

Associação entre marcadores de fertilidade masculina, níveis de zinco sérico e excesso de peso: uma série de casos

Association between markers of male fertility, serum zinc levels, and overweight: a series of cases

Bruna Luíza Becker¹, Walter Augusto Molz², Paulo Roberto Laste³,
Camila Schreiner Pereira⁴, Patrícia Molz⁵

RESUMO

Introdução: Diversos fatores podem interferir na infertilidade masculina, tais como o conteúdo de zinco disponível e o excesso de peso. Desta forma, o objetivo deste estudo é investigar a associação entre a fertilidade de espermatozoides, os níveis séricos de zinco e o excesso de peso em homens frequentadores de uma clínica de Urologia de Santa Cruz do Sul/RS. **Métodos:** Estudo transversal, de caráter exploratório, quantitativo e descritivo, realizado com homens que consultaram em uma clínica de Urologia localizada no município de Santa Cruz do Sul/RS. Foram realizados exames de espermograma, zinco sérico, bem como de avaliação antropométrica para verificar o estado nutricional. A associação entre as variáveis foi testada utilizando a análise de correlação (Pearson ou Spearman), com nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** Do total de pacientes avaliados ($n=8$, idade média de $35,13 \pm 8,15$ anos), apenas dois indivíduos (25%) apresentaram concentração de espermatozoides menor que a esperada, e nenhum deles apresentou morfologia anormal. Em relação à determinação de zinco sérico, verificou-se associação significativa entre os níveis de zinco e a motilidade progressiva dos espermatozoides ($r=0,825$; $p=0,012$), bem como com a motilidade progressiva + não progressiva dos espermatozoides ($r=0,730$; $p=0,040$), mas não com os outros marcadores de fertilidade ($p > 0,05$). Dos pacientes avaliados, seis (75%) apresentaram excesso de peso, e o estado nutricional não se associou com os marcadores de fertilidade masculina ($p > 0,05$). **Conclusão:** Este estudo mostrou uma associação entre a motilidade dos espermatozoides e os níveis séricos de zinco, mas não com o estado nutricional.

UNITERMOS: Infertilidade Masculina, Zinco, Excesso de peso.

ABSTRACT

Introduction: Many factors can interfere with male fertility, such as available zinc levels and overweight. The aim of this study is thus to investigate the association between sperm fertility, serum zinc levels, and overweight in men who visited a urology clinic in Santa Cruz do Sul, RS. **Methods:** This is a cross-sectional study with an exploratory, quantitative, and descriptive approach, performed with men seen at a urology clinic in the municipality of Santa Cruz do Sul, RS. We performed sperm count and serum zinc tests, as well as an anthropometric assessment to verify the patients' nutritional status. The association between variables was tested using a correlation analysis (Pearson or Spearman's) with a significance level of $p < 0.05$. **Results:** Out of all patients evaluated in this study ($n=8$, mean age of 35.13 ± 8.15 years), only two individuals (25%) presented sperm counts below the expected threshold and none of them presented abnormal sperm morphology. Regarding serum zinc measurements, a significant association was seen between zinc levels and progressive sperm motility ($r=0.825$; $p=0.012$), as well as progressive + non-progressive sperm motility ($r=0.730$; $p=0.040$), but no association was seen with other markers of fertility ($p > 0.05$). Among the assessed patients, six (75%) were overweight and their nutritional status was not associated with markers of male fertility ($p > 0.05$). **Conclusion:** This study showed an association of sperm motility with serum zinc levels, but not with the patients' nutritional status..

KEYWORDS: Male Infertility, Zinc, Overweight.

¹ Bacharel em Nutrição (Universidade de Santa Cruz do Sul)

² Acadêmico (Curso de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul)

³ Mestre em Patologia Geral e Experimental e Professor (Curso de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul)

⁴ Mestre em Promoção da Saúde e Professora (Curso de Nutrição da Universidade de Santa Cruz do Sul)

⁵ Doutora em Ciências da Saúde (Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre)

INTRODUÇÃO

A infertilidade é definida pela Organização Mundial da Saúde como a incapacidade de um casal sexualmente ativo de engravidar no período de um ano, caracterizada como uma deficiência funcional reprodutiva (1). Sua identificação apresenta-se como uma condição limitante no planejamento familiar que pode gerar necessidade de consultas, atingindo uma prevalência de 12% dos homens em idade reprodutiva. Ademais, destes homens em idade fértil, cerca de 8% procuram clínicas especializadas em reprodução, com queixas em relação à infertilidade (2).

Nesse contexto, diversos fatores podem provocar a infertilidade masculina, tais como epigenéticos, hormonais e demais etiologias (3,4). Além desses fatores, tem sido demonstrado que o conteúdo de zinco disponível também pode estar envolvido na infertilidade masculina (5), no qual têm sido verificado menores níveis de zinco no plasma seminal entre homens inférteis (6), bem como a que a fisiologia dos espermatozoides também pode ser afetada (7). Com isso, tem-se sugerido que a suplementação com zinco pode aumentar significativamente a qualidade espermática dos homens inférteis (6).

Outro fator de risco que pode influenciar diretamente na infertilidade masculina é o excesso de peso (4). Evidências sugerem que a obesidade diminui a qualidade espermática, prejudicando a fertilidade (8,9). Ademais, o conhecimento do estado pró-inflamatório sistêmico decorrente da obesidade, promovendo alterações hormonais, tem sido avaliado como fator de redução dos níveis de testosterona, comprometendo a síntese espermática, impactando negativamente na fertilidade masculina (10,11).

Dessa forma, este estudo teve como objetivo investigar a associação entre a fertilidade de espermatozoides, os níveis séricos de zinco e o excesso de peso em homens frequentadores de uma clínica de Urologia de Santa Cruz do Sul/RS.

MÉTODOS

A pesquisa trata-se de um estudo quantitativo, descritivo e transversal, realizado com homens com faixa etária entre 20 e 60 anos, que consultaram em uma clínica de Urologia localizada no município de Santa Cruz do Sul/RS. A coleta de dados ocorreu no período de março até maio de 2017, em que foram solicitados exames (espermograma e zinco sérico), bem como foi realizada avaliação antropométrica para a avaliação do estado nutricional. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul (CEP/Unisc), sob o parecer de nº 1.989.895/2017.

Marcadores de fertilidade

Para verificar a fertilidade de espermatozoides nos indivíduos, foi realizado o espermograma, o qual analisa os seguintes marcadores: concentração, morfologia e motilidade dos espermatozoides. A concentração é a quantidade total de esper-

matozoides por mililitro; a motilidade verifica o tipo de movimentos dos espermatozoides, dividindo-os em quatro grupos: A) progressão linear rápida, considerado o melhor por ter a maior chance de fertilizar o óvulo; B) progressão linear lenta, considerado bom e deve estar em uma proporção que, somado ao tipo A, totalize 32%, segundo parâmetros atuais; C) motilidade não progressiva, que tem menor chance de fertilização, são considerados espermatozoides móveis o somatório dos grupos A, B e C, que devem totalizar 40%; e D) imóveis, espermatozoides totalmente imóveis e incapazes de fertilizar o óvulo. Por último, o espermograma analisa a morfologia, na qual os espermatozoides com a cabeça de formato oval, com parte intermediária e caudas perfeitas, têm maiores chances de fertilização (12).

Para o exame de espermograma, foram considerados os seguintes valores de referência: motilidade progressiva dos espermatozoides (MP) $\geq 32\%$; motilidade progressiva (MP) + não progressiva (NP) $\geq 40\%$; concentração ≥ 15.000 milhões/mL; e morfologia $\geq 4\%$ (12). Para a realização do espermograma, os pacientes submeteram-se a uma abstinência ejaculatória de 2 a 7 dias.

Quantificação de zinco sérico

Os pacientes também foram encaminhados para realização de um exame sanguíneo, em laboratório de análises clínicas, e verificaram as dosagens de zinco sérico (mg/dL), cujo valor de referência utilizado foi entre 70,0 e 120,0 mg/dL.

Avaliação do estado nutricional

Dados registrados de peso (Kg) e altura (cm), aferidos por meio de balança antropométrica, foram coletados para determinar o estado nutricional, avaliado pelo índice de massa corporal (IMC), conforme preconizado pela Organização Mundial da Saúde (13).

Análise estatística

Os dados obtidos foram tabulados no programa Excel e avaliados no *Statistical Package for Social Science* (SPSS) v. 20.0. A análise de correlação (Pearson ou Spearman) foi utilizada para buscar associação entre as variáveis. O nível de significância foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A amostra total do estudo foi composta por oito pacientes, com idade média de $35,13 \pm 8,15$ anos [variação entre 23 e 46 anos]. Resultados do exame de espermograma (Tabela 1) mostraram que quatro indivíduos (50,0%) apresentaram resultados de MP abaixo do estabelecido, dois (25,0%) com exames de NP e MP+NP, abaixo da normalidade, e dois (25,0%) com concentração de espermatozoides menor que a esperada, ou seja, demonstrando maior dificuldade de

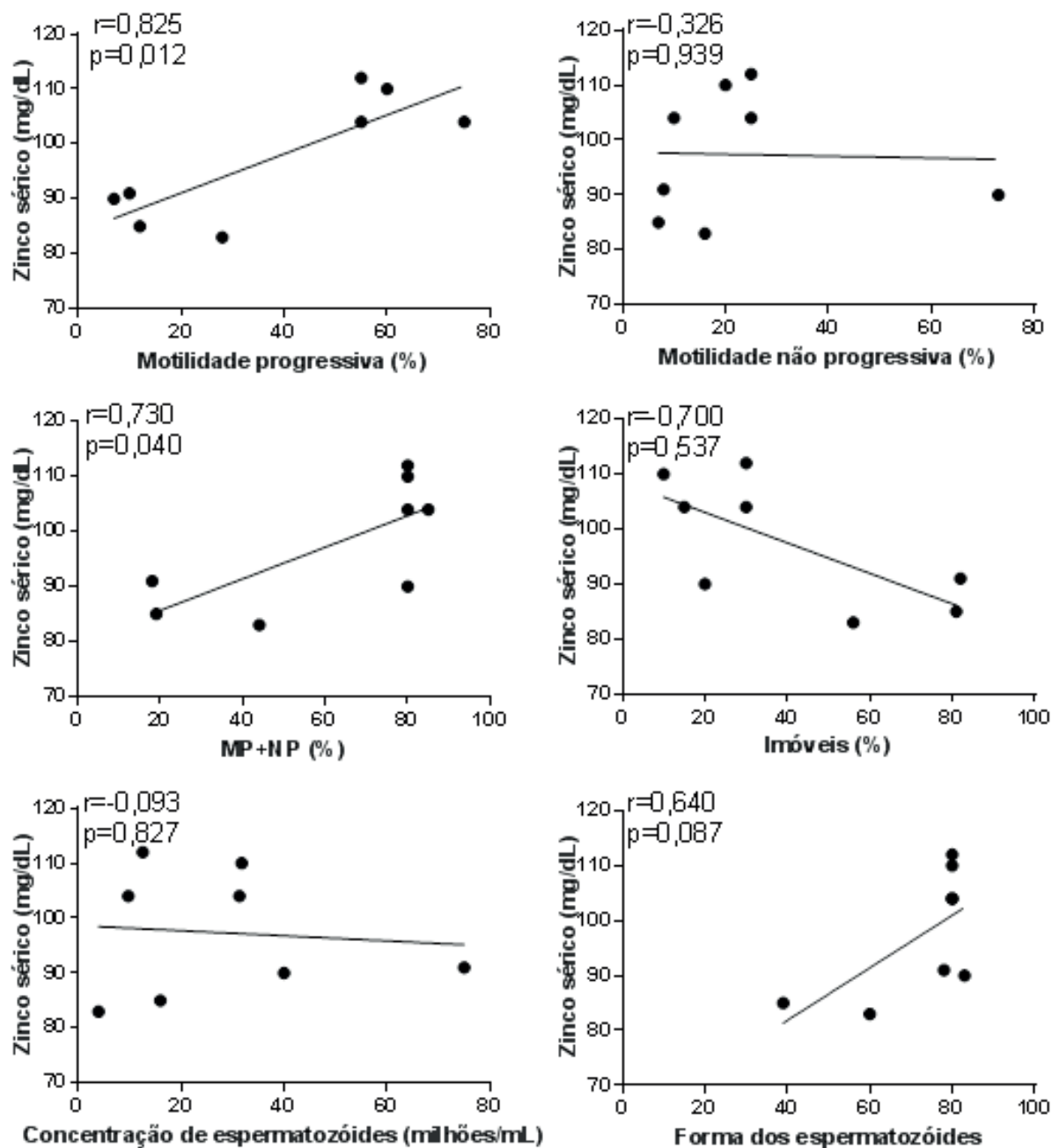


Figura 1. Associação entre o zinco sérico (mg/dL) e motilidade progressiva (%), motilidade não progressiva (%), MP+NP (%), imóveis (%), concentração de espermatozoides (milhões/mL) e forma dos espermatozoides. *r* e *p*: coeficiente de correlação e nível de significância, respectivamente, de acordo com o teste de correlação de Pearson.

fecundação. Quanto à morfologia dos espermias, nenhum dos resultados apresentou formas anormais (<4%).

A concentração média de zinco sérico foi de $100 \pm 12,55$ mg/dL, e todos os indivíduos apresentaram concentração sérica dentro dos valores de referência. Quando associado com as variáveis obtidas pelo espermograma (Figura 1), o zinco sérico apresentou associação significativa com a MP ($r=0,825$; $p=0,012$) e com

MP+NP ($r=0,730$; $p=0,040$), mas não com a morfologia ($r=0,640$; $p=0,087$), nem com a quantidade de espermatozoides imóveis ($r=0,700$; $p=0,537$). O zinco sérico também não se associou à motilidade não progressiva ($r=-0,326$; $p=0,939$) e à concentração de espermatozoides ($r=-0,093$; $p=0,827$).

Em relação ao estado nutricional, seis indivíduos (75,0%) apresentaram excesso de peso, dois apresentaram

Tabela 1. Análise dos exames de espermograma. (n=8). Santa Cruz do Sul/RS, 2017.

Variáveis	Frequência
Motilidade progressiva (%)	
MP= 32%	4 (50,0%)
MP< 32%	4 (50,0%)
MP++NP++ (%)	
MP+NP=40%	6 (75,0%)
MP+NP<40%	2 (25,0%)
Concentração de espermatozoides (milhões/mL)	
≥15.000	6 (75,0%)
<15.000	2 (25,0%)
Morfologia dos espermatozoides (norma 1%)	
≥4%	8 (100%)
<4%	0 (0,0%)

*MP: mobilidade progressiva; **NP: não progressiva.

estado eutrófico (25,0%), e nenhum dos pacientes apresentou baixo peso. O IMC não se associou com os marcadores de fertilidade ($p>0,05$), nem com a concentração de zinco sérico ($r=0,512$; $p=0,378$, Figura 2).

DISCUSSÃO

A infertilidade masculina pode ser relacionada com um ou mais fatores que podem levar a uma redução da capacidade reprodutiva (2,3,5). Evidências demonstram que a dieta pode estar diretamente relacionada ao potencial reprodutivo do homem, interferindo na produção de sêmen, bem como na qualidade, quantidade e motilidade desse sêmen (6,9).

A deficiência de zinco é um problema encontrado em todo mundo e, segundo dados da população da América Latina e do Brasil, o risco de deficiência do nutriente é em torno de 1 a 30% e de 3 a 10%, respectivamente (14). Embora a avaliação sérica de zinco no presente estudo tenha constatado valores dentro da normalidade em todos os indivíduos, houve uma forte associação entre o zinco sérico e a motilidade dos espermatozoides, demonstrando que quanto maior o zinco sérico, maior a facilidade para fecundação. Além disso, houve uma relativa melhora da morfologia e na diminuição da quantidade de espermatozoides imóveis, conforme o aumento de zinco sérico. Diferentemente do presente estudo, Irani *et al.* (15) mostraram um efeito positivo em relação à suplementação de zinco, acrescida de folato no que concerne à concentração espermática, bem como na sua morfologia, reforçando a importância de os níveis séricos de zinco estarem adequados. Acredita-se que a motilidade espermática é o parâmetro seminal primário para a infertilidade masculina (16), mesmo que ainda não tenha se encontrado parâmetros totalmente seguros dentro do espermograma para prever a infertilidade masculina (17).

Por outro lado, tem sido verificado, também, que, em indivíduos do sexo masculino com menor probabilidade de fertilidade, há uma diminuição dos níveis totais de testosterona e um aumento do estradiol (18). Em homens saudáveis, apenas uma pequena quantidade de testosterona é transformada em estradiol; contudo, entre os indivíduos com excesso de peso, essa quantidade é maior, fazendo com que o estradiol iniba a ação do testículo, reduzindo a produção de testosterona e, consequentemente, a produção de espermatozoides (9,10).

Deste modo, o excesso de peso pode causar problemas reprodutivos, como a dificuldade na reprodução natural e infertilidade masculina (4,19). A obesidade pode alterar o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal central e periféricamente, resultando em hipogonadismo hipogonadotrófico e hiperestrogênico. Fatores derivados do tecido adiposo, como leptina e adipocinas, regulam a produção de testosterona e a inflamação, respectivamente. O aumento da inflamação sistêmica resulta em aumento de espécies reativas de oxigênio e fragmentação do DNA do espermatozoide. O grau em que a obesidade afeta os níveis hormonais, parâmetros do sêmen, integridade do DNA espermático e taxas de prenhez é variável, o que pode ser o resultado de outras condições comórbidas (9). Embora 75% dos indivíduos da presente pesquisa tenham apresentado excesso de peso, não foram observadas associações significativas entre o IMC e os marcadores de fertilidade. Corroborando com a presente pesquisa, o IMC elevado de homens atendidos em uma clínica de infertilidade da Nigéria também não influenciou significativamente a qualidade do sêmen (20). Diferentemente, Bieniek *et al.* (17), avaliando homens americanos, verificaram correlações negativas, mas fracas entre o IMC e o volume de ejaculação, concentração espermática, motilidade e morfologia.

CONCLUSÃO

No presente estudo, houve uma forte correlação positiva entre o zinco sérico e a motilidade, além da possível melhora da morfologia e diminuição da quantidade de espermatozoides imóveis. O excesso de peso, altamente prevalente entre a população estudada, provavelmente influenciou na concentração dos espermatozoides. Esses achados demonstram que medidas envolvendo os fatores ambientais modificáveis, nas quais um simples tratamento relacionado à adequação do peso e melhora nos níveis de zinco, poderiam auxiliar na melhora da fertilidade.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Geneva: WHO; 1999.
2. Lotti F, Maggi M. Sexual dysfunction and male infertility. *Nat Rev Urol* 2018; 15:287-307. Doi: 10.1038/nrurol.2018.20.
3. Miyamoto T, Minase G, Okabe K, Ueda H, Sengoku K. Male infertility and its genetic causes. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:1501-5. Doi: 10.1111/jog.12765.

4. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril* 2017;107:848-59. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.115.
5. Kumar N, Singh AK. Role of Zinc in Male Infertility: Review of Literature. *IJOGR* 2016;3:167-71. Doi : 10.5958/2394-2754.2016.00028.X.
6. Zhao J, Dong X, Hu X, Long Z, Wang L, Liu Q, et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:22386. Doi: 10.1038/srep22386.
7. 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 J Reprod Infertil* 2018;19(2):69-81.
8. Mir J, Franken D, Andrabi SW, Ashraf M, Rao K. Impact of weight loss on sperm DNA integrity in obese men. *Andrologia* 2018;50:e12957. Doi: 10.1111/and.12957.
9. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Cent European J Urol* 2015;68:79-85. Doi: 10.5173/ceju.2015.01.435.
10. Kahn BE, Brannigan RE. Obesity and male infertility. *Curr Opin Urol* 2017;27:441-445. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000417.
11. Amjad S, Baig M, Zahid N, Tariq S, Rehman R. Association between leptin, obesity, hormonal interplay and male infertility. *Andrologia* 2019;51:e13147. Doi: 10.1111/and.13147.
12. Santos TRM, Santos DN, Barreto CS, Santos BPP, Placido NOS. Considerações sobre infertilidade. *Cadernos Graduação - Ciên Biol Saúde* 2013;1:21-26.
13. National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Anthropometry procedures manual. 2013.
14. Kumssa DB, Joy EJ, Ander EL, Watts MJ, Young SD, Walker S, et al. Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep* 2015;5:10974. Doi: 10.1038/srep10974.
15. 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 29;14:4069-78.
16. Khosronezhad N, Hosseinzadeh Colagar A, Mortazavi SM. The Nsun7 (A11337)-deletion mutation, causes reduction of its protein rate and associated with sperm motility defect in infertile men. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:807-15. Doi: 10.1007/s10815-015-0443-0.
17. Bieniek JM, Drabovich AP, Lo KC. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian J Androl* 2016;18:426-33. Doi: 10.4103/1008-682X.175781.
18. Schulster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl* 2016;18:435-40. Doi: 10.4103/1008-682X.173932.
19. Bellastella G, Menafrà D, Puliani G, Colao A, Savastano S. How much does obesity affect the male reproductive function?. *Int J Obes Suppl* 2019;1. Doi: /10.1038/s41367-019-0008-2.
20. Rufus O, James O, Michael A. Male obesity and semen quality: Any association?. *Int J Reprod Biomed* 2018;16(4):285-290.

✉ Endereço para correspondência

Patrícia Molz

Av. Ipiranga, 6690

90.610-000 – Porto Alegre/RS – Brasil

☎ (51) 3320-3015

✉ patricia.molz@gmail.com

Recebido: 19/11/2019 – Aprovado: 16/12/2019