



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y FERTILIDAD
MASCULINA**

Autor: Marta Royo Hernández.

Tutor: Francisco Sánchez Muniz Dpt. Nutrición.

Convocatoria: Febrero de 2018.

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract.....	3
2. Introducción y Antecedentes.....	4
3. Objetivos.....	8
4. Materiales y métodos.....	8
5. Resultados y Discusión.....	9
6. Conclusiones.....	17
7. Anexo: estudios relacionados con ácidos grasos.....	18
8. Bibliografía.....	19

RESUMEN/ABSTRACT

En la actualidad existen evidencias acerca de los efectos positivos del consumo de una dieta saludable caracterizada por la ausencia de hábitos nocivos como el fumar, las drogas o dietas ricas en grasas saturadas teniendo la grasa, en términos de infertilidad masculina, un papel relevante. Los AGPI-CL (ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga) ocupan un alto porcentaje en la estructura de los espermatozoides y más concretamente los AG omega-3 (ácidos grasos) obtenidos mediante el consumo principal de pescado. En este trabajo de fin de grado se ha hecho una revisión sistemática sobre la evidencia que relaciona los AGPI omega-3 (ácidos grasos poliinsaturados) y la fertilidad. Para ello se han visitado diversas bases de datos entre las que destaca “Pubmed” con el uso de dieta, AGPI-omega 3, espermatozoides e infertilidad como palabras clave para la obtención de información. Van a mejorar muchas funciones relacionadas con el proceso de fertilización exitosa siendo la morfología, la movilidad, la vitalidad y la concentración de formas espermáticas parámetros a estudiar y tener en cuenta para hacer una valoración clara del estado fértil y/o infértil del hombre.

Palabras clave: infertilidad, espermatozoides, dieta, AGPI omega-3.

Nowadays there is evidence about the positive effects of consuming a healthy diet characterized by the absence of harmful habits such as smoking, drugs or diets rich in saturated fats having fat, in terms of male infertility, a relevant role. LC-PUFAs (long-chain polyunsaturated fatty acids) occupy a high percentage in the structure of the sperm and more specifically the omega-3 fatty acids obtained mainly through fish intake. In this end of degree project, a systematic review has been made of the evidence that links omega-3 PUFAs and fertility. In order to find information, several databases have been visited, among which “Pubmen” stands out with the use of: diet, PUFA omega-3, sperm and infertility as key words. They will improve many functions related to the process of successful fertilization being the morphology, mobility, vitality and concentration of spermatic forms parameters to take into account to make a clear assessment or fertile and/or infertile men.

Key words: infertility, sperm, diet, PUFAs omega-3.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La infertilidad es un problema que afecta a un 10-15% de las parejas que quieren tener hijos durante el período de “vida reproductiva útil”(1). Estas parejas con deseo de gestación presentan dificultad para concebir tras un año de relaciones sexuales regulares y sin protección.

Existe una cierta controversia por parte de los profesionales dedicados a la reproducción humana para definir términos como infertilidad o esterilidad. Se define la fertilidad desde el punto de vista de la medicina reproductiva como la capacidad de una pareja para tener hijos y por el contrario la infertilidad como la incapacidad para generar gestaciones capaces de evolucionar hasta la viabilidad fetal.

En la actualidad el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española los considera como sinónimos los términos de infertilidad y esterilidad. La definición más comúnmente aceptada de esterilidad/infertilidad es la ausencia de consecución de embarazo tras 12 meses de relaciones sexuales sin empleo de métodos anticonceptivos (2). Tal definición es la empleada por la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y por la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESRHE). Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) considera que el período sin consecución de embarazo ha de ser de 24 meses. Si bien históricamente el estudio de la esterilidad se ha centrado en la mujer, actualmente se sabe que por lo menos el 40%-60% de los casos de esterilidad son debidos a un factor masculino (3), otro 20% son de etiología mixta y aproximadamente en el 30-40% de los casos está involucrado únicamente el factor femenino (3). Sin embargo, hoy en día hay que entender la esterilidad como una enfermedad de pareja, donde ambos gametos deben ser estudiados con la misma atención y la misma intensidad.

Centrándonos en el factor masculino, muchos estudios revelan que una posible causa de infertilidad se relaciona con una mala calidad del semen (4) en lo que refiere a la densidad y/o cantidad de esperma junto con la falta de movilidad y morfología alterada de los espermatozoides, parámetros que se han visto disminuídos en un 40% en los últimos 50 años (5).

Recientemente, ha habido un interés creciente en identificar las causas reversibles de la disminución de la calidad del semen. Aunque se conoce bien que tanto el peso como el fumar son factores de riesgo de una pobre calidad de semen asociada con infertilidad masculina, otros también modificables han sido descubiertos recientemente, de ahí que se hayan realizado

estudios para investigar si la dieta y la nutrición pueden mejorar los parámetros seminales (4). La evaluación de muestras de semen es crucial para determinar posibles alteraciones para lo cual es el seminograma la prueba de laboratorio más importante, así como la herramienta básica de rutina que brinda la mejor información para caracterizar la infertilidad masculina. En esta prueba se analiza una muestra de semen (evaluación macroscópica y microscópica de las características del espermatozoide que debe ser llevado a cabo por personal especializado y en un laboratorio con controles internos y externos de calidad) obtenida tras masturbación y guardando un período de abstinencia sexual comprendido entre 3 y 5 días. Los valores de referencia del seminograma corresponden a población fértil pero no indican fertilidad o esterilidad de manera absoluta, pues varones con seminogramas con parámetros por debajo de esos valores pueden hacer viables las fecundaciones. El seminograma debe realizarse utilizando las técnicas y criterios estandarizados como los descritos por la OMS en 1999 aunque actualmente se dispone de la 5ª edición, 2010 (Tabla 1).

Tabla 1: Valores de referencia (1999) y los nuevos (2010) del límite de referencia inferior (LRI) en espermiograma

Parámetros seminales	1999, 4ª edición	2010, 5ª edición
	Valor de referencia	Límite inferior de referencia, LRL
Licuefacción	Total a los 60 min	Total a los 60 min
pH	7,2-7,8	> 7,2
Volumen	2,0 mL	1,5 mL (1,4-1,7)
Concentración espermática	20 x 10 ⁶ /mL	15 x 10 ⁶ /mL
Concentración total	40 x 10 ⁶	39 x 10 ⁶ (33-46)
Motilidad total (progresivos + no progresivos)	No detallada	40% (38-42)
Motilidad progresiva	50%	32% (31-34)
Viabilidad	75%	58% (55-63)
Formas normales	15%	4% (3-4)
Leucocitos	< 1 x 10 ⁶ /mL	< 1 x 10 ⁶ /mL
Mar test	< 50% esp. Unidos a partículas	< 50% esp. Unidos a partículas
Inmunobeads	< 50% esp. Unidos a partículas	< 50% esp. Unidos a partículas

(WHO, 2010) (6)

Dentro de las principales alteraciones del seminograma vamos a describir las más comunes:

- Hipospermia o disminución del volumen eyaculado. Los valores de referencia según la OMS de 1999 indican que este parámetro está dentro de la normalidad si el volumen de eyaculado se sitúa

por encima de los 2 mL y por encima de 1,5 mL según la edición más nueva.

- Azoospermia o ausencia de espermatozoides en el eyaculado.
- Oligozoospermia o disminución del recuento espermático con cifras inferiores a los 20 millones/mL o inferiores a 40 millones/eyaculado.
- Astenozoospermia o alteración seminal donde las formas progresivas se sitúan por debajo del 50%
- Teratozoospermia o incremento de formas anómalas; formas normales por debajo del 14% según criterios estrictos de Kruger (7).

La literatura emergente sugiere que dentro de la dieta de los hombres hay nutrientes más destacados, a diferencia de los carbohidratos y las proteínas los cuales no tienen un efecto notable demostrado sobre la espermatogénesis, algunas grasas dietéticas y vitaminas puede tener un papel fundamental en el mantenimiento y la mejora de la calidad del semen en humanos y animales.

Recientes estudios han arrojado luz sobre el papel fundamental de los ácidos grasos especialmente los AGPI en la biología de los espermatozoides ya que actúan como precursores de eicosanoides (moléculas que contribuyen al mantenimiento de la estructura del esperma) y de forma inversa una correlación negativa entre los ácidos grasos saturados o trans (8). El gran reto de la grasa viene no tanto de la cantidad ingerida sino de la calidad de la misma, porque de ella depende la influencia que los ácidos grasos que la componen ejercen sobre distintos sistemas orgánicos y sus correspondientes funcionalismos. Lo importante es buscar una proporción adecuada, es decir, lograr un adecuado equilibrio de ácidos grasos aportados con el consumo de alimentos como fuente de otros muchos nutrientes.

Ya en 1897 se demostró que los espermatozoides contenían una cantidad considerable de lípidos intracelulares que actuaban como fuentes de energía. Actualmente se les atribuye a los lípidos entre el 30 y el 50% de la composición de la membrana, aspecto que resulta importante para la fertilización pues la fusión de los gametos masculino y femenino, requiere la participación particular de un microambiente de los mismos. Se habla de un alto nivel de ácidos grasos y algunos glucolípidos que al parecer tienen una función importante, aunque no son tan abundantes como los fosfolípidos o esteroides, sumamente importantes para el espermatozoide, pues además se ha observado que el cambio en la composición de éstos en la membrana plasmática es una de las principales características de la maduración espermática.

Los eventos más destacados en los que la estructura del espermatozoide juega un papel importante son los siguientes:

-La capacitación como el proceso del espermatozoide que requiere de la comunicación entre el espermatozoide y los ambientes que recorre en su tránsito hacia el sitio de fertilización. Cuando se une al ovocito, se induce otro proceso denominado reacción acrosomal (exocitosis), así como la hiper-movilidad, que es un movimiento especial del flagelo, el cual facilita su desplazamiento, seguido de la penetración de las cubiertas del ovocito y finalmente la unión con éste (9). Durante estos procesos, la membrana celular del espermatozoide sufre una serie de cambios tanto lipídicos como proteicos. Son los AGPI tanto los omega-3 como los omega-6 (Figura 1) los que pueden influir en dichos procesos reproductivos a través de una variedad de mecanismos lo que refleja que deban ser aportados a través de la dieta para un mantenimiento óptimo de la integridad estructural de la membrana celular de los espermatozoides la cual juega un papel fundamental en la fertilización exitosa.

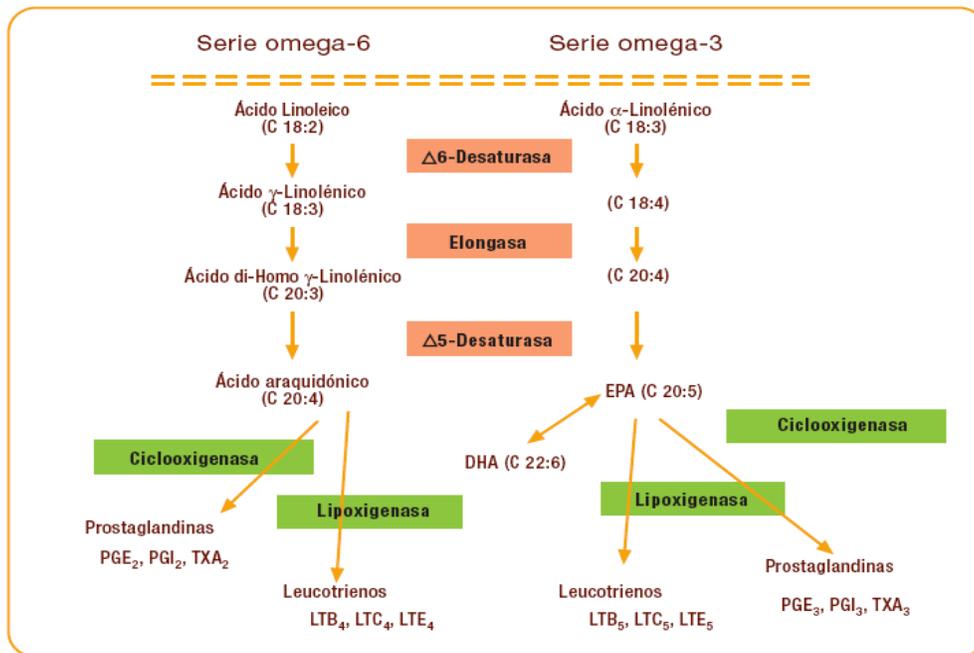


Figura 1: Biosíntesis de AGPI-CL y sus derivados. EPA-ácido eicosapentaenoico; DHA-ácido docosahexaenoico; PG-prostaglandina; TX-tromboxano; LT-leucotrieno. (Das, 2006) (10).

OBJETIVOS

Revisión bibliográfica de los beneficios del consumo de ácidos grasos omega-3 y suplementación dietética a base de DHA (ácido docosahexaenoico) sobre los parámetros de calidad seminal ya que juegan un importante papel en la estructura de los espermatozoides para el desarrollo de una fertilización exitosa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se ha realizado en el periodo comprendido entre los meses de Octubre y Enero (2017-2018). Se trata de un trabajo de investigación basado en una revisión bibliográfica amplia que ha implicado el uso de diversas fuentes, en su mayoría secundarias.

La introducción y antecedentes constan de información de carácter general por lo que la consulta de páginas web, tales como “ el Instituto Bernabeu de Medicina Reproductiva”, “ el Instituto Europeo de Fertilidad”, “la Guía Clínica sobre Infertilidad masculina por la Asociación Europea de Urología” y “Up to date” ha sido la fuente principal, aunque también se hizo alusión a libros de carácter científico, manuales de Nutrición de la biblioteca de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y revistas científicas en su mayoría de países extranjeros. Una vez finalizado el screening general, se comenzó a recopilar información más concreta y actualizada acerca del factor masculino en los problemas de concepción y su relación con la ingesta dietética (fuentes de ácidos grasos omega-3) para lo cual se tuvo acceso a las principales bases de datos como “Pubmed”, “SEFH” para la consulta de una gran variedad de artículos en revistas como “The Journal of Nutrition”, “The American Journal of Clinical Nutrition”, “Fertility and Sterility” etc utilizando palabras clave como: infertilidad, AGPI omega-3, dieta, factor masculino, espermatozoides, lo que fue definitivo para completar y perfilar toda la información.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La hipótesis que se plantea, firmemente demostrada, es que el consumo de ácidos grasos omega-3 afecta favorablemente a la fertilidad masculina mediante el aumento de parámetros determinantes de calidad seminal. Estudios disponibles indican que la variabilidad intraindividual es del 27 al 48% para concentración espermática, del 9 al 26% para la movilidad y del 20 al 30% para la morfología (11).

El papel de los ácidos grasos, especialmente de los AGPI-CL (omega-9, omega-6 y omega-3; compuestos por cadenas de más de 18 átomos de carbono y con más de un doble enlace), adquiere gran importancia en lo referido a la biología de los espermatozoides ya que actúan, entre otras acciones, como precursores de eicosanoides definidos como moléculas que contribuyen al mantenimiento de la estructura del esperma. Es por ello por lo que la composición de ácidos grasos de los espermatozoides sea un determinante importante de fertilidad masculina.

De forma inversa, los ácidos grasos saturados (ausencia de dobles enlaces entre sus átomos de carbono siendo los más comunes los de un número par de átomos de carbono C14: mirístico, C16: palmítico y C18: esteárico) o trans (ácidos grasos insaturados presentes en los alimentos industrializados como el ácido eláidico sometidos a hidrogenación u horneado), han demostrado efectos negativos.

Los AG omega-9 (ácido oleico como representante) no son esenciales, los mamíferos tenemos enzimas capaces de introducir un doble enlace en dicha posición lo cual hace que seamos capaces de sintetizarlos y su aporte mediante la dieta, consumo de aceite de oliva como fuente principal, no sea necesario, aunque si beneficioso; han demostrado tener efectos positivos para combatir el cáncer de mama.

Por el contrario, estudios en animales y posterior comprobación en humanos demuestran la incapacidad de los vertebrados para producir de novo AG omega-3 y omega-6 debido a la falta de enzimas desaturasas, claves en la síntesis de los mismos. Por este motivo, los AG de estas series (el ácido linoleico de la serie omega-6 y el linolénico de la serie omega-3 para la formación de EPA y DHA) son esenciales, de ahí que su aporte a través de la dieta sea fundamental y único al resultar ser esenciales en procesos reproductivos tomando parte en varias etapas: concepción y posterior correcto desarrollo, desarrollo de una correcta visión y desarrollo cerebral óptimo (12).

Un estudio realizado a machos bovinos diferenciados según edad (parámetro que ha demostrado tener una influencia clara), demostró que las tasas nutricionales, y en concreto los lípidos, resultaron ser las tasas reproductivas que más afectaron a la fertilidad de estos animales, dado que pueden ser consumidos como fuente de energía y también por ser componentes esenciales de las membranas del espermatozoide (13).

Para poder demostrar este hecho en humanos se hace imprescindible el empleo de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos como herramienta básica para relacionar la ingesta dietética con parámetros de calidad seminal (14). Los tres componentes principales de estos cuestionarios son: la lista de alimentos (según los artículos revisados, se muestra en forma de dietas que difieren en su composición), frecuencia de consumo y tamaño de raciones.

Una dieta calificada como sana (“healthy”) basada en un alto consumo de verduras, frutas, granos integrales, aceite de oliva, pescado, soja y lácteos bajos en grasas saturadas frente a una dieta caracterizada por un alto consumo de carne roja y/o procesada, cereales refinados, dulces, lácteos con alto contenido en grasa, mantequilla y patatas (“unhealthy”), demostró, por su alto contenido en AG omega-3 y omega-6 ligado a que la composición lipídica del semen es única en lo que a la alta proporción de AGPI se refiere, mayores valores en cuanto al volumen, morfología y movilidad (parámetros de medida de calidad seminal). Tal y como se muestra en la tabla 2 adjunta, el pescado es la fuente principal de AG omega-3 con papel destacable en la espermatogénesis favoreciendo la morfología de los espermatozoides (3), mientras que la carne roja y/o procesada lo es de las grasas saturadas cuyo consumo se relaciona con una baja concentración espermática (15). Las medidas de los parámetros de calidad seminal se obtienen de muestras de semen sometidas a un examen microscópico de ahí que el análisis de semen sea considerado como la herramienta básica de rutina que brinda la mejor información para evaluar la calidad reproductiva del varón.

Para la correcta realización del estudio seminal se utiliza como herramienta el Manual OMS 5ª edición (WHO, 2010), siendo el libro que sugiere una serie de directrices para conseguir resultados fiables e intercambiables.

Ahora bien, como se ha mencionado anteriormente, las variaciones en la dieta conducen a modificaciones en dichos parámetros, pero el efecto que cada ácido graso ejerce sobre ellos es distinto. Una revisión bibliográfica centrada en estudios en humanos y usando dietas como variables, fue nuestra fuente principal para determinar dichos efectos:

-Todos aquellos pacientes que obtienen el mayor porcentaje de energía mediante el consumo de grasas saturadas (>10%), siendo la carne procesada la fuente principal, muestran valores menores de concentración y recuento total de espermatozoides (<15 millones/mL OMS, 2010) determinando que poseen una calidad espermática pobre dado el estilo de vida insano (17). Según demuestran varios estudios (18), esta población puede ser denominada infértil por tener alterado algún parámetro, definiendo por ejemplo la oligoastenoteratozoospermia idiopática como la disminución en la concentración de espermatozoides por debajo de 15 millones/mL o del número total de espermatozoides por debajo de 39 millones según la Organización Mundial de la Salud, 2010 junto con movilidad disminuida y morfología alterada, y en su relación con los AGPI, presenta valores más bajos de AG omega-3 (ALA-ácido linolénico, EPA-ácido eicosapentaenoico y DHA-ácido docosahexaenoico) y mayor proporción omega-6/omega-3 (AA-ácido araquidónico/DHA, AA/EPA y LA-ácido linoleico/ALA) en consecuencia (Tablas 3 y 4).

-Los parámetros de morfología, movilidad de las formas espermáticas y volumen resultaron tener valores mayores y/o favorables en aquella población de pacientes con un consumo de carne menor y mayor de pescado por ser una fuente principal de AGPI-CL omega-3 (8). Se declara como población con buena calidad espermática para llevar a cabo una fertilización exitosa y haciendo referencia de nuevo a estudios anteriormente citados; son los hombres fértiles (normospermicos; sin parámetros de calidad seminal alterados) quienes presentan valores superiores de AG omega-3 y consecuentemente menor proporción de AG omega-6/omega-3 (Tablas 3 y 4).

Tabla 3: composición de AG de los espermatozoides en pacientes y en controles

DATOS ESPERMATOZOIDEOS Grupo de Hombres fértiles (n= 78)	DATOS PARA ESPERMATOZOIDEOS Grupo de Hombres estériles (n= 82)
DATOS: ácidos grasos omega-6 (media %) • AA→1.76 • LA→3.11	DATOS: ácidos grasos omega-6 (media %) • AA→3.18 • LA→5.22
DATOS: ácidos grasos omega-3 (media %): • ALA→0.31 • EPA→0.62 • DHA→9.58	DATOS: ácidos grasos omega-3 (media %) • ALA→0.14 • EPA→0.31 • DHA→6.55
Cociente omega-6/omega-3 (media %): 6.3 • AA/DHA→0.18 • AA/EPA→2.8 • LA/ALA→10.0	Cociente omega-6/omega-3 (media %): 14.8 • AA/DHA→0.48 • AA/EPA→10.3 • LA/ALA→37.2

AA-ácido araquidónico; LA-ácido linoleico; ALA-ácido linolénico; DHA-ácido docosahexaenoico; EPA-ácido eicosapentaenoico. (Safarinejad MR, 2010) (1).

Tabla 4: Características clínicas seminales de los participantes

Parámetros de calidad seminal	Hombres fértiles (n=78)	Hombres estériles (n=82)
Volumen de eyaculado (mL)	2,8	2,7
Cantidad total de espermatozoides eyaculados ($\times 10^6$)	182,6	36,4
Concentración de espermatozoides ($\times 10^6$ /mL)	64,4	12,2
Movilidad espermática (% móvil)	58,9	18,2
Morfología; Formas normales (%)	63,3	17,8

(Reza Safarinejad M, 2010) (1).

Es el DHA, como muestran los resultados de las tablas, el AG omega-3 que toma los valores más altos en la estructura del espermatozoide (Figura 2), es el que predomina en la mayoría de mamíferos, a excepción de las aves quienes contienen mayor porcentaje de AG omega-6 y está en mayor proporción en los hombres normospermicos o fértiles (el DHA contribuye a más del 60% del total de AGPI-CL) (19).

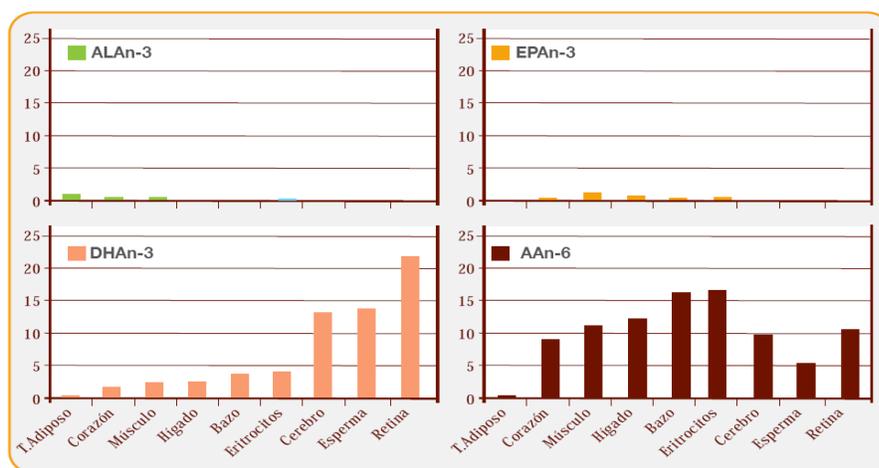


Figura 2: concentración de los principales AGPI-CL en diversos tejidos humanos.

ALA-ácido linolénico; EPA-ácido eicosapentaenoico; DHA-ácido docosahexaenoico; AA-ácido araquidónico. (Zalata A, 1998) (19).

Se requiere en altas concentraciones en la membrana espermática y más concretamente son los fosfolípidos de la cola del espermatozoide maduro los que contienen mayores concentraciones de DHA (un 99% frente a un 1% de DHA en la cabeza) para que la reacción

acrosomal, el proceso de maduración y función espermática, la regulación de la fluidez y las reacciones de fusión con el ovocito (procesos clave en una fecundación exitosa) se desarrollen correctamente sugiriendo una relación directa de la concentración de DHA y la movilidad espermática (20) en relación a lo cual la motilidad va a ser el parámetro indicativo de calidad seminal que más se verá afectado por la dieta dada la estructura de los espermatozoides (Figuras 3 y 4).



Figura 3: Partes estructurales del espermatozoide (Arenas Ríos E, et al. 2010) (9).

Dada su presencia en la estructura de los espermatozoides ¿es realmente necesario un aporte exógeno de DHA?

Por haber demostrado un papel esencial como constituyente en las células humanas y concretamente niveles altos en el eyaculado masculino (tanto en plasma como en espermatozoides) y por haber presentado un excelente perfil de seguridad (favorece mecanismos antioxidantes), podría incluirse en alimentos funcionales para aumentar la calidad del semen tanto en animales como en humanos. Además, se forma en el organismo en muy pequeña cantidad a partir de su precursor por ello, la mayoría de suplementos contienen una alta proporción de dicho producto como responsable de la síntesis de membranas celulares (21).

Actualmente, los hábitos alimenticios de las sociedades industrializadas se inclinan hacia un menor consumo de verduras, pescado graso y nueces lo que implica un mayor consumo de AG trans y grasas saturadas. Estos cambios en la alimentación conllevan a una menor ingesta de AG omega-3 (DHA) y antioxidantes quienes juegan un papel fundamental en la maduración de los espermatozoides y en la prevención del estrés oxidativo (desajuste en el equilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y los mecanismos de protección).

Este hecho puede comprometer seriamente la integridad funcional de las células y como resultado dañar a los espermatozoides en lo que a su movilidad se refiere provocándoles dificultad a la hora de fusionarse con el ovocito, lo que se asocia con una reducción de la fertilidad, pero para ello nuestro organismo consta de mecanismos protectores. Los fluidos que

bañan al espermatozoide en su paso por el tracto reproductivo masculino, participan en el proceso de protección, al contener una gran cantidad de enzimas antioxidantes altamente especializadas tales como la proteína de desacoplamiento, glutathion transferasa y superóxido dismutasa, las cuales se pueden ver afectadas negativamente o por el contrario positivamente ante una deficiencia en el consumo de estos ácidos grasos.

¿Qué cantidad de DHA sería necesaria para obtener resultados?

Cualquier suplemento o dieta enriquecida con el mismo va a contener una cantidad superior a las ingestas recomendadas. Aunque no se ha determinado con exactitud, las últimas recomendaciones de diferentes sociedades médicas y científicas en el ámbito nutricional establecen una ingesta mínima de 250 mg/día de DHA y EPA, lo que representa un consumo de aproximadamente dos raciones de 100-150 g de pescado azul y algas marinas por semana.

Tabla 5: Objetivos nutricionales para la población española

Intervalo aceptable de distribución de macronutrientes	
Proteínas	10 -15% En.
Grasa total	<30% o <35% En. (si se consumen aceites monoinsaturados en alta proporción, aceite de oliva)
AGS	<7-8% En.
AGP	5% En.
AGM	20% En. (la diferencia)
Hidratos de carbono	50-60% En. Principalmente complejos de bajo índice glucémico
Calidad de la grasa	
AGP/AGS	>0,5
(AGP+AGM)/AGS	>2
Omega-3 AGP Ácido alfa-linolénico	2 g/día // 0,5-1% En.
Omega-6 AGP Ácido linoleico	10 g/día // 2,5-9% En.
EPA + DHA	250 mg/día
Cociente omega-6/omega-3	4/1-5/1
Colesterol	<300 mg/día // <100 mg/1000 kcal (en dietas de unas 2500 kcal)
Acidos grasos trans	<1% En. // <3 g/día

AGS-ácidos grasos saturados; AGP-ácidos grasos poliinsaturados; AGM-ácidos grasos monoinsaturados; EPA-ácido eicosapentaenoico; DHA-ácido docosahexaenoico; %En-contribución al total de energía. (SENC, 2011; FAO/WHO, 2008; EFSA, 2009) (22).

Dado que estas cantidades son difíciles de alcanzar en la dieta media occidental, respondemos con claridad a la pregunta anteriormente planteada: es recomendable la suplementación dietética con complementos ricos en DHA, pero con cierta precaución ya que, en este sentido, ciertos estudios han descrito que un enriquecimiento excesivo de la membrana plasmática en AGPI incrementa las posibilidades de peroxidación de los espermatozoides,

pudiendo ser causa de infertilidad (9). Por tanto, para asegurar una función espermática adecuada es crucial mantener un correcto equilibrio entre el nivel de saturación y la estabilidad oxidativa del semen (21). Un estudio doble ciego (5) con pacientes clasificados dentro de un grupo placebo y un grupo control, evaluó el efecto del consumo de 1,5 g/día de aceite enriquecido en DHA frente al consumo de 1,5 g/día de aceite de girasol. El aceite de girasol es una fuente de ácidos grasos de 18 átomos de carbono (ácidos oleico y linoleico) mientras que el aceite enriquecido contenía 990 mg de DHA. Esta fuente de DHA fue un aceite con triacilglicéridos derivado de pescado, ya que son los animales marinos (pescados y mariscos en su mayoría) la fuente principal de dichos AG-CL quienes concentran en sus músculos e hígado grandes cantidades de EPA y DHA en forma de triglicéridos. Tras un periodo de 10 semanas, estos fueron los resultados obtenidos en el grupo control (Tablas 6 y 7): aumento en la proporción de AGPI omega-3 tanto en plasma seminal como en la estructura de los espermatozoides lo que supone por tanto valores menores en cuanto al cociente omega-6/omega-3 junto con un aumento en la capacidad antioxidante total.

Tabla 6: Valores de las características y composición en ácidos grasos de las muestras seminales obtenidas en la 1ª semana y en la última de ambos grupos

Parámetros (1ª semana-10ª semana)	Grupo consumidor de aceite enriquecido en DHA	Grupo placebo
Capacidad antioxidante total	1627,9-1794,8	1671,3-1684,9
DHA	3,7-5,1	4,3-4,2
AGPI omega-3	4,8-6,2	4,8-4,4
AGPI omega-6	12,7-12,6	13-12,7
Cociente omega-6/omega-3	3,1-2,2	2,9-3,0

(Martínez Soto JC, 2016) (5).

Tabla 7: Valores de los principales parámetros de calidad seminal obtenidos a partir de muestras de semen de ambos grupos

Parámetros calidad seminal	Valores grupo consumidor de aceite enriquecido en DHA	Valores grupo placebo
Volumen (mL)	3,5	3,2
Concentración (millones/mL)	29,1	30,5
Formas móviles (%)	37,8	44,4
Viabilidad	87,8	87,2
Alteración morfológica (%)	3,5	5,00

(Martínez Soto JC, 2016) (5).

Tal y como mostraron artículos anteriormente citados, aquellos hombres sin alteraciones en los parámetros seminales presentaron mayores proporciones de ácidos grasos omega-3 y consecuentemente menor cociente omega-6/omega-3 de tal forma que si aumentamos la proporción de consumo de dichos ácidos sus niveles se verán automáticamente favorecidos (1).

Estos dos conceptos resultaron sencillos de plasmar tanto en humanos como en animales (23), es decir, independientemente de cuanto mayor sea la dosis de DHA administrada a los pacientes y de la duración del estudio, estudios más prolongados demostraron mismos resultados con 12 semanas de suplementación y menor dosis de DHA a pacientes astenospérmicos (24) y/o con 24 semanas de duración y aún menor proporción de DHA (25), los niveles de ácidos grasos omega-3 aumentan tanto en plasma como en espermatozoides. Sin embargo, no ocurre lo mismo a la hora de evidenciar cambios en los parámetros seminales: el artículo anteriormente citado establece la duración de su estudio en 10 semanas, tiempo durante el cual las variaciones en los parámetros de calidad seminal fueron mínimas (coincidiendo con las revisiones algo más duraderas). Sin embargo y a pesar de una menor dosis de DHA administrada, estudios con una duración más larga, por ejemplo 32 semanas, a base del consumo de 720 mg/día de DHA (1), sí evidenciaron un aumento en los parámetros seminales relativos a la morfología, vitalidad y concentración espermática de tal forma que la principal diferencia encontrada entre los estudios revisados fue la duración de los tratamientos (5).

Tras periodos de suplementación más largos con una dosis de 800 mg/día (obtención de resultados muy similares con la administración de la mitad de la dosis como cantidad basal al haberse alcanzado el umbral máximo dosis-respuesta) los parámetros afectados dada la composición del espermatozoide fueron: el porcentaje de espermatozoides con morfología normal y el aumento de la vitalidad espermática, así como la concentración (26).

El DHA tiene una relación con la morfología y ésta a su vez se relaciona con el proceso de maduración. Es interesante la relación que ofrece la suplementación en aquellos pacientes infértiles con oligoastenozoospermia entre los que se establece una relación inversa entre el porcentaje de anomalías espermáticas y el porcentaje de DHA. Dado que el DHA es el AGPI que se encuentra en mayor proporción en las células espermáticas maduras, se puede concluir que durante la espermatogénesis y el proceso de maduración espermática se produce una elongación y una desaturación de los AG sugiriendo que el porcentaje de insaturación se encuentra directamente relacionado con una estructura y función espermática normales (27).

El DHA afecta a la vitalidad espermática dada su contribución a los procesos antioxidantes (28). Este parámetro está relacionado con los daños que se producen a la membrana espermática como consecuencia de la producción de radicales libres a cargo principalmente de espermatozoides inmaduros y/o procesos antiinflamatorios. Como los

resultados obtenidos tras suplementación fueron favorables, se demuestra la capacidad de contribución antioxidante del DHA. Aparte de la morfología y vitalidad espermática, no se ha encontrado ningún otro parámetro de calidad seminal que haya sufrido modificación alguna estadísticamente demostrable (5 y 24).

CONCLUSIONES

Tras revisar gran cantidad de artículos y posterior metaanálisis de los mismos, se puede concluir que existe elevada evidencia de la reducción del número de espermatozoides y de la calidad de los mismos en los hombres de países con hábitos dietéticos occidentales. Esto se relaciona con distintos ámbitos del estilo de vida entre los que destaca la dieta, el sedentarismo y el consumo de sustancias nocivas (tabaco, ingesta excesiva de alcohol y/o drogas). Respecto a la dieta señalar que hemos encontrado un número relativamente elevado de artículos donde se define el efecto positivo que ejercen los AGPI omega-3 sobre los distintos parámetros determinantes de calidad seminal. La mayoría destaca la movilidad y morfología como los más afectados dada la proporción de DHA presente en la estructura de los espermatozoides. No es un AG esencial en sí mismo pero sí es el producto de AGs que lo son aunque en ciertas ocasiones se comporte como semiesencial (en pacientes diabéticos, ancianos etc) de ahí que una suplementación a base de este AG haya verificado los efectos favorables referidos con anterioridad. Sin embargo, hacen falta un mayor número de estudios para conocer los niveles de ingesta y biodisponibilidad tanto de él como de sus precursores que aseguren de este modo, unas características favorables de las gónadas y por tanto del número, motilidad y estructura de los espermatozoides.

ANEXO: ESTUDIOS RELACIONADOS CON ÁCIDOS GRASOS.

AUTORES	CARACTERÍSTICAS POBLACIÓN DE ESTUDIO	RESULTADOS
Martínez Soto JC, et al.	57 Hombres mayores de 18 años	↑ácidos grasos DHA y Omega-3 en plasma seminal, ↑estado antioxidante y ↓% de espermatozoides dañados en el grupo DHA después de 10 semanas de tratamiento.
Gaskins AJ, et al.	188 hombres, edad: 18-22 años	Dieta prudente: ↑AGPI omega-3 ↑motilidad de los espermatozoides (no se obtuvo relación con otros parámetros)
Afeiche MC, et al.	155 de 18 a 55 años sin antecedentes de vasectomía	-↑ingesta de carne procesada ↓formas normales; ↑ingesta de pescado obtuvieron ↓concentración de espermatozoides y ↑formas normales
Jensen TK, et al.	701 jóvenes daneses sin azoospermia mayores de 18 años, un IMC 22,5 kg/m ²	-↑% de energía a partir de la ingesta de AGS ↓concentración de espermatozoides; ↑% de AGM ↓% de formas normales; ↑ingesta de AG omega-3 ↑volumen de semen.
Safarinejad MR, et al.	Casos/hombres infértiles: 82 con oligoastenoteratozoospermia idiopática Controles/fértiles: 78	-hombres fértiles: niveles ↑ de AG omega-3 y un cociente omega-6/omega-3 (> concentración de espermatozoides, morfología y movilidad). Destaca la ↑ cantidad de DHA
Yan L, et al.	80 ratas machos Sprague Dawley.	Las ratas que consumieron la dieta con la relación media de AGPI omega-3/omega-6 presentaron ↑ densidad y movilidad espermática.
Arab A, et al.	6 estudios (dieta-calidad semen) con 8207 participantes	↓Adherencia a patrones dietéticos saludables ↑ concentración de espermatozoides
Mendiola J, et al.	-Casos: 30 con severa o moderada oligozoospermia y severa teratozoospermia -Control: 31 normospermicos	Los casos: ↓parámetros seminales, ↓consumo de productos lácteos, carne y patatas junto con ↓toma de tomate, lechuga y fruta. El grupo control demostró lo contrario.

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Safarinejad MR, Hosseini SY, Dadkhah F, Asgari MA (2010). 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*, 29: 100-105.
- 2 Matorras Weinig R, Crisol L. Libro Blanco Sociosanitario. Matorras, R (ed.); Coroleu Lletget B, Romeu Sarrió A, Pérez Milán F (coed.) Madrid: Imago Concenpt & Image Development, S.L, 2011.
- 3 Attaman JA, Toth TL, Furtado J, Campos H, Hauser R, Chavarro JE (2012). Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic. *Hum Reprod*, 27: 1466-1474.
- 4 Arab A, Rafie N, Mansourian M, Miraghajani M, Hajianfar H (2018). Dietary patterns and semen quality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Andrology*, 6: 20-28.
- 5 Martínez Soto JC, Domingo JC, Cordobilla B, Nicolás M, Fernández L, Albero P, Gadea J, Landeras J (2016). Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Syst Biol Reprod Med*, 62: 387-395.
- 6 http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf
World Health Organization. "WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen" Cambridge: Cambridge University. 5th Edition (2010).
- 7 <https://www.spermbankcalifornia.com/analisis-seminal.html> Morfología estricta del esperma de Kruger. Sperm Bank, Inc. California (1980).
- 8 Afeiche MJ, Gaskins AJ, Williams PL, Toth TL, Wright DL, Tanrikut C, Hauser R, Chavarro JE (2014). Processed meat intake is unfavorably and fish intake favorably associated with semen quality indicators among men attending a fertility clinic. *J Nutr*, 144: 1091-1098.
- 9 Arenas Ríos E, Cambrón Ruiz A, Ambríz García D, Zúñiga Rubio PJP, Rodríguez Tobón A, Rosado García A (2010). Bases fisiológicas de la capacitación y de la reacción acrosomal del espermatozoide. *ContactoS*, 78: 5-11.
- 10 Das N (2006). Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J*, 1: 420-439.
- 11 Keel BA (2006). Within- and between-subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors. *Fertil Steril*, 85: 128-34.
- 12 Yan L, Bai XL, Fang ZF, Che LQ, Xu SY, Wu D (2013). Effect of different dietary omega-3/omega-6 fatty acid ratios on reproduction in male rats. *Lipids Health Dis*, 13: 12-33.
- 13 Bechara-Dikdan Z, Bustillo-García L (2014). Potencialidades para el desarrollo del agroecosistema bufalino sustentable. *Logros y Desafíos de la Ganadería Doble Propósito*, 74: 703-710.
- 14 Pérez-Rodrigo C, Gil Á, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, Et al. (2015). Métodos de frecuencia de consumo alimentario. *Revista Española de Nutrición Comunitaria*, 21: 45-52.
- 15 Jensen TK, Heitmann BL, Blomberg Jensen M, Halldorsson TI, Andersson AM, Skakkebaek NE, Et al. (2013). High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population. *Am J Clin Nutr*, 97: 411-418.
- 16 Concannon P, Roberts P, Ball B, Schlafer D, Yang X, Baldwin B, Tennant B (1997). Estrus, fertility, early embryo development, and autologous embryo transfer in laboratory woodchucks (*Marmota monax*). *Lab Anim Sci*, 47: 63-74.

- 17 Gaskins AJ, Colaci DS, Mendiola J, Swan SH, Chavarro JE (2012). Dietary patterns and semen quality in young men. *Hum Reprod*, 27: 2899-2907.
- 18 Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, Moreno-Grau S, Bernabeu R (2009). Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. *Fertil Steril*, 9: 812-818.
- 19 Zalata AA, Christophe AB, Depuydt CE, Schoonjans F, Comhaire FH (1998). The fatty acid composition of phospholipids of spermatozoa from infertile patients. *Mol Hum Reprod*, 4: 111-118.
- 20 Lin DS, Neuringer M, Connor WE (2004). Selective changes of docosahexaenoic acid-containing phospholipid molecular species in monkey testis during puberty. *J Lipid Res*, 45: 529-535.
- 21 Castellini C (2008). Semen production and management of rabbit bucks. 9th World Rabbit Congress. Dept. Applied Biology, Perugia, Italy.
- 22 s.scribd.com/doc/169452000/Tabla-de-Nutrientes Azcona Carbajal A. Manual de Nutrición y Dietética. Dpt. De Nutrición Facultad de Farmacia Madrid, 2013.
- 23 Gholami H, Chamani M, Towhidi A, Fazeli MH (2010). Effect of feeding a docosahexaenoic acid-enriched nutraceutical on the quality of fresh and frozen-thawed semen in Holstein bulls. *Theriogenology*, 74: 1548-1558.
- 24 Conquer JA, Martin JB, Tummon I, Watson L, Tekpetey F (2000). Effect of DHA supplementation on DHA status and sperm motility in asthenozoospermic males. *Lipids*, 35:149-154.
- 25 Comhaire FH, Christophe AB, Zalata AA, Dhooge WS, Mahmoud AM, Depuydt CE (2000). The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 63:159-165.
- 26 Anarte Jimeno C. Tesis Doctoral: efecto de la suplementación dietética con DHA sobre la composición en AG del esperma y su relación con la calidad seminal. Madrid, 2013.
- 27 Lenzi A, Sgro P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, Santulli M, Agarwal A, Gandini L (2004). A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined l-carnitine and l-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril*, 8: 1578-1584.
- 28 Álvarez JC (2011). Utilidad del ácido docosahexaenoico en el tratamiento de la infertilidad masculina. *Revista Internacional de Andrología*, 9: 138-144.