



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Aspectos nutricionales y medioambientales relacionados
con parámetros reproductivos en varones jóvenes

D. Jonathan Kiwitt Cárdenas

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Aspectos nutricionales y medioambientales relacionados
con parámetros reproductivos en varones jóvenes

D. Jonathan Kiwitt Cárdenas

Directores

Dra. Evdochia Adoamnei Adoamnei

Dr. Julián Jesús Areñe Gonzalo

Dr. Jaime Mendiola Olivares



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Jonathan Kiwitt Cárdenas

doctorando del Programa de Doctorado en

Biología y Tecnología de la Salud Reproductiva

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Aspectos nutricionales y medioambientales relacionados con parámetros reproductivos en varones jóvenes

y dirigida por,

D./Dña. Evdochia Adoamne Adoamnei

D./Dña. Julián Jesús Arense Gonzalo

D./Dña. Jaime Mendiola Olivares

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones o, tal y como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 29 de mayo de 2024

Fdo.: Jonathan Kiwitt Cárdenas

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

“Dentro de veinte años estarás más decepcionado por las cosas que no hiciste que por las que hiciste. Así que suelta las amarras. Atrapa los vientos alisios en tus velas. Explora. Sueña.”

Mark Twain

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que han contribuido de manera significativa a la realización de esta tesis doctoral, un viaje intelectual que ha sido tanto desafiante como gratificante.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, Jaime, Julián y Dana por su guía experta, apoyo constante y dedicación incansable. Su sabiduría académica y su compromiso con mi crecimiento académico han sido fundamentales en cada etapa de este proceso. No solo me han transmitido conocimientos valiosos, sino que también han cultivado en mí el amor por la investigación y el rigor científico.

Mi más sincero agradecimiento también va dirigido a mi tutor de tesis, tutor de residente y, sobre todo, referente al que admiro, Alberto, cuyo asesoramiento y orientación fueron esenciales para dar forma a mis ideas y enfoques. Su paciencia y experiencia fueron una fuente constante de inspiración, y estoy agradecido por la confianza que depositó en mí desde el principio.

A mis padres y hermano, quienes no solo me dieron la vida, sino que también han sido los arquitectos de mi personalidad. Su amor incondicional, valores sólidos y sabios consejos han sido los cimientos sobre los cuales he construido mi carácter. Cada lección aprendida de ustedes ha sido una guía invaluable en mi camino hacia la realización personal y profesional.

A mi querida pareja y madre de mi hijo, Nabila, quiero expresar mi gratitud por ser mi mayor apoyo durante este viaje académico. Tu paciencia, comprensión y aliento constante han sido el pilar sobre el cual construí mi perseverancia. Sin tu amor y apoyo incondicional, este logro no hubiera sido posible.

Y finalmente, quiero dedicar este logro a Khai. Tu llegada ha iluminado mi vida de maneras indescriptibles, y este logro ahora lleva la marca de un nuevo capítulo en nuestra historia familiar. Agradezco tu presencia, que ha sido mi motivación más grande para alcanzar esta meta.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento. Este logro no solo es mío, sino también de aquellos que han creído en mí y han estado a mi lado a lo largo de esta travesía.

Los trabajos y estudios conducentes a esta tesis doctoral han sido financiados por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III [Acción Estratégica en Salud (AES)] [PI10/00985, PI13/01237] y la Fundación Séneca, Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia [08808/PI/08, 19443/PI/14].

27/05/2024



ÍNDICE

DOCUMENTOS DE TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES	9
RESUMEN/ABSTRACT	12
INFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS	17
ARTÍCULO 1	18
ARTÍCULO 2	19
ARTÍCULO 3	20
INTRODUCCIÓN	22
PARÁMETROS ESPERMÁTICOS	23
Espermatogénesis	23
Análisis cuantitativo de la calidad espermática	24
ANÁLISIS DEL ADN ESPERMÁTICO	26
HORMONAS REPRODUCTIVAS MASCULINAS	28
Mecanismos de regulación hormonal	28
Hormonas gonadotropinas: FSH y LH	29
Hormonas esteroideas: Estradiol y Testosterona	29
Inhibina B	30
PATRONES NUTRICIONALES	31
EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS (DE)	36
Bisfenol A	37
Parabenos	38
Benzofenonas	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
JUSTIFICACIÓN	58

OBJETIVOS	61
OBJETIVO GENERAL	61
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	61
CONCLUSIONES FINALES	62
RESUMEN DE LOS TRABAJOS	64
ANEXOS	71

**DOCUMENTOS DE TESIS POR
COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

D. JONATHAN KIWITT CÁRDENAS

Vista la solicitud presentada el día 19 de enero de 2024, por **D. JONATHAN KIWITT CÁRDENAS**, con DNI 54134022A sobre autorización para presentación de tesis doctoral como compendio de publicaciones con carácter previo a la tramitación de la misma en la Universidad de Murcia, le comunico que la Comisión de General de Doctorado, vistos:

- el informe previo de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Biología y Tecnología de la Salud Reproductiva.
- el visto bueno de la Escuela Internacional de Doctorado.

resolvió, en su sesión de 21 de febrero de 2024, **ACCEDER** a lo solicitado por el interesado pudiendo, por tanto, presentar su tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones con los siguientes artículos:

1. "Sugar-sweetened beverage intake in relation to reproductive parameters in young men"
2. "Associations between urinary concentrations of bisphenol A and sperm DNA fragmentation in young men"
3. "Urinary concentrations of bisphenol A, parabens and benzophenone-type ultra violet light filters in relation to sperm DNA fragmentation in young men: A chemical mixtures approach"

La presente resolución no pone fin a la vía administrativa. Frente a ella, de conformidad con lo previsto en el capítulo II del título V de la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de

Sección de Postgrado
Edificio Rector Soler, 3ª planta
Campus de Espinardo
30100 Espinardo – Murcia
ESPAÑA

3rciclo@um.es
Tlf.: 868 88 67/4294 um.es



REGISTRO ELECTRÓNICO - SALIDA; Asiento: REGAGE24s00014552260; Fecha-hora: 26/02/2024 09:17:33	Código seguro de verificación: RUXFMrzX-bjEhpMON-ZKfA5Ess-u+BGYrop	COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 2
---	---	-----------------------------------

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

las Administraciones Públicas y en el artículo 21 de los Estatutos de la Universidad de Murcia, aprobados por Decreto 85/2004, de 27 de agosto, los interesados pueden interponer recurso de alzada ante el Rector de la Universidad de Murcia, en el plazo de un mes, contado desde el día siguiente al de la notificación o publicación, sin perjuicio de que puedan intentar cualquier otro recurso que a su derecho convenga.

Lo que en cumplimiento del artículo 40.1 de la vigente Ley 39/2015, de 1 de octubre del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas, se notifica a **D. JONATHAN KIWITT CÁRDENAS**.

La Vicerrectora de Estudios, y
Presidenta de la Comisión General de Doctorado
Sonia Madrid Cánovas

Documento firmado electrónicamente

Firmante: SONIA MADRID CANOVAS Fecha-hora: 23/02/2024 21:40:39 Emisor del certificado: CN=AAC RMT Usuario,OU=Crece,OU=FNMT,OU=ES

Sección de Postgrado
Edificio Rector Soler, 3ª planta
Campus de Espinardo
30100 Espinardo – Murcia
ESPAÑA

3rciclo@um.es
Tlf.: 868 88 67/4294 um.es



REGISTRO ELECTRÓNICO - SALIDA; Asiento: REGAGE24s00014552260; Fecha-hora: 26/02/2024 09:17:33

Código seguro de verificación:
RUxFMrzX-bjEhpM0N-ZKfA5Ess-u+BGyRop

COPIA ELECTRÓNICA - Página 2 de 2

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 1 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>

RESUMEN/ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, numerosos estudios apuntan a una disminución de la concentración espermática en humanos. Los factores asociados a la misma son multifactoriales, pero destacarían los cambios en el estilo de vida, tales como la transición de un patrón alimentario mediterráneo o prudente a uno más occidental, o la exposición a determinados Compuestos Disruptores Endocrinos (DE). El patrón de alimentación occidental se caracteriza por un aumento de consumo en alimentos ultraprocesados, entre ellos las bebidas azucaradas, aportando hasta un total de 400 kcal diarias extras a nuestra dieta habitual. La relación entre las bebidas azucaradas y la función reproductiva masculina apenas se ha descrito en la literatura. Por otro lado, los DE son compuestos químicos ambientales capaces que imitar las hormonas naturales. Se estima que la exposición a estos tóxicos es ubicua e inadvertida. Algunos de estos compuestos pueden tener efectos estrogénicos o anti-androgénicos. Dentro de éstos, cabe mencionar por ejemplo el bisfenol A (BPA), que se encuentra en plásticos policarbonatos y envases de alimentos, los filtros ultravioletas (UV) tipo benzofenonas (BP) ampliamente usados en protectores solares, y los parabenos, conservantes antimicrobianos muy versátiles que se añaden a productos de cuidado personal y alimentos con la finalidad de prolongar su vida útil.

OBJETIVOS

Evaluar las asociaciones entre la ingesta de bebidas azucaradas y las concentraciones urinarias de BPA, parabenos y filtros UV tipo BP y la calidad seminal, niveles de hormonas reproductivas y el Índice de Fragmentación del ADN Espermático en varones jóvenes.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional transversal en varones universitarios (de 18 a 23 años) de la Región de Murcia entre 2010 y 2011. Para estudiar la calidad seminal y hormonas reproductivas, se incluyeron un total de 209 pacientes, mientras que para la fragmentación del ADN espermático se analizaron un total de 158 sujetos del mismo estudio. En el mismo día de la evaluación física, los participantes proporcionaron muestras de orina, semen y sangre, y completaron cuestionarios sobre sus hábitos de vida. Las concentraciones de BPA, filtros UV tipo BP y parabenos se midieron en muestras de orina utilizando técnicas de microextracción dispersiva líquido-líquido y analizadas mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem. La calidad del semen se evaluó mediante los Criterios de la OMS, 2010 e incluyeron los siguientes parámetros: volumen, concentración, recuento total, movilidad y morfología de los espermatozoides. Además, se determinaron los niveles en suero de hormona foliculoestimulante (FSH),

hormona luteinizante (LH), testosterona (T) total y libre, estradiol (E2) e inhibina B. El análisis de la fragmentación del ADN se realizó mediante la prueba de dispersión de la cromatina espermática (DCE). El índice de la Fragmentación Espermática (IFE) se definió como el porcentaje de espermatozoides con ADN fragmentado dividido por el total de espermatozoides analizados. Para evaluar las posibles asociaciones entre la ingesta de bebidas azucaradas, las concentraciones de compuestos químicos ambientales y los parámetros seminales, así como los niveles hormonales y la fragmentación espermática se emplearon análisis de regresión lineal múltiple, crudos y ajustados por covariables importantes. Asimismo, para evaluar el efecto mezcla o cóctel sobre la fragmentación del ADN espermático se emplearon modelos de regresión bayesiana con método Kernel (BKMR).

RESULTADOS

Los varones en el cuartil más alto de ingesta de bebidas azucaradas presentaron un mayor porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales (37,4% [6,1; 68,3]) (p-tendencia = 0,047) y niveles de estradiol más altos (9,5% [3,5; 22,5]) (p-tendencia = 0,047) que los del primer cuartil. Por otro lado, no se mostró ninguna asociación entre las concentraciones urinarias de BPA y el IFE en el grupo global. Sin embargo, en el subgrupo de hombres con el IFE > 30%, se observaron asociaciones positivas significativas a través de cuartiles (p-tendencia=0,02) y con niveles continuos de BPA [β = 0,055; IC95%: (0,002; 0,108)]. Por último, analizando la mezcla de todos los DE, se observó que el aumento de la concentración urinaria de 4-OHBP resultó ser el factor que más contribuía a la asociación negativa entre las concentraciones urinarias de DE y el IFE, siendo de -5,5 % [IC del 95 %: -10,7, -0,3] para aquellos en el percentil 50, y de -5,4 % [IC del 95 %: -10,8, -0,1] para los del percentil 75. No se observaron asociaciones significativas entre otros DE y el IFE.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados indican que la morfología espermática y los niveles de estradiol podrían estar asociados con la ingesta de bebidas azucaradas. Asimismo, nuestros hallazgos apuntan a una relación positiva entre las concentraciones urinarias de BPA y el IFE. Igualmente, los resultados de los análisis de mezclas, mostraron una relación negativa, estadísticamente significativa entre los niveles urinarios de 4-OHBP y el índice IFE. No obstante, es probable que los efectos observados sean pequeños y de significado clínico incierto. Así pues, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados y extraer conclusiones en otras poblaciones masculinas.

INTRODUCTION

In recent decades, numerous studies have indicated a decline in sperm concentration. The factors involved are multifactorial, but the most important are changes in lifestyle, such as the shift from the traditional Mediterranean diet to a more Western diet, or exposure to certain endocrine disruptors (ED). The Western dietary pattern is characterized by an increased consumption of ultra-processed foods, including sugar-sweetened beverages, which add up to 400 kcal per day to our daily diet. The relationship between sugar-sweetened beverages and male reproductive function in humans is poorly described in the literature. On the other hand, EDs are environmental chemicals that can mimic natural hormones. Exposure to these toxicants is thought to be ubiquitous and unintentional. Some of these compounds may have estrogenic or antiandrogenic effects. This group includes bisphenol A (BPA), found in polycarbonate plastics and food packaging; benzophenone (BP), an ultraviolet (UV) filter widely used in sunscreens; and parabens, versatile antimicrobial preservatives added to personal care products and foods to extend their shelf life.

OBJECTIVES

To evaluate the associations between sugar-sweetened beverage consumption and urinary concentrations of BPA, parabens, and BP-type UV filters and semen quality, levels of reproductive hormones, and sperm DNA fragmentation index in healthy young men.

MATERIAL AND METHODS

Observational cross-sectional study in university men (aged 18 to 23 years) from the Region of Murcia between 2010 and 2011. To study seminal quality and reproductive hormones, a total of 209 patients were included, while for sperm DNA defragmentation, a total of 158 patients from the same cohort were analyzed. On the same day as the physical evaluation, participants provided urine, semen and blood samples, and completed questionnaires about their lifestyle habits. BPA, BP-type UV filters and parabens were measured in urine samples using liquid-liquid dispersive microextraction techniques and then analyzed by high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. Semen quality was assessed using the WHO Criteria, 2010 and included the following parameters: sperm volume, concentration, total sperm count, motility and morphology. In addition, serum levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), total and free testosterone (T), estradiol (E2) and inhibin B were determined. DNA fragmentation analysis was performed using the sperm chromatin

dispersion test (SCD). The sperm fragmentation index (SFI) was defined as the percentage of sperm with fragmented DNA divided by the total number of sperm analyzed. Multiple linear regression analyses, crude and adjusted for important covariates, were used to evaluate possible associations between sugar-sweetened beverage intake, different environmental chemical compounds and semen parameters, as well as hormone levels and sperm fragmentation. Bayesian kernel machine regression (BKMR) models were also used to evaluate the mixture effect on sperm DNA fragmentation.

RESULTS

Males in the highest quartile of sugar-sweetened beverage intake had a higher percentage of morphologically normal sperm (37.4% [6.1, 68.3]) (p-trend = 0.047) and higher estradiol levels (9.5% [3.5, 22.5]) (p-trend = 0.047) than those in the first quartile. On the other hand, no association was found between urinary BPA concentrations and SFI in the total group. However, in the subgroup of men with SFI > 30%, significant positive associations were observed across quartiles (p-trend=0.02) and with continuous BPA levels [β = 0.055; 95%CI: (0.002, 0.108)]. Finally, analyzing ED mixtures, it was observed that increased urinary 4-OHBP concentration proved to be the factor contributing most to the negative association between urinary ED concentrations and SFI, being -5.5 % [95 % CI: -10.7, -0.3] for those in the 50th percentile, and -5.4 % [95 % CI: -10.8, -0.1] for those in the 75th percentile. No significant associations were observed between other ED and SFI.

CONCLUSIONS

Our results suggest that sperm morphology and estradiol levels may be associated with sugar-sweetened beverage consumption. Similarly, our results suggest that there is a positive association between urinary BPA concentrations and SFI. Similarly, the results of mixtures analyses showed a statistically significant negative association between urinary 4-OHBP levels and the SFI. However, the observed effects are likely to be small and of uncertain clinical significance. Further studies are needed to confirm these results and to draw conclusions in other male populations.

3

INFORMACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS TRABAJOS

La presente tesis doctoral ha sido elaborada según la modalidad de compendio de publicaciones en revistas de reconocido prestigio, indexadas en bases de datos internacionales. La normativa que avala este tipo de tesis doctoral se especifica en el Artículo 20 del Capítulo II del Reglamento de Doctorado de la Universidad de Murcia.

ARTÍCULO 1

Kiwitt-Cárdenas J, Areense-Gonzalo JJ, Mendiola-Olivares J, Adoamnei E, Torres-Cantero AM. Sugar-sweetened beverage intake in relation to reproductive parameters in young men. Rev Int Androl. 2022 Oct;20 Suppl 1:S39-S47. doi: 10.1016/j.androl.2021.04.001. Epub 2022 May 8.



Información y criterios de calidad:

- Revista: Revista Internacional de Andrología
- Factor de impacto (JCR, 2021): 1.063
- Área temática y posición: Reproductive Medicine (Q3); Urology (Q3)
- Manuscrito recibido el 17 de octubre del 2020 y aceptado el 16 de abril del 2021.



Aportación del doctorando al trabajo

El doctorando elaboró este manuscrito. Como tareas específicas, lideró las siguientes acciones:

- Búsquedas bibliográficas para actualizar la información existente sobre los objetivos del estudio e interpretar los resultados obtenidos.
- Análisis estadísticos descriptivos y multivariantes para evaluar la posible relación entre la ingesta de bebidas azucaradas y los parámetros reproductivos (calidad seminal y niveles de hormonas reproductivas) en varones jóvenes.
- Realización de las tablas y gráficos relacionados con los resultados principales, así como la redacción y actualización de los borradores incorporando los comentarios de los coautores hasta la versión final del manuscrito.

Kiwitt-Cárdenas J, Adoamnei E, Areense-Gonzalo JJ, Sarabia-Cos L, Vela-Soria F, Fernández MF, Gosálvez J, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Associations between urinary concentrations of bisphenol A and sperm DNA fragmentation in young men. *Environ Res.* 2021 Aug; 199:111289. doi: 10.1016/j.envres.2021.111289. Epub 2021 May 15.



Información y criterios de calidad:

- Revista: Environmental Research
- Factor de impacto (JCR, 2021): 8.431
- Área temática y posición: Environmental Science (Q1)
- Manuscrito recibido el 05 de marzo del 2021 y aceptado el 04 de mayo del 2021.



Aportación del doctorando al trabajo

El doctorando elaboró este manuscrito. Como tareas específicas, lideró las siguientes acciones:

- Búsquedas bibliográficas para actualizar la información existente sobre el objetivo del estudio e interpretar los resultados obtenidos
- Análisis estadísticos descriptivos y multivariantes para estudiar la posible relación entre la exposición al bisphenol A (BPA) y la desfragmentación del ADN espermático en varones jóvenes.
- Realización de las tablas y gráficos relacionados con los resultados principales, así como la redacción y actualización de los borradores incorporando los comentarios de los coautores hasta la versión final del manuscrito.

Kiwitt-Cárdenas J, Areense-Gonzalo JJ, Adoamnei E, Sarabia-Cos L, Vela-Soria F, Fernández MF, Gosálvez J, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Urinary concentrations of bisphenol A, parabens and benzophenone-type ultra violet light filters in relation to sperm DNA fragmentation in young men: a chemical mixtures approach. 2024 Feb 20:912:169314. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.169314. Epub 2023 Dec 15.



Información y criterios de calidad:

- Revista: Science of The Total Environment
- Factor de impacto (JCR, 2022): 9.8
- Área temática y posición: Environmental Sciences (Q1)
- Manuscrito recibido el 13 de octubre del 2023 y aceptado el 10 de diciembre del 2023.



Aportación del doctorando al trabajo

El doctorando elaboró este manuscrito. Como tareas específicas, lideró las siguientes acciones:

- Búsquedas bibliográficas para actualizar la información existente sobre el objetivo del estudio e interpretar los resultados obtenidos.
- Análisis estadísticos descriptivos, multivariantes y bayesianos para estudiar la posible relación entre la exposición múltiple a disruptores endocrinos y la desfragmentación del ADN espermático en varones jóvenes.
- Realización de las tablas y gráficos relacionados con los resultados principales, así como la redacción y actualización de los borradores incorporando los comentarios de los coautores hasta la versión final del manuscrito.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El concepto de Salud Sexual y Reproductiva definido por las Naciones Unidas es un “*enfoque integral para analizar y responder a las necesidades de hombres y mujeres respecto a la sexualidad y la reproducción*”.

El deterioro constante y continuo de la calidad seminal ha sido objeto de un intenso debate en las últimas décadas, especialmente en relación con la concentración y el recuento de espermatozoides (Axelsson et al., 2011; Jørgensen et al., 2001; Levine et al., 2023; Mendiola et al., 2013; Rolland et al., 2013; Swan et al., 2000). En 1992, Carlsen y sus colegas presentaron evidencias retrospectivas que indicaban una disminución continua en la concentración de espermatozoides en hombres entre 1938 y 1991 (Carlsen et al., 1992). Posteriormente, un metaanálisis que abarcó 47 estudios publicados entre 1934 y 1996 puso de manifiesto que la concentración espermática disminuyó anualmente en un -2,3% en hombres europeos y un -0,8% en los Estados Unidos de América (Swan et al., 2000). Asimismo, y de manera reciente, Levine y sus colegas llevaron a cabo una revisión sistemática y un análisis de meta-regresión para examinar las tendencias actuales en la concentración y el recuento de espermatozoides en hombres no seleccionados por su fertilidad (1973 y 2018). Los resultados indicaron una disminución significativa del 50-60% en el recuento de espermatozoides en hombres de Europa, Australia, Nueva Zelanda y América del Norte con una disminución anual del -1,6% en el recuento total de espermatozoides y del -1,4% en la concentración de espermatozoides (Levine et al., 2023).

Aunque se han identificado variaciones geográficas en la concentración espermática, las diferencias no son homogéneas (Jørgensen et al., 2001; Mendiola et al., 2013), lo que sugiere que los factores subyacentes a los parámetros seminales son multifactoriales (Axelsson et al., 2011; Fernandez et al., 2012; Jørgensen et al., 2002; Mendiola et al., 2013; Paasch et al., 2008; Punab et al., 2002). Entre los factores relacionados con baja calidad seminal, más estudiados a día de hoy, podemos destacar la exposición a tóxicos y contaminantes en el entorno laboral o ambiental (Goldstone et al., 2015; Mendiola et al., 2010; Mínguez-Alarcón et al., 2016), la obesidad (Han et al., 2017;

Hayden et al., 2018), el sedentarismo (Józków & Rossato, 2017), una alimentación deficiente (Afeiche *et al.*, 2013; Mínguez-Alarcón *et al.*, 2012; Zareba *et al.*, 2013), el tabaquismo (Harlev *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2011; Sharma *et al.*, 2016) y el consumo de alcohol (Ricci *et al.*, 2017).

Además, numerosos estudios epidemiológicos han destacado que la calidad seminal en general y la concentración espermática en particular es un indicador del estado de salud del varón (Latif et al., 2018; Omu, 2013). La baja calidad seminal se ha correlacionado con un incremento en el riesgo de hospitalización y morbilidad, enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y enfermedades crónicas de alta prevalencia (afecciones cardiovasculares). También se ha observado una asociación con problemas de sueño, estrés psicológico, una percepción general de la salud menos favorable y una esperanza de vida más corta (Eisenberg et al., 2014; Jensen et al., 2007, 2009, 2013; Latif et al., 2017, 2018; Nordkap et al., 2016; Omu, 2013).

En la actualidad y en países desarrollados, cerca del 15% de las parejas en edad fértil no alcanzan a concebir después de un año de mantener relaciones sexuales sin protección, necesitando asistencia médica especializada por problemas de fertilidad. La infertilidad no hace distinciones entre el sexo, ya que, el factor de origen masculino puede ser detectado en aproximadamente el 50% en los casos de infertilidad que afecta a las parejas (Leaver, 2016). En este perfil de hombres infértiles o subfértiles es muy frecuente hallar cambios a la baja en algunos parámetros seminales, como: concentración espermática, porcentaje de movilidad o la morfología normal del espermatozoide (Franken y Oehninger, 2012; Luco et al., 2014; Oehninger et al., 2014). Esta afección puede ser causada por diferentes factores, tales como enfermedades congénitas, infecciones o inflamaciones de las glándulas reproductivas masculinas, anomalías en el tracto reproductivo, trastornos endocrinos, anomalías genéticas o factores inmunológicos (Franken y Oehninger, 2012; Luco et al., 2014; Oehninger et al., 2014).

PARÁMETROS ESPERMÁTICOS

Espermatogénesis

Las principales funciones de los testículos son la producción de hormonas esteroides y la formación de espermatozoides maduros. La coordinación entre diferentes

tipos de células, incluyendo células germinales, Sertoli y Leydig, es esencial para llevar a cabo estas funciones (Alves et al., 2013; Chong et al., 2015).

La hormona luteinizante (LH), la hormona foliculoestimulante (FSH) y la testosterona (T) son hormonas reproductivas que influyen en el desarrollo de las células germinales masculinas durante la espermatogénesis en hombres. En su ausencia, las células germinales pueden someterse a procesos de apoptosis celular (Dimitriadis et al., 2015). La espermatogénesis en humanos es un proceso cíclico complejo que suele durar unos 70 días y conlleva remodelaciones celulares y genéticas significativas, llegándose a producir cambios hormonales dinámicos durante la maduración de las células germinales (Alves *et al.*, 2013; Iammarrone *et al.*, 2003).

Análisis cuantitativo de la calidad espermática

El análisis cuantitativo y cualitativo espermático, también conocido como seminograma o espermiograma, es un procedimiento fundamental en la evaluación de la fertilidad masculina. Consiste en la evaluación de parámetros que incluyen concentración espermática, motilidad y morfología de los espermatozoides presentes en una muestra seminal (Eliasson, 2010; Franken & Oehninger, 2012; Menkveld, 2013; Oehninger et al., 2014; WHO, 2010), a saber:

- La muestra de semen se obtiene mediante masturbación y se recoge en un recipiente estéril. Posteriormente, se realiza una dilución controlada del semen con un medio apropiado para facilitar la contabilización precisa de los espermatozoides. La concentración espermática se determina utilizando técnicas como el método de cámara de Neubauer o sistemas de contadores automáticos de espermatozoides. El volumen típico del semen en hombres varía de 1,5 a 6 mililitros. Este volumen puede estar sujeto a cambios según la duración de la abstinencia y el nivel de excitación sexual previa. Cuando el volumen es inferior a 1,5 ml, se clasifica como "*hipospermia*", mientras que si es mayor a 6,0 ml se etiqueta como "*hiperespermia*".
- El número de espermatozoides es un factor crucial en la evaluación de la fertilidad masculina, siendo importante distinguir entre dos términos: la

concentración espermática y el recuento total de espermatozoides. La concentración se refiere a la cantidad de espermatozoides por unidad de volumen de eyaculado, medida en millones por mililitro (millones/ml). Por otro lado, el recuento total de espermatozoides se calcula multiplicando la concentración de espermatozoides por el volumen total del semen, expresado en millones. Según los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2010), se considera una concentración espermática adecuada si es igual o mayor a 15 millones por mililitro, y un recuento total de espermatozoides aceptable si alcanza o supera los 39 millones por eyaculado. Valores por debajo de estos umbrales indicarían la presencia de "*oligozoospermia*".

- La motilidad espermática se evalúa mediante el análisis del movimiento de los espermatozoides. Se clasifican en categorías según su velocidad y tipo de movimiento. Este proceso puede realizarse de forma subjetiva por un observador entrenado o mediante sistemas de análisis de semen computarizado (CASA, por sus siglas en inglés), clasificando la movilidad de la siguiente forma:
 - ⇒ *Movilidad progresiva (PM)*: Movimiento activo del espermatozoide, pudiendo ser de manera lineal o en círculo.
 - ⇒ *Movilidad no progresiva (NP)*: Todos los demás patrones de movilidad, habiendo ausencia de la propia progresión del espermatozoide
 - ⇒ *Inmóviles*: ausencia de cualquier tipo de actividad y movilidad.

Para hablar de "*movilidad nula*" o mejor denominado "*astenozoospermia*", la PR debe de ser mayor al 32% y la suma de PR + NP mayor de 40%.

- La morfología espermática se refiere a la estructura general de los espermatozoides, siendo un factor crítico en la calidad del semen. Un espermatozoide típico presenta una cabeza en forma de pera, sin excesiva elongación, con la inserción del flagelo en el centro y una longitud apropiada. Esta característica está estrechamente vinculada con la capacidad del espermatozoide para fecundar el óvulo. Una muestra se considera de morfología aceptable cuando al menos el 4% de los espermatozoides exhiben una estructura normal. Si no se cumplen estos criterios, se habla de "*teratozoospermia*".

De acuerdo con las directrices de la OMS (2010) dese consideraría que hay un posible problema de subfertilidad en hombres si la concentración de espermatozoides es inferior a 15 millones por mililitro (o si el recuento total de espermatozoides es menor a 39 millones), si la movilidad progresiva es menor al 32%, o si la morfología normal es inferior al 4%.

ANÁLISIS DEL ADN ESPERMÁTICO

La espermatogénesis es un proceso extremadamente complejo que consiste en la proliferación y maduración de células germinales masculinas desde una célula diploide inmadura hasta un espermatozoide haploide maduro, en el que el daño en su ADN puede producirse en cualquier paso. El daño en el material genético del espermatozoide puede deberse a roturas no reparadas en las cadenas de ADN durante la remodelación y empaquetamiento de la cromatina espermática o a una apoptosis abortiva durante el proceso de espermatogénesis. Sin embargo, otras causas pueden conducir a la fragmentación del ADN espermático, como el efecto de las endonucleasas y caspasas endógenas, la acción del estrés oxidativo, la exposición ambiental o laboral, la edad, la frecuencia de eyaculaciones o los estilos de vida (Bungum *et al.* 2011).

La función principal del espermatozoide es transmitir el genoma haploide al ovocito para generar un embrión. Como consecuencia de ello, la integridad del ADN espermático podría servir como potencial predictor de la fertilidad masculina y también se ha incluido como prueba adicional al análisis tradicional de los parámetros espermáticos (OMS, 2010).

En la actualidad, existe una gran variedad de pruebas disponibles para evaluar la fragmentación del ADN espermático. Entre las técnicas más utilizadas podemos mencionar: el Ensayo de Estructura de la Cromatina Espermática (SCSA), la Dispersión de la Cromatina Espermática (SCD), el Ensayo de Electroforesis en Gel de Célula Única, también conocido como ensayo COMET (SCGE) y el Terminal Deoxynucleotidyl Transferase dUTP Nick End Labeling (TUNEL) (Evenson, 2016; Lorenzo *et al.*, 2013).

Cabe destacar que la SCSA fue la primera prueba desarrollada para la detección de daños en el material genético espermático mediante citometría de flujo de naranja de acridina. Este fluorocromo emite en un color diferente según el tipo de cadena a la que esté unido. Si se une a una cadena simple, es decir, a fragmentos rotos de ADN, emite fluorescencia roja. Sin embargo, si se une a ADN de doble cadena, emite fluorescencia verde, por lo que el ADN no está fragmentado (Figura 1). El equilibrio entre el rojo y el verde emitido por el citómetro de flujo es lo que determina el porcentaje de células con ADN fragmentado (Evenson, 2016).

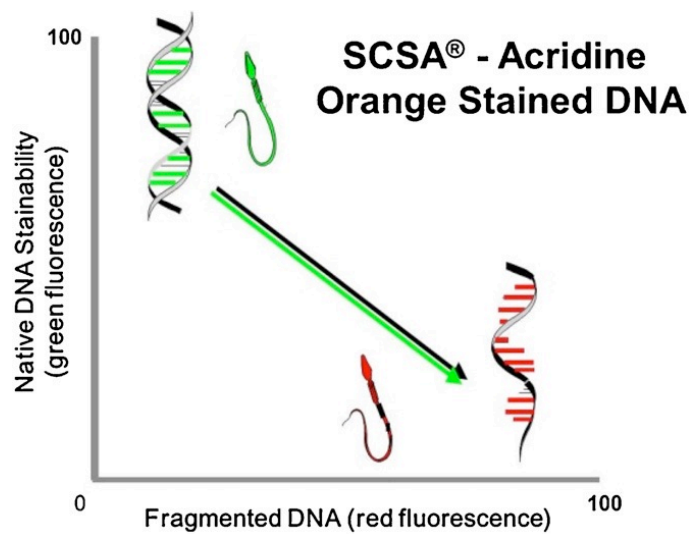


Figura 1. Ensayo de Estructura de la Cromatina Espermática (SCSA). Extraído de Evenson, 2016.

Por otro lado, la prueba SCD se basa en la dispersión de la cromatina mediante la aplicación de ácido clorhídrico para desnaturalizar la cromatina, añadiendo una solución ligante después. El nivel de fragmentación del ADN se estima midiendo el tamaño de la dispersión nuclear con inmunofluorescencia o microscopía óptica. En este caso, la cantidad de dispersión es inversamente proporcional al nivel de material genético dañado (Vandekerckhove *et al.*, 2016).

Por último, en el protocolo de ensayo COMET, las células se lisan para dejar nucleoides que son las estructuras residuales de ADN, y luego, esos nucleoides se *electroforizan* en álcali. Mediante microscopía de fluorescencia, se puede detectar una imagen similar a la de un cometa, que corresponde a los bucles de ADN que contienen

roturas. El porcentaje de fluorescencia del ADN en la cola representa la extensión del daño en el ADN (Lorenzo *et al.*, 2013).

HORMONAS REPRODUCTIVAS MASCULINAS

El sistema endocrino es un sistema de comunicación y control en el cuerpo humano. Está compuesto por una red de glándulas endocrinas que producen y liberan hormonas al torrente sanguíneo. Estas hormonas actúan como mensajeros químicos, regulando diversas funciones y procesos en el organismo, como el crecimiento, el metabolismo, la reproducción y la respuesta al estrés. Las glándulas endocrinas más importantes incluyen la glándula pituitaria, la glándula tiroides, las glándulas suprarrenales, el páncreas y los ovarios o testículos. Este sistema trabaja junto al sistema nervioso para mantener el equilibrio interno del cuerpo, mejor conocido como homeostasis (Alves *et al.*, 2013).

Mecanismos de regulación hormonal

En el inicio de la pubertad, ciertas neuronas en áreas específicas del hipotálamo producen una hormona llamada hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH). Esta hormona viaja hasta la hipófisis a través de la circulación portal hipofisaria y se une a receptores presentes en las células gonadotropas. Como resultado de esta interacción, se induce la secreción de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Estas hormonas desempeñan un papel fundamental en la regulación del funcionamiento de los testículos, siendo el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal el que controla la actividad gonadal (Alves *et al.*, 2013; Ruwanpura *et al.*, 2010).

Tanto la producción espermática adecuada como la regulación de las concentraciones de FSH y LH dependen de mecanismos de retroalimentación negativa y señales generadas por el propio testículo. La testosterona tiene la capacidad de inhibir la producción de gonadotropinas por la hipófisis y los pulsos de GnRH en el hipotálamo. De manera similar, el estradiol también actúa de forma inhibitoria, aunque en menor medida debido a su concentración sérica relativamente baja en los hombres. Estos hallazgos han sido respaldados por estudios como los realizados por Matthiesson *et al.*, (2006) y Ruwanpura *et al.*, (2010).

Hormonas gonadotropinas: FSH y LH

Las gonadotropinas, hormonas glucoproteicas secretadas por la hipófisis anterior, desempeñan un papel crucial en el desarrollo y funcionamiento del testículo. Estas hormonas muestran oscilaciones circadianas, alcanzando concentraciones máximas en la mañana (Matthiesson *et al.*, 2006). La FSH ha sido ampliamente utilizada en la evaluación de la infertilidad masculina. Su acción se dirige hacia las células de Sertoli presentes en los túbulos seminíferos, estimulando la espermatogénesis (Alves *et al.*, 2013). Además, la FSH tiene efectos en la síntesis de proteínas transportadoras, sustratos energéticos y factores de crecimiento. También activa la expresión de diversos genes y estimula la producción de hormonas como la inhibina B (Plazas *et al.*, 2010). En la misma línea, la LH interactúa con receptores de membrana en las células de Leydig y estimula enzimas clave para la esteroidogénesis, el proceso esencial para la producción de testosterona que sustenta la espermatogénesis. Se ha observado que los hombres estériles presentan niveles séricos más elevados de LH en comparación con hombres fértiles, lo cual indica una mayor estimulación necesaria para mantener una producción de testosterona normal o casi normal (Matthiesson *et al.*, 2006; Dimitriadis *et al.*, 2015). Asimismo, en los casos de azoospermia secretora secundaria a un bloqueo completo de la maduración, es posible encontrar valores normales de FSH, pudiendo, además, ser normales en pacientes con una alteración leve o moderada en la espermatogénesis (incluso si el seminograma es normal) (Trabado *et al.*, 2014).

Hormonas esteroideas: Estradiol y Testosterona

Ambas hormonas son producidas en las células de Leydig por estimulación directa de la LH (Ruwanpura *et al.*, 2010; Trabado *et al.*, 2014). Por un lado, el estradiol desempeña un papel protector en el entorno testicular al actuar como antioxidante y proteger contra las especies reactivas de oxígeno (ROS), además de prevenir el envejecimiento prematuro de las células germinales (Hamden *et al.*, 2008). Sin embargo, es importante mantener un equilibrio adecuado, ya que tanto la deficiencia como el exceso de estradiol pueden tener consecuencias negativas en la calidad del espermatozoide (Balasinor *et al.*, 2010; Weiss *et al.*, 2008). Por otro lado, la testosterona, hormona clave en la espermatogénesis, ejerce sus

efectos biológicos a través de dos vías distintas. La vía clásica o primaria implica la interacción de la testosterona con receptores de andrógenos presentes en las células de Sertoli, sin embargo, la vía secundaria, no genómica, implica respuestas inducidas por la testosterona a través de segundos mensajeros y vías de señalización diferentes a la vía clásica (Balasinor *et al.*, 2010; Weiss *et al.*, 2008). La testosterona puede actuar directamente en los tejidos diana o mediante su metabolito, la dihidrotestosterona (DHT), derivada de la reducción de la testosterona por la enzima 5 alfa-reductasa. Los principales objetivos de la acción de la testosterona son: la meiosis, la espermiogénesis, la formación y la diferenciación del tejido testicular. Durante la pubertad, los niveles de testosterona en la sangre experimentan cambios notables a lo largo del día, con niveles máximos alrededor de las 8:00 a.m. (Hamden *et al.*, 2008; Ruwanpura *et al.*, 2010).

Una adecuada espermatogénesis requiere un equilibrio entre andrógenos y estrógenos. Este equilibrio se mantiene gracias a la aromatasa y factores endocrinos, autocrinos y paracrinos. La aromatasa se encarga de la conversión de un porcentaje mínimo de testosterona en estradiol de forma irreversible (Carreau *et al.*, 2010; Galeraud-Denis *et al.*, 2009; Hess, 2003). Los niveles de enzima aromatasa pueden verse influidos por el porcentaje de grasa corporal. Así, cuando los niveles de tejido adiposo son excesivos se producen un aumento la conversión de andrógenos en estrógenos. Este estado metabólico reduce los niveles de testosterona y es considerado un importante factor de riesgo subyacente a la infertilidad masculina (Xu *et al.*, 2017).

Inhibina B

La inhibina es una hormona de estructura glucoproteica, secretada exclusivamente en respuesta a la FSH por parte del sistema gonadal. Al poder encontrarse con dos isoformas distintas (A o B dependiendo de su subunidad), es conocido que la inhibina B presenta un ciclo circadiano similar a la testosterona, siendo más altas sus concentraciones por la mañana y reduciéndose hasta alcanzar un valor mínimo por las noches (Chong *et al.*, 2015; Yamaguchi *et al.*, 1991). La inhibina B junto con los niveles de FSH con los marcadores más sensibles y específicos de la espermatogénesis. Además, son marcadores muy influenciados por la edad cronológica, puesto que sus niveles disminuyen con el paso del tiempo. Gracias a esta propiedad, las concentraciones séricas de este marcador son

consideradas para estimar la calidad del semen o la fecundabilidad en un varón (Mabeck et al., 2005; Meeker et al., 2007; Pierik et al., 2003).

PATRONES NUTRICIONALES

La nutrición desempeña un papel fundamental en la salud reproductiva de los varones jóvenes. Una dieta equilibrada y rica en nutrientes es esencial para la producción adecuada de esperma, así como para mantener la función sexual y reproductiva (Salas-Huertos *et al.*, 2017). La deficiencia de ciertos nutrientes, como zinc, selenio y ácidos grasos omega-3, se ha asociado con una disminución en la calidad del esperma y la función reproductiva. El consumo de tabaco, alcohol y la exposición a sustancias tóxicas son factores que pueden afectar negativamente la salud reproductiva en varones jóvenes. Estos comportamientos pueden estar asociados con una disminución en la calidad del esperma y la función sexual. (Salas-Huertos *et al.*, 2017).

Además, cabe reseñar, que la nutrición en España se caracteriza por una rica herencia culinaria mediterránea. Propuesto en un primer momento por Keys y Grande en los años 50, este patrón alimentario se definió en una Conferencia Internacional en 1993, expresado por aquel utilizado en los países de la Región Mediterránea (Creta, Grecia, Sur de Italia y España) (Trichopoulos & Ligiou, 1997). A pesar de estar bien definido, la cultura alimentaria mediterránea es un conjunto de prácticas, representaciones, expresiones, conocimientos, habilidades, espacios y otras características asociadas que la población mediterránea ha construido y recreado históricamente en interacción con la naturaleza, tratándose de un legado sumamente diversificado (UNESCO 2010).

Históricamente, la dieta mediterránea ha sido una piedra angular de la alimentación en España (Figura 2). Este patrón alimentario ha sido ampliamente reconocido por sus beneficios para la salud, incluida la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas no transmisibles, caracterizándose por lo siguiente:

- Consumo abundante de alimentos de origen vegetal: frutas y verduras, cereales integrales, pan, legumbres, hortalizas, frutos secos y semillas.
- Alimentos mínimamente procesados.

- Uso de aceite de oliva virgen extra como fuente principal de grasa (siendo entre un 25-40% del aporte calórico total, <7% de grasa saturada).
- Consumo diario en cantidad baja de queso y yogur (lácteos).
- Consumo semanal moderado de pescado, marisco y aves de corral.
- Consumo de fruta fresca como postre diario.
- Consumo de carnes rojas muy pocas veces por semana.
- Como base: actividad física diaria, descanso adecuado, uso de productos locales y fomentar las relaciones sociales.

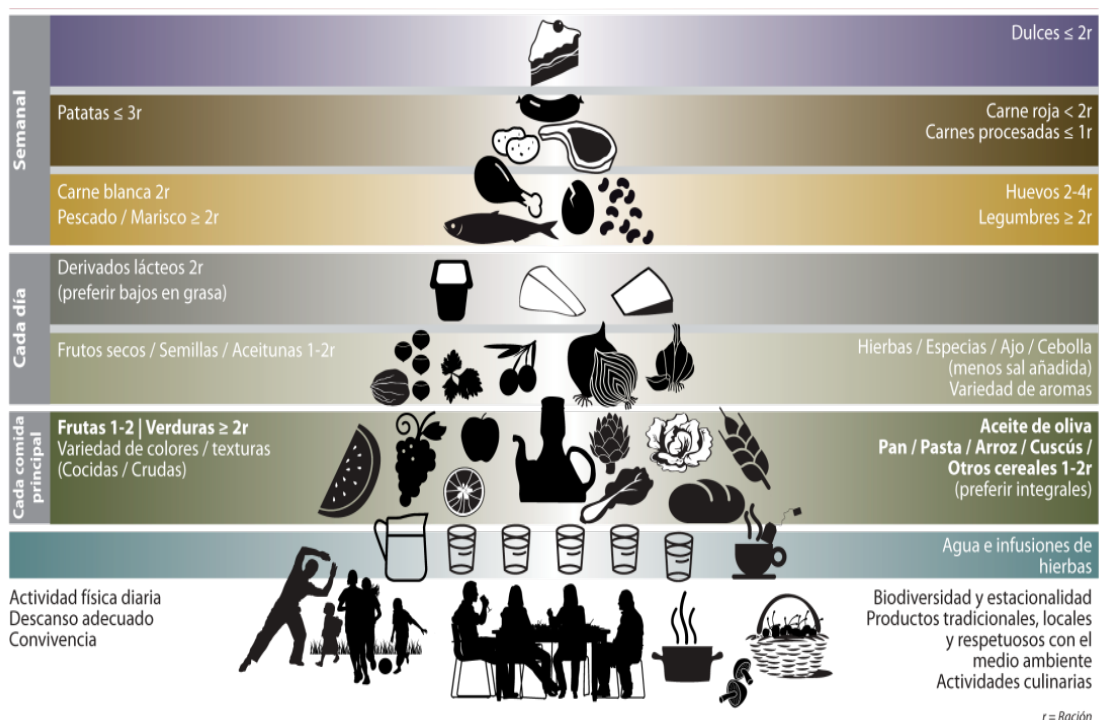


Figura 2. La pirámide. Fuente: Fundación Dieta Mediterránea.

La tradición culinaria Mediterránea es difícilmente aplicable en la cultura actual. En las últimas décadas, se ha observado una transición hacia una dieta más occidentalizada, que se caracteriza por un aumento en el consumo de alimentos ultraprocesados, ricos en azúcares, grasas saturadas y sodio, así como una disminución en la ingesta de alimentos frescos y naturales. Este cambio en los hábitos alimentarios ha llevado a preocupaciones sobre la creciente prevalencia de obesidad y las enfermedades crónicas no transmisibles relacionadas en la población adulta e infantil. Por esa razón, la Escuela de Salud Pública de Harvard, siguiendo los principios de una Dieta Mediterránea,

idearon una guía alimentaria desarrollada por expertos en nutrición (Healthy Living Guide 2023/2024). El plato de Harvard se presentó como herramienta visual para promover una alimentación saludable y equilibrada. Este plato se basa en evidencia científica y en las recomendaciones dietéticas para la prevención de enfermedades crónicas, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares. Está dividido en secciones que representan los grupos de alimentos y proporciones recomendadas para cada comida. En su versión más reciente (Figura 3), promueve el consumo de una variedad de alimentos, priorizando aquellos de origen vegetal y limitando la ingesta de carnes rojas y procesadas, así como de alimentos ricos en azúcares añadidos y grasas saturadas (Harvard 2011).

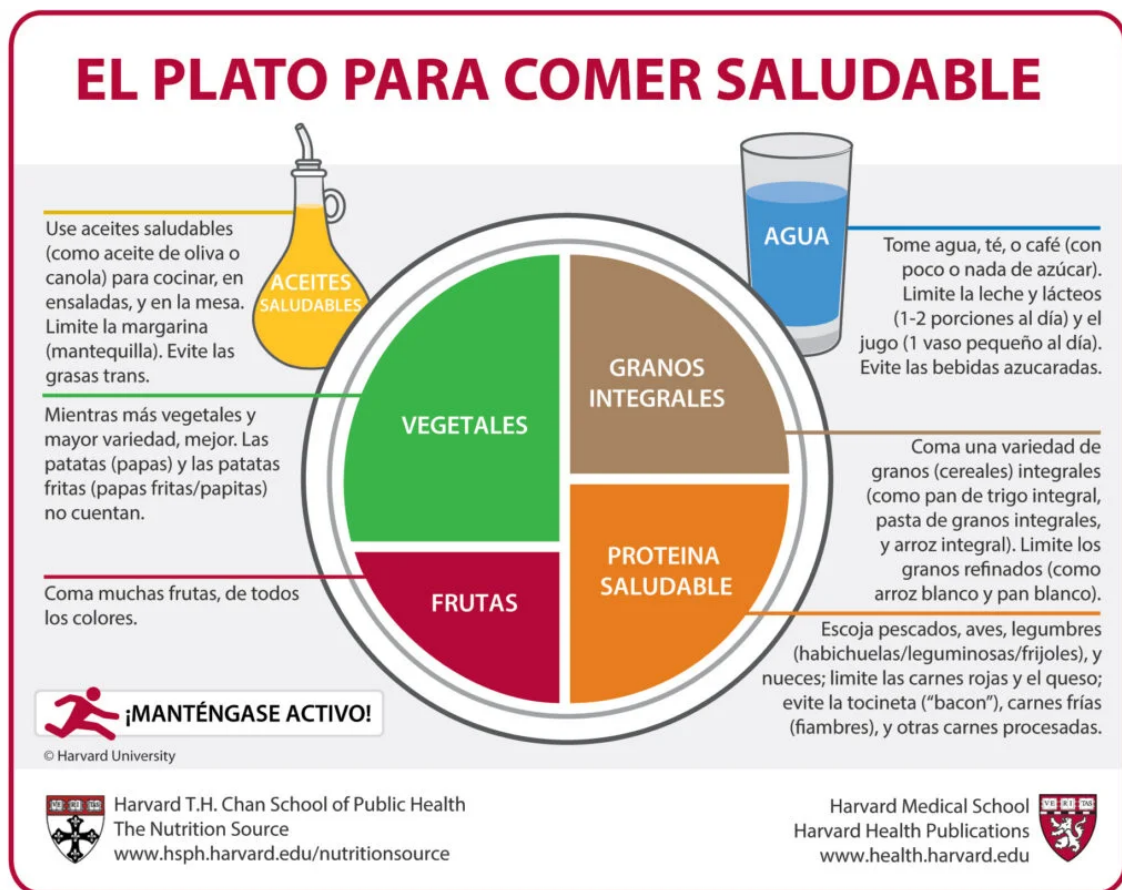


Figura 3. El plato para comer saludable. Fuente: Healthy Living Guide 2023/2024.

Igualmente, cabe destacar que, las bebidas azucaradas son soluciones líquidas que presentan una alta concentración de azúcares exógenos, típicamente en forma de sacarosa,

fructosa o jarabe de maíz con alto contenido de fructosa. Estos compuestos sacáridos confieren un perfil gustativo dulce, el cual suele resultar altamente atractivo para el paladar del consumidor. Entre los ejemplos usuales de bebidas azucaradas se incluyen bebidas carbonatadas, zumos de frutas procesados, bebidas energéticas, sueros deportivos y ciertas infusiones de té o café que han sido edulcoradas. Estas bebidas representan una fuente concentrada de calorías y carbohidratos simples, pero a menudo carecen de nutrientes esenciales como vitaminas, minerales o fibra dietética. Su popularidad se debe en gran parte a su sabor agradable y a la publicidad agresiva que a menudo promueve un estilo de vida moderno y enérgico (The nutrition source, 2014).

El consumo de bebidas azucaradas es un tema de interés crucial en salud pública debido a su asociación con diversos problemas de salud, como la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y la salud reproductiva. A nivel global, el consumo de bebidas azucaradas ha experimentado un aumento significativo en las últimas décadas. Según un estudio de Malik *et al.*, (2019), el consumo de bebidas azucaradas ha aumentado en más del 30% entre 1990 y 2010, siendo este aumento más pronunciado en países de ingresos bajos y medianos, donde se ha observado una transición hacia dietas más occidentalizadas.

En el caso específico de España, el consumo de bebidas azucaradas también ha sido objeto de preocupación. Según datos del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España (2019), el consumo per cápita de bebidas azucaradas en el país era de aproximadamente 94 litros por persona en 2017. Esto representa un descenso en comparación con años anteriores, pero sigue siendo una cifra significativamente alta. Además, según el informe de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN, 2020), las bebidas azucaradas son una de las principales fuentes de azúcares añadidos en la dieta de los españoles, contribuyendo de manera considerable a la ingesta diaria calórica total (400 kcal más al día).

Para abordar este problema, se han implementado diversas intervenciones y políticas de salud pública en España:

i. Impuesto sobre las bebidas azucaradas:

En 2017, Cataluña introdujo un impuesto sobre las bebidas azucaradas, siendo la primera comunidad autónoma en España en adoptar tal medida. Este impuesto grava las bebidas azucaradas en función de su contenido de azúcar, con el objetivo de reducir su consumo y fomentar hábitos más saludables.

ii. Etiquetado nutricional:

España ha impulsado la adopción del etiquetado frontal de los productos alimenticios, como el sistema Nutri-Score, que clasifica los alimentos y bebidas en una escala de colores y letras según su calidad nutricional. Este sistema facilita a los consumidores la identificación de productos más saludables, incluyendo la reducción del consumo de bebidas con alto contenido de azúcar (AESAN, 2023).

iii. Regulación de la publicidad:

Se han implementado restricciones en la publicidad de bebidas azucaradas dirigidas a niños. En 2005, el Ministerio de Sanidad lanzó el Código PAOS (Código de Autorregulación de la Publicidad de Alimentos y Bebidas Dirigida a Menores, Prevención de la Obesidad y Salud), que establece normas para la publicidad y el marketing de alimentos y bebidas, incluidas las bebidas azucaradas, con el objetivo de proteger a los niños de mensajes publicitarios engañosos o que fomenten hábitos poco saludables (AESAN, 2005).

iv. Colaboración con la industria alimentaria:

El Plan de Colaboración para la Mejora de la Composición de los Alimentos y Bebidas y otras Medidas 2020, impulsado por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), busca reducir el contenido de azúcar, grasas y sal en los alimentos y bebidas a través de acuerdos voluntarios con la industria alimentaria (AESAN, 2020).

EXPOSICIÓN A DISRUPTORES ENDOCRINOS (DE)

El término anglosajón “Endocrine disruptors” se puso de manifiesto, por primera vez, en la Conferencia de Wingspread en 1991, como “*el problema global de la alteración endocrina*”. Como antecedentes podemos destacar el libro *Primaveras Silenciosas* de Rachel Carson (1962), en el que la autora expuso los efectos perjudiciales de los plaguicidas sobre la fauna acuática y silvestre en los EE.UU. Actualmente, la definición más ampliamente aceptada es la de la Organización Mundial de la Salud que en 2002 definió la disrupción endocrina (DE) como, “*sustancias exógenas que alteran la función(es) del sistema endocrino y en consecuencia causan efectos adversos en la salud de un organismo intacto o su progenie, o (sub) poblaciones*” (UNEP/WHO, 2013).

Los mecanismos de actuación de los DE es muy dispar. Algunos pueden actuar sobre la síntesis, distribución o transporte de las hormonas. Otros, en cambio, pueden mimetizar la acción de las hormonas naturales, aumentando o disminuyendo su concentración sérica. Como resultado, en los últimos años se han descrito numerosos efectos adversos asociados a los mismos (alteración en el desarrollo y crecimiento, función cerebral, comportamiento, metabolismo, balance energético o sistema reproductivo) (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2009; Varticovski *et al.*, 2022).

Estas sustancias pueden actuar en cualquier etapa de la vida, al igual que las hormonas. Cabe destacar, que durante el ciclo vital de los humanos existen unos periodos claves de desarrollo del organismo, denominadas “*ventanas de susceptibilidad*” sumamente sensibles los efectos adversos de los DE. Este aumento de la sensibilidad a estas sustancias en edades tempranas también puede ser explicado por la falta de mecanismos protectores, presentes en el adulto, pero no en la infancia, como la presencia de enzimas detoxificantes, el ADN reparador, un hígado maduro que permita la eliminación de estos químicos o la barrera hematoencefálica (Varticovski *et al.*, 2022).

En cuanto a la clasificación de los DE, estos se podrían dividir un dos grandes grupos. En primer lugar, encontramos los DE persistentes. Estos tienen alta afinidad por el tejido adiposo y se bioacumulan. En el segundo lugar, hallamos los DE no persistentes. No se acumulan en el cuerpo, presentan una vida media corta y se eliminan por la orina. No obstante, dado que se produce una exposición regular, continua e inadvertida a estas

sustancias, a este último grupo se le denomina también compuestos “pseudo-persistentes” (UNEP/WHO, 2013). Algunos ejemplos de tóxicos no persistentes o pseudo-persistentes son: el Bisfenol A, los parabenos y benzofenonas.

Bisfenol A

El bisfenol A (BPA) es un monómero químico ampliamente utilizado en la producción de plástico policarbonato, resinas epoxi, envases y embalajes para alimentos, revestimiento de latas, albañilería, barnices, materiales ortopédicos, tintes, alimentos, productos manufacturados y productos farmacéuticos (Akingbemi *et al.*, 2004; Wetherill *et al.*, 2007). Es una de las sustancias químicas más estudiadas por su efecto potencialmente perjudicial para la salud reproductiva (Adoamnei *et al.*, 2018a), ya que presenta efectos estrogénicos y antiandrogénicos a través de la interacción con los receptores de estrógeno (ER) y andrógeno (AR) (Akingbemi *et al.*, 2004; Wetherill *et al.*, 2007).

La exposición al BPA se da, principalmente, por ingestión diaria a partir de la filtración del recubrimiento interno de los envases de conservas y microondas durante el proceso de calentamiento de los alimentos; y a través de refrescos o agua en botellas de policarbonato, debido al uso repetido o al contacto con cualquier sustancia ácida o alcalina (Zamkowska *et al.*, 2018).

Los estudios realizados en animales han evidenciado de manera consistente que la exposición al BPA ya sea durante la etapa peripuberal o en la adultez, conlleva una marcada reducción en los niveles de testosterona y en el recuento de espermatozoides (Al-Hiyasat *et al.*, 2002; Herath *et al.*, 2004; Richter *et al.*, 2007; Takao *et al.*, 1999; Tohei *et al.*, 2001). Sin embargo, se debe mencionar que existen investigaciones que no han identificado un efecto discernible de la exposición al BPA en los parámetros reproductivos de ciertos roedores (Ema *et al.*, 2001; Tyl *et al.*, 2002).

Por otro lado, la exposición a BPA en la edad adulta y su impacto en la función reproductiva de hombres ha sido tema de múltiples estudios observacionales. Estos estudios han abordado diversas poblaciones, incluyendo hombres expuestos

ocupacionalmente al BPA, aquellos con fertilidad comprobada o potencialmente afectada, la población general y hombres sin conocimiento específico sobre su fertilidad. Dichos estudios, a día de hoy, presentan discrepancias significativas (Chen et al., 2013; Den Hond et al., 2015; Galloway et al., 2010; Goldstone et al., 2015; Hanaoka et al., 2002; Li et al., 2011; Lassen et al., 2014; Meeker et al., 2010 a,b; Mendiola et al., 2010; Takeuchi & Tsutsumi, 2002; Vitku et al., 2016; Zhou et al., 2013). No obstante, es importante señalar que los estudios que han investigado las asociaciones entre la exposición a BPA y la función reproductiva en hombres no seleccionados por su función testicular son notoriamente limitados en número y alcance (Lassen et al., 2014, Mendiola et al., 2010).

Parabenos

En la década de 1920, los parabenos hicieron su primera aparición como agentes conservantes en productos farmacéuticos (Liebert, 1984). Hoy en día, estos compuestos se encuentran en uso extendido, principalmente como conservantes en cosméticos y productos farmacéuticos, pero también se emplean en la industria alimentaria y en productos industriales (Błędzka *et al.*, 2014). Estos compuestos y sus sales se han integrado de manera frecuente en diversas formulaciones bien de uso tópico o bien farmacéutico y alimentar, principalmente debido a sus propiedades bactericidas y fungicidas. También son conocidos como ésteres del ácido 4-hidroxibenzoico o p-hidroxibenzoico. Los tipos más comunes de parabenos utilizados en este contexto son el metilparabeno (MP), etilparabeno (EP), propilparabeno (PP) y butilparabeno (BP).

Dentro de estos, el metilparabeno y el propilparabeno son los más frecuentemente utilizados y suelen encontrarse combinados. En particular, el propilparabeno destaca como uno de los parabenos más comúnmente empleados en preparaciones farmacéuticas. No obstante, los estudios de toxicología acerca de estos compuestos que su actividad estrogénica aumenta según aumenta la complejidad de la molécula y también se ha visto que las combinaciones de parabenos muestran una mayor actividad que los compuestos individuales. Este efecto se denomina “efecto coctel”. (Boehm y Maddox, 1973; Soni *et al.*, 2005; Núñez *et al.*, 2008; Andersen, 2008; Błędzka *et al.*, 2014; Bolujoko *et al.*, 2021).

El hallazgo de parabenos en muestras de orina sugiere una exposición humana a través de diversas fuentes (Moos *et al.*, 2014; Shirai *et al.*, 2013; Wang y Kannan, 2016). Se han examinado exposiciones derivadas de alimentos, cosméticos y productos farmacéuticos, con resultados contrastados en estudios poblacionales (Cashman y Warshaw, 2005; Guo y Kannan, 2013; Guo *et al.*, 2014; Soni *et al.*, 2005). No obstante, todos los análisis indican que los cosméticos predominan como la principal fuente de exposición a parabenos en humanos (Soni *et al.*, 2005; Błędzka *et al.*, 2014;). Además, se han detectado en el aire, el polvo y los suelos (Błędzka *et al.*, 2014) (Figura 4).

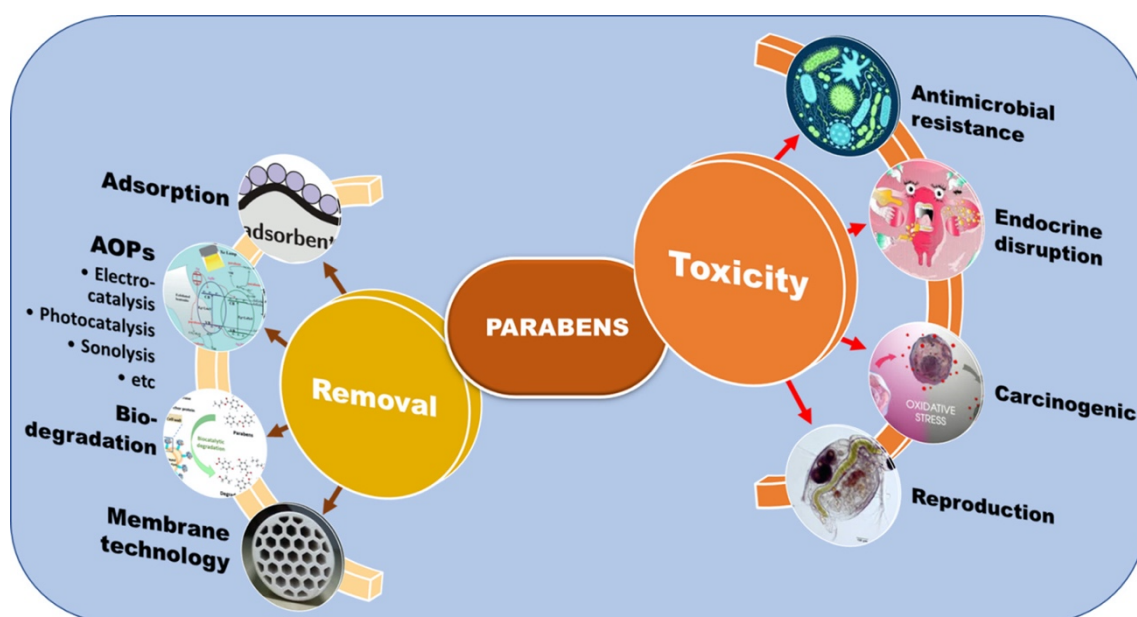


Figura 4. Los Parabenos y sus efectos sobre la salud humana. Fuente: Bolujoko *et al.*, 2021.

Cabe resaltar que la literatura científica sugiere una posible correlación entre los parabenos y la reducción tanto en la cantidad como en la calidad del semen. Un estudio en ratas observó niveles más bajos de testosterona en el suero de machos expuestos a parabenos, relacionándolo con una reducción dependiente de la dosis en la producción de espermatozoides (Oishi *et al.*, 2002). En la misma línea, se ha asociado el butilparabeno con daño en los espermatozoides, aunque no se encontraron pruebas de una relación entre los parabenos detectados en la orina y los niveles hormonales o la calidad del semen (Meeker *et al.*, 2011) en humanos. Sin embargo, Smarr y colaboradores vincularon los

parabenos de metilo, etilo y butilo con una disminución en el recuento de espermatozoides, así como con varios indicadores de motilidad espermática (Smarr *et al.*, 2018).

También hay evidencias de que los parabenos tienen la capacidad de estimular la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) tanto a nivel mitocondrial como citosólico, lo cual inhibe la motilidad y la viabilidad de los espermatozoides de manera dependiente de la dosis (Samarasinghe *et al.*, 2018). No obstante, también existen estudios que sugieren hallazgos contradictorios sobre este tema (Tavares *et al.*, 2009).

Benzofenonas

Las benzofenonas (BP) son compuestos orgánicos ampliamente empleados como filtros UV, debido a su capacidad de absorber, con baja transformación, radiación ultravioleta de los tipos UV-A (ultravioleta de onda larga) y UV-B (ultravioleta de onda media) (Adoamnei *et al.*, 2018b). A esta familia orgánica pertenecen más de 12 compuestos químicos, los cuales se caracterizan por poseer en su estructura una cetona aromática (dos anillos bencénicos) con diferentes sustituyentes (heteroátomo, grupo funcional o grupo alquilo) (Tolls *et al.*, 2009).

La benzofenona-3 (BP3) ha sido por mucho tiempo el compuesto más empleado de esta familia en diferentes formulaciones industriales y cosméticas. Además de la BP3 sólo la benzofenona 4 (BP4) está permitida para uso en cosmética. Sin embargo, otros derivados de la benzofenona se utilizan en otros ámbitos industriales, como en la producción de plásticos (Blüthgen *et al.*, 2012).

Algunos estudios indican que la exposición a elevados niveles de compuestos tipo benzofenona puede estar ligados a trastornos relacionados con la producción de estrógenos, como es el caso de la endometriosis en mujeres (Kunisue *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2013). Así mismo, la administración oral y dérmica de BP3 a poblaciones de ratones mostró alteración en diferentes órganos como hígado y riñones y se presume que podría ser causa de eczema de contacto, melanoma y cáncer de mama ya que un alto porcentaje de este compuesto puede penetrar la piel y alcanzar el torrente sanguíneo (García *et al.*, 2011).

También se ha observado que, en humanos y animales, la BP3 puede ser metabolizada, generando BP1, la cual tiene una actividad estrogénica mucho mayor. Adicionalmente, en cuanto a la BP2, ésta también ha sido asociada con trastornos estrogénicos, los cuales pueden alterar el balance hormonal de diferentes especies animales (Zhang *et al.*, 2013)

**REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**



Adoamnei, E., Mendiola, J., Vela-Soria, F., Fernández, M. F., Olea, N., Jørgensen, N., Swan, S. H., & Torres-Cantero, A. M. Urinary bisphenol A concentrations are associated with reproductive parameters in young men. *Environmental Research*, 2008a; 161, 122–128.

Adoamnei, E., Mendiola, J., Moñino-García, M., Vela-Soria, F., Iribarne-Durán, L. M., Fernández, M. F., Olea, N., Jørgensen, N., Swan, S. H., & Torres-Cantero, A. M. Urinary concentrations of benzophenone-type ultraviolet light filters and reproductive parameters in young men. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2018b; 221(3), 531–540.

AESAN. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). PLAN de colaboración para la mejora de la composición de alimentos y bebidas y otras medidas 2020. [Citado el 5 de mayo del 2024]. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/DOSSIER_PLAN_2020.pdf

AESAN. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN, 2023). Información sobre el modelo NUTRI-SCORE. [Citado el 5 de mayo del 2024]. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/publicaciones/seguridad_alimentaria/INFOGRAFIA_NUTRI-SCORE.pdf

AESAN. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN, 2005). Código PAOS. [Citado el 5 de mayo del 2024]. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/marketing_y_publicidad_dirigida_a_menores.htm

Afeiche M, Williams PL, Mendiola J, Gaskins AJ, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Dairy food intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels among physically active young men. *Hum Reprod* 2013; 28:2265–2275.

Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP. Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells. *Endocrinology* 2004; 145:592–603.

Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetiha AM. Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. *Eur J Oral Sci* 2002; 110:163–167.

Alves MG, Rato L, Carvalho RA, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Hormonal control of Sertoli cell metabolism regulates spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70:777–793.

Alves, M. G., Martins, A. D., Rato, L., Moreira, P. I., Socorro, S., & Oliveira, P. F. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 2013; 1832(5), 626–635.

Andersen, A. G. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Human Reproduction*, 2000; 15(2), 366–372.

Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A. No secular trend over the last decade in sperm counts among Swedish men from the general population. *Hum Reprod* 2011; 26:1012–1016.



Balasinor NH, D'Souza R, Nanaware P, Idicula-Thomas S, Kedia-Mokashi N, He Z, Dym M. Effect of high intratesticular estrogen on global gene expression and testicular cell number in rats. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8:72.

Błądzka, D., Gromadzińska, J., & Wąsowicz, W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environment International*, 2014; 67, 27–42.

Boehm, E.E., Maddox, D.N. Recent applications for preservatives of pharmaceuticals. *Manufacturing Chemist and Aerosol News* 1972; 43, 21–23.

Bolujoko N.B., Unuabonah E.I., Alfred M.O., Ogunlaja A., Ogunlaja O.O., Omorogie M.O., Olukanni O.D. Toxicity and removal of parabens from water: A critical review. *Science of The Total Environment* 2021; 792:148092.

Bungum, M., Bungum, L., & Giwercman, A. Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. *Asian Journal of Andrology* 2011; 13(1), 69–75.



Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305:609–613.

Carreau S, Wolczynski S, Galeraud-Denis I. Aromatase, oestrogens and human male reproduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365:1571–1579.

Cashman, A. L., & Warshaw, E. M. Parabens: A Review of Epidemiology, Structure, Allergenicity, and Hormonal Properties. *Dermatitis (Formerly American Journal of Contact Dermatitis)* 2005; 16(02), 057.

Chen M, Tang R, Fu G, Xu B, Zhu P, Qiao S, Chen X, Xu B, Qin Y, Lu C, et al. Association of exposure to phenols and idiopathic male infertility. *J Hazard Mater* 2013; 250–251:115–121.

Chong YH, Pankhurst MW, McLennan IS. The Daily Profiles of Circulating AMH and INSL3 in Men are Distinct from the Other Testicular Hormones, Inhibin B and Testosterone. *PLoS One* 2015; 10:e0133637.

Costantino, L., Sotiriou, S. K., Rantala, J. K., Magin, S., Mladenov, E., Helleday, T., Haber, J. E., Iliakis, G., Kallioniemi, O. P., & Halazonetis, T. D. Break-Induced Replication Repair of Damaged Forks Induces Genomic Duplications in Human Cells. *Science* 2014; 343(6166), 88–91.



Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, and Gore AC Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009; 30:293–342.

Dimitriadis F, Tsiampali C, Chaliasos N, Tsounapi P, Takenaka A, Sofikitis N. The Sertoli cell as the orchestra conductor of spermatogenesis: Spermatogenic cells dance to the tune of testosterone. *Hormones* 2015; 14:479–503.

Den Hond, E., Tournaye, H., de Sutter, P., Ombelet, W., Baeyens, W., Covaci, A., Cox, B., Nawrot, T. S., van Larebeke, N., & D'Hooghe, T. Human exposure to endocrine disrupting chemicals and fertility: A case-control study in male subfertility patients. *Environment International* 2015; 84, 154–160.

E

Eisenberg ML, Li S, Behr B, Cullen MR, Galusha D, Lamb DJ, Lipshultz LI. Semen quality, infertility and mortality in the USA. *Hum Reprod* 2014; 29:1567–1574.

Elder, R. L. "Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben." *J. Am. Coll. Toxicol.* 1984; 3: 147-209.

Eliasson R. Semen analysis with regard to sperm number, sperm morphology and functional aspects. *Asian J Androl* 2010; 12:26–32.

Ema M, Fujii S, Furukawa M, Kiguchi M, Ikka T, Harazono A. Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod Toxicol* 2001; 15:505–523.

Evenson, D. P. (2016). The Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility. *Animal Reproduction Science*, 169, 56–75.

F

Fernandez MF, Duran I, Olea N, Avivar C, Vierula M, Toppari J, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Semen quality and reproductive hormone levels in men from Southern Spain. *Int J Androl* 2012; 35:1–10.

Franken DR, Oehninger S. Semen analysis and sperm function testing. *Asian J Androl* 2012; 14:6–13.

Fundación Dieta Mediterránea. La Pirámide. [Citado el 8 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://dietamediterranea.com/fundacion/descarga-la-piramide/>



Galeraud-Denis I, Travert C, Vienne C de, Said L, Saad A, Carreau S. New insights about the evaluation of human sperm quality: the aromatase example. *Folia Histochem Cytobiol* 2009; 47:S13-7.

Garcia, C.M. Hoffman, K.A. Kinney, D.F. Lawler, Laccase-catalyzed oxidation of oxybenzone in municipal wastewater primary effluent, *Water Res.* 2011;45; 1921–32.

Galloway T, Cipelli R, Guralnik J, Ferrucci L, Bandinelli S, Corsi AM, Money C, McCormack P, Melzer D. Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the InCHIANTI adult population study. *Environ Health Perspect* 2010; 118:1603–1608.

Goldstone AE, Chen Z, Perry MJ, Kannan K, Louis GMB. Urinary bisphenol A and semen quality, the LIFE Study. *Reprod Toxicol* 2015; 51:7–13.

Healthy Living Guide 2023/2024. A Digest on Healthy Eating and Healthy Living. Harvard T.H. Chan School of Public Health (Boston, MA, USA); [Citado el 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/2024/01/02/healthy-living-guide-2023-2024/>

Guo J, Zhao Y, Huang W, Hu W, Gu J, Chen C, Zhou J, Peng Y, Gong M, Wang Z. Sperm motility inversely correlates with seminal leptin levels in idiopathic asthenozoospermia. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Oct 15;7(10):3550-5.

H

Hamden K, Silandre D, Delalande C, Elfeki A, Carreau S. Protective effects of estrogens and caloric restriction during aging on various rat testis parameters. *Asian J Androl* 2008; 10:837–845.

Han R-Y, Ma J, Ma J-Y, Wang X-C, An X-T, Zhang Z-D, Wang S-S. Correlation of semen parameters with inflammatory factors in the seminal plasma of obese males. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2017; 23:894–898.

Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occup Environ Med* 2002; 59:625–628.

Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, Plessis SS du. Smoking and Male Infertility: An Evidence-Based Review. *World J Mens Health* 2015; 33:143–160.

Harvard University. The nutrition source: Healthy Eating Plate. Consultado el 20 de febrero del 2024. [Citado el 21 de febrero del 2024]. Disponible en: <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu>

Healty Living Guide 2023/2024

Herath CB, Jin W, Watanabe G, Arai K, Suzuki AK, Taya K. Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. *Endocrine* 2004; 25:163–172.

Hess RA. Estrogen in the adult male reproductive tract: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1:52.

I

Iammarrone E, Balet R, Lower a M, Gillott C, Grudzinskas JG. Male infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17:211–229.

J

Jensen TK, Andersson A-M, Skakkebak NE, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Lassen TH, Nordkap L, Olesen IA, Hansen ÅM, Rod NH, et al. Association of sleep disturbances with reduced semen quality: a cross-sectional study among 953 healthy young Danish men. *Am J Epidemiol* 2013; 177:1027–1037.

Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol* 2009; 170:559–565.

Jensen TK, Jørgensen N, Asklund C, Carlsen E, Kristensen TS, Holm M, Skakkebaek NE. Self-rated health and semen quality among 3,457 young Danish men. *Fertil Steril* 2007; 88:1366–1373.

Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, Andersen AN, Auger J, Cawood EH, Horte A, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Vierula M, Toppari J, Skakkebaek NE. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod* 2001; 16:1012–1019.

Józków P, Rossato M. The Impact of Intense Exercise on Semen Quality. *Am J Mens Health* 2017; 11:654–662.

K

Kunisue, T., Chen, Z., Buck Louis, G. M., Sundaram, R., Hediger, M. L., Sun, L., & Kannan, K. Urinary Concentrations of Benzophenone-type UV Filters in U.S. Women and Their Association with Endometriosis. *Environmental Science & Technology* 2012; 46(8), 4624–4632. <https://doi.org/10.1021/es204415a>

L

- Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK, Petersen JH, Joensen UN, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A, Jørgensen N, Andersson A-M. Urinary bisphenol A levels in young men: association with reproductive hormones and semen quality. *Environ Health Perspect* 2014; 122:478–484.
- Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, Holmboe SA, Brinth L, Pors K, Skouby SO, Jørgensen N, Lindahl-Jacobsen R. Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up. *Am J Epidemiol* 2017; 186:910–917.
- Latif T, Lindahl-Jacobsen R, Mehlsen J, Eisenberg ML, Holmboe SA, Pors K, Brinth L, Skouby SO, Jørgensen N, Jensen TK. Semen quality associated with subsequent hospitalizations - Can the effect be explained by socio-economic status and lifestyle factors? *Andrology* 2018; 6:428–435.
- Leaver RB. Male infertility: an overview of causes and treatment options. *Br J Nurs* 2016; 25: S35–S40.
- Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Jolles M, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update*. 2023;29:157-176.
- Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011; 95:116–123.
- Luco SM, Agbo C, Behr B, Dahan MH. The evaluation of pre and post processing semen analysis parameters at the time of intrauterine insemination in couples diagnosed with male factor infertility and pregnancy rates based on stimulation agent. A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 179:159–162.



- Mabeck LM, Jensen MS, Toft G, Thulstrup M, Andersson M, Jensen TK, Giwercman A, Olsen J, Bonde JP. Fecundability according to male serum inhibin B--a prospective study among first pregnancy planners. *Hum Reprod* 2005; 20:2909–2915.
- Malik, A., Indah, A., Zakir, M. I., Sakiman, S., & Nugroho, S. Cryopreservative Effect of Adding a Honey Solution to Native Chicken Spermatozoa. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 2019; 7(4).
- Matthiesson KL, McLachlan RI, O'Donnell L, Frydenberg M, Robertson DM, Stanton PG, Meachem SJ. The relative roles of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in maintaining spermatogonial maturation and spermiation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3962–3969.
- Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environ Sci Technol* 2010a; 44:1458–1463.
- Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, Ye X, Hauser R. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol* 2010b; 30:532–539.
- Meeker JD, Godfrey-Bailey L, Hauser R. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl* 2007; 28:397–406.
- Mendiola J, Jørgensen N, Andersson A-M, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, Drobnis EZ, Wang C, Sparks A, Thurston SW, et al. Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect* 2010; 118:1286–1291.
- Mendiola J, Jørgensen N, Mínguez-Alarcón L, Sarabia-Cos L, López-Espín JJ, Vivero-Salmerón G, Ruiz-Ruiz KJ, Fernández MF, Olea N, Swan SH, et al. Sperm counts may have declined in young university students in Southern Spain. *Andrology* 2013; 1:408–413.

Mínguez-Alarcón L, Hauser R, Gaskins AJ. Effects of bisphenol A on male and couple reproductive health: a review. *Fertil Steril* 2016; 106:864–870.

Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, López-Espín JJ, Sarabia-Cos L, Vivero-Salmerón G, Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Torres-Cantero AM. Dietary intake of antioxidant nutrients is associated with semen quality in young university students. *Hum Reprod* 2012; 27:2807–2814.

Moos RK, Angerer J, Wittsiepe J, Wilhelm M, Brüning T, Koch HM. Rapid determination of nine parabens and seven other environmental phenols in urine samples of German children and adults. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217:845–853.

N

Nordkap L, Jensen TK, Hansen ÅM, Lassen TH, Bang AK, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Skakkebak NE, Jørgensen N. Psychological stress and testicular function: a cross-sectional study of 1,215 Danish men. *Fertil Steril* 2016; 105:174-87.e1-2.

The nutrition source: Low-Calorie Sweeteners. Harvard T.H. Chan School of Public Health (Boston, MA, USA); [Citado el 3 de mayo de 2024]. Disponible en <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/healthy-drinks/artificial-sweeteners/>

O

Oehninger S, Franken DR, Ombelet W. Sperm functional tests. *Fertil Steril* 2014; 02:1528–1533.

Omu AE. Sperm parameters: Paradigmatic index of good health and longevity. *Med Princ Pract* 2013; 22:30–42.

P

Pierik FH, Burdorf A, Jong FH de, Weber RFA. Inhibin B: a novel marker of spermatogenesis. *Ann Med* 2003; 35:12–20.

Plazas XR, Gasi3n JPB, Moragues MO, Reus PP. Utilidad de la inhibina B en el manejo del var3n inf3rtil. *Actas Urol Esp* 2010; 34:781–787.

Punab M, Zilaitiene B, J3rgensen N, Horte A, Matulevicius V, Peetsalu A, Skakkeb3k NE. Regional differences in semen qualities in the Baltic region. *Int J Androl* 2002; 25:243–252.



Ricci E, Beitawi S Al, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Vigan3 P, Noli S, Parazzini F. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2017; 34:38–47.

Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, Vandenberg JG, Walser-Kuntz DR, Saal FS vom. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol* 2007; 24:199–224.

Roc3o N3ñez Calonge, & Pedro Caballero Peregr3n. (2013). *Manual de Estudio Seminal para Ginec3logos*. Imago Concept & Image Development, S.L. [Citado el 15 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.rocionunez.com/pdfs/MANUAL%20DE%20ESTUDIO%20SEMINAL%20PARA%20GINEC3LOGOS.pdf>

Rolland M, Moal J Le, Wagner V, Roy3re D, Mouzon J De. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26 609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod* 2013; 28:462–470.

Ruwanpura SM, McLachlan RI, Meachem SJ. Hormonal regulation of male germ cell development. *J Endocrinol* 2010; 205:117–131.



- Salas-Huetos, A., Bulló, M., & Salas-Salvadó, J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Human Reproduction Update* 2017; 23(4), 371–389.
- Samarasinghe, S. V. A. C., Krishnan, K., Naidu, R., Megharaj, M., Miller, K., Fraser, B., & Aitken, R. J. Parabens generate reactive oxygen species in human spermatozoa. *Andrology*, 2018 6(4), 532–541.
- Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol* 2016; 70:635–645.
- Shirai, S., Suzuki, Y., Yoshinaga, J., Shiraishi, H., & Mizumoto, Y. Urinary excretion of parabens in pregnant Japanese women. *Reproductive Toxicology* 2013; 35, 96–101.
- Smarr MM, Honda M, Kannan K, Chen Z, Kim S, Louis GMB. Male urinary biomarkers of antimicrobial exposure and bi-directional associations with semen quality parameters. *Reprod Toxicol* 2018; 77:103–108.
- Soni, M. G., Carabin, I. G., & Burdock, G. A. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food and Chemical Toxicology* 2005; 43(7), 985–1015.
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: An analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* 2000; 108:961–966.



- Takao T, Nanamiya W, Nagano I, Asaba K, Kawabata K, Hashimoto K. Exposure with the environmental estrogen bisphenol A disrupts the male reproductive tract in young mice. *Life Sci* 1999; 65:2351–2357.

Tavares, R. S., Martins, F. C., Oliveira, P. J., Ramalho-Santos, J., & Peixoto, F. P. Parabens in male infertility—Is there a mitochondrial connection? *Reproductive Toxicology* 2009; 27(1), 1–7.

Tohei A, Suda S, Taya K, Hashimoto T, Kogo H. Bisphenol A inhibits testicular functions and increases luteinizing hormone secretion in adult male rats. *Exp Biol Med* 2001; 226:216–221.

Tolls J, Berger H, Klenk A, Meyberg M, Beiersdorf AG, Müller R, Rettinger K, Steber J. Environmental Safety Aspects Of Personal Care Products-A European Perspective. *Environmental Toxicology and Chemistry* 2009; 28 (12):2485-2489.

Trabado S, Lamothe S, Maione L, Bouvattier C, Sarfati J, Brailly-Tabard S, Young J. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome as models for studying hormonal regulation of human testicular endocrine functions. *Ann Endocrinol* 2014; 75:79–87.



UNEP/WHO. State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals - 2012. In Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, editors. United Nations Environment Programme (UNEP) and the World Health Organization (WHO): Geneva (Switzerland). 2013. [Citado el 1 de febrero 2024]. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505031>



Varticovski L, Stavreva DA, McGowan A, Raziuddin R, Hager GL. Endocrine disruptors of sex hormone activities. *Mol Cell Endocrinol*. 2022; 1;539:111415.

Vandekerckhove, F. W. R. C., de Croo, I., Gerris, J., vanden Abbeel, E., & de Sutter, P. (2016). Sperm Chromatin Dispersion Test before Sperm Preparation Is Predictive of Clinical Pregnancy in Cases of Unexplained Infertility Treated with Intrauterine

Insemination and Induction with Clomiphene Citrate. *Frontiers in Medicine* 2016 Nov 23;3:63. doi: 10.3389/fmed.2016.00063.

Vitku J, Heracek J, Sosvorova L, Hampl R, Chlupacova T, Hill M, Sobotka V, Bicikova M, Starka L. Associations of bisphenol A and polychlorinated biphenyls with spermatogenesis and steroidogenesis in two biological fluids from men attending an infertility clinic. *Environ Int* 2016; 89–90:166–173.



Wang, Y.-X., Zeng, Q., Sun, Y., You, L., Wang, P., Li, M., Yang, P., Li, J., Huang, Z., Wang, C., Li, S., Dan, Y., Li, Y.-F., & Lu, W.-Q. Phthalate exposure in association with serum hormone levels, sperm DNA damage and spermatozoa apoptosis: A cross-sectional study in China. *Environmental Research* 2016; 150, 557–565.

Weiss J, Bernhardt ML, Laronda MM, Hurley LA, Glidewell-Kenney C, Pillai S, Tong M, Korach KS, Jameson JL. Estrogen actions in the male reproductive system involve estrogen response element-independent pathways. *Endocrinology* 2008; 149:6198–6206.

Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol* 2007; 24:178–198.

WHO (World Health Organization) 2010. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th Edition. 2010; Geneva.

WHO (World Health Organization) 2018. Temas de Salud: Salud Reproductiva. [Citado el 20 de enero del 2024]. Disponible en: http://www.who.int/topics/reproductive_health/es/



Xu X, Sun M, Ye J, Luo D, Su X, Zheng D, Feng L, Gao L, Yu C, Guan Q. The Effect of Aromatase on the Reproductive Function of Obese Males. *Horm Metab Res* 2017; 49:572–579.

Y

Yamaguchi M, Mizunuma H, Miyamoto K, Hasegawa Y, Ibuki Y, Igarashi M. Immunoreactive inhibin concentrations in adult men: presence of a circadian rhythm. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:554–559.

Z

Zamkowska, D., Karwacka, A., Jurewicz, J., & Radwan, M. Environmental exposure to non-persistent endocrine disrupting chemicals and semen quality: An overview of the current epidemiological evidence. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2018; 4;31(4):377-414.

Zareba P, Colacci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Jørgensen N, Mendiola J, Swan SH, Chavarro JE. Semen quality in relation to antioxidant intake in a healthy male population. *Fertil Steril* 2013; 100:1572–1579.

Zhang, X., Liu, J., Sheng, H., Wu, H., Wu, Y., Yao, K., Lu, J., & Zhang, F. Seasonal variation in semen quality in China. *Andrology*, 2013; 1(4), 639–643.

Zhou, Q., Miao, M., Ran, M., Ding, L., Bai, L., Wu, T., Yuan, W., Gao, E., Wang, J., Li, G., & Li, D.-K. Serum bisphenol-A concentration and sex hormone levels in men. *Fertility and Sterility* 2013; 100(2), 478–482.

6

JUSTIFICACIÓN

En las últimas décadas, la literatura científica ha mostrado una posible disminución constante y progresiva en la concentración y conteo de espermatozoides en hombres. Este fenómeno podría tener graves repercusiones en la capacidad reproductiva tanto a nivel individual como para la especie en su conjunto.

Se ha planteado la posibilidad de que factores como el estilo de vida- más específicamente la nutrición- o la exposición en el entorno laboral o ambiental a sustancias tóxicas y contaminantes puedan estar relacionados con esta tendencia observada, afectando la función reproductiva masculina.

No obstante, hasta la fecha, son escasos o prácticamente inexistentes los estudios que hayan examinado las relaciones entre la exposición a disruptores endocrinos no persistentes, como el BPA, parabenos o filtros UV del tipo benzofenonas, y los parámetros reproductivos en hombres que no fueron seleccionados en base a su función testicular o sin que se tuviera conocimiento de su fertilidad. Asimismo, esta relación escasamente estudiada había sido siempre evaluada de manera individual y lineal, sin analizar la exposición a disruptores endocrinos en su conjunto como una exposición a mezclas o efecto cóctel.

Por el otro lado, el uso de la fragmentación espermática como indicador indirecto de la fecundidad masculina aún sigue siendo estudiada, pudiendo aportar más información de cómo estas exposiciones diarias pudiera influir en el ámbito reproductivo masculino.

Esta carencia de información destaca la oportunidad y relevancia de llevar a cabo este conjunto de investigaciones para profundizar y aportar mayor claridad sobre los factores que influyen en la función reproductiva masculina en nuestro entorno más cercano.

7

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este trabajo es analizar las asociaciones entre aspectos nutricionales y exposiciones a compuestos medioambientales y diversos parámetros reproductivos en varones jóvenes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar la asociación entre el consumo de bebidas azucaradas y los parámetros reproductivos en jóvenes varones.
2. Analizar la asociación entre la exposición al Bisfenol A y el Índice de Fragmentación del ADN espermático en jóvenes varones.
3. Analizar la asociación entre la exposición a múltiples Disruptores Endocrinos y el Índice de Fragmentación del ADN espermático en jóvenes varones.

CONCLUSIONES

FINALES

CONCLUSIONES FINALES

1. Hallamos que los varones en el cuartil más alto de ingesta de bebidas azucaradas presentaron un mayor porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales (37,4% [6,1, 68,3]) (p-tendencia = 0,047) y niveles de estradiol más altos (9,5% [-3,5, 22,5]) (p-tendencia = 0,047) que los del primer cuartil. La ingesta de bebidas azucaradas no se relacionó con otros parámetros de calidad seminal o niveles de hormonas reproductivas.
2. No se encontró ninguna asociación entre las concentraciones urinarias de BPA y el Índice de Fragmentación Espermática en el grupo total. Sin embargo, en el subgrupo de hombres con índice SDF > 30%, se observaron asociaciones positivas significativas entre cuartiles (p-tendencia= 0,02) y como niveles continuos de BPA se observaron [$\beta = 0,055$; IC95%: (0,002; 0,108)].
3. Se observó que el aumento de la concentración urinaria de 4-OHBP era el factor que más contribuía a la asociación negativa entre los niveles de Disruptores Endocrinos analizados y Índice de Fragmentación Espermática, siendo de -5,5 % [IC 95 %: (-10,7, -0,3)] para los del p50 y de -5,4 % [IC95 %: (-10,8, -0,1)] para los de p75. No se observaron asociaciones significativas entre otros Disruptores Endocrinos y el Índice de Fragmentación Espermática. No obstante, es probable que los efectos encontrados sean pequeños y de significado clínico incierto, siendo necesario más investigaciones para reproducir nuestros hallazgos en otras poblaciones masculinas.

RESUMEN DE LOS TRABAJOS

ARTÍCULO 1

SUGAR-SWEETENED BEVERAGE INTAKE IN RELATION TO REPRODUCTIVE PARAMETERS IN YOUNG MEN.



Revista:

Revista Internacional de Andrología



Autores y Afiliaciones:

Jonathan Kiwitt-Cárdenas (a), Julián J. Areense-Gonzalo (a), Jaime Mendiola-Olivares (a,b), Evdochia Adoamnei (a), Alberto M. Torres-Cantero (a,b,c)

- a) Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria-Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.
- b) Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España.
- c) Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.



Dirección URL:

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-internacional-andrologia-262-avance-resumen-sugar-sweetened-beverage-intake-in-relation-S1698031X22000383>



ABSTRACT

Background: There has been a decrease in male fertility in recent years. During the same period, there were important dietary changes, including an increase in sugar-sweetened beverage intake (SSB). The relation between SSB and male reproduction functions in humans are barely described in the literature.

Methods: Cross-sectional study with 209 participants (18-23 years old) recruited during one year in Murcia, Spain. All men provided semen and blood samples the same day. SSB consumption was evaluated using a 101-item validated food frequency questionnaire. Reproductive hormones were analysed from serum samples, obtaining levels of follicle-stimulating hormone (FSH), inhibin B, luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), and testosterone (T). The evaluation of semen analysis consisted of seminal volume, sperm concentration, total sperm count, percentage of morphologically normal sperm, and percentage of motile sperm. SSB intake association with semen parameters and hormone levels were examined using linear regression, adjusting for possible confounders.

Results: Men in the highest quartile of the SSB intake had a higher percentage of morphologically normal sperm, 37,4% [6.1, 68.3] than men in the lowest quartile (P, trend= 0.047) and higher estradiol levels than those in the first quartile (9,5% [-3.5, 22.5] (P, trend=0.047)). SSB intake was unrelated to other semen quality parameters or reproductive hormone levels.

Conclusions: Our results indicate that sperm morphology and estradiol levels may be associated with sugar-sweetened beverage intake. These findings might be explained by physiological metabolism homeostasis, though more studies are required to confirm these results and draw conclusions in other male populations.



Revista: Environmental Research



Autores y Afiliaciones:

Jonathan Kiwitt-Cárdenas ^{a b}, Evdochia Adoamnei ^{c d}, Julián J. Areñse-Gonzalo ^{a d}, Laura Sarabia-Cos ^e, Fernando Vela-Soria ^{f g}, Mariana F. Fernández ^{f g h}, Jaime Gosálvez ⁱ, Jaime Mendiola ^{a d h}, Alberto M. Torres-Cantero ^{a b d h}

- a) Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, 30120, España.
- b) Departamento de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitarios “Virgen de la Arrixaca”, El Palmar, Murcia, 30120, España.
- c) Departamento de Enfermería, Facultad de Enfermería, Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, 30120, España.
- d) Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España.
- e) Unidad de Medicina Reproductiva, Instituto de Reproducción Asistida Quirónsalud Dexeus Murcia, Grupo Quirónsalud, 30008, Murcia España.
- f) Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS Granada) Hospital Universitario San Cecilio, 18010, Granada España.
- g) Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, 18010, Granada, España.
- h) Consorcio para la Investigación Biomédica en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, 28029, Madrid, España.
- i) Unidad de Genética, Departamento de Biología, Universidad Autónoma de Madrid, 28049, Madrid, España



Dirección URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935121005831?DOI:>



ABSTRACT

Background: Bisphenol A (BPA) is one of the most common endocrine disruptor compounds in our environment, promoting a xenoestrogenic state. Numerous studies have shown a relationship between exposure to BPA and male infertility problems. Spermatic DNA integrity is a critical factor for the correct transmission of paternal genetic material to the embryo. However, only a very few studies have investigated the association between urinary BPA concentrations and human sperm DNA fragmentation (SDF).

Methods: Cross-sectional study conducted with 158 healthy university students (18-23 years), recruited between 2010-2011 in the Region of Murcia (Spain). The subjects provided urine and semen samples on a single day. Urinary BPA concentrations were measured by dispersive liquid–liquid microextraction and ultrahigh performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection, and SDF analysed using the Sperm Chromatin Dispersion test. Statistical analyses were made using linear regression adjusting for potential covariates and confounding factors.

Results: No association was found between urinary BPA concentrations and SDF index in the total group. However, in the subgroup of men with SDF index > 30%, significant positive associations across quartiles (p-trend=0.02) and as a continuous BPA levels were observed ($\beta = 0.055$, 95%, CI: 0.002; 0.108).

Conclusion: Our results show that, within the subgroup of men with relatively high SDF index, the higher the concentration of BPA the greater the SDF index. Nonetheless, more studies are required to confirm these results and draw conclusions in other male populations.

URINARY CONCENTRATIONS OF BISPHENOL A, PARABENS AND BENZOPHENONE-TYPE ULTRAVIOLET LIGHT FILTERS IN RELATION TO SPERM DNA FRAGMENTATION IN YOUNG MEN: A CHEMICAL MIXTURES APPROACH



Revista: Science of The Total Environment



Autores y Afiliaciones:

Jonathan Kiwitt-Cárdenas ^{a,b}, Julián J. Arenal-Gonzalo ^{a,c}, Evdochia Adoamnei ^{c,d}, Laura Sarabia-Cos ^e, Fernando Vela-Soria ^{f,g}, Mariana F. Fernández ^{f,g,h}, Jaime Gosálvez ⁱ, Jaime Mendiola ^{a,c,h}, Alberto M. Torres-Cantero ^{a,b,c,h}

- a) Departamento de Ciencias Sociosanitarias, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, 30120, España.
- b) Departamento de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitarios “Virgen de la Arrixaca”, El Palmar, Murcia, 30120, España.
- c) Grupo de Metodología de Investigación Sanitaria, Instituto de Investigación Biomédica de Murcia (IMIB), 30120, El Palmar, Murcia, España.
- d) Departamento de Enfermería, Facultad de Enfermería, Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, 30120, España.
- e) Unidad de Medicina Reproductiva, Instituto de Reproducción Asistida Quirónsalud Dexeus Murcia, Grupo Quirónsalud, 30008, Murcia España.
- f) Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS Granada) Hospital Universitario San Cecilio, 18010, Granada España.
- g) Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, 18010, Granada, España.
- h) Consorcio para la Investigación Biomédica en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, 28029, Madrid España.
- i) Unidad de Genética, Departamento de Biología, Universidad Autónoma de Madrid, 28049, Madrid, España



Dirección URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969723079445?via%3Dihub>



ABSTRACT

Background: Non-persistent endocrine disruptor compounds (EDC) are exposed to exogenous substances that may interfere with various molecular and cellular processes, promoting a potential estrogenic, androgenic, or anti-androgenic state. A few studies have shown a relationship between exposure to individual non-persistent EDC and sperm DNA fragmentation in several male populations. However, no studies have investigated the association between combined exposure to non-persistent EDC and sperm DNA fragmentation rate in young men.

Methods: A cross-sectional study was conducted with 158 healthy university students (18-23 years), recruited between 2010-2011 in the Region of Murcia (Spain). The participants provided spot urine and semen samples on the same day. The concentrations of urinary bisphenol A (BPA), benzophenones (2,4-dihydroxybenzophenone (BP-1); 2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone (BP-2), 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone (BP-3), 2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone (BP-8), 4-hydroxybenzophenone (4OH-BP)), and parabens (methylparaben, ethylparaben, propylparaben, butylparaben) were measured by dispersive liquid-liquid microextraction and ultrahigh-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection. Human sperm DNA fragmentation (SDF) was analysed using a Sperm Chromatin Dispersion test. Statistical analyses were carried out using Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) models to evaluate associations between combined exposure to these compounds and sperm DNA fragmentation index.

Results: The increase in urinary concentration of 4OHBP was found to be the most important contributor to the negative association between EDC levels and SDF index, being of -5.5 % [95% CI: -10.7, -0.3] for those in p50, and -5.4 % [95% CI: -10.8, -0.1] for those in p75. No significant associations were observed between other EDCs and the SDF index.

Conclusion: Our findings show that urinary 4OHBP levels may be associated with a decrease in the SDF index. Nonetheless, the effects we found were likely to be small and of uncertain clinical significance. Further research is needed to replicate our findings in other male population.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS EN CONGRESOS

Título del trabajo

SUGAR-SWEETENED BEVERAGE INTAKE IN RELATION TO REPRODUCTIVE PARAMETERS IN YOUNG MEN.

Autores

Jonathan Kiwitt Cárdenas; Julián J. Arenal-Gonzalo; Jaime Mendiola Olivares; Evdochia Adoamnei; Alberto M. Torres-Cantero

Nombre del Congreso

16th World Congress on Public Health 2020.

Tipo de participación

Comunicación oral

Fecha y lugar

12-16 octubre 2020. Roma.