hropen/hoac051>. Fecha de última visita: 15 de Noviembre del 2022.
4. Álvarez Fumero RT, Alonso Expósito I, Suárez Medina R, Bess Constantén S, González Sánchez R. Prevalencia de infertilidad femenina en Cuba, 2018. *Rev Novedades Población* 2022;18:197-217.
5. Rouchou B. Consequences of infertility in developing countries. *Persp Public Health* 2013;133:174-9.
6. Rodríguez Gómez G. De lo individual a lo social: Cambios en la fecundidad cubana. Centro de Estudios Demográficos. La Habana: 2013.
7. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S; *et al.* Male infertility. *The Lancet* 2021;397(10271): 319-33.
8. Patel AS, Leong JY, Ramasamy R. Prediction of male infertility by the World Health Organization laboratory manual for assessment of semen analysis: a systematic review. *Arab J Urol* 2018;16:96-102.
9. Barratt CL, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R; *et al.* The diagnosis of male infertility: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance- Challenges and future research opportunities. *Human Reprod Update* 2017;23(6):660-80. Disponible en: <http://doi:10.1093/humupd/dmx021>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
10. 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. *Human Reprod Update* 2017;23:646-59.
11. Sengupta P, Borges Jr E, Dutta S, Krajewska-Kulak E. Decline in sperm count in European men during the past 50 years. *Human Exp Toxicol* 2018;37: 247-55.
12. Centola GM, Blanchard A, Demick J, Li S, Eisenberg ML. Decline in sperm count and motility in young adult men from 2003 to 2013: Observations from a US sperm bank. *Andrology* 2016;4:270-6.
13. Sengupta P, Nwagha U, Dutta S, Krajewska-Kulak E, Izuka E. Evidence for decreasing sperm count in African population from 1965 to 2015. *African Health Sci* 2017;17:418-27.
14. Basson R. Human sexual response. En: *Handbook of Clinical Neurology* 2015; 130:11-8. Disponible en: <http://doi:10.1016/b978-0-444-63247-0.00002-x>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
15. Hentzen C, Musco S, Amarenco G, Del Popolo G, Panicker JN. Approach and management to patients with neurological disorders reporting sexual dysfunction. *The Lancet Neurology* 2022;21:551-62.
16. Houda A, Michael JP, Romeo M, Eid HM. Smoking and its consequences on male and female reproductive health. En: *Studies in family planning* [Editor: Amarin ZO]. IntechOpen. Zagreb: 2022. Disponible en: <http://doi:10.5772/intechopen.104941>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.

17. Gude D. Alcohol and fertility. *J Human Reprod Sci* 2012;5:226-8.
18. Pollard I. Substance abuse and parenthood: Biological mechanisms-bioethical challenges. *Women Health* 2000;30:1-24.
19. Lampiao F, Lockett T, Jana CE, Lee DM, du Plessis SS. Drugs: Recreational and performance enhancing substance abuse. En: *Male infertility* [Editores: du Plessis S, Agarwal A, Sabanegh Jr E]. Springer. New York: 2014. Pp 93-104. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1040-3_7. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
20. Zainul Z. Dark nights behind the white clouds- Risks of tobacco smoking on human health besides the oral health and malignancy. *EXCLI J* 2011;10:69-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5611642/>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
21. Odriozola AA, Quintanilla MG, Arias JG, Tamayo AL, González GI. Vascular erectile dysfunction. *Arch Esp Urol* 2010;63:611-20.
22. Wolf R, Shulman A. Erectile dysfunction and fertility related to cigarette smoking. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;6:209-16.
23. Leniaud L, Lévy R, Levy R. Nutrition et infertilité masculine: revue de la littérature. *Cahiers Nutrition Diététique* 2008;43(4):198-208. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(08\)75439-7](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(08)75439-7). Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
24. Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL, Shenouda SM, Widlansky ME, Schulz E; *et al.* Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2650-6. Disponible en: <http://10.1161/ATVBAHA.107.153288>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
25. Khajehei M, Behroozpour E. Endorphins, oxytocin, sexuality and romantic relationships: An understudied area. *World J Obstet Gynecol* 2018;7: 17-23.
26. Foucaut AM, Faure C, Julia C, Czernichow S, Levy R, Dupont C; for the ALIFERT Collaborative Group. Sedentary behavior, physical inactivity and body composition in relation to idiopathic infertility among men and women. *PLoS One* 2019;14(4):0-0. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0210770>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
27. Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North America* 2005;32(4):379. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.ucl.2005.08.007>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
28. Leung AC, Christ GJ, Melman A. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. En: *Atlas of male sexual dysfunction* [Editor: Lue TF]. Current Medicine Group. London: 2004. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1087-7_1. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
29. Lucca I, Paduch DA, Pralong F, Vaucher L. Male sexual dysfunction and obesity. *Revue Médicale Suisse* 2012;8(365): 2327-30.
30. Limoncin E, Ciocca G, Mollaioli D, Jannini EA. Sexual distress in obesity. En: *Multidisciplinary approach to obesity: From assessment to treatment* [Editores: Lenzi A, Migliaccio S, Donini L]. Springer. Cham: 2015. Pp. 145-153. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-319->

- [09045-0](#) 14. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
31. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, D'Oria R, Palma G, Borrelli A; *et al.* Adipose tissue dysfunction and obesity-related male hypogonadism. *Int J Mol Sci* 2022; 23(15):8194. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms23158194>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 32. Xu X, Sun M, Ye J, Luo D, Su X, Zheng D; *et al.* (2017). The effect of aromatase on the reproductive function of obese males. *Hormone Metab Res* 2017;49: 572-9.
 33. Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nat Rev Urol* 2010;7,153-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.6>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 34. Ramaraju GA, Teppala S, Prathigudupu K, Kalagara M, Thota S, Kota M, Cheemakurthi R. Association between obesity and sperm quality. *Andrologia*. 2018;50(3):0-0. Disponible en: <http://doi:10.1111/and.12888>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 35. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2010; 93:2222-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.100>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 36. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Central Eur J Urol* 2015; 68(1):79-85. Disponible en: <http://doi:10.5173/cej.2015.01.435>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 37. Azenabor A, Ekun AO, Akinloye O. Impact of inflammation on male reproductive tract. *J Reprod Infert* 2015; 16:123-9.
 38. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia* 2021;53(1):e13617. Disponible en: <http://doi:10.1111/and.13617>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 39. Leisegang K, Henkel R, Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *Am J Reprod Immunol* 2019;82(5):e13178. Disponible en: <http://doi:10.1111/aji.13178>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 40. Gautier A, Bonnet F, Dubois S, Massart C, Grosheny C, Bachelot A; *et al.* Associations between visceral adipose tissue, inflammation and sex steroid concentrations in men. *Clin Endocrinol* 2013;78(3):373-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04401.x>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 41. Rao P, Kelly D, Jones T. Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:479-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.122>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 42. Zitzmann, M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5: 673-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.212>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 43. Trussell JC, Legro RS. Erectile dysfunction: Does insulin resistance play a part? *Fertil Steril* 2007;88(4):771-8. Disponible en:

- <http://doi:10.1016/j.fertnstert.2007.01.116>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
44. Oghbaei H, Fattahi A, Hamidian G, Sadigh-Eteghad S, Ziaee M, Mahmoudi J. A closer look at the role of insulin for the regulation of male reproductive function. *Gen Comparat Endocrinol* 2021;300:113643. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.yggen.2020.113643>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 45. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes mellitus and sperm parameters. *J Androl* 2012;33:145-53.
 46. Mulholland J, Mallidis C, Agbaje I, McClure N. Male diabetes mellitus and assisted reproduction treatment outcome. *Reprod Biomed Online* 2011;22:215-9.
 47. Imani M, Talebi AR, Fesahat F, Rahiminia T, Seifati SM, Dehghanpour F. Sperm parameters, DNA integrity, and protamine expression in patients with type II diabetes mellitus. *Journal of Obstet Gynaecol* 2021;41:439-46.
 48. Roessner C, Paasch U, Kratzsch J, Glander HJ, Grunewald S. (2012). Sperm apoptosis signalling in diabetic men. *Reprod Biomed Online* 2012;25:292-9.
 49. Contreras PH, Serrano FG, Salgado AM, Vigil P. Insulin sensitivity and testicular function in a cohort of adult males suspected of being insulin-resistant. *Front Med* 2018;5:190. Disponible en: <http://doi:10.3389/fmed.2018.00190>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 50. Makker K, Agarwal A, Sharma R. Oxidative stress and male infertility. *Indian J Med Res* 2009;129:357-67.
 51. Rodríguez JM, Menéndez JR, Trujillo Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cubana Med Milit* 2001;30:36-44.
 52. Aitken RJ, De Iuliis GN, Gibb Z, Baker MA. The Simmet Lecture: New horizons on an old landscape- Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in the male germ line. *Reprod Domest Anim* 2012; 47:7-14.
 53. Castro JP, Grune T, Speckmann B. The two faces of reactive oxygen species (ROS) in adipocyte function and dysfunction. *Biol Chem* 2016;397: 709-24.
 54. Villalba Martínez C. Implicaciones del estrés oxidativo en la infertilidad masculina: Análisis de marcadores bioquímicos en plasma seminal y su asociación con parámetros del seminograma y la capacitación espermática. Tesis doctoral. Departamento de Biotecnología. Universidad de Alicante. España: 2014. Disponible en: <https://rua.ua.es/dspace/handle/10045/41029>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 55. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Human Reprod Update* 2017;23(6):681-705. Disponible en: <http://doi:10.1093/humupd/dmx027>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 56. Hunter E, Avenell A, Maheshwari A, Stadler G, Best D. The effectiveness of weight-loss lifestyle interventions for improving fertility in women and men with overweight or obesity and infertility: A systematic review update of evidence from randomized controlled trials. *Obes Rev* 2021;22(12):e13325. Disponible en: <http://doi:10.1111/obr.13325>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
 57. Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY; *et al.* Does weight loss improve semen quality and reproductive

- hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 2011;8:1-8.
58. Rafiee B, Morowvat MH, Rahimi-Ghalati N. Comparing the effectiveness of dietary vitamin C and exercise interventions on fertility parameters in normal obese men. *Urol J* 2016;13:2635-9.
59. Mir J, Franken D, Andrabi S, Ashraf M, Rao K. Impact of weight loss on sperm DNA integrity in obese men. *Andrologia* 2018;50:e12957. Disponible en: <http://10.1111/and.12957>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
60. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F; *et al.* Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men. *JAMA* 2004;291:2978. Disponible en: <http://10.1001/jama.291.24.2978>. Fecha de última visita: 18 de Noviembre del 2022.
61. Abiad F, Awwad J, Abbas HA, Zebian D, Ghazeeri G. Management of weight loss in obesity-associated male infertility: A spotlight on bariatric surgery. *Human Fertil* 2017;20:227-35.
62. Rives-Lange C, Rassy N, Carette C, Phan A, Barsamian C, Thereaux J; *et al.* (2022). Seventy years of bariatric surgery: A systematic mapping review of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2022;23(5):e13420. Disponible en: <http://doi:10.1111/obr.13420>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
63. Rogers AM. Current state of bariatric surgery: procedures, data, and patient management. *Techniques Vasc Intervention Radiol* 2020;23(1):100654. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.tvir.2020.100654>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
64. Tacchino RM, Greco F, Parmar C. Laparoscopic biliopancreatic diversion (BPD) surgery. En: *Obesity, Bariatric and Metabolic Surgery: A Comprehensive Guide*. Springer International Publishing. Cham: 2022. Pp. 1-13.
65. Liu Y, Sheng C, Feng W, Sun F, Zhang J, Chen Y; *et al.* A multi-center study on glucometabolic response to bariatric surgery for different subtypes of obesity. *Front Endocrinol* 2022;13:989202. Disponible en: <http://doi:10.3389/fendo.2022.989202>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
66. Arismendi E, Rivas E, Agustí A, Ríos J, Barreiro E, Vidal J, Rodriguez-Roisin R. The systemic inflammome of severe obesity before and after bariatric surgery. *PLoS One* 2014;9(9):e107859. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0107859>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
67. Sultan S, El-Hassani S, Whitelaw B, Dimitriadis GK. Male obesity associated gonadal dysfunction and the role of bariatric surgery. *Front Endocrinol* 2020;11:535485. Disponible en: <http://doi:10.3389/fendo.2020.535485>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
68. Moxthe LC, Sauls R, Ruiz M, Stern M, Gonzalvo J, Gray HL. Effects of bariatric surgeries on male and female fertility: A systematic review. *J Reprod Infertil* 2020;21:71-86.
69. Glina FPA, de Freitas Barboza JW, Nunes VM, Glina S, Bernardo WM. What is the impact of bariatric surgery on erectile function? A systematic review and meta-analysis. *Sexual Medicine Rev* 2017;5(3):393-402. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.sxmr.2017.03.008>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
70. Xu J, Wu Q, Zhang Y, Pei C. Effect of bariatric surgery on male sexual function: a meta-analysis and systematic

- review. *Sex Med* 2019;7:270-81. Disponible en: <http://10.1016/j.esxm.2019.06.003>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
71. Sanches E, Topal B, Proczko M, Stepaniak PS, Severin R, Phillips SA; *et al.* Endothelial function in obesity and effects of bariatric and metabolic surgery. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2020; 18:343-53.
72. Kun L, Pin Z, Jianzhong D, Xiaodong H, Haoyong Y, Yuqian B; *et al.* Significant improvement of erectile function after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese chinese men with erectile dysfunction. *Obes Surg* 2014;25:838-44. Disponible en: <http://10.1007/s11695-014-1465-x>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
73. Arolfo S, Scozzari G, Di Benedetto G, Vergine V, Morino M. Surgically induced weight loss effects on sexual quality of life of obese men: A prospective evaluation. *Surg Endosc* 2020:2020. Disponible en: <http://10.1007/s00464-019-07356-y>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
74. Pellitero S, Olaizola I, Alastrue A, Martínez E, Granada ML, Balibrea JM; *et al.* Hypogonadotropic hypogonadism in morbidly obese males is reversed after bariatric surgery. *Obes Surg* 2012;22 (12):1835-42. Disponible en: <http://doi:10.1007/s11695-012-0734-9>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
75. Pham N, Bena J, Bhatt D, Kennedy L, Schauer P, Kashyap S. Increased free testosterone levels in men with uncontrolled type 2 diabetes five years after randomization to bariatric surgery. *Obes Surg* 2017;28:277-80. Disponible en: <http://10.1007/s11695-017-2881-5>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
76. Samavat J, Cantini G, Lotti F, Di Franco A, Tamburrino L, Degl'Innocenti S; *et al.* Massive weight loss obtained by bariatric surgery affects semen quality in morbid male obesity: A preliminary prospective double-armed study. *Obes Surg* 2018;28:69-76. Disponible en: <http://10.1007/s11695-017-2802-7>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
77. Sermondade N, Massin N, Boitrelle F, Pfeffer J, Eustache F, Sifer C; *et al.* Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: Three case series. *Reprod BioMed Online* 2012;24:206-10. Disponible en: <http://10.1016/j.rbmo.2011.10.014>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
78. Carette C, Levy R, Eustache F, Baron G, Coupaye M, Msika S, *et al.* Changes in total sperm count after gastric bypass and sleeve gastrectomy: The BARIASPERM prospective study. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15:1271-9. Disponible en: <http://10.1016/j.soard.2019.04.019>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
79. Wei Y, Chen Q, Qian W. Effect of bariatric surgery on semen parameters: A systematic review and meta-analysis. *Med Sci Mon Basic Res* 2018;24:188-97. Disponible en: <http://doi:10.12659/MSMBR.910862>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
80. Lee Y, Dang J, Switzer N, Yu J, Tian C, Birch D; *et al.* Impact of bariatric surgery on male sex hormones and sperm quality: A systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2018;29:334-46. Disponible en: <http://10.1007/s11695-018-3557-5>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
81. Dupont J, Bertoldo MJ, Rak A. Energy sensors in female and male reproduction and fertility. *Int J Endocrinol* 2018;2018:

8285793. Disponible en: <http://doi:10.1155/2018/8285793>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
82. Fontana R, Della Torre S. The deep correlation between energy metabolism and reproduction: A view on the effects of nutrition for women fertility. *Nutrients* 2016;8(2):87. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu8020087>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
83. Rato L, Alves MG, Cavaco JE, Oliveira PF. High-energy diets: A threat for male fertility? *Obes Rev* 2014;15:996-1007.
84. Danielewicz A, Przybyłowicz KE, Przybyłowicz M. Dietary patterns and poor semen quality risk in men: A cross-sectional study. *Nutrients* 2018;10(9):1162. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu10091162>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
85. Willis SK, Wise LA, Wesselink AK, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Tucker KL, Trolle E, Hatch EE. Glycemic load, dietary fiber, and added sugar and fecundability in 2 preconception cohorts. *Am J Clin Nutr* 2020;112:27-38. Disponible en: <http://doi:10.1093/ajcn/nqz312>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
86. Safarinejad MR, Hosseini SY, Dadkhah F, Asgari MA. Relationship of omega-3 and omega-6 fatty acids with semen characteristics, and anti-oxidant status of seminal plasma: A comparison between fertile and infertile men. *Clin Nutr* 2010;29:100-5.
87. Cicero AF, Ertek S, Borghi C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: Their potential role in blood pressure prevention and management. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7:330-7.
88. Abdollahi N, Nouri M, Leilami K, Mustafa YF, Shirani M. The relationship between plant and animal based protein with semen parameters: A cross-sectional study in infertile men. *Clin Nutr* 2022;49:372-7.
89. Hogarth CA, Griswold MD. The key role of vitamin A in spermatogenesis. *J Clin Invest* 2010;120:956-62.
90. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZMS, El-Malik EMA, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: Protective role of vitamin E. *J Androl* 1996;17:530-7.
91. Cito G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME; *et al.* (2020). Vitamin D and male fertility: An updated review. *World J Men's Health* 2020;38(2):164-177. Disponible en: <http://doi:10.5534/wjmh.190057>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
92. Zhou J, Huang P, Liu P, Hao Q, Chen S, Dong B, Wang J. Association of vitamin D deficiency and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2016;94:70-6.
93. de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Garifalos F, Menafrà D, Cariati F; *et al.* The role of vitamin D in male fertility: A focus on the testis. *Rev Endoc Metab Disorders* 2017;18:285-305.
94. Jensen MB. Vitamin D metabolism, sex hormones, and male reproductive function. *Reproduction* 2012;144:135-52.
95. Angulo C, Maldonado R, Pulgar E, Mancilla H, Córdova A, Villarroel F; *et al.* Vitamin C and oxidative stress in the seminiferous epithelium. *Biol Res* 2011;44:169-80.
96. Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Daval JI, Guéant JI. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update* 2007;13:225-38.
97. Sobczykńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B12 status in health and disease: A critical review. *Diagnosis of*

- deficiency and insufficiency- Clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2021;58:399-429.
98. Joshi R, Adhikari S, Patro BS, Chattopadhyay S, Mukherjee T. Free radical scavenging behavior of folic acid: Evidence for possible antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 2001;30:1390-9.
99. Banihani SA. A systematic review evaluating the effect of vitamin B6 on semen quality. *Urol J* 2018;15:1-5.
100. Tvrdá E, Sikeli P, Lukáčová J, Massányi P, Lukáč N. Mineral nutrients and male fertility. *J Microbiol Biotechnol Food Sci* 2013;3:1-14.
101. Valsa J, Skandhan KP, Khan PS, Avni KP, Amith S, Gondalia M. Calcium and magnesium in male reproductive system and in its secretion. Part I. Level in normal human semen, seminal plasma and spermatozoa. *Urologia J* 2015;82:174-8.
102. Valsa J, Skandhan KP, Avni KPS, Amith S. Calcium and magnesium in male reproductive system and in its secretion. Part II. Within-subject variability in human seminal plasma and spermatozoa. *Urologia J* 2008;75:94-6.
103. Mirnamniha M, Faroughi F, Tahmasbpour E, Ebrahimi P, Harchegani BA. An overview on role of some trace elements in human reproductive health, sperm function and fertilization process. *Rev Environ Health* 2019;34:339-48. Disponible en: <http://doi:10.1515/reveh-2019-0008>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
104. Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH. Zinc is an essential element for male fertility: A review of Zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization. *J Reproduct Infert* 2018;19:69-81.
105. Herman S, Lipiński P, Ogórek M, Starzyński R, Grzmil P, Bednarz A, Lenartowicz M. Molecular regulation of copper homeostasis in the male gonad during the process of spermatogenesis. *Int J Mol Sci* 2020;21(23):9053. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms21239053>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
106. Studer JM, Schweer WP, Gabler NK, Ross JW. Functions of manganese in reproduction. *Anim Reproduct Sci* 2022; 238:106924. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.anireprosci.2022.106924>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
107. Ahsan U, Kamran Z, Raza I, Ahmad S, Babar W, Riaz MH, Iqbal Z. Role of selenium in male reproduction- A review. *Anim Reproduct Sci* 2014; 146(1-2):55-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2014.01.009>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
108. Liu Y, Cao X, He C, Guo X, Cai H, Aierken A; *et al.* Effects of ferroptosis on male reproduction. *Int J Mol Sci* 2022;23(13):7139. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms23137139>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
109. Condorelli RA, La Vignera S, Mongioì LM, Alamo A, Giacone F, Cannarella R, Calogero AE. Thyroid hormones and spermatozoa: In vitro effects on sperm mitochondria, viability and DNA integrity. *J Clin Med* 2019;8: 756. Disponible en: <http://doi:10.3390/jcm8050756>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
110. Shi JF, Li YK, Ren K, Xie YJ, Yin WD, Mo ZC. Characterization of cholesterol metabolism in Sertoli cells and spermatogenesis. *Mol Med Rep* 2018;17:705-13.
111. Warren MP. Effects of undernutrition on reproductive function in the human. *Endocrine Rev* 1983;4(4):363-77. Disponible en: <http://doi:10.1210/edrv-4->

- [4-363](#). Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
112. Lado-Abeal J, Prieto D, Lorenzo M, Lojo S, Febrero M, Camarero E; *et al.* Differences between men and women as regards the effects of protein-energy malnutrition on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Nutrition* 1999; 15(5):351-8. Disponible en: [http://doi:10.1016/s0899-9007\(99\)00051-9](http://doi:10.1016/s0899-9007(99)00051-9). Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
113. Handelsman DJ, Staraj S. Testicular size: The effects of aging, malnutrition, and illness. *J Androl* 1985;6:144-51.
114. Siddique RA, Gali JM, Kumar R, Kumar A, Malik PK, Kumar C, Atreja SK. Sperm abnormalities and DNA fragmentation vis-à-vis mammalian male infertility- A review. *Wayamba J Anim Sci* 2011;578:174-89.
115. Ma J, Wu L, Zhou Y, Zhang H, Xiong C, Peng Z; *et al.* Association between BMI and semen quality: An observational study of 3966 sperm donors. *Human Reproduct* 2019;34(1): 155-62. Disponible en: <http://doi:10.1093/humrep/dey328>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
116. Ajuogu PK, Al-Aqbi MA, Hart RA, Wolden M, Smart NA, McFarlane JR. The effect of dietary protein intake on factors associated with male infertility: A systematic literature review and meta-analysis of animal clinical trials in rats. *Nutrition Health* 2020;26:53-64.
117. Trost LW, Gudeloglu A, Ko EY, Parekattil SJ. The importance of diet, vitamins, malnutrition, and nutrient deficiencies in male fertility. En: *Male infertility* [Editores: du Plessis S, Agarwal A, Sabanegh Jr E]. Springer. New York: 2014. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1040-3_5. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
118. Calloway DH. Nutrition and reproductive function of men. *Nutr Abs Rev Ser A* 1983;53:367-80.
119. Ferramosca A, Zara V. Diet and male fertility: The impact of nutrients and antioxidants on sperm energetic metabolism. *Int J Mol Sci* 2022;23 (5):2542. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms23052542>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
120. Salas-Huetosk A, Bullo M, Salas-Salvado J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: A systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update* 2017;23:371-89. Disponible en: <http://doi:10.1093/humupd/dmx006>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
121. Esmaeili V, Shahverdi AH, Moghadasian MH, Alizadeh AR. Dietary fatty acids affect semen quality: A review. *Androl* 2015;3:450-61.
122. Mínguez-Alarcón L, Chavarro J, 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.
123. Livera G, Rouiller-Fabre V, Pairault C, Levacher C, Habert R. Regulation and perturbation of testicular functions by vitamin A. *Reproduction* 2002;124: 173-80.
124. Ghyasvand T, Goodarzi MT, Amiri I, Karimi J, Ghorbani M. Serum levels of lycopene, beta-carotene, and retinol and their correlation with sperm DNA damage in normospermic and infertile men. *Int J Reproduct Biomed* 2015;13: 787-92.
125. Saito H, Hara K, Kitajima S, Tanemura K. Effect of vitamin E deficiency on spermatogenesis in mice and its similarity to aging. *Reproduct Toxicol* 2020;98:225-32.

126. Zubair M. Effects of dietary vitamin E on male reproductive system. *Asian Pac J Reproduct* 2017;6:145-50.
127. Canguven O, Al Malki AH. Vitamin D and male erectile function: An updated review. *World J Men's Health* 2021; 39(1):31-7. Disponible en: <http://doi:10.5534/wjmh.190151>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
128. Hofer D, Münzker J, Schwetz V, Ulbing M, Hutz K, Stiegler P; *et al.* Testicular synthesis and vitamin D action. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3766-73.
129. Adamczewska D, Słowikowska-Hilczer J, Walczak-Jędrzejowska R. The association between vitamin D and the components of male fertility: A systematic review. *Biomedicines* 2022; 11(1):90. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010090>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
130. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J; *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: Results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1179-85.
131. Molinari C, Uberti F, Grossini E, Vacca G, Carda S, Invernizzi M; *et al.* 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol induces nitric oxide production in cultured endothelial cells. *Cell Physiol Biochem* 2011;27:661-8.
132. Farag YMK, Guallar E, Zhao D, Kalyani RR, Blaha MJ, Feldman DI; *et al.* Vitamin D deficiency is independently associated with greater prevalence of erectile dysfunction: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2004. *Atherosclerosis* 2016;252:61-7.
133. Holt R, Mortensen LJ, Poulsen KH, Nielsen JE, Frederiksen H, Jørgensen N; *et al.* Vitamin D and sex steroid production in men with normal or impaired Leydig cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;199:105589. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105589>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
134. Angulo C, Maldonado R, Pulgar E, Mancilla H, Córdova A, Villarroel F; *et al.* Vitamin C and oxidative stress in the seminiferous epithelium. *Biol Res* 2011; 44:169-80.
135. Murphy LE, Mills JL, Molloy AM, Qian C, Carter TC, Strevens H; *et al.* Folate and vitamin B12 in idiopathic male infertility. *Asian J Androl* 2011;13: 856-61.
136. Najafipour R, Moghbelinejad S, Aleyasin A, Jalilvand A. Effect of B9 and B12 vitamin intake on semen parameters and fertility of men with MTHFR polymorphisms. *Androl* 2017;5: 704-10.
137. Yuan HF, Zhao K, Zang Y, Liu CY, Hu ZY, Wei JJ; *et al.* Effect of folate deficiency on promoter methylation and gene expression of Esr1, Cav1, and Elavl1, and its influence on spermatogenesis. *OncoTarget* 2017;8: 24130-41.
138. Stuhlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001;104: 2569-75. Disponible en: <http://doi:10.1161/hc4601.098514>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
139. Boxmeer JC, Smit M, Utomo E, Romijn JC, Eijkemans MJ, Lindemans J; *et al.* Low folate in seminal plasma is associated with increased sperm DNA damage. *Fertil Steril* 2009;92:548-56.
140. Wang W, Peng M, Yuan H, Liu C,

- Zhang Y, Fang Y; *et al.* Studying the mechanism of sperm DNA damage caused by folate deficiency. *J Cell Mol Med* 2022;26(3):776-88. Disponible en: <http://doi:10.1111/jcmm.17119>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
141. Chen Q, Ng V, Mei J, Chia SE. Comparison of seminal vitamin B12, folate, reactive oxygen species and various sperm parameters between fertile and infertile males. *J Hygien Res* 2001; 30:80-2.
142. Birch CS, Brasch NE, McCaddon A, Williams JH. A novel role for vitamin B₁₂: Cobalamins are intracellular antioxidants in vitro. *Free Radical Biol Med* 2009;47:184-8. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.023>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
143. Stanger O, Weger M. Interactions of homocysteine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged endothelium. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(11):1444-54. Disponible en: <http://doi:10.1515/cclm.2003.222>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
144. Banihani SA, Aljabali SM. Seminal plasma vitamin B 6 levels in men with asthenozoospermia and men with normal sperm motility, a measurement using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Andrologia* 2020;52(4): e13556. Disponible en: <http://doi:10.1111/and.13556>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
145. Natera J, Massad W, Garcia NA. The role of vitamin B6 as an antioxidant in the presence of vitamin B2-photogenerated reactive oxygen species. A kinetic and mechanistic study. *Photochem Photobiol Sci* 2012;11: 938-45.
146. Symes EK, Bender DA, Bowden JF, Coulson WF. Increased target tissue uptake of, and sensitivity to, testosterone in the vitamin B6 deficient rat. *J Steroid Biochem* 1984;20:1089-93.
147. Harchegani AB, Irandoost A, Mirnamniha M, Rahmani H, Tahmasbpour E, Shahriary A. Possible mechanisms for the effects of calcium deficiency on male infertility. *Int J Fertil Steril* 2019;12(4):267-72. Disponible en: <http://doi:10.22074/ijfs.2019.5420>. Fecha de última visita: 20 de Noviembre del 2022.
148. Costa RR, Varanda WA, Franci CR. A Ca-induced Ca release mechanism supports luteinizing hormone-induced testosterone secretion in mouse Leydig cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;299:C316-C323.
149. Jensen MB, Lawaetz JG, Andersson AM, Petersen JH, Nordkap L, Bang AK; *et al.* Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Human Reproduction* 2016;31: 1875-85.
150. Omu AE, Al-Bader AA, Dashti H, Oriowo MA. (2001). Magnesium in human semen: Possible role in premature ejaculation. *Arch Androl* 2001;46:59-66.
151. Wong WY, Flik G, Groenen PM, Swinkels DW, Thomas CM, Copius-Peereboom JH; *et al.* The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Reproductive Toxicol* 2001;15:131-6.
152. Vickram S, Rohini K, Srinivasan S, Veenakumari DN, Archana K, Anbarasu K; *et al.* Role of zinc (Zn) in human reproduction: A journey from initial spermatogenesis to childbirth. *Int J Mol Sci* 2021;22(4):2188. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms22042188>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
153. Liu RJ, Li SY, Xu ZP, Yu JJ, Mao WP, Sun C; *et al.* Dietary metal intake and the prevalence of erectile

- dysfunction in US men: Results from National Health and Nutrition Examination Survey 2001 – 2004. *Front Nutr* 2022;9:974443. Disponible en: <http://doi:10.3389/fnut.2022.974443>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
154. Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutrition Research* 2009;29:82-8.
155. Wang YX, Wang P, Feng W, Liu C, Yang P, Chen YJ; *et al.* Relationships between seminal plasma metals/metalloids and semen quality, sperm apoptosis and DNA integrity. *Environm Pollut* 2017;224:224-34.
156. Harchegani BA, Dahan H, Tahmasbpour E, Bakhtiari Kaboutaraki H, Shahriary A. Effects of zinc deficiency on impaired spermatogenesis and male infertility: The role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Human Fertility* 2020;23(1):5-16. Disponible en: <http://doi:10.1080/14647273.2018.1494390>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
157. 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(5):CC05-CC08. Disponible en: <http://doi:10.7860/JCDR/2016/14393.7723>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
158. Altarelli M, Ben-Hamouda N, Schneider A, Berger MM. Copper deficiency: Causes, manifestations, and treatment. *Nutr Clin Pract* 2019;34:504-13.
159. Garratt M, Bathgate R, de Graaf SP, Brooks RC. Copper-zinc superoxide dismutase deficiency impairs sperm motility and in vivo fertility. *Reproduction* 2013;146:297-304.
160. Bansal AK. Manganese: A potent antioxidant in semen. *Iranian J Appl Anim Sci* 2013;3:217-21.
161. Tuormaa TE. The adverse effects of manganese deficiency on reproduction and health: A literature review. *J Orthomol Med* 1996;11:67-79.
162. Qazi IH, Angel C, Yang H, Zoidis E, Pan B, Wu Z; *et al.* Role of selenium and selenoproteins in male reproductive function: A review of past and present evidences. *Antioxidants* 2019;8(8):268. Disponible en: <http://doi:10.3390/antiox8080268>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
163. Barbagallo F, La Vignera S, Cannarella R, Aversa A, Calogero AE, Condorelli RA. Evaluation of sperm mitochondrial function: A key organelle for sperm motility. *J Clin Med* 2020;9(2):363. Disponible en: <http://doi:10.3390/jcm9020363>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
164. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 2014;19(2):164-74.
165. Yoo JH, Maeng HY, Sun YK, Kim YA, Park DW, Park TS, Lee ST, Choi JR. Oxidative status in iron-deficiency anemia. *J Clin Lab Anal* 2009;23:319-23. Disponible en: <http://doi:10.1002/jcla.20335>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
166. Hatch-McChesney A, Lieberman HR. Iodine and iodine deficiency: A comprehensive review of a re-emerging issue. *Nutrients* 2022;14(17):3474. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu14173474>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
167. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:183-95.

168. Partal-Lorente AB, Maldonado-Ezequiel V, Martínez-Navarro L, Herrera-Contreras I, Gutiérrez-Repiso C, García-Fuentes E, Santiago-Fernández P. Iodine is associated to semen quality in men who undergo consultations for infertility. *Reproductive Toxicology* 2017;73:1-7.
169. Friedl KE, Moore RJ, Hoyt RW, Marchitelli J, Martínez-Lopez LE, Askew EW. Endocrine markers of semistarvation in healthy lean men in a multistressor environment. *J Appl Physiol* 2000;88(5):1820-30. Disponible en: <http://doi:10.1152/jappl.2000.88.5.1820>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
170. Kurkowska W, Bogacz A, Janiszewska M, Gabryś E, Tiszler M, Bellanti F; *et al.* Oxidative stress is associated with reduced sperm motility in normal semen. *Am J Men's Health* 2020;14(5):1557988320939731. Disponible en: <http://doi:10.1177/1557988320939731>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
171. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Men's Health* 2014;32:1-17.
172. Buhling K, Schumacher A, Eulenburg CZ, Laakmann E. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: A meta-analysis and systematic review. *Reproductive Biomedicine Online* 2019;39(2):269-79. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.rbmo.2019.03.099>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
173. Lombardo F, Sansone A, Romanelli F, Paoli D, Gandini L, Lenzi A. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: An overview. *Asian J Androl* 2011;13(5):690-7. Disponible en: <http://doi:10.1038/aja.2010.183>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
174. Hosseini B, Nourmohamadi M, Hajipour S, Taghizadeh M, Asemi Z, Keshavarz SA, Jafarnejad S. The effect of omega-3 fatty acids, EPA, and/or DHA on male infertility: A systematic review and meta-analysis. *J Dietary Suppl* 2019;16:245-56.
175. Conquer JA, Martin JB, Tummon I, Watson L, Tekpetey F. Effect of DHA supplementation on DHA status and sperm motility in asthenozoospermic males. *Lipids* 2000;35(2):149-54. Disponible en: <http://doi:10.1007/BF02664764>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
176. González-Ravina C, Aguirre-Lipperheide M, Pinto F, Martín-Lozano D, Fernández-Sánchez M, Blasco V; *et al.* Effect of dietary supplementation with a highly pure and concentrated docosahexaenoic acid (DHA) supplement on human sperm function. *Reproduct Biol* 2018;18(3):282-8.
177. Safarnejad MR. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: A double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Andrologia* 2011; 43(1):38-47. Disponible en: <http://doi:10.1111/j.1439-0272.2009.01013.x>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
178. Martínez-Soto JC, Domingo JC, Cordobilla B, Nicolás M, Fernández L; *et al.* Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Systems Biol Reproduct Med* 2016;62:387-95.
179. Falsig AL, Gleerup CS, Knudsen UB.

- The influence of omega-3 fatty acids on semen quality markers: A systematic PRISMA review. *Andrology* 2019;7(6):794-803. Disponible en: <http://doi:10.1111/andr.12649>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
180. Torres-Arce E, Vizmanos B, Babio N, Márquez-Sandoval F, Salas-Huetos A. Dietary antioxidants in the treatment of male infertility: Counteracting oxidative stress. *Biology* 2021;10(3):241. Disponible en: <http://doi:10.3390/biology10030241>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
181. Filipcikova R, Oborna I, Brezinova J, Novotny J, Wojewodka G, De Sanctis JB, Radova L, Hajduch M, Radzioch D. Lycopene improves the distorted ratio between AA/DHA in the seminal plasma of infertile males and increases the likelihood of successful pregnancy. *Biomed Pap* 2015;159:077-082. Disponible en: <http://doi:10.5507/bp.2013.007>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
182. Oborna I, Malickova K, Fingerova H, Brezinova J, Horka P, Novotny J, Bryndova H, Filipcikova R, Svobodova M. A randomized controlled trial of lycopene treatment on soluble receptor for advanced glycation end products in seminal and blood plasma of normospermic men. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:179-84. Disponible en: <http://doi:10.1111/j.1600-0897.2011.00984.x>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
183. Nouri M, Amani R, Nasr-Esfahani M, Tarrahi MJ. The effects of lycopene supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res* 2019;33:3203-11. Disponible en: <http://doi:10.1002/ptr.6493>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
184. Comhaire FH, El Garem Y, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F. Combined conventional/antioxidant "Astaxanthin" treatment for male infertility: A double blind, randomized trial. *Asian J Androl* 2005;7:257-62.
185. Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T, Akyash F, Talebi AR. Etiologies of sperm oxidative stress. *International J Reproduct Biomed* 2016;14:231-40.
186. Kinlay S, Behrendt D, Fang JC, Delagrangé D, Morrow J, Witztum JL; *et al.* Long-term effect of combined vitamins E and C on coronary and peripheral endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:629-34.
187. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, Barratt CLR. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril* 1995;64:825-31. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0015-0282\(16\)57861-3](http://doi:10.1016/S0015-0282(16)57861-3). Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
188. Geva E, Bartoov B, Zabludovsky N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Amit A. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1996;66:430-4. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0015-0282\(16\)58514-8](http://doi:10.1016/S0015-0282(16)58514-8). Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
189. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z, Ghozzi H, Hammami S; *et al.* Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl* 2003;49:83-94.
190. Matorras R, Pérez-Sanz J, Corcóstegui B, Pérez-Ruiz I, Malaina I, Quevedo S; *et al.* Effect of vitamin E administered to men in infertile couples on sperm and assisted reproduction

- outcomes: A double-blind randomized study. *Fertil Steril Rep* 2020;1:219-26.
191. Sabetian S, Jahromi BN, Vakili S, Forouhari S, Alipour S. (2021). The effect of oral vitamin E on semen parameters and IVF outcome: a double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial. *BioMed Res Int* 2021;2021:5588275. Disponible en: <http://doi:10.1155/2021/5588275>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
192. Ener K, Aldemir M, Işık E, Okulu E, Özcan MF, Uğurlu M, Tangal S, Özayar A. The impact of vitamin E supplementation on semen parameters and pregnancy rates after varicocelelectomy: A randomised controlled study. *Andrologia* 2016;48: 829-34.
193. Greenberg SH. Varicocele and male fertility. *Fertil Steril* 1977;28:699-706.
194. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005;26:349-53.
195. Wang R, Wang S, Song Y, Zhou H, Pan Y, Liu L; *et al.* Effect of vitamin E on semen quality parameters: A meta-analysis of a randomized controlled trial. *Urology J* 2022;19:343-51.
196. Canguven O, Talib RA, El Ansari W, Yassin DJ, Al Naimi A. Vitamin D treatment improves levels of sexual hormones, metabolic parameters and erectile function in middle-aged vitamin D deficient men. *Aging Male* 2017;20: 9-16.
197. de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Garifalos F, Menafra D, Cariati F; *et al.* (2017). The role of vitamin D in male fertility: A focus on the testis. *Rev Endoc Metab Disorders* 2017;18:285-305.
198. Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin* 2013;42:319-32.
199. Jensen MB, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Effects of vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones, and live birth rate: A randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(3): 870-81. Disponible en: <http://doi:10.1210/jc.2017-01656>. Disponible en: Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
200. Maghsoumi-Norouzabad L, Zare Javid A, Mansoori A, Dadfar M, Serajian A. The effects of vitamin D3 supplementation on spermatogram and endocrine factors in asthenozoospermia infertile men: A randomized, triple blind, placebo-controlled clinical trial. *Reproductive Biol Endocrinol* 2021;19: 1-16. Disponible en: <http://doi:10.1186/s12958-021-00789-y>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
201. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B; *et al.* Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res* 2011;43:223-5.
202. Santos HO, Howell S, Nichols K, Teixeira FJ. Reviewing the evidence on vitamin D supplementation in the management of testosterone status and its effects on male reproductive system (testis and prostate): Mechanistically dazzling but clinically disappointing. *Clin Ther* 2020;42(6):e101-e114. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.016>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
203. Canguven O, Al Malki AH. Vitamin D and male erectile function: An updated review. *World J Mens Health* 2021; 39(1):31-7. Disponible en: <http://doi:10.5534/wjmh.190151>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
204. Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Moghimi M. The effect of adjuvant

- vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: A double blind placebo controlled clinical trial. *Int Braz J Urol* 2015;41:230-8. Disponible en: <http://doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.02>. Fecha de última visita: 22 de Noviembre del 2022.
205. Akmal M, Qadri JQ, Al-Waili NS, Thangal S, Haq A, Saloom KY. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. *J Medicin Food* 2006;9:440-2.
206. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, Ames BN. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:11003-6.
207. Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Human Reproduction* 1999;14:1028-33.
208. Su L, Qu H, Cao Y, Zhu J, Zhang SZ, Wu J, Jiao YZ. Effect of antioxidants on sperm quality parameters in subfertile men: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr* 2022;13(2):586. Disponible en: <http://doi:10.1093/advances/nmab127>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
209. Zhou X, Shi H, Zhu S, Wang H, Sun S. Effects of vitamin E and vitamin C on male infertility: A meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022;54:1793-805.
210. Noegroho BS, Siregar S, Tampubolon KAG. Antioxidant supplementation on sperm DNA fragmentation and sperm parameters: A systematic review and meta-analysis. *Turk J Urol* 2022;48(5):336-45. Disponible en: <http://doi:10.5152/tud.2022.22058>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
211. Banihani SA. A Systematic Review Evaluating the Effect of Vitamin B6 on Semen Quality. *Urol J* 2018;15(1):1-5. Disponible en: <https://ojs3.sbmu.ac.ir/urolj/index.php/uj/article/download/3808/1366>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
212. Lombardo F, Tsamatropoulos P, Piroli E, Culasso F, Jannini EA, Dondero F; *et al.* Treatment of erectile dysfunction due to C677T mutation of the MTHFR gene with vitamin B6 and folic acid in patients non responders to PDE5i. *J Sex Med* 2010;7(1 Pt 1):216-23. Disponible en: <http://doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01463.x>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
213. Cheng PJ, Pastuszak AW, Hotaling JM. Is it time to start folate supplementation in men? The effect of paternal folate status on embryonic growth. *Fertil Steril* 2019;111:251-2.
214. da Silva TM, Maia MCS, Arruda JT, Approbato FC, Mendonça CR, Approbato MS. Folic acid does not improve semen parameters in sub fertile men: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *JBRA Assisted Reproduction* 2013;17:152-7.
215. Boonyarangkul A, Vinayanuvattikhun N, Chiamchanya C, Visutakul P. Comparative study of the effects of tamoxifen citrate and folate on semen quality of the infertile male with semen abnormality. *J Med Assoc Thai* 2015;98:1057-63.
216. 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;46:956-62.
217. Schisterman EF, Sjaarda LA, Clemons T, Carrell DT, Perkins NJ, Johnstone E; *et al.* Effect of folic acid and zinc supplementation in men on semen quality and live birth among couples undergoing infertility treatment: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323:35-48.
218. Aarabi M, San Gabriel MC, Chan D, Behan NA, Caron M, Pastinen T; *et al.* High-dose folic acid supplementation alters the human sperm methylome and is influenced by the MTHFR C677T polymorphism. *Human Mol Genet* 2015; 24:6301-13.
219. Irani M, Amirian M, Sadeghi R, Le Lez J, Roudsari RL. The effect of folate and folate plus zinc supplementation on endocrine parameters and sperm characteristics in sub-fertile men: A systematic review and meta-analysis. *Urol J* 2017;14:4069-78.
220. Hoek J, Steegers-Theunissen RPM, Willemsen SP, Schoenmakers S. Paternal folate status and sperm quality, pregnancy outcomes, and epigenetics: A systematic review and meta-analysis. *Mol Nutr Food Res* 2020;64(9):1900696. Disponible en: <http://doi:10.1002/mnfr.201900696>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
221. Isoyama R, Kawai S, Shimizu Y, Harada H, Takihara H, Baba Y, Sakatoku J. Clinical experience with methylcobalamin (CH₃-B₁₂) for male infertility. *Hinyokika Kyo* [Tokyo: Jpn] 1984;30:581-6.
222. Moriyama H, Nakamura K, Sanda N, Fujiwara E, Seko S, Yamazaki A, Mizutani M, Sagami K, Kitano T. Studies on the usefulness of a long-term, high-dose treatment of methylcobalamin in patients with oligozoospermia. *Hinyokika Kyo* [Tokyo: Jpn] 1987;33: 151-6.
223. Kumamoto Y, Maruta H, Ishigami J, Kamidono S, Orikasa S, Kimura M, Yamanaka H, Kurihara H, Koiso K, Okada K; *et al.* Clinical efficacy of mecobalamin in the treatment of oligozoospermia- Results of double-blind comparative clinical study. *Hinyokika Kyo* [Tokyo: Jpn] 1988;34: 1109-32.
224. Iwasaki A, Hosaka M, Kinoshita Y, Saito K, Yumura Y, Ogawa T, Kan No H, Sato K. Result of long-term methylcobalamin treatment for male infertility. *Jpn J Fertil Steril* 2003;48: 119-24.
225. Goodhope CD. The treatment of oligospermia with stilbestrol and vitamin B. *Fertil Steril* 1961;12:469-73. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0015-0282\(16\)34271-6](http://doi:10.1016/S0015-0282(16)34271-6). Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
226. Isoyama R, Baba Y, Harada H, Kawai S, Shimizu Y, Fujii M, Fujisawa S, Takihara H, Koshido Y, Sakatoku J. Clinical experience of methylcobalamin (CH₃-B₁₂)/clomiphene citrate combined treatment in male infertility. *Hinyokika Kyo* [Tokyo: Jpn] 1986;32:1177-83.
227. Gual-Frau J, Abad C, Amengual MJ, Hannaoui N, Checa MA, Ribas-Maynou J, Lozano I, Nikolaou A, Benet J, Garcia-Peiro A; *et al.* Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. *Hum Fertil* 2015;18: 225-9. Disponible en: <http://doi:10.3109/14647273.2015.1050462>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
228. Banihani SA. Vitamin B₁₂ and semen quality. *Biomolecules* 2017;7(2): 42. Disponible en: <http://doi:10.3390/biom7020042>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
229. Uhland AM, Kwiecinski GG,

- DeLuca HF. Normalization of serum calcium restores fertility in vitamin D-deficient male rats. *J Nutr* 1992;122:1338-44.
230. Závaczki Z, Szöllösi J, Kiss SA, Koloszar S, Fejes I, Kovács L, Pál A. (2003). Magnesium- orotate supplementation for idiopathic infertile male patients: A randomized, placebo-controlled clinical pilot study. *Magnesium Res* 2003;16:131-6.
231. Allouche-Fitoussi D, Breitbart H. (2020). The role of zinc in male fertility. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7796. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms21207796>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
232. Hadwan MH, Almashhedy LA, Alsalman AS. The key role of zinc in enhancement of total antioxidant levels in spermatozoa of patients with asthenozoospermia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;1:52-61. Disponible en: <http://doi:10.7726/ajmcb.2013.1004>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
233. Alsalman ARS, Almashhedy LA, Alta'ee AH, Hadwan MH. Effect of zinc supplementation on urate pathway enzymes in spermatozoa and seminal plasma of Iraqi asthenozoospermic patients: A randomized controlled trial. *Int J Fertil Steril* 2019;13:315-23.
234. Liu YL, Zhang MN, Tong GY, Sun SY, Zhu YH, Cao Y; *et al.* The effectiveness of zinc supplementation in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Asian J Androl* 2017; 19(3):280-5. Disponible en: <http://doi:10.4103/1008-682X.189621>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
235. Roychoudhury S, Nath S, Massanyi P, Stawarz R, Kacaniova M, Kolesarova A. Copper-induced changes in reproductive functions: In vivo and in vitro effects. *Physiol Res* 2016;65(1):11-22. Disponible en: <http://doi:10.33549/physiolres.933063>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
236. Schmid A, Meili D, Salathe M. Soluble adenylyl cyclase in health and disease. *BBA Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis* 2014;1842:2584-92.
237. Scott R, MacPherson A, Yates RW, Hussain B, Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Brit J Urol* 1998;82:76-8.
238. Moslemi MK, Tavanbakhsh S. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: Effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med* 2011;4:99-104. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S16275>. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
239. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetylcysteine for improving semen parameters in infertile men: A double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2009;181:741-51. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.juro.2008.10.015>. Fecha de última vista: 24 de Noviembre del 2022.
240. Busetto GM, Koverech A, Messano M, Antonini G, De Berardinis E, Gentile V. Prospective open-label study on the efficacy and tolerability of a combination of nutritional supplements in primary infertile patients with idiopathic astenoteratozoospermia. *Arch Ital Urol* 2012;84:137-40.
241. Steiner A, Hansen K, Diamond M, Coutifaris C, Cedars M, Legro R, Usadi R, Baker V, Coward R, Santoro N. Antioxidants in the treatment of male factor infertility: Results from the double blind, multi-center, randomized controlled Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) trial. *Hum Reprod* 2018;33:i30.

242. Zadeh AA, Arab D, Kia NS, Heshmati S, Amirkhalili SN. The role of vitamin E-selenium-folic acid supplementation in improving the sperm parameters after varicocele: A randomized clinical trial. *Urol J* 2019;16(5):495-500. Disponible en: <http://doi:10.22037/uj.v0i0.4653>. Fecha de última vista: 24 de Noviembre del 2022.
243. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med* 2008;121:943-8.
244. Gabrielsen JS, Lamb DJ, Lipshultz LI. Iron and a man's reproductive health: The good, the bad, and the ugly. *Curr Urol Rep* 2018;19(8):1-7. Disponible en: <http://doi:10.1007/s11934-018-0808-x>. Fecha de última vista: 24 de Noviembre del 2022.
245. Naes SM, Basri O, Ismail F, Ata'Allah GA, Idris SK, Mat Adenan NA, Ali J. Impact of elemental iron on human spermatozoa and mouse embryonic development in a defined synthetic culture medium. *Reprod Biol* 2017;17:199-209.
246. Bates JN, Kohn TP, Pastuszak AW. Effect of thyroid hormone derangements on sexual function in men and women. *Sex Med Rev* 2020;8:217-30.
247. Chakraborty A, Singh V, Singh K, Rajender S. Excess iodine impairs spermatogenesis by inducing oxidative stress and perturbing the blood testis barrier. *Reproductive Toxicology* 2020; 96:128-40.
248. Tvrdá E, Peer R, Sikka SC, Agarwal A. Iron and copper in male reproduction: A double-edged sword. *J Assisted Reproduct Genet* 2015;32:3-16.
249. Mirone M, Giannetta E, Isidori A. Selenium and reproductive function. A systematic review. *J Endocrinol Invest* 2013;36(10 Suppl):S28-S36.
250. Yao DF, Mills JN. Male infertility: Lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian J Androl* 2016;18(3): 410-8. Disponible en: <http://doi:10.4103/1008-682x.175779>. Fecha de última vista: 24 de Noviembre del 2022.
251. IsHak WW, Clevenger S, Pechnick RN, Parisi T. Sex and natural sexual enhancement: Sexual techniques, aphrodisiac foods, and nutraceuticals. En: *The Textbook of Clinical Sexual Medicine* [Editor: IsHak W]. Springer. Cham: 2017. Pp. 413-432. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-52539-6_27. Fecha de última visita: 24 de Noviembre del 2022.
252. Silva T, Jesus M, Cagigal C, Silva C. Food with influence in the sexual and reproductive health. *Curr Pharm Biotechnol* 2019;20:114-22.
253. García-Espinosa LG, Borzhetskaia TY, Rivero LL. Sobre los alimentos denominados afrodisíacos. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009;19:194-210.
254. Enema OJ, Umoh UF, Umoh RA, Ekpo EG, Adesina SK, Eseyin OA. Chemistry and pharmacology of aphrodisiac plants: A review. *J Chem Pharm Res* 2018;10:70-98.
255. Achike FI, Kwan CY. Nitric oxide, human diseases and the herbal products that affect the nitric oxide signalling pathway. *Clin Exp Pharm Physiol* 2003;30:605-15.
256. Leonti M, Casu L. Ethnopharmacology of Love. *Front Pharmacol* 2018;9:567. Disponible en: <http://doi:10.3389/fphar.2018.00567>. Fecha de última vista: 24 de Noviembre del 2022.