

Descenso brusco de peso en varones jóvenes sometidos a cirugía bariátrica: impacto sobre la función reproductiva

Sudden weight loss in young men undergoing bariatric surgery: impact on reproductive function

MC Craia¹; C Massoni²; M Vicentin³; M Grimoldi³; R Martinelli⁴; A Caille⁵; R Tioni³; A Marcolini³; D Awruch³; MJ Svetaz²; M Posadas⁶; MJ Munuce⁷.

¹ Laboratorio de Medicina Reproductiva, Área Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario.

² Laboratorio de Endocrinología, Hospital Provincial del Centenario de Rosario.

³ Unidad de Cirugía Bariátrica y Metabólica-Sanatorio Británico de Rosario.

⁴ Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

⁵ Laboratorio de Medicina Reproductiva, Área Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas Universidad Nacional de Rosario.

⁶ Cátedra de Biología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

⁷ Laboratorio de Medicina Reproductiva, Área Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario.

RESUMEN

Pregunta de estudio: ¿Se modifica el patrón de hormonas sexuales y la calidad seminal en varones jóvenes obesos mórbidos sometidos a cirugía Bariátrica?

Respuesta resumida: junto con la pérdida brusca de peso tras la cirugía Bariátrica se observa una mejora en el patrón de hormonas sexuales con algún deterioro en la calidad seminal.

Lo que ya se sabe: Existe una estrecha relación entre la obesidad y la infertilidad masculina.

Diseño: Estudio prospectivo longitudinal analítico desarrollado en 18 meses.

Materiales y Métodos: Se incluyeron varones jóvenes (n=9) con obesidad mórbida (IMC \geq 40 Kg/m²), evaluados antes y 6-10 meses después de la cirugía Bariátrica. El estudio seminal se realizó de acuerdo a normas OMS (2010) utilizando un sistema computarizado de análisis del movimiento. Se incluyó el índice de

ABSTRACT

Study question: Does Bariatric surgery modifies sex hormone profile and seminal quality in morbidly obese young males?

Summary response: along with the sudden loss of weight after Bariatric surgery, an improvement in sex hormones with a deleterious effect in seminal quality, is observed.

What is already known: There is a close relationship between obesity and male infertility.

Study design: Prospective matched study performed in 24 months.

Materials and Methods: Young men (n=9) with morbid obesity (BMI \geq 40 kg/m²), evaluated before and 6-10 months after Bariatric surgery, were included. Seminal study was conducted according to WHO (2010) standards using a computerized motion analysis system. The teratozoospermia index, DNA fragmentation state, and nuclear immaturity were

teratozoospermia, el estado de fragmentación del ADN y la inmadurez nuclear. Se determinó el perfil FSH, LH, Testosterona total y libre y SHBG por ECLIA. Todos los pacientes firmaron consentimiento.

Resultados: La pérdida brusca de peso tras la cirugía Bariátrica, se asoció con aumento en la FSH y SHBG y una disminución en la calidad seminal reflejada en la disminución del volumen seminal, el recuento total de espermatozoides, la velocidad curvilínea y la amplitud lateral de la cabeza. La variación del IMC correlacionó positivamente con la del volumen seminal y la SHBG. El perfil glucolipídico mostró una disminución en la insulino-resistencia señalada por HOMA-IR y en los valores de colesterol No-HDL.

Limitaciones del estudio: Dado que los pacientes fueron reclutados a partir del Servicio de Cirugía Bariátrica y Metabólica, y por no presentar problemas reproductivos carecen de evaluación uro / andrológica previa.

Implicancias de los hallazgos: Los resultados sugieren recomendar consejería reproductiva a fin de alertar a los jóvenes obesos sobre posibles riesgos de disminución del potencial fértil a corto plazo tras la cirugía Bariátrica.

Se requieren más estudios que contemplen posibles deficiencias nutricionales post-quirúrgicas y un período de evaluación mayor (12-24 meses) para confirmar los efectos observados y su reversibilidad.

Palabras clave: Laparoscopia diagnóstica, infertilidad inexplicada, embarazo.

also evaluated. The profile of FSH, LH, Total and Free Testosterone and SHBG were assayed by ECLIA. All patients signed a written consent.

Results: *The sudden loss of weight after Bariatric surgery was associated with an increase in FSH and SHBG and a decrease in seminal quality reflected in the decrease in seminal volume, total sperm count, curvilinear velocity and lateral head amplitude. The variation in BMI correlated positively with seminal volume and SHBG. The glycolipid profile showed a decrease in insulin-resistance indicated by HOMA-IR and in non-HDL cholesterol values.*

Study limitations: *Since patients were recruited from the Bariatric and Metabolic Surgery Service, and because they did not present infertility problems, they lack prior uro/andrological evaluation.*

Implications of the findings: *The results suggest recommending reproductive counseling in order to alert young obese males to possible risks of diminishing fertile potential in the short term after Bariatric surgery.*

More studies looking at possible post-surgical nutritional deficiencies and a longer evaluation period (12-24 months) are required to confirm the observed effects and the reversibility.

Keywords: *obesity, bariatric surgery, semen analysis, DNA fragmentation.*

Introducción

La obesidad es una enfermedad inflamatoria crónica, multifactorial que se ha convertido en las últimas décadas en una “pandemia” global^(1,2). Se postula que la obesidad podría ser una causa asociada a trastornos reproductivos en el varón⁽³⁾.

Aunque la mayoría de los estudios se han centrado en el impacto de la obesidad materna, hoy día se debaten los posibles efectos de la obesidad sobre el potencial reproductivo masculino⁽⁴⁾. Se ha demostrado que las células del tejido graso secretan adipocinas que afectan a diferentes procesos metabólicos, reproductivos, de coagulación, de resistencia vascular, entre otros. Algunos de estos factores tienen principalmente un efecto paracrinos y otros tienen efectos sistémicos⁽⁵⁾. El tejido adiposo aumentado produce una mayor conversión de Testosterona (T) en Estradiol (E2), estableciendo un estado de hipogonadismo hiperestrogénico secundario que afecta al desarrollo normal de la espermatogénesis⁽⁶⁾.

Por otro lado, dado que los adipocitos expresan receptores específicos para hormonas hipofisarias y factores liberadores hipotalámicos, el tejido adiposo podría considerarse un “órgano endocrino” bajo regulación de un eje hipotalámico-pituitario-adiposo⁽⁷⁾.

La obesidad masculina y la infertilidad pueden asociarse a través de una desregulación endocrina, de la acumulación de toxinas ambientales liposolubles, del aumento de la temperatura escrotal y de la disfunción eréctil^(8,9). Además, el estrés oxidativo a nivel del micro-ambiente testicular generado por acción de los productos tóxicos liberados por el adipocito, puede dañar el ADN espermático⁽¹⁰⁾.

Algunos estudios previos que evaluaron el efecto de la obesidad sobre las hormonas

sexuales y la calidad seminal, concluyen que existe una asociación entre el incremento del IMC y niveles más bajos de T total y SHBG, con mala relación con E2 y T libre. Sin embargo no hay evidencia sólida sobre la relación entre el IMC y la calidad del semen⁽¹¹⁾.

Existe poca información sobre la salud sexual y reproductiva de varones obesos que transitan un proceso de adelgazamiento. La cirugía Bariátrica (CB) es una alternativa que promueve una pérdida de peso mayor y más duradera, lo que mejora la calidad y esperanza de vida de los pacientes⁽¹⁰⁾. La información disponible sobre los beneficios de la CB y la reversión de la infertilidad masculina, es escasa y contradictoria^(12,13). Algunos autores describen una mejoría en algunos parámetros del semen y más lentamente en el perfil de las hormonas sexuales, mientras otros no detectan cambios u observan un empeoramiento^(14,15).

La CB y la reproducción médicamente asistida son tratamientos recientemente incorporados al Programa Médico Argentino Obligatorio de Asistencia Social. Teniendo en cuenta que los beneficios de la pérdida de peso asociados con la infertilidad masculina aún son altamente contradictorios, decidimos analizar el impacto de la CB sobre las hormonas reproductivas y la calidad seminal en varones jóvenes obesos.

MATERIALES Y METODOS

Diseño experimental: Estudio prospectivo longitudinal analítico desarrollado en 18 meses.

Sujetos:

Criterio de inclusión: Varones menores de 45 años con Índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 Kg/m² (obesos mórbidos) que se les indicó Cirugía Bariátrica y que

voluntariamente quisieron participar del proyecto.

Criterio de exclusión: Varones mayores de 45 años con Índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 Kg/m² (obesos mórbidos) que se les indicó Cirugía Bariátrica.

Técnicas y procedimientos: Se incluyeron inicialmente 11 participantes, las primeras determinaciones se realizaron antes de la cirugía (bypass gástrico laparoscópico o gastrectomía en manga). Una segunda evaluación del paciente se realizó entre 6-10 meses post-cirugía. Quince días antes de la cirugía, los pacientes fueron suplementados con Supradyn forte (Bayer, Leverkusen, Alemania), después de la cirugía con Centrum (Pfizer, Nueva York, E.E.U.U). Un equipo de nutricionistas guió la dieta posquirúrgica controlando el perfil metabólico evaluando: glucosa, insulina, HOMA-IR, colesterol (total, HDL, LDL, No HDL) y triacilglicérolos.

Medidas antropométricas: Los datos correspondientes a la talla, el peso corporal y el IMC de los pacientes fueron obtenidos de las historias clínicas de acuerdo con los estándares del Sanatorio Británico de la ciudad de Rosario.

Determinación de hormonas reproductivas: La muestra de sangre se extrajo el mismo día en que se obtuvo la muestra de semen; el suero se almacenó a -20°C hasta su análisis.

Los niveles séricos de hormona folículo estimulante (FSH) (rango normal: 1,5-12,5 mUI/ml), hormona luteinizante (LH) (rango normal: 1,7-8,7 mUI/ml), testosterona total (TT) (rango normal: 2,43-8,36 ng/ml), testosterona libre (TL) (rango normal: 57,0-178,0 pg/ml), testosterona biodisponible (TB) (rango normal: 1,25-4,10 ng/ml), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) (rango normal: 16,5-55,9 nmol/l) y estradiol (E2) (rango

normal: 25,8-60,70 pg/ml), fueron determinados por el método de inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) (Cobas e 411, Roche Diagnostics, Ltd Rotkreuz, Suiza). También se midió la concentración sérica de albúmina (Cobas c 311, Roche Diagnostic, Suiza) (rango normal: 3,40-4,80 g/dl) para permitir el cálculo matemático de TB a partir de TT y SHBG.

Análisis de semen: El semen se obtuvo por masturbación tras dos a siete días de abstinencia sexual y se recogió en un colector estéril provisto por el laboratorio. Después de la licuefacción se registró el volumen, la viscosidad y el pH. El análisis de semen se realizó de acuerdo a las normativas de la Organización Mundial de la Salud⁽¹⁶⁾ con la ayuda de un Sistema Integrado de Análisis de Semen ISAS v1 (Proiser R&D, Valencia, España) que analiza 25 fotogramas por segundo (s) (tiempo total analizado 1 s). El equipo discrimina el movimiento espermático en: grado a (VAP > 25 μ m/s; STR \geq 80%), grado b (25 μ m/s \geq VAP \geq 10 μ m/s), grado c (10 μ m/s > VAP \geq 4 μ m/s) y grado d (VAP < 4 μ m/s); se registraron el porcentaje de móviles totales (grado a + b + c) y porcentaje de móviles progresivos (grado a + b).

Las características cinéticas del movimiento espermático se clasifican como: VAP (velocidad de trayecto medio), VSL (velocidad rectilínea), VCL (velocidad curvilínea), ALH (amplitud lateral de la cabeza), BCF (frecuencia de batido flagelar), STR (índice de rectitud) y LIN (índice de linealidad).

La morfología de los espermatozoides se informó como porcentaje de formas normales y se obtuvo el índice de deformidad teratozoospermica (TZI) según criterios estrictos.

Estado de fragmentación del ADN: Se

evaluó mediante la prueba de dispersión de cromatina espermática, descrito por Fernández y cols. (2003), según las instrucciones del fabricante del kit de Goldcyto (Microptic, Barcelona, España)⁽¹⁷⁾. Los espermatozoides con halos grandes o medianos se consideraron no fragmentados y los espermatozoides con halos pequeños, sin halos o degradados se consideraron fragmentados. Se contaron 200 espermatozoides por duplicado y se calculó el índice de fragmentación (IF) = $100 \times (\text{número de espermatozoides con ADN fragmentado}) / (\text{número de espermatozoides contados})$. IF <15% se consideró fragmentación normal, IF >15% se consideró fragmentación moderada y IF > 30% fragmentación severa.

Inmadurez nuclear: Se evaluó la compactación o maduración de la cromatina espermática según Sellami y col. (2013) con la ayuda de una solución de azul de anilina (18). Los núcleos inmaduros ricos en histonas se muestran teñidos de azul, mientras que los núcleos maduros ricos en protamina permanecieron sin teñir. Se contaron 200 espermatozoides por duplicado y se calculó el Índice de inmadurez (II) = $100 \times (\text{número de espermatozoides en la cabeza teñida de azul}) / (\text{número de espermatozoides contados})$. II > 30% se consideró inmadurez severa.

Perfil glucolipídico: Los datos del perfil glucolipídico de los pacientes fueron extraídos de sus historias clínicas en el Sanatorio Británico de la ciudad de Rosario. Las variables analizadas fueron Glucosa (rango normal: 70-110 mg/dl), Insulina (rango normal: 2-20 μ U/ml), HOMA-IR (rango normal: < 2,0), Colesterol (rango normal: < 200 mg/dl), HDL-Col (rango normal: > 40 mg/dl), LDL-Col (rango normal: < 100 mg/dl), No HDL-Col (rango normal: < 130mg/dl), Triacilgliceroles (rango normal: < 150 mg/dl).

Análisis de los datos: El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con el programa R (versión 3.4.0 (2017-04-21)). Los resultados se presentan como mediana y (rango intercuartil 25-75% (IQR)). La estadística comparativa se realizó mediante la prueba de Wilcoxon. Las correlaciones se evaluaron mediante el método de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Aspectos éticos: El presente estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad de Rosario, el Comité de Ética del Hospital Provincial del Centenario y el Sanatorio Británico de Rosario. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

RESULTADOS

Siguiendo los criterios de inclusión, inicialmente fueron reclutados para el estudio once pacientes, sin embargo, uno de ellos debió ser excluido por no tener la aprobación por parte de su Obra Social para realizarse la cirugía y otro se mudó al extranjero después de la cirugía y no regresó para los controles, por lo tanto, el estudio completo apareado se llevó a cabo con nueve pacientes (32 (6,5) años).

Debido a episodios febriles en el invierno y a las medidas de aislamiento social, preventivo y obligatorio dispuestas por el Gobierno nacional frente a la pandemia de COVID 19, las evaluaciones post-quirúrgicas previstas a los seis meses, en algunos pacientes debieron reprogramarse hasta los 10 meses. Ninguno de los pacientes incluidos informó enfermedad por SARS-COV 2 durante el estudio.

Como era de esperar, la cirugía Bariátrica posibilitó una disminución significativa del IMC de 45,4 (8,1) vs 29,0 (5,4) kg/m^2 , $p = 0,003$.

La Tabla 1 muestra los valores de mediana (IQR) para las variables hormonales antes y después de la cirugía. Se observa un aumento significativo ($p < 0.05$) en FSH y SHBG post-cirugía. Sólo un paciente presentó valores compatibles con hipogonadismo en la evaluación pre-quirúrgica (TT $< 2,5$ ng/mL) con FSH, LH y E2 normales; en este paciente no se evidenció una mejoría de su condición luego de la cirugía.

Inicialmente y según los valores de referencia dispuestos por OMS 2010, el 66% (6/9) de los pacientes incluidos para el estudio fueron normozoospermicos.

Después de la cirugía 4 de los 6 pacientes oligozoospermico y teratozoospermico continuaron siéndolo, un paciente que era teratozoospermico antes de la cirugía mejoro su condición pasando a ser

considerado normozoospermico.

La Tabla 2 que muestra los valores obtenidos del análisis seminal permite observar que luego de la cirugía hubo una reducción significativa en el volumen seminal y en el recuento total de espermatozoides en el eyaculado. A pesar de que la motilidad progresiva no se vio afectada por la pérdida de peso, el análisis cinético del movimiento mostró que la VCL y la ALH disminuyeron.

No se observaron cambios ppost-cirugía sobre la viabilidad de los espermatozoides, el % de formas normales, TZI, estado de inmadurez de la cromatina y fragmentación del ADN espermático.

Es de destacar que, si bien los datos del IF parecieron mostrar una mejoría, no se alcanzó significancia estadística (Figura 1).

Tabla 1. Variación de los niveles de hormonas reproductivas antes y después de la cirugía Bariátrica.

VARIABLES (UNIDADES)	VALORES DE REFERENCIA	PRE CIRUGÍA MEDIANA (IQR)	POST CIRUGÍA MEDIANA (IQR)	P
FSH (mUI/ml)	1,5 – 12,5	2,7 (1,3)	3,3 (1,6)	0,021*
LH (mUI/ml)	1,7 – 8,6	4,3 (1,1)	4,5 (0,8)	0,426
TT (ng/ml)	2,5 – 8,4	4,5 (1,3)	4,6 (0,2)	0,734
TL (pg/ml)	57,0 – 178,0	98,1 (13,3)	80,4 (23,7)	0,129
TB (ng/ml)	1,25 – 4,1	2,5 (0,2)	2,0 (0,7)	0,098
E2 (pg/ml)	16,5 – 55,9	59,6 (16,7)	49,9 (22,4)	0,074
SHBG (nmol/l)	25,8 – 60,7	27,5 (20,1)	69,4 (58,8)	0,007*

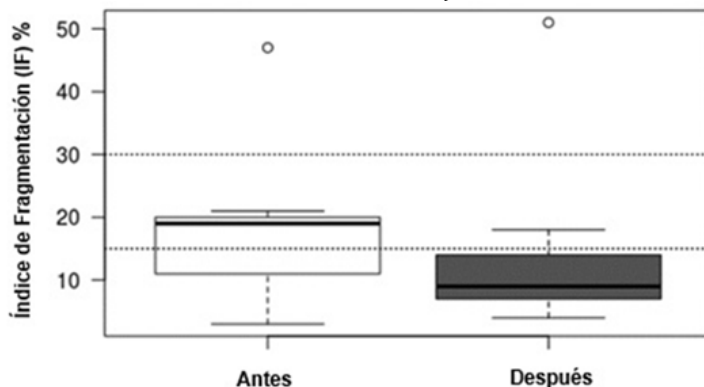
Perfil de hormonas reproductivas antes y después de la cirugía Bariátrica, expresado en mediana (IQR). FSH: hormona Foliculo-estimulante, LH: hormona Luteinizante, TT: Testosterona Total, TL: Testosterona Libre, TB: Testosterona Biodisponible, E2: Estradiol, SHBG: Globulina fijadora de Hormonas Sexuales. Los datos se muestran en mediana (IQR), (*) $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo, (n=9).

Tabla 2. Variación de las variables seminales antes y después de la cirugía Bariátrica.

Variables (Unidades)	Valores de referencia al percentil 5to	Pre Mediana (IQR)	Post Mediana (IQR)	p
Volumen (ml)	1,5	3,5 (0,5)	3,0 (1,5)	0,04*
Concentración (x 10 ⁶ /ml)	15	53 (64)	28 (58)	0,1
Recuento Total (x 10 ⁶)	39	218 (186)	74 (170)	0,02*
Movilidad Progresiva (%)	32	81,1(36,1)	67,5(29,2)	0,07*
Formas Normales (%)	4	6(5)	6(5)	0,9
TZI	1,5	1,3(0,1)	1,4(0,2)	0,6
IF (%)	< 30	19(9)	9(7)	0,3
II (%)	< 30	12(6)	14(18)	0,6
Viabilidad (%)	58	95(6)	90(3)	0,1
VAP(um/s)	-	40,7(3,8)	39,1(12,1)	0,1
VCL (um/s)	-	58,7(6,8)	55,0(16,4)	0,02*
VSL(um/s)	-	31,2(4,8)	33,0(9,3)	0,3
ALH (um)	-	3,1(0,3)	3,0(0,8)	0,01*
BCF (Hz)	-	9,0(0,8)	9,4(1,8)	0,9
LIN (%)	-	53,1(6,9)	55,2(10,1)	0,2
STR (%)	-	76,7(9,0)	79,3(6,2)	0,2

Variables seminales antes y después de la cirugía, expresadas en mediana (IQR). TZI: índice de teratozoospermia, IF: índice de fragmentación, II: Índice de inmadurez, VAP (velocidad de trayecto medio), VSL (velocidad rectilínea), VCL (velocidad curvilínea), ALH (amplitud lateral de la cabeza), BCF (frecuencia de batido flagelar), LIN (índice de linealidad) y STR (índice de rectitud). Los datos se muestran en mediana (IQR), (*) $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo, (n=9).

Figura 1. Fragmentación del ADN espermático antes y después de la cirugía Bariátrica. La línea continua señala los valores de referencia para dicha variable IF > 30% daño severo, IF > 15 % daño moderado. (NS, n=9).



Como se observa en el gráfico la mediana pre-cirugía se encontraba por encima del 15% mientras que este parámetro (y todo el IQR) post-cirugía se halla por debajo de este valor. Cuando se analizaron los datos en forma individual, se observó que, en el análisis inicial, seis de los nueve pacientes (66,7%) presentaban un IF > 15 %, mientras que al analizar los datos post-cirugía observamos que esta frecuencia se había reducido a solo dos de nueve (22%). (Figura 2).

Se encontró una correlación positiva (Rho=0,66) entre la variación del IMC (Δ IMC) y la variación del volumen seminal (Δ volumen) ($p < 0,05$). Respecto a las variables hormonales, se observó una correlación también positiva (Rho=0,8) entre la variación del IMC (Δ IMC) y la variación de la concentración sanguínea de SHBG (Δ SHBG) ($p < 0,01$) (Figura 3).

Respecto al perfil glucolípido, al extraer los datos de la historia clínica de los pacientes, no fue posible obtener los valores de todas las variables y todos los pacientes con el mismo lapso post-quirúrgico por diferentes razones: los pacientes no regresaron al control luego del descenso de peso al mismo tiempo, el médico tratante no consideró necesario solicitar la

determinación plasmática de alguno de los parámetros o la pandemia de COVID 19 impidió el control de laboratorio entre 6 –10 meses post-cirugía, etc. Por lo antes dicho, no se efectuaron comparaciones antes-después de la cirugía, pero aún sin poder avalar estadísticamente las diferencias, se aprecia que éstas son notorias y específicamente, después de la cirugía se normalizan HOMA-IR y No HDL-Col (Tabla 3).

DISCUSION

El presente estudio mostró el seguimiento de nueve varones jóvenes con obesidad mórbida, sin antecedentes de infertilidad, que realizaron una cirugía Bariátrica. El diseño experimental proporciona resultados confiables ya que todas las determinaciones fueron realizadas en las mismas instituciones y por los mismos operadores. Los datos muestran que la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio, si bien tenían un IMC > 40 Kg/m² presentaban valores dentro del rango normal en las hormonas reproductivas analizadas, aunque cercano al límite inferior. Solamente un paciente presentó valores compatibles con hipogonadismo (Paciente N° 7, TT: 1,2 ng/ml, TL: 21,7 pg/ml y TB: 0,5 ng/ml) pero no hipogonadotrópico (FSH y

Figura 2. Datos del IF (%) individual antes y después de la cirugía Bariátrica. (---) IF = 30%, un IF > 30% fragmentación severa del ADN espermático. (---) IF = 15% valores mayores daño moderado en el ADN. (▲) valores antes de la cirugía y (●) valores obtenidos después de la cirugía. (n=9).

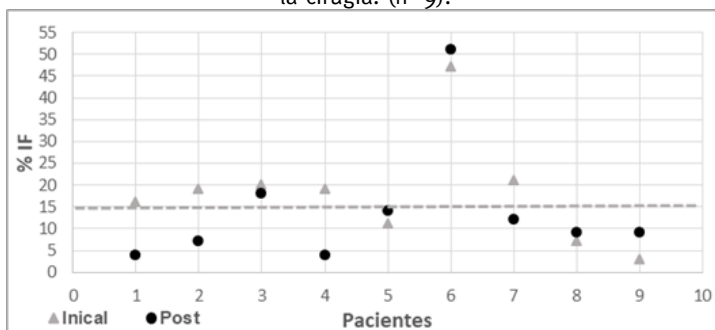


Figura 3. Los gráficos muestran la correlación entre la variación en el IMC antes y después de la Cirugía Bariátrica (Δ IMC) y la variación (Δ) en: a) Volumen seminal, b) SHBG. $p < 0,05$

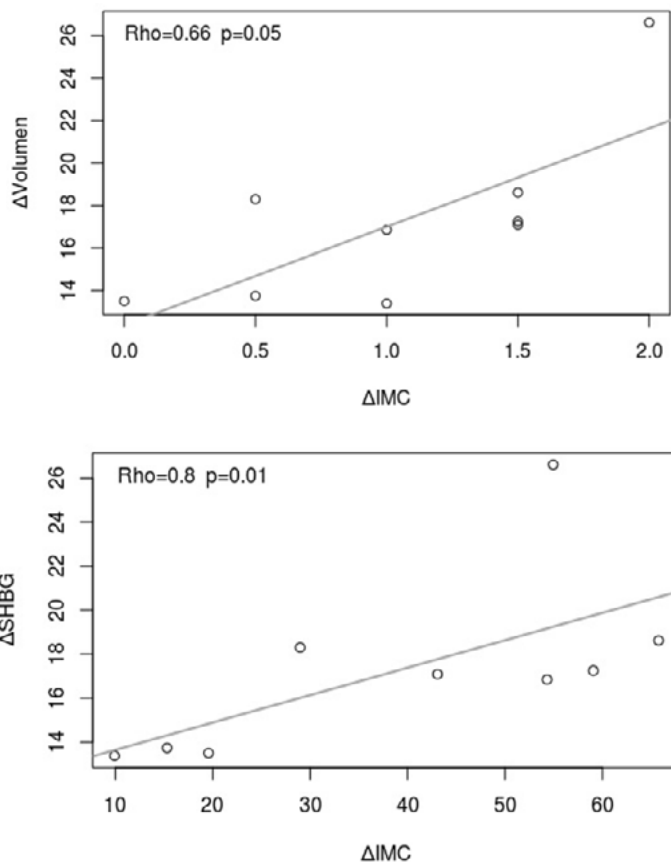


Tabla 3. Evaluación del perfil glucolipídico antes y después de la cirugía Bariátrica.

Variables plasmáticas (Unidades)	Pre-cirugía Mediana (IQR) (n=11)	Post-cirugía Mediana (IQR) (n=5)	Valor de referencia
Glucosa (mg/dl)	93 (9,5)	84,5 (7,0)	70-110
Insulina (μ U/ml)	19,8 (18,9)	4,6 (2,2)	2-20
HOMA-IR	5,2 (5,5)	0,7 (0,4)	$< 2,0$
Colesterol (mg/dl)	181,0 (29,0)	182,0 (61,0)	< 200
HDL-Col (mg/dl)	39,0 (11,0)	52,0 (11,0)	> 40
LDL-Col (mg/dl)	114,0 (36,5)	111,0 (59,0)	< 100
No HDL-Col (mg/dl)	140,0(24,0)	125,0 (74,0)	< 130
Triacilgliceroles (mg/dl)	119,0 (100,0)	70,0 (13,0)	< 150

Valores plasmáticos del perfil glucolipídico antes y después de la cirugía expresados como Mediana (IQR).

LH normales) ni hiperestrogénico (E2 normal).

Respecto a la calidad seminal y según los valores establecidos por la OMS 2010 para el percentil quinto, podemos afirmar que nuestra población inicial no manifestaba el efecto nocivo de la obesidad sobre las variables seminales ya que el 66,7 % (6/9) de los pacientes eran normozoospermicos antes de la cirugía. Estos resultados coinciden con los aportados por Rufus y col. quienes no encontraron diferencias en la calidad del semen, entre varones con IMC normal y elevado (con sobrepeso u obesidad)⁽¹⁹⁾. Sin embargo, en una revisión sistemática, Sermondade y col., observaron un riesgo aumentado de infertilidad asociado a baja calidad seminal, en las parejas en las que el varón tenía sobrepeso u obesidad⁽²⁰⁾.

En cuanto a la fragmentación del ADN inicial, 6/9 pacientes presentaban un valor de IF superior al 15 %, cabe suponer que esto se debe al deterioro de la función mitocondrial característica de la obesidad, que conlleva a una producción excesiva de especies reactivas del oxígeno (ROS) muy nocivas para el ADN⁽²¹⁾. Estudios recientes en modelos animales sugieren que los excesos dietarios y las dislipemias afectarían la función epididimaria⁽²²⁾. Sin embargo, nuestros datos muestran que la inmadurez nuclear (como medida de la maduración epididimaria), se mantuvo dentro del rango de normalidad (<30%). Se ha demostrado también que, en ratones con obesidad inducida con dieta rica en grasas, los niveles de ROS intracelulares aumentan y el estrés oxidativo induce daño en el ADN de los espermatozoides disminuyendo la capacidad de fertilización⁽²³⁾. Esto nos lleva a suponer que la fragmentación nuclear moderada observada en este grupo de obesos, es debida a la agresión del medio (rico

en ROS) sobre el ADN espermático en una etapa posterior al tránsito epididimario.

Nuestros datos mostraron que la pérdida significativa de peso después de la cirugía Bariátrica llevó a la normalización de los valores séricos de FSH y SHBG sin cambios en T y E2. Además, se observó una correlación positiva entre la variación en el IMC y la variación en la concentración de SHBG. Se sabe que la obesidad está inversamente asociada con los niveles de SHBG, lo

que se explica, al menos parcialmente, por la disminución de SHBG provocada por la insulino-resistencia que habitualmente acompaña a la obesidad. La producción hepática de SHBG, -disminuida en individuos obesos- se restablece tras la cirugía Bariátrica ya que la pérdida de peso disminuye la insulino-resistencia; también se generan cambios y mejoras en la histología hepática^(24, 25).

La Tabla 4 resume los datos obtenidos en estudios similares al nuestro. En coincidencia, varios de estos artículos informaron una clara mejoría en FSH y SHBG⁽¹⁵⁾ ⁽²⁶⁻²⁸⁾. En nuestro estudio no detectamos aumento de T ni disminución de E2 después de la cirugía.

En contraposición parcial, Lee y col. en una revisión sistemática y un meta-análisis (1022 pacientes) confirmaron aumento en TT, TL, LH, FSH y SHBG y disminución significativa de E2 después de la cirugía Bariátrica⁽²⁹⁾.

Con respecto a la calidad seminal, nuestros datos estuvieron concordantes con Calderón y col., quienes describieron que la disminución en el IMC se correlaciona positivamente con disminución en el volumen seminal⁽²⁷⁾. El menor recuento de espermatozoides sin cambios en la motilidad de los mismos descrito en este estudio, también fue observado por Wood y

Tabla 4. Comparativa entre trabajos similares y el presente trabajo.

Variable (Unidades)	Presente Trabajo n=9	Samavat y col. 2017 n=23	El Bardisi y col. 2016 n=46	Calderón y col. 2019 n=20	Wood y col. 2020 n=18
IMC Pre-cirugía (Kg/m ²)	45,4	45,8	71,4	50	43,9
IMC Post-cirugía (Kg/m ²)	29,05	34,7	46,9	32	32,3
Tiempo transcurrido para la evaluación Post-ciru- gía (meses)	6-10	6	12	24	6
FSH (mUI/ml)	↑	↑	×	↑	↑
LH (mUI/ml)	×	↑	×	×	×
TT (ng/ml)	×	↑	↑	↑	↑
TL (pg/ml)	×	↑	NA	↑	↑
SHBG (nmol/l)	↑	↑	NA	↑	↑
E2 (pg/ml)	×	↓	×	×	×
Volumen seminal (ml)	↓	↑	×	↓	×
Cantidad de espermato- zoides en el eyaculado (Mill.)	↓	×	×	×	↓
% formas mótils	×	×	×	×	×
% formas normales	×	↓	×	×	×
% deformidad (TZI)	×	NA	NA	NA	NA
% formas vivas	×	↑	NA	×	NA
% fragmentación	×	×	NA	NA	↓
% de inmadurez	×	×	NA	NA	NA

Comparación entre el presente trabajo y cuatro trabajos similares de diseño prospectivo longitudinal. NA: No analizado, ↑ aumentó significativamente ($p < 0,05$) post-cirugía respecto del inicial, ↓ disminuyó significativamente ($p < 0,05$) post-cirugía respecto del inicial, × no hubo diferencia ente post-cirugía respecto del inicial.

col.⁽²⁸⁾. El ventajoso empleo de un sistema computarizado de análisis espermático nos permitió evaluar el desplazamiento cinético de los espermatozoides (además de su % de motilidad) y detectar una disminución en la VCL y la ALH. Aunque no existen parámetros de referencia para dichas variables, se asume que la VCL es una estimación confiable de la capacidad de fertilización de los espermatozoides humanos; poblaciones con mejores chances de fecundar presentarían velocidades mayores⁽³⁰⁾. Asimismo, el envejecimiento (como proceso degenerativo) se asocia a una disminución tanto de la VCL como de la ALH, tal como observamos post-cirugía por lo que ambos parámetros estimarían el deterioro de la calidad seminal⁽³¹⁾.

En cuanto al grado de fragmentación del ADN, se describe que la pérdida de peso mejora el estado de fragmentación del ADN ya que al disminuir la adiposidad disminuye la cantidad de subproductos oxidantes causados por los productos tóxicos⁽³²⁾. De acuerdo con Samavat y col., también observamos una mejoría (sin que se alcance significancia estadística) en la cantidad de espermatozoides fragmentados; post-cirugía el IF cayó del 19% medido inicialmente al 9%⁽¹⁵⁾. Recientemente Wood y col., también mostraron en 18 pacientes un efecto beneficioso de la pérdida de peso sobre el grado de fragmentación del ADN⁽²⁸⁾.

Existen algunas consecuencias no deseadas debido a la cirugía, como complicaciones por deficiencias de micronutrientes (hierro, calcio) y macronutrientes (desnutrición, falta de vitaminas D, B1, B12 y B9) en períodos cortos (12 a 18 meses), que pueden afectar la espermatogénesis normal⁽³³⁻³⁶⁾. En ratones, la deficiencia de vitamina D afecta el desarrollo testicular y la espermatogénesis. La vitamina D ejerce

un efecto directo sobre la calidad seminal (mejorando la motilidad y activación del calcio intracelular que conduce a una reacción acrosómica⁽³⁷⁾). La deficiencia nutricional también puede conducir a una disminución en la pulsatilidad de la GnRh hipotalámica que afecta el eje reproductivo⁽³⁸⁾.

Los resultados del presente trabajo sugieren recomendar consejería reproductiva a fin de alertar a los varones jóvenes obesos sobre posibles riesgos de disminución en el potencial fértil a corto plazo tras la cirugía Bariátrica. Las características espermáticas al menos entre los 6 y 10 meses post-cirugía, pueden no mejorar a pesar de los cambios beneficiosos en las hormonas reproductivas. El estado de malnutrición podría revertir pasados los 24 meses, con normalización del eje hormonal y la espermatogénesis. Se requieren más estudios que contemplen las posibles deficiencias nutricionales post-quirúrgicas y un periodo de evaluación mayor para confirmar los efectos observados.

En el caso de pacientes con deseo reproductivo a corto plazo post-quirúrgico una opción preventiva sería la criopreservación de semen ya que es un procedimiento simple, no invasivo y de costo moderado ampliamente utilizado en Medicina Reproductiva⁽³⁹⁾.

Fortalezas: Es la primera vez que se realiza un estudio prospectivo apareado el que no solo se midieron variables de espermograma estándar, sino pruebas opcionales que evalúan la funcionalidad espermática.

Limitación: Dado que los pacientes fueron reclutados a partir del Servicio de Cirugía Bariátrica y Metabólica, y por no presentar problemas de infertilidad, carecen de evaluación uro / andrológica previa.

Conclusión

La pérdida masiva de peso después de la cirugía Bariátrica en hombres jóvenes con obesidad mórbida se asoció con un aumento de las hormonas reproductivas y una disminución en algunas variables del semen que reflejan la pérdida de su calidad en el corto plazo.

Agradecimientos: los autores agradecen a la Dra. Celia Castellarin y su cuerpo técnico (Laboratorio Clínico del Sanatorio Británico de Rosario) por el soporte técnico en la extracción y almacenamiento de muestras de sangre.

Fuente de financiación: Proyecto de la Secretaria de Vinculación Tecnológica y Desarrollo Productivo de la Universidad Nacional de Rosario, Resolución CS 573/2018.

Conflicto de intereses: los autores no presentan conflicto de intereses alguno.

Participación en el trabajo: Todos los autores aceptan su participación en el presente trabajo en el orden establecido y con la siguiente distribución de tareas: MCC realización de estudios experimentales, preparación de reactivos y muestras, interpretación datos y escritura de trabajo, CM y MJS: determinaciones hormonales, AM, MV, MG, RT, DA: reclutamiento pacientes, procedimiento quirúrgico, seguimiento pre y post quirúrgico, RM y AC: diseño experimental y análisis estadístico, MP y MJM: diseño experimental, gestión fuente financiamiento, puesta a punto de metodologías y logística, análisis e interpretación de datos, escritura de manuscrito.

REFERENCIAS

1. Pollack A. A.M.A. Recognizes obesity as a disease. (2013) Consultado el 25 de enero de 2020, hora 7:35 pm. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2013/06/19/business/ama-recognizes-obesity-as-a-disease.html>.
2. World Health Organization. Consultado 21 de enero 2019, hora 4:37 pm. Disponible en <https://www.who.int/topics/obesity>.
3. Oliveira PF, Sousa M, Silva BM, et al. Obesity, energy balance and spermatogenesis. *Reproduction*. 2017; 153(6):173-185.
4. ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2010; 25(3):578-83.
5. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, et al. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metab. Clin. Exp*. 2013; 62(4):457-78. Review.
6. Scheja L, Heeren J. The endocrine role of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(9):507-524.
7. Schäffler A, Schölmerich J, Buechler C. The role of 'adipotropins' and the clinical importance of a potential hypothalamic-pituitary-adipose axis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006; 2(7):374-83.
8. Kahn BE, Brannigan RE. Obesity and male infertility. *Curr Opin Urol*. 2017; 27(5):441-445.
9. Liu Y, Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction*. 2017; 154(4):R123-R131.
10. Reis L, Dias F. Male Fertility, Obesity, and Bariatric Surgery. *Reprod. Sci*. 2012; 19(8), 778-785.
11. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, et al. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive

- hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010; 16(3):293-311.
12. Rosenblatt A, Faintuch J, Cecconello I. Abnormalities of Reproductive Function in Male Obesity before and After Bariatric Surgery-A Comprehensive. *Obes Surg*. 2015; 25(7):1281-92.
 13. 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. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(6):681-705.
 14. Abiad F, Awwad J, Abbas HA, et al. Management of weight loss in obesity-associated male infertility: a spotlight on bariatric surgery. *Hum Fertil (Camb)*. 2017; 20(4):227-235.
 15. Samavat J, Cantini G, Lotti F, 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(1):69-76
 16. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 2010. Cambridge: Cambridge University fifth edition.
 17. Fernández, JL, Muriel L, Rivero MT, et al. The sperm chromatin dispersion test: a simple method for the determination of sperm DNA fragmentation. *J Androl*. 2003; 24(1):59-66.
 18. Sellami A, Chakroun N, Ben Zarrouk S, et al. Assessment of chromatin maturity in human spermatozoa: useful aniline blue assay for routine diagnosis of male infertility. *Adv Urol*. 2013; 2013:578631.
 19. ufus O, James O, Michael A. Male obesity and semen quality: Any association? *Int J Reprod Biomed*. 2018; 16(4):285-290.
 20. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum. Reprod*. 2013; 19, 221-231.
 21. Abbasihormozi SH, Babapour V, Kouhkan A, et al (2019). Stress hormone and oxidative stress biomarkers link obesity and diabetes with reduced fertility potential. *Cell Journal*, 21(3), 307-313.
 22. Saez F, Whitfield M, Drevet JR. Impairment of sperm maturation and capacitation due to diet-dependent cholesterol overload. *Andrology*. 2019; 7(5):654-661.
 23. Bakos HW, Mitchell M, Setchell BP, et al. The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. *Int J Androl*. 2011; 34(5 Pt 1):402-10.
 24. Díaz Coppe-Gutiérrez A, Velázquez-Fernández D, Herrera-Hernández M F, et al. El papel de la cirugía bariátrica en el manejo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Rev Hosp Jua Mex* 2018; 85(2): 86-93.
 25. Cooper LA, Page ST, Amory JK, Anawalt BD, Matsumoto AM. The association of obesity with sex hormone-binding globulin is stronger than the association with aging--implications for the interpretation of total testosterone measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 83(6):828-33.
 26. El Bardis H, Majzoub A, Arafa M, et al. Effect of bariatric surgery on semen parameters and sex hormone concentrations: a prospective study. *Reprod. Biomed. Online*. 2016; 33(5), 606-611.
 27. Calderón B, Huerta L, Galindo J. Lack of improvement of sperm characteristics in obese males after obesity surgery despite the beneficial changes observed in reproductive hormones. *Obes. Surg*. 2019; 29, 2045-2050.
 28. Wood GJA, Tiseo BC, Paluello DV. Impact of bariatric surgery on reproductive hormones, semen analysis, and sperm DNA fragmentation in severely obese men: prospective study. *Obes. Surg*. 2020; 30 (12): 4840-4851

29. Lee Y, Dang JT, Switzer N, et al. Impact of Bariatric Surgery on Male Sex Hormones and Sperm Quality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2019; 29(1):334-346.
30. Hirano Y, Shibahara H, Obara H, et al. Relationships between sperm motility characteristics assessed by the computer-aided sperm analysis (CASA) and fertilization rates in vitro. *J Assist Reprod Genet.* 2001; 18(4):213-8
31. Fréour T, Jean M, Mirallie S, et al. Computer-assisted sperm analysis parameters in young fertile sperm donors and relationship with age. *Syst Biol Reprod Med.* 2012; 58(2):102-106.
32. Mir J, Franken D, Andrabi SW, et al. Impact of weight loss on sperm DNA integrity in obese men. *Andrologia.* 2018.
33. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Orlik B, et al. Manejo nutricional del paciente postoperatorio de cirugía bariátrica *Nutr Clin Pract.* 2015; 30 (3): 383-92
34. Majumder S, Soriano J, Louie Cruz A, et al. Vitamin B12 deficiency in patients undergoing bariatric surgery: preventive strategies and key recommendations. *Surg Obes Relat Dis.* 2013; 9(6):1013-1019.
35. Lupoli R, Lembo E, Saldamacchia G, Avola CK, Angrisani L, Capaldo B. Bariatric surgery and long-term nutritional issues. *World J Diabetes.* 2017; 8(11):464-474.
36. Fu L, Chen YH, Xu S, et al. Vitamin D deficiency impairs testicular development and spermatogenesis in mice. *Toxicol reprod.* 2017; 73:241-249.
37. de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, et al. The role of vitamin D in male fertility: A focus on the testis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18(3):285-305.
38. Tsutsumi R, Webster NJ. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr J.* 2009; 56(6):729-737.
39. Auger J, Sermondade N, Eustache F. Semen quality of 4480 young cancer and systemic disease patients: baseline data and clinical considerations. *Basic Clin Androl.* 2016; 26:3.