

Efecto de la obesidad en la fertilidad masculina

Estudios en modelos animales

Lorena Ruiz Valderrama¹, Román Espinosa Cervantes², Ileri Fragoso³, Ahiezer Rodríguez Tobón⁴, Humberto González Márquez⁵, Isabel Arrieta Cruz⁶, Ma. Del Rosario Tarragó Castellanos⁴, Marcela Arteaga Silva⁴, Edith Arenas Ríos⁴

Doctorado en Ciencias Biológicas¹, Departamento de Producción Agrícola y Animal², Maestría en Biología de la reproducción Animal³, Departamento de Biología de la Reproducción⁴, Departamento de Ciencias de la Salud⁵, Departamento de Investigación Básica⁶

Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa^{1,3,4,5}, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco², Instituto Nacional de Geriatria⁵

Ciudad de México, CDMX; México

fairyloreruiz@live.com.mx, espinosa@correo.xoc.uam.mx, irerifh@gmail.com, [hgm, mrtc]@xanum.uam.mx, arrieta777@mail.com, arteaga1967@hotmail.com, [editharenas2000, ahiezer.rod]@yahoo.com.mx

Abstract— In the past 10 years, obesity has increased in major Latin American countries and the rest of the world, causing attention to its etiology for establish effective treatments for diseases or abnormalities in the body that are favored under this condition. Within these abnormalities is male infertility, inability for a pregnancy after one year of unprotected sex achieved, and has also established itself as a global problem. The link between obesity and reduced male fertility has been reported in fertility clinics and experimental models. The deleterious effects of obesity on some aspects of male fertility have been reported in rabbit, mouse and rat. However, there are still many aspects unaddressed depth, which is why this review brings together the most recent work related to obesity and negative effects on, physical, physiological and biochemical male reproduction, made in the main models animals, study subjects, to show a broader picture on this topic.

Keyword— *Obesity, male infertility, spermatozoa, testosterone.*

Resumen— En los últimos 10 años, la obesidad ha aumentado en países importantes de Latinoamérica y el resto del mundo, provocando que se preste atención a su etiología para establecer tratamientos efectivos a patologías o anomalías en el organismo que se favorecen bajo esta condición. Dentro de estas anomalías se encuentra la infertilidad masculina, incapacidad para que se logre un embarazo después de 1 año sin protección durante las relaciones sexuales, y que se ha situado también como un problema a nivel global. La relación entre la obesidad y la disminución de la fertilidad masculina se ha reportado en clínicas de fertilidad y en modelos experimentales. Los efectos deletéreos de la obesidad sobre algunos aspectos de la fertilidad masculina se han reportado en conejo, ratón y rata. Sin embargo, aún quedan muchos aspectos sin abordar a profundidad, es por eso que esta revisión reúne los trabajos más recientes relacionados con la obesidad y los efectos negativos sobre los aspectos, físicos, fisiológicos y bioquímicos en la reproducción masculina, realizados en los principales modelos animales, sujetos de estudio, para poder mostrar un panorama más amplio sobre este tema.

Palabras claves— *Obesidad, infertilidad masculina, espermatozoides, testosterona.*

I. INTRODUCCIÓN

La obesidad y el sobrepeso son condiciones anormales del organismo causadas por un desequilibrio energético entre las calorías ingeridas y gastadas [1], y son caracterizados por presentar un almacenamiento excesivo de tejido adiposo, además, se ha reconocido por la Organización de Salud y Nutrición en México, y por, la Organización Mundial de la salud; como un problema de salud en todo el mundo. Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2012), México es uno de los países con mayor número de personas con sobrepeso y obesidad a nivel mundial y cada año fallecen alrededor de 4.3 millones de personas adultas a causa de esta enfermedad.

Se ha hecho énfasis sobre los efectos deletéreos que causan la obesidad a la fertilidad masculina, el cambio en el contenido de lípidos en el testículo y en células epididimarias, se han reportado en modelos animales normales o genéticamente reprogramados, pero no se ha profundizado en los efectos de administrar una dieta alta en calorías [2], sobre las alteraciones bioquímicas que presentan los espermatozoides.

El impacto negativo en tejidos reproductivos, se ha estudiado en conejos y otras especies [3]. Incluso, se ha mencionado sobre el perfil hormonal en sujetos obesos, en quienes la concentración de testosterona disminuye, y la concentración del estradiol aumenta [4, 5], desencadenando otras alteraciones hormonales, como la disminución de inhibina-B o el aumento de leptina, hormonas involucradas en la regulación del eje hipotálamo- hipófisis-gónada, lo que evidentemente causaría una alteración en el proceso de espermatogénesis, e incluso se sospecha, que podría estar causando alteraciones en el proceso de maduración epididimaria, debido a la dependencia de este órgano por los andrógenos [6].

Los modelos animales alimentados con una dieta hipercalórica, han mostrado alteraciones o cambios negativos en el líquido seminal y espermatozoides, estas pueden incluir: una disminución del volumen seminal y del número de espermatozoides, asociado con un aumento de las anomalías morfológicas; lo anterior en espermatozoides de ratón y conejo [2, 3, 7, 8]. Además, se ha reportado en rata y conejo, que proporcionar dietas hipercalóricas, puede afectar la funcionalidad del espermatozoide [8, 9].

Es importante recordar que, la funcionalidad del espermatozoide depende de que este haya obtenido la madurez posttesticular, pues es en el epidídimo en donde adquiere la funcionalidad para ser potencialmente fértil, y como ya se mencionó previamente, el epidídimo es un órgano andrógeno-dependiente, y cualquier alteración hormonal repercutiría en la funcionalidad de este órgano, y en consecuencia del espermatozoide. Sumado a lo anterior, en los individuos obesos, una cantidad importante de grasa se almacena en el escroto, sobretodo alrededor de la región de la caput del epidídimo, por lo que se ha sugerido por varios autores que, este almacenamiento excesivo de grasa puede estar aumentando la temperatura en el área de los testículos y epidídimos, afectando a los espermatozoides, a causa de un estrés oxidativo [10, 11].

Existen varias propuestas sobre como la obesidad puede afectar a la fertilidad masculina, en estado adulto e incluso en la adolescencia, sin embargo, aún hay muchas dudas sobre a qué nivel o niveles actúa; si solo es la espermatogénesis o la maduración espermática epididimaria, o ambas, y con qué aspectos se relaciona el efecto negativo de la obesidad sobre la fertilidad. Es por eso, que el objetivo de la presente revisión es, ahondar sobre los estudios que existen en los diferentes modelos animales y como se explica el efecto de la obesidad en la fertilidad masculina.

II. OBESIDAD E INFERTILIDAD MASCULINA

A. *Obesidad y alteraciones hormonales*

Muchos estudios reportan la relación entre la obesidad y su efecto negativo sobre las hormonas, como: proteína transportadora de esteroides, testosterona, estradiol e inhibina-B.

La proteína transportadora de esteroides (SHBG), es una glicoproteína que se une a hormonas esteroides, andrógenos y estrógenos, o a progesterona, y se encuentra en todos los vertebrados a excepción de las aves. Se ha observado que, en hombres obesos, los niveles de SHBG en plasma están asociados negativamente con la obesidad [12]. Esto fue comprobado ya que cuando individuos obesos pierden peso, la capacidad de unión a esteroides incrementa [13]. Además, los individuos que presentan una disminución en esta hormona presentan una disminución en las concentraciones de testosterona libre. La explicación a este efecto negativo se debe a, que al disminuir los niveles de SHBG, se

encuentra una mayor disponibilidad de testosterona a ser convertida en estradiol, en el tejido adiposo [14]. Sin embargo, también se ha reportado que, aunque haya un leve aumento de estradiol, el efecto negativo también pudiera darse en la relación de testosterona/estradiol, debido a la disminución de testosterona. Una disminución de la relación testosterona/estradiol es causa de infertilidad [15].

La disminución de testosterona lleva a una regulación inadecuada del eje hipotálamo-hipófisis-gónada y en consecuencia una alteración en el proceso de espermatogénesis [12].

El efecto negativo de la obesidad sobre la condición hormonal, es ejemplificado también, a través de los estudios que reportan que el aumento en los niveles de estradiol puede tener un efecto directo en el ambiente testicular, alterando la espermatogénesis, reflejándose en una baja movilidad y concentración espermática [16]. Se propone que uno de los efectos inducidos por el estradiol es la disminución de la hormona inhibina-B, complejo proteico encargado de regular la biosíntesis y secreción de FSH, por lo que, la actividad de la célula de Sertoli disminuye, impactando directamente en la espermatogénesis [5]. Sin embargo, se ha reportado que, la espermatogénesis solo se ve afectada en pacientes con obesidad extrema.

Una explicación alterna a la relación de la obesidad que induce una disminución de testosterona, se relaciona a la alteración en la funcionalidad de la célula de Leydig, pero además con los niveles circulantes de leptina, adipocina producida en el tejido adiposo blanco, y que sus receptores se pueden encontrar también en células de Leydig [17]. Leptina promueve la reducción de la ingesta energética por medio de la señal de saciedad en el cerebro. La hormona estimula el lipostato hipotalámico, enviando una señal de que existe tejido adiposo suficiente, provocando, por lo tanto, reducción de la ingesta de alimentos y aumento en el gasto energético [18, 19]. En organismos que se alimentan con dietas altas en lípidos se ha observado que aumenta la oxidación de estos lípidos, Viguera-Villaseñor (2010) reporta en ratas obesas que la leptina aumenta significativamente (19.01ng/ml en ratas obesas vs 11.24ng/ml en las ratas control).

Por tal motivo, se propone que un aumento en las concentraciones de leptina en presencia de obesidad genera una alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada, ya que también se encuentra involucrada en su regulación a través de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), cuando se tiene una secreción excesiva de leptina, puede crearse una resistencia, involucrándose el sistema KISS. La GnRH liberada por el núcleo arcuato del hipotálamo estimula la síntesis y liberación de las gonadotropinas: la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) por la hipófisis, estas gonadotropinas son transportadas a testículo en donde FSH estimula la producción de inhibina en las células de Sertoli, y la inhibina la cual ejerce una retroalimentación negativa en la hipófisis para controlar la secreción de FSH. La LH va a estimular la secreción de testosterona por las células de Leydig, la testosterona por su parte tiene efecto sobre la espermatogénesis y que se une a su receptor en la célula de Sertoli. La testosterona libre que va por torrente sanguíneo a hipotálamo o a tejido adiposo puede ser convertida a estradiol. Tanto testosterona y estradiol ejercen una retroalimentación negativa en la liberación de GnRH en el hipotálamo a través de las neuronas kisspeptinergicas activando el sistema KISS. En el caso de los individuos obesos aumentan los adipocitos en número y tamaño, lo que genera más testosterona libre que puede ser convertida en estradiol, en el caso del aumento de leptina esta puede inhibir la espermatogénesis en la célula de Sertoli, debido a la inhibición de testosterona, además, puede inhibir la liberación de GnRH debido a que niveles elevados de leptina inducen fallo en la función de sus receptores (figura 1) [20].

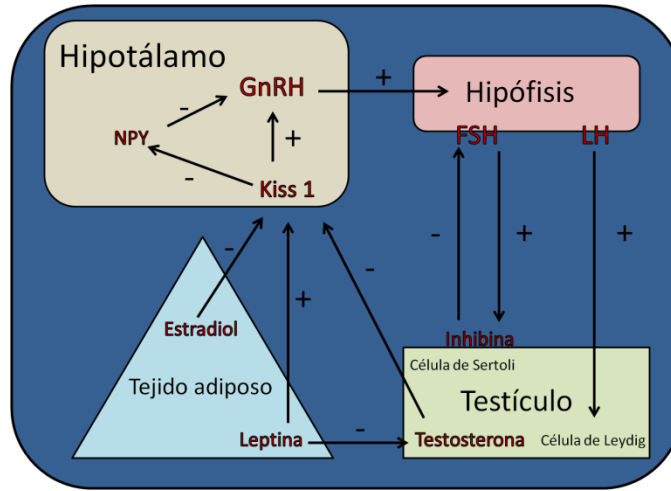


Fig. 1 Vista esquemática de la resistencia a leptina y el eje hipotálamo-hipófisis-gónada y el KISS.

B. Obesidad y alteración en la funcionalidad del testículo

El análisis morfológico testicular calculado como el índice gonadosomático (IGS=peso de ambas gónadas entre el peso corporal x 100), utilizando a la rata Wistar alimentada con una dieta hipercalórica mostró que, el IGS disminuye conforme los individuos aumentan de peso (datos no publicados).

Por otro lado en el modelo de ratón (C57BL/6) obeso, mostró que el epitelio seminífero se encuentra atrofiado y desorganizado, y las adhesiones celulares entre células de Sertoli y células espermatogénicas fueron interrumpidas y desarregladas. Las uniones celulares contiguas a las células de Sertoli aparecen discontinuas en los túbulos seminíferos, lo que indica que la integridad de la barrera hematotesticular (BHT) se ve comprometida [21]. En el ratón obeso, se observó una disminución de las proteínas asociados a las uniones celulares analizadas mediante biomarcadores para ocludina y de uniones ocluyentes, estos hallazgos, validan la propuesta de que la obesidad puede afectar la función testicular [21]. Además, se ha encontrado que aumenta significativamente la expresión de vesículas endocíticas asociadas a proteínas, como clatrina. Como miembro de la superfamilia de receptor nuclear, el receptor de andrógenos regula la actividad de andrógenos [22], pero si hay una delección en el receptor de andrógenos despliega un defecto en la BHT que se asocia con una reducción en la expresión de ocludina y ZO-1 [23].

Es importante, recordar que la BHT es una barrera estructural entre los capilares testiculares y el interior de los túbulos seminíferos y que, su importante papel consiste en, proteger las células espermatogénicas de agentes nocivos que pudieran transportarse a través de la sangre y al epitelio seminífero de una reacción autoinmune. La BHT está constituida por uniones estrechas contiguas a las células de Sertoli. Además, ocludina, ZO-1, clatrina, así como receptores de andrógenos son usados como biomarcadores para determinar su integridad [21].

Estos hallazgos son relevantes ya que la fertilidad de un individuo depende en gran medida de la estabilidad de la BHT y el adecuado funcionamiento de las células de Sertoli.

C. *Obesidad y alteración en la funcionalidad del epidídimo*

Es bien sabido que la funcionalidad del epidídimo es andrógeno dependiente, de manera que las células epiteliales de este órgano puedan producir, proteínas, glicolípidos y fosfolípidos, componentes necesarios para la maduración del espermatozoide. Después de que los espermatozoides abandonan el testículo, no son capaces de fertilizar al ovocito; para esto, tienen que pasar por el epidídimo, donde maduran, involucrando fundamentalmente cambios estructurales, como la pérdida del remanente citoplasmático (gota citoplasmática), remodelación del acrosoma y disminución del diámetro de las mitocondrias [24]; y en sus componentes bioquímicos: modificación postraduccional de las proteínas como: a) la fosforilación de residuos de tirosina específicos [25, 26] y b) la glicosilación. Estos cambios se relacionan con la adquisición de la habilidad de capacitarse y de llevar a cabo la reacción acrosomal y, finalmente, la capacidad fertilizante.

Anatómicamente, el epidídimo está formado por: la *cabeza*, que recibe a los espermatozoides y fluido de los vasos eferentes testiculares; el *cuerpo*, más estrecho, que conecta con la última región; y la *cola*, con una apariencia globosa que se encarga de almacenar los espermatozoides hasta la eyaculación [24, 27]. Años atrás Moore (1998) observó que espermatozoides tomados de diferentes regiones del epidídimo, desde la porción de la cabeza a la porción caudal, los espermatozoides mostraban movilidad de 0%, 3%, 12%, 30% y 60% respectivamente.

Cada una de las regiones epididimarias está dividida, a su vez, en segmentos intra-regionales, consisten en lóbulos de túbulo epididimario enroscado, contorneado por septos de tejido conectivo y que brinda soporte y estabilidad al órgano, además, proporciona el microambiente necesario para los espermatozoides ya que la expresión de genes y síntesis de proteínas difieren entre cada región [27, 28]. La mayoría de las veces, la organización de estos dominios pueden cambiar entre ellos al estar en el testículo o en el epidídimo. Este cambio es importante durante la interacción del espermatozoide con las proteínas provistas por el fluido luminal del epidídimo. Estas proteínas son sintetizadas por las células epiteliales del túbulo epididimario y secretadas al lumen, donde se ponen en contacto o son adsorbidas por la superficie del espermatozoide. La asociación de estas proteínas secretorias y glicoproteínas del epidídimo a la superficie del espermatozoide durante la maduración juegan un papel importante en el desarrollo de la habilidad fertilizante del espermatozoide [29].

Sin embargo, este importante proceso pudiera verse afectado por los efectos de la obesidad. Se sabe que en individuos con obesidad puede presentarse un gran almacenamiento de grasa a nivel escrotal, lo que puede estar causando la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y provocar estrés oxidativo, resultado de que las defensas antioxidantes son sobrepasadas por las ERO [9, 11], lo cual puede oxidar lípidos, proteínas y carbohidratos, además, de causar un daño en el ADN de espermatozoides almacenados en la región caudal del epidídimo (figura 2) [30].

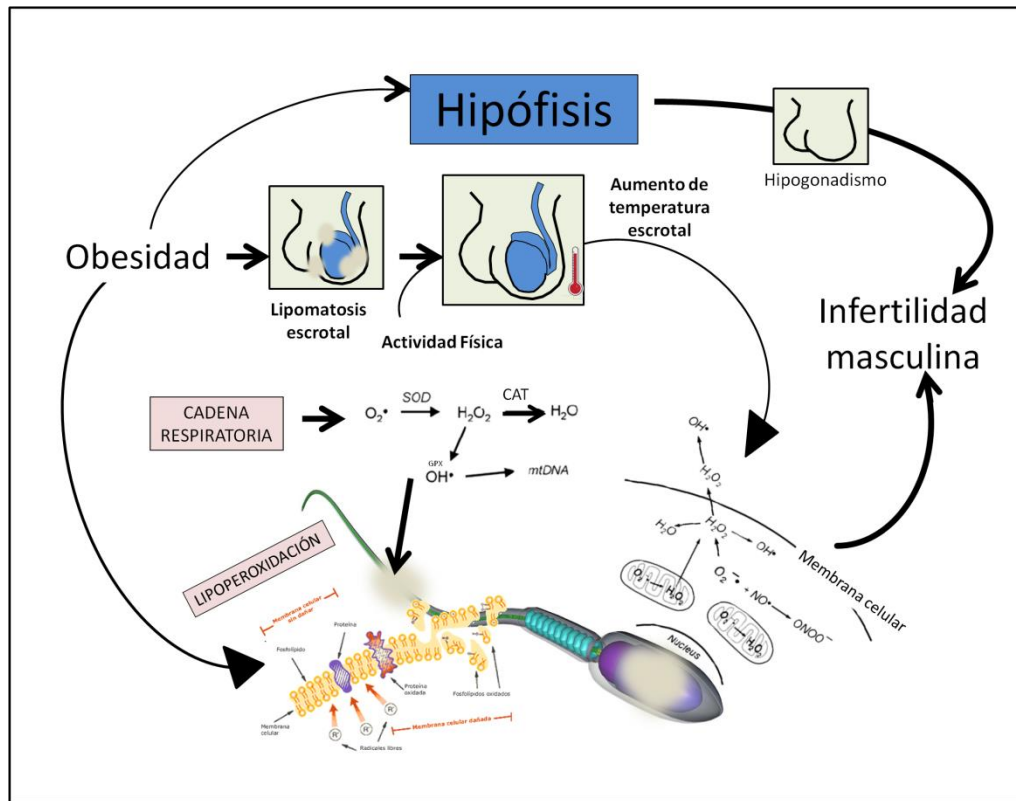


Fig. 2 Alteraciones físicas y bioquímicas relacionadas con la obesidad.

En la rata Sprague Dawley a la que se le ha proporcionado una dieta hipercalórica, se ha observado mediante técnicas histológicas que hay presencia de cuerpos apoptóticos en el lumen de los túbulos de la región de la cabeza del epidídimo [9], causando un aumento en la peroxidación local del epidídimo.

Las posibles explicaciones al estrés oxidativo en el epidídimo pueden ser: las asociadas con el aumento de leptina [31] una reducción del sistema endógeno antioxidante [32] o un estrés debido al aumento de los depósitos de grasa escrotal y que a su vez se asocia con la inducción de apoptosis en este órgano [33].

Otros estudios se han evaluado las repercusiones en la función epididimaria, glándulas accesorias, niveles de testosterona en semen y la calidad espermática asociada con el sobrepeso; por ejemplo, en muestras de semen de 794 pacientes de un laboratorio de reproducción y andrología, se encontraron niveles bajos de α -glucosidasa neutra (ANG por sus siglas en inglés); la ANG es una enzima secretada en el epitelio epididimal y ha sido identificado como un modulador de la maduración epididimaria y se observó una asociación negativa con el aumento de índice de masa corporal [34].

Mucha de la información referida anteriormente se relaciona con un posible efecto de la obesidad y el sobrepeso en el proceso de maduración espermática epididimaria pero, hasta el momento, no se han hecho estudios bioquímicos en proteínas, carbohidratos, ni en la presencia de un ambiente oxidante que verifiquen efectivamente que el proceso de maduración espermática epididimaria se afecta negativamente por causa de la obesidad y el sobrepeso. Tampoco ha sido evaluado si la obesidad afecta a la fertilidad masculina, lo cual se podría valorar, mediante una prueba de fertilidad, si habrá o no descendencia, y si es así, si se afecta el número y sexo de las crías.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo se realizó con apoyo de la beca del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud y de la beca de la Maestría en Biología de la Reproducción Animal de la Universidad Autónoma Metropolitana de las alumnas: Lorena Ruíz Valderrama e Ileri Fragoso respectivamente, del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), que pertenecen al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT.

REFERENCIAS

- [1] Cachofeiro Victoria, M.M., Beatriz Martín Fernández, Natalia de las Heras, Vicente Lahera, *Obesidad, Inflamación y disfunción endotelial*. Rev Esp Obes, 2006. 4: p. 195-204.
- [2] Diaz-Fontdevila M, B.-O.n.E., Forne´s M, *Distribution of filipinsterol complexes in sperm membranes from hypercholesterolaemic rabbits*. Andrología, 1992. 24(5): p. 279-83.
- [3] Saez Lancellotti, T.E., et al., *Semen quality and sperm function loss by hypercholesterolemic diet was recovered by addition of olive oil to diet in rabbit*. PLoS One, 2013. 8(1): p. e52386.
- [4] Tsai, E.C., et al., *Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat*. Diabetes Care, 2004. 27: p. 861-868.
- [5] Pauli, E.M., *Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men*. Fertil. Steril., 2008. 90: p. 346-351.
- [6] Myers, G.M., G.M. Lambert-Messerlian, and M. Sigman, *Inhibin B reference data for fertile and infertile men in Northeast America*. Fertil Steril, 2009. 92(6): p. 1920-3.
- [7] Palmer, N.O., et al., *Diet and exercise in an obese mouse fed a high-fat diet improve metabolic health and reverse perturbed sperm function*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012. 302(7): p. E768-80.
- [8] Ruiz V, L., *Efecto del sobrepeso sobre la capacitación y reacción acrosomal en espermatozoides de conejo Nueva Zelanda Blanco.*, in *Biología de la Reproducción*. 2014, Universidad Autónoma Metropolitana: México. p. 1-53.
- [9] Viguera-Villaseñor, R.M., et al., *Alterations in the spermatogenic function generated by obesity in rats*. Acta Histochemica, 2011. 113(2): p. 214-220.
- [10] Dandona, P., et al., *Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation*. Circulation, 2005. 111(11): p. 1448-54.
- [11] Davi, G. and A. Falco, *Oxidant stress, inflammation and atherogenesis*. Lupus, 2005. 14(9): p. 760-4.
- [12] Jarow, J.P., et al., *Effect of obesity and fertility status on sex steroid levels in men*. Urology, 1993. 42(2): p. 171-4.
- [13] Vermeulen, A., *Environment, human reproduction, menopause, and andropause*. Environ Health Perspect, 1993. 101 Suppl 2: p. 91-100.
- [14] Foresta, C., et al., *Insulin-like factor 3 as a marker of testicular function in obese men*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. 71(5): p. 722-6.
- [15] Pavlovich, C.P., et al., *Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men*. J Urol, 2001. 165(3): p. 837-41.
- [16] Akingbemi, B.T., *Estrogen regulation of testicular function*. Reprod Biol Endocrinol, 2005. 3: p. 51.
- [17] Ishikawa, T., et al., *Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients*. Andrologia, 2007. 39(1): p. 22-7.
- [18] Karhunen, L.J., et al., *Serum leptin, food intake and preferences for sugar and fat in obese women*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. 22(8): p. 819-21.
- [19] Anaya Mendibil CO, S.A.I., *Avances en Obesidad*. Revista de la Facultad de Medicina, 2004. 52.4: p. 270-86.
- [20] Teerds, K.J., D.G. de Rooij, and J. Keijer, *Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models*. Hum Reprod Update, 2011. 17(5): p. 667-83.
- [21] Fan, Y., et al., *Diet-induced obesity in male C57BL/6 mice decreases fertility as a consequence of disrupted blood-testis barrier*. PLoS One, 2015. 10(4): p. e0120775.

- [22] Wu, R.C., et al., *ARID4A and ARID4B regulate male fertility, a functional link to the AR and RB pathways*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. 110(12): p. 4616-21.
- [23] Wang, R.S., et al., *Androgen receptor in sertoli cell is essential for germ cell nursery and junctional complex formation in mouse testes*. Endocrinology, 2006. 147(12): p. 5624-33.
- [24] Sullivan, R., G. Frenette, and J. Girouard, *Epididymosomes are involved in the acquisition of new sperm proteins during epididymal transit*. Asian J Androl, 2007. 9(4): p. 483-91.
- [25] Naz, R.K. and P.B. Rajesh, *Role of tyrosine phosphorylation in sperm capacitation / acrosome reaction*. Reprod Biol Endocrinol, 2004. 2: p. 75.
- [26] Fabrega, A., et al., *Impact of epididymal maturation, ejaculation and in vitro capacitation on tyrosine phosphorylation patterns exhibited of boar (Sus domesticus) spermatozoa*. Theriogenology, 2011. 76(7): p. 1356-66.
- [27] Bernard Robaire, B.T.H., and Marie-Claire Orgebin-Crist, *The Epididymis*, in *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, J.D. Neill, Editor. 2006.
- [28] Turner, T.T., et al., *Association of segmentation of the epididymal interstitium with segmented tubule function in rats and mice*. Reproduction, 2003. 125(6): p. 871-8.
- [29] Kirchhoff, C., *Gene expression in the epididymis*. Int Rev Cytol, 1999. 188: p. 133-202.
- [30] Kasturi, S.S., J. Tannir, and R.E. Brannigan, *The metabolic syndrome and male infertility*. J Androl, 2008. 29(3): p. 251-9.
- [31] Ahima, R.S., et al., *Leptin regulation of neuroendocrine systems*. Front Neuroendocrinol, 2000. 21(3): p. 263-307.
- [32] Galinier, A., et al., *Site specific changes of redox metabolism in adipose tissue of obese Zucker rats*. FEBS Lett, 2006. 580(27): p. 6391-8.
- [33] Jara, M., P. Esponda, and R. Carballada, *Abdominal Temperature Induces Region-Specific p53-Independent Apoptosis in the Cauda Epididymidis of the Mouse*. Biology of Reproduction, 2002. 67(4): p. 1189-1196.
- [34] Martini, A.C., et al., *Overweight and seminal quality: a study of 794 patients*. Fertility and Sterility, 2010. 94(5): p. 1739-1743.