

TLATEMOANI
Revista Académica de Investigación
Editada por Eumed.net
No. 35 – Diciembre 2020.
España
ISSN: 19899300
revista.tlatemoani@uaslp.mx

Fecha de recepción: 06 de Agosto de 2020
Fecha de aceptación: 13 de Noviembre de 2020

DAÑO TESTICULAR INDUCIDO POR EL ALCOHOL YODADO 0,5% EN CUYES (CAVIA PORCELLUS) PREPÚBERES

Patricia Luciana Shiroma Tamashiro
p_shiroma_t@outlook.com

Universidad Alas Peruanas.

RESUMEN

Hay agentes tóxicos que pueden interferir en el proceso de diferenciación de las células germinales en el hombre y en los animales. La investigación tuvo como objetivo evaluar el daño testicular inducido por el alcohol yodado 0,5 % (2,5 g / k.p.v). 9 cuyes machos prepúberes del Genotipo Perú fueron seleccionados y divididos en 3 grupos, el control y los que se evaluaron a los 28 y 56 días posinyección con alcohol yodado. Se realizó la evaluación de la anatomía macroscópica (peso y longitud del testículo, consistencia) y microscópica del testículo de los cuyes utilizando la tinción de hematoxilina-eosina. En los cuyes tratados, hubo una reducción significativa ($p < 0,05$) en el peso y la longitud de los testículos. Asimismo, el análisis histopatológico mostró la disminución en el número y atrofia de los túbulos seminíferos, la alteración en la formación de las células espermatogénicas, especialmente de los espermatoцитos secundarios, espermátidas y espermatozoides. A los 56 días postratamiento, se observó la presencia de vacuolas y células gigantes multinucleadas. Por otro lado, a partir de los 28 días, se evidenció alteración de la estructura y la altura celular del epidídimo y el conducto deferente, aumento del espacio intertubular del epidídimo y azoospermia. Por lo tanto, se concluye que la inyección intratesticular con alcohol yodado 0,5 % causa alteraciones histopatológicas severas e irreversibles en los testículos de los cuyes prepúberes machos.

Palabras clave: Cuyes, alcohol, yodo, testículo, epidídimo.

ABSTRACT

TESTICULAR DAMAGE INDUCED BY IODINE ALCOHOL 0,5 % IN PREPUBERAL GUINEA PIGS (*Cavia porcellus*)

There are toxic agents that can interfere with the germ cell differentiation process in man and animals. The research aimed to evaluate testicular damage induced by 0,5 % iodine alcohol (2,5 g / k.p.v). 9 prepubescent male guinea pigs from the Peru Genotype were selected and divided into 3 groups, the control group and those that were evaluated at 28- and 56-days post-injection with iodized alcohol. The macroscopic (weight and length of the testis, consistency) and microscopic anatomy of the guinea pig testis were performed using hematoxylin-eosin staining. In treated guinea pigs, there was a significant reduction ($p < 0,05$) in testis weight and length. Likewise, histopathological analysis showed a decrease in the number and atrophy of the seminiferous tubules, the alteration in the formation of spermatogenic cells, especially secondary spermatocytes, spermatids and sperm. At 56 days post-treatment, vacuoles and multinucleated giant cells were observed. On the other hand, after 28 days, alteration of the structure and cell height of the epididymis and vas deferens, increased intertubular space of the epididymis, and azoospermia were evident. Therefore, it is concluded that intratesticular injection with 0,5 % iodine alcohol causes severe and irreversible histopathological alterations in the testicles of male prepubescent guinea pigs.

Keywords: Guinea pigs, alcohol, iodine, testicle, epididymis.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema global que afecta a más de 186 millones de personas de todo el mundo y representa un problema social para las mujeres, a pesar de que los problemas de fertilidad masculina contribuyen a más de la mitad de las causas globales de la incapacidad reproductiva. Se ha comprobado que entre el 8 y 12 % de las parejas con edad para procrear tienen problemas de fecundidad, pudiendo alcanzar en algunas áreas el 30 % (Alves Peres, *et al.*, 2017). Hay factores ambientales y dependientes del estilo de vida que pueden causar toxicidad reproductiva en los hombres como son la temperatura, la obesidad, el tabaco, la radiación, los fármacos, el estrés, los estimulantes (drogas, alcohol, tabaco), la deficiencia (selenio, cinc, vitaminas, yodo) o el exceso (yodo) de nutrientes (Rafaela, 2007; Chakraborty, *et al.*, 2016; Roychoudhury, *et al.*, 2019; Sun, *et al.*, 2020).

A pesar de que el yodo es un nutriente crucial para la fecundidad (Alves Peres, *et al.*, 2017), cuando se consume en exceso causa muerte fetal, aborto, toxicidad en el embrión, alteración de la función gonadal por la disfunción de las hormonas tiroideas y disminución del nivel de testosterona circulante (Chakraborty, *et al.*, 2016, Leung, *et al.*, 2015). En los hombres, se evidencia una disminución de los parámetros de calidad espermática (Partal-Lorente, *et al.*, 2017; Sun, *et al.*, 2020). Sin embargo, el cambio en la morfología y en la función testicular es más severo cuando se administra una dosis por

encima del rango de tolerancia (Chakraborty, *et al.*,2016). Por ello, se recomienda no ingerir más de 1100 ug de yodo (Leung, *et al.*,2015).

Por otro lado, el alcohol es reconocido como un problema en muchas partes del mundo. Según la Organización Mundial de la Salud es el tercer factor de riesgo de enfermedad en países de alto ingreso económico, seguido del cigarrillo y la hipertensión. En diversas investigaciones, se han reportado que el consumo de alcohol tiene efectos negativos en la reproducción y en la conducta sexual del hombre y de los animales de laboratorio (Dosumu, *et al.*,2014; Al-Bairuty, *et al.*, 2016). Debido a la capacidad que tiene para disminuir la producción de testosterona e interferir en la función hipotálamo - hipofisario testicular (Duca, *et al.*, 2019). Asimismo, el consumo agudo y crónico de alcohol disminuye el conteo y la motilidad espermática, causa atrofia testicular e irregularidad del diámetro de los túbulos seminíferos en el hombre y los animales de laboratorios (Dosumu, *et al.*,2014). Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue evaluar el daño testicular inducido por el alcohol yodado al 0,5 % en cuyes prepúberes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Crianza de los animales

Se utilizaron 9 cuyes machos del genotipo Perú, prepúberes con un peso promedio de 467 g que provenían de diferentes camadas del centro de producción de la Universidad Nacional Agraria La Molina. Los animales fueron mantenidos en jaulas metálicas de 88 cm (largo) x 40 cm (ancho) x 22 cm (altura) con alimento de alta densidad nutricional, alfalfa y agua ad libitum en el bioterio de la Universidad Ricardo Palma. Asimismo, se acondicionó a los animales por un periodo de 7 días, antes del comienzo de la investigación.

Tratamiento

Los cuyes fueron agrupados en tres grupos, el control (cuyes enteros sin tratamiento) y los que se evaluaron a los 28 días y 56 días de la inyección con alcohol yodado al 0,5 %, utilizando una jeringa de tuberculina (aguja n°25) y una dosis única (2,5 g / k.p.v).

Descripción macroscópica de los testículos

Se utilizó el método de dislocación cervical para beneficiar a los cuyes. Posterior a ello, se hizo la descripción de los testículos de los animales del grupo control y tratamientos, tomando como referencia indicadores como el peso con grasa y sin grasa (g), longitud (cm) y consistencia a la palpación.

Descripción citomorfológico de los testículos

Los testículos fueron conservados en formol al 10 % y sometidos a la técnica histológica convencional con coloración Hematoxilina - Eosina (HE). Se realizaron cortes de 5 a 8 µm de espesor en las zonas mediales y laterales. Por otro lado, se hizo el conteo de los túbulos seminíferos en función del daño histopatológico, utilizando una modificación de la escala propuesta por Yoshida et al (1997). El valor referencial propuesto para los espermatoцитos (primarios y secundarios) y espermátidas (inmaduras y

maduras) se obtuvo del valor promedio observado en los cuyes del grupo T0 (control). Asimismo, las espermátidas se clasificaron según el estadio de maduración en inicial (núcleo esferoidal y pequeño), intermedia (núcleo grande) y tardía (con núcleo condensado). Para la descripción de las poblaciones celulares de los túbulos seminíferos de los cuyes controles y tratados se utilizó un microscopio compuesto de campo claro (Nikon).

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para contrastar si los datos del peso y la longitud de los testículos de los cuyes se encontraban en una distribución normal. Al verificar la normalidad de la media se procedió a utilizar el diseño unifactorial aleatorio para determinar diferencias comparativas entre los cuyes tratados y el control, aplicándose la prueba de análisis de varianza (ANOVA) y el método de comparaciones múltiples de Tukey. Finalmente, para el análisis citomorfológico de las poblaciones celulares por túbulo seminífero se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal – Wallis.

RESULTADOS

Descripción macroscópica de los testículos

Se observó un menor peso en los testículos a los 28 días (1,17 g) y 56 días posinyección (1,54 g) en comparación con el control (5,33 g). Sin embargo, la reducción del peso se hizo más evidente con la extracción de la grasa de los testículos, lo cual correspondió a una disminución del 82 % (28 días) y 75 % (56 días) en comparación con el peso promedio de los testículos del grupo control. En relación a la longitud, los testículos de los cuyes controles (2,83 cm) tuvieron una mayor dimensión en comparación a lo alcanzado a los 28 días (1,08 cm) y 56 días posinyección (0,95 cm). De la misma forma, la longitud de los testículos de los cuyes tratados fue 61,83 % (28 días) y 66,43 % (56 días) menor con respecto al grupo control. Por lo tanto, el peso y la longitud de los testículos fue significativamente ($p < 0,05$) menor en los cuyes inyectados con alcohol yodado en comparación con los cuyes enteros. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$) según el tiempo de tratamiento.

Asimismo, se evidenció diferencias macroscópicas entre los testículos de los cuyes controles y los tratamientos (Fig. 1). En el grupo control, los testículos tenían aspecto y consistencia normal en comparación con lo observado a los 28 días (Testículos hipoplásicos y suaves al tacto) y a los 56 días posinyección (Testículos hipoplásicos, fibrosados y con una túnica albugínea opaca e irregular). Al respecto, se evidenciaron las siguientes anormalidades: Reabsorción bilateral (desaparición de los dos testículos), reabsorción unilateral (presencia de uno de los testículos), hipertrofia compensatoria (un testículo más pequeño que el otro).

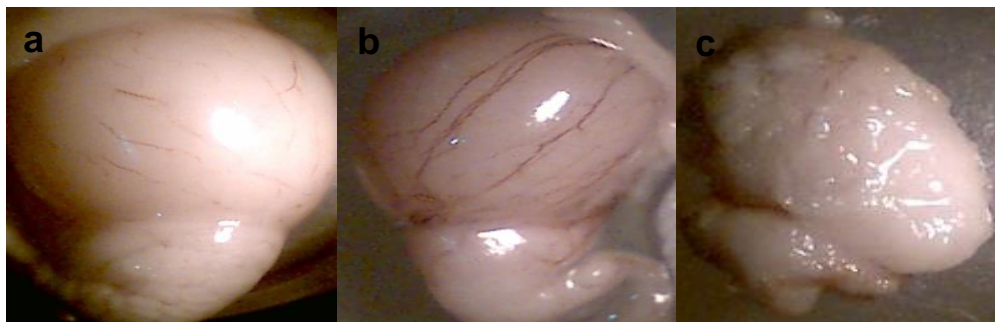


Fig. 1. Testículo del cuyo control, normal sin alteraciones en el parénquima testicular (a). Testículo de cuyo control a los 28 días posinyección, con tamaño disminuido sin alteraciones en la túnica albugínea (b). Testículo de cuyo control a los 56 días posinyección, fibrosado con túnica albugínea deformada (c).

Descripción microscópica de los testículos

Testículo

Se observó una reducción significativa ($p < 0,05$) en el número de túbulos seminíferos que corresponden al 50 % (28 días) y 61,83 % (56 días) del total observado en el grupo control. En relación a los cuyes tratados, hubo alteración en la organización de los túbulos seminíferos (Fig 2a). Asimismo, la degeneración y atrofia de los túbulos seminíferos causó destrucción del tejido conectivo y aumento del espacio intersticial. Sin embargo, la severidad de la lesión fue mayor a los 58 días (Fig 2b).

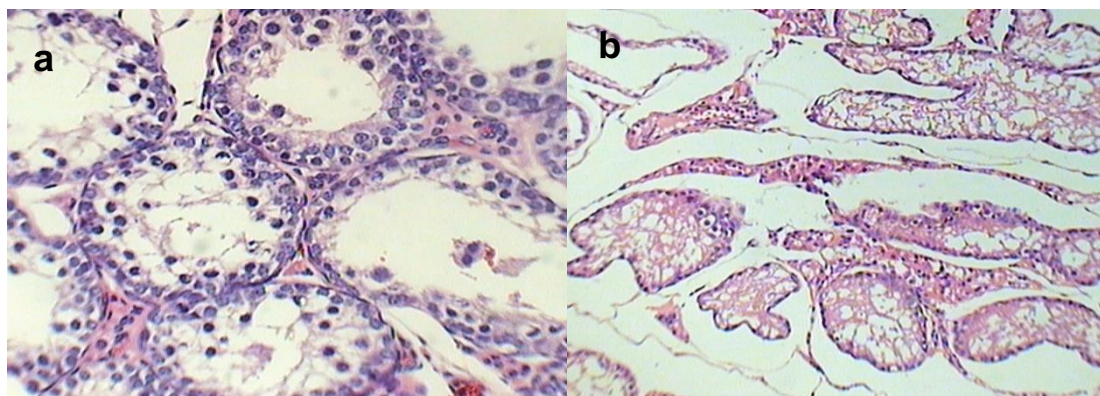


Figura 2. Característica de los túbulos seminíferos de los cuyes tratados con alcohol yodado. (a) Se aprecia un desarrollo incompleto del epitelio germinativo a los 28 días posinyección. (b). Presencia de vacuolas, destrucción del tejido conjuntivo y aumento del espacio intersticial a los 56 días posinyección. Aumento x 100, tinción HE.

Por otro lado, hubo diferencias en la organización celular de los túbulos seminíferos de los cuyes. En el control, se observaron espermatogonias (10,62), espermatocitos primarios (45,86), espermatocitos secundarios (0,70), espermatidas iniciales (41,07), intermedias (35,70) y tardías (22,03), espermatozoides (8,89) y células de Sertoli (1,07). Sin embargo, en los cuyes tratados, se evidenció una disminución significativa ($p < 0,01$) en el número promedio de células germinales, a excepción de las espermatogonias, las cuales fueron mayor en número (> 16 / túbulo). Asimismo, se apreció una interrupción de la formación de las células germinales, principalmente de los espermatocitos

secundarios, las espermatidas y los espermatozoides. Sin embargo, la degeneración fue más severa a los 56 días posinyección (Tabla 1).

TABLA 1. Frecuencia de las poblaciones de células germinales por túbulo seminífero

TIPO CELULAR	Control	28 días	56 días
ESPERMATOGONIAS	10,62 ^a	1,08 ^a	18,62 ^a
ESPERMATOCITOS			
PRIMARIOS	45,86 ^a	6,56 ^a	1,80 ^a
SECUNDARIOS	0,70 ^a	0 ^a	0 ^a
ESPERMÁTIDAS			
INICIALES	41,07 ^a	1,87 ^a	0 ^a
INTERMEDIAS	35,70 ^a	0,003 ^a	0 ^a
TARDÍAS	22,03 ^a	0,02 ^a	0 ^a
ESPERMATOZOIDES	8,89 ^a	0 ^a	0 ^a
CELULAS DE SERTOLI	1,07 ^a	0,10 ^a	0,05 ^a

^a p<0,01

En la tabla 2 se muestra la frecuencia porcentual de los túbulos seminíferos según el daño histopatológico observado en los cuyes. En el grupo control se observó túbulos seminíferos con combinaciones y asociaciones de células germinales en distintas etapas de diferenciación. Con relación al total de túbulos seminíferos analizados a los 28 días posinyección, se evidenció epitelio germinal con solo espermatogonia (50 %) y células de Sertoli (1,30 %), hasta espermatocito primario (35,33 %), espermatida inmadura (11,17 %) y espermatida madura (1,66 %). A los 56 días posinyección, se observó un incremento en el porcentaje de túbulos seminíferos que contenían solo espermatogonias (78,20 %) con células de Sertoli (9 %) y una disminución de los túbulos seminíferos que contenían hasta ≤ 46 espermatocitos primarios (12 %), ≤ 77 espermatidas inmaduras (0,20 %) y espermatidas maduras (0 %).

En tal sentido, se evidenció la detención de la espermatogénesis, caracterizada por el aumento de la frecuencia de túbulos seminíferos con epitelio germinal con menos de 2 capas y sin la formación de espermatozoides. No obstante, a los 56 días posinyección, la degeneración testicular se hizo más evidente, debido al aumento de muerte celular, presencia de vacuolas y células gigantes multinucleadas (Fig 3).

TABLA 2. Frecuencia porcentual de túbulos seminíferos según escala de valoración del daño histopatológico.

ESCALA	Control	28 días	56 días
	%	%	%
Ausencia de células germinales en el túbulo seminífero	0	0,50	0
Solo células de Sertoli	0	0	0
Solo espermatogonias	0 ^a	50 ^a	78,20 ^a
Solo espermatogonias y células de Sertoli	0 ^b	1,30 ^b	9 ^b
≤ 46 espermatocitos primarios	1,16 ^b	34,83 ^b	12 ^b
> 46 espermatocitos primarios	0,66	0,50	0,50
1 espermatocito secundario	0	0	0
> 1 espermatocito secundario	0,17	0	0
≤ 77 espermátidas inmaduras (iniciales e intermedias)	17,25 ^a	11 ^a	0,20 ^a
> 77 espermátidas inmaduras (Iniciales e intermedias)	13,16 ^a	0,17 ^a	0 ^a
≤20 espermátidas maduras (tardías) por túbulo	8,70 ^a	1,33 ^a	0 ^a
>20 espermátidas maduras (tardías) por túbulo	37,58 ^a	0,33 ^a	0 ^a
Presencia de espermatozoides	21,33 ^a	0 ^a	0 ^a

^a p < 0,01, ^b p <0,05

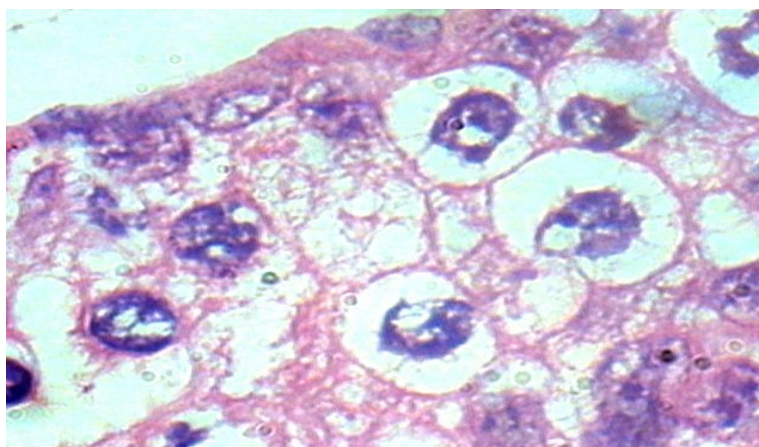


Figura 3. Característica del túbulo seminífero a los 56 días posinyección. Se observa degeneración de las células germinales y presencia de células gigantes multinucleadas. Aumento x 400, tinción HE.

Epidídimo

Los cuyes controles muestran una estructura y altura normal del epitelio del epidídimo, conformado por epitelio pseudoestratificado cilíndrico compuesto por células principales y basales, estereocilias y espermatozoides en el lumen (Fig. 4a y 4b). Mientras que en los cuyes tratados con alcohol yodado se observó núcleos con picnosis, descamación, vacuolización y degeneración del epitelio, aumento del espacio intersticial (Fig 5a). Siendo las lesiones más severas a los 56 días posinyección (Fig. 5b). Asimismo, también se observó detritos celulares, azoospermia (Fig. 6) y sustancia acidófila en lumen

(Fig 6b). En los cuyes con hipertrofia compensatoria del testículo, se observó necrosis y congestión vascular (Fig 7). Además, se evidenció la presencia de túbulos de aspecto cribiforme por la ausencia de espermatozoides.

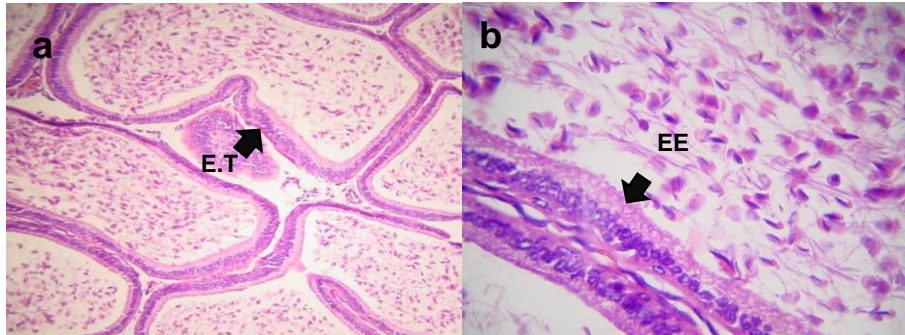


Figura 4a y 4b. Característica del epidídimo normal de cuyes. Se observa túbulos (ET) con una estructura normal del epitelio (EE) y altura celular normal con espermatozoides en el lumen.

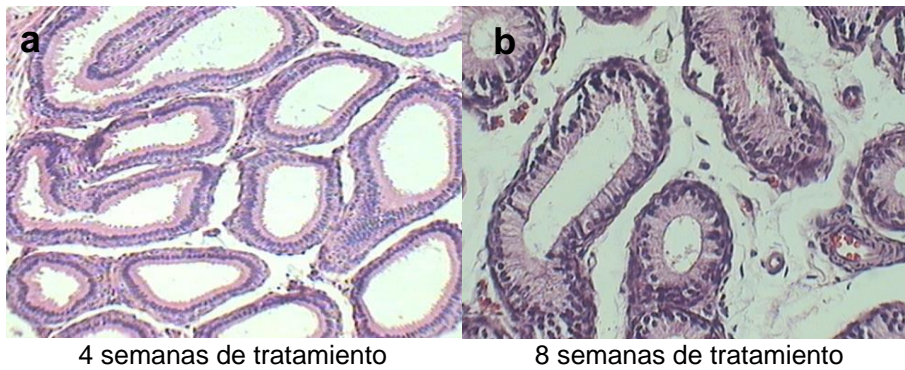


Figura 5a y 5b. Características del epidídimo de los cuyes tratados. Se aprecia pérdida y vacuolización del epitelio, aumento del espacio intersticial y diámetro luminal reducido.

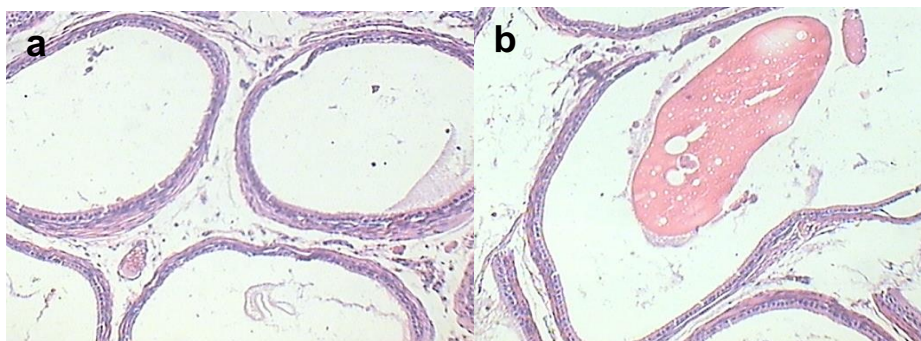


Figura 6a y 6b. Característica del epidídimo de los cuyes a los 56 días posinyección. Se aprecia aumento del espacio intersticial, azoospermia y sustancia acidófila en el lumen.



Figura 7. Necrosis del epidídimo

Conducto deferente

El alcohol yodado causó alteración macroscópica y microscópica del conducto deferente. Por ello, se observó descamación (Fig 8a) y destrucción del epitelio cilíndrico pseudoestratificado, pérdida del tejido conectivo laxo y pérdida de las estereocilias (Fig 8b).

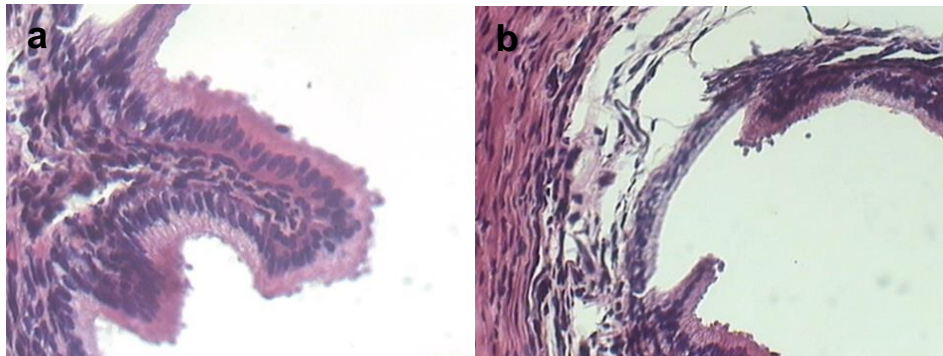


Figura 8a y 8b. Necrosis del conducto deferente.

DISCUSIÓN

La ingesta de yodo es importante para la producción de la hormona tiroides (Sun, et al., 2020), sin embargo, cuando su consumo es inadecuado se convierte en una gran preocupación para la salud pública. Tanto la deficiencia y el exceso del nivel de yodo pueden conducir a trastornos en la tiroides, con consecuencias en la fertilidad del hombre (Sun, et al., 2020). Al respecto, una baja cantidad de yodo afecta la función gonadal en el hombre y en los animales. Caso contrario, una alta cantidad de yodo tiene efecto en la reproducción, especialmente en la morfología testicular, la actividad de las enzimas estereogénicas del testículo, la morfología y viabilidad espermática, el conteo espermático y el perfil hormonal en relación al nivel del yodo y el perfil de la hormona tiroides (Chakraborty, et al., 2016). No obstante, hay una asociación más fuerte entre la morfología anormal del espermatozoide y la alta concentración de yodo (Partal- Lorente, et al., 2017). Por otro lado, en ratas eutiroideas recién

destetadas, el consumo excesivo de yodo puede causar retraso en la ganancia de peso y disminución de la fertilidad como consecuencia de la reducción de los espermatozoides en el epidídimo (Shoyinka, *et. al.*, 2008).

Asimismo, es importante conocer la patogénesis del daño testicular causado por el alcohol a fin de comprender el mecanismo de la toxicidad en el hígado (Galvañ – Teles, *et al.*, 1986). La ingestión crónica del etanol causa daño hepático y lesión testicular que se manifiesta con acumulación de grasa (Roseblum *et al.*, 1985). Se ha documentado que el alcohol daña el tejido testicular y que el peso de la gónada puede ser restablecida después de la suspensión del fármaco, dependiendo de la duración del tratamiento y la droga administrada. (De Souza *et al.*, 2017). En tal sentido, la severidad del daño puede variar en función de la dosis ingerida y /o duración del efecto inducido por diversos mecanismos o vías de administración. A mayor dosis y frecuencia en la administración, hay una mayor severidad de las lesiones. La administración oral de 0,5; 1 y 3 g / k.p.v de etanol y el aumento de la frecuencia de la ingesta a dos veces por día causa reducción en el peso y el tamaño de los testículos (Rengarajan, *et. al.*, 2003).

En diversos estudios se mencionan que el consumo crónico de alcohol en animales y en el hombre causa daño y apoptosis testicular (El-sokkary., 2001; Emanuele y Emanuele., 2001; Koh y Kim., 2006). Por causa de ello, hay disminución en el diámetro de los túbulos seminíferos, disminución en el número de las células germinales en todas las fases de desarrollo (El-Sokkary., 2001; Xiao, *et al.*, 2016), alteración de la función testicular (Roseblum, *et al.*, 1985; Hyun, *et al.*, 2003) y aumento del daño de la cromatina y el DNA de los espermatozoides epididimarios (Talebi, *et. al.*, 2011). Además, de la alteración en el conteo de las células de Leydig (Kurus, *et. al.*, 2009) y disminución de los receptores LH en la membrana de las células de Leydig (Rengarajan, *et. al.*, 2003).

En tal sentido, en cuyes, la inyección intratesticular con alcohol yodado al 0,5 % causa daño severo en la anatomía microscópica del testículo, caracterizada por la detención de la formación de las células germinales a partir de espermatozoides secundarios. Asimismo, en relación a las alteraciones macroscópicas, se hizo evidente la disminución del tamaño testicular en los cuyes tratados. El hipogonadismo es un síndrome clínico que resulta del fallo de los testículos para producir las concentraciones fisiológicas de testosterona y un número normal de espermatozoides debido a patologías del eje hipotálamo-hipofisiario (Duca, *et. al.*, 2019).

Las lesiones de las células germinales es una manifestación común de la administración de componentes citotóxicos (Vidal y Whitney., 2014). Con base en los problemas generados, la Organización Mundial de la Salud (2018), propone reducir la carga de salud causada por el uso nocivo del alcohol con la finalidad de salvar vidas, prevenir los daños y enfermedades, mejorar el bienestar de los individuos, comunidades y la sociedad en general. Por ello, se recomienda a la población cambiar su estilo de vida y evitar el consumo excesivo de alcohol y sustancias yodadas, debido al daño que pueden causar en el sistema reproductivo (alteración en la fertilidad o fertilidad reducida). Aunque el

mecanismo por el cual el yodo causa problemas de fertilidad no ha sido totalmente entendido, se recomienda estudiar con mayor profundidad la patogénesis de la disminución del conteo espermático y su relación con la disfunción de las glándulas tiroideas.

CONCLUSIÓN

Este estudio estableció que la combinación de yodo con alcohol 70 % causa daño severo e irreversible de la estructura microscópica y macroscópica del testículo, evidenciado por la presencia de túbulos seminíferos atrofiados con alteración de la espermatogénesis, debido a la interrupción del proceso de diferenciación celular, especialmente en la formación de espermatocitos secundarios, espermatidas y espermatozoides.

BIBLIOGRAFÍA

- Alves Peres, H., Freitas, M., Leira, L., Manuel, V (2017). "An update - The role of nutrients crucial in the infertility of couples – New insights for the effects of iodine, selenium, omega 3 fatty acids and magnesium". *Symbiosis*. 1-6.
- Al-Bairuty, GA., Al-shmgani, H., Taha, M (2016). "Ethyl alcohol induced pathological changes in male reproductive system of albino rats". *International Journal for Sciences and Technology*. 11 (4):7-11.
- Chakraborty, A., Mandal, J., Mondal, Ch., Sinha, S., Chandra, A (2016). "Effect of excess iodine on oxidative stress markers, steroidogenic – Enzyme activities, testicular morphology and functions in adult male rats". *Biological Trace Element Research*. 172 (2): 380–394.
- Dosumu, OO., Osinubi, AAA., Duru, FIO (2014). "Alcohol induced testicular damage: Can abstinence equal recovery?". *Middle East Fert. Soc. J.* 19: 221–228.
- Duca, Y., Aversa, A., Condorelli, RA., Calogero, AE., La Vignera, S (2019). "Substance abuse and male hypogonadism". *J. Clin. Med*, 8 (732): 2-26.
- El-Sokkary, GH (2001). "Quantitative study on the effects of chronic ethanol administration on the testis of adult male rat". *Neuro Endocrinol Lett.* Apr; 22(2):93-9.
- Emanuele, MA., Emanuele, N (2001). "Alcohol and the Male Reproductive System". *Alcohol Res Health*. 25(4):282-287.
- Galvañ - Teles, A., Monteiro, E., Gavaler, J., Van Thiel, D (1986). "Gonadal consequences of alcohol abuse: Lessons from the liver". *Hepatology*. 6 (1): 135-140.
- Hyun, J., Joon, H., Sook, H., Seob, G., Soo, S., Jae, G., et al (2003). "Suppression by ethanol of male reproductive activity". *Brain research*; 91-98.

- Koh,PO., Kim, MO (2006). "Ethanol exposure decreases cell proliferation and increases apoptosis in rat testis". *J Vet Med Sci.* 68(10):1013-7.
- Kurus, M., Ugras, M., Ates, B., Oflu, A (2009). "Apricot ameliorates alcohol induced testicular damage in rat model". *Food Chem Toxicol.* 47(10):2666-72. doi: 10.1016/j.fct.2009.07.034

- Leung, A., Avram, A., Brenner, A., Duntas, L., Ehrenkranz, J., Hennessey, J., et al. (2015) "Potential risks of excess iodine ingestion and exposure: Statement by the American Thyroid Association Public Health Committee". *Thyroid*. 25 (2): 145-146.
- Organización Mundial de la Salud (2018). "Alcohol". [En línea] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
- Partal-Lorente, A., Maldonado-Ezequiel, V., Martínez-Navarro, L., Herrera-Contreras, I., Gutiérrez-Repiso, C., García- Fuentes, E., et al (2017). "Iodine is associated to semen quality in men who undergo consultations for fertility". *Reproductive Toxicology*. 73: 1-7.
- Rafaela, M (2007). "Infertilidad masculina". *Offarm*. 26(7): 70-75.
- Rengarajan, S., Malini, T., Ramdoss, S., Govindarajulu, P., Balasubramanian, K (2003). "Effects of ethanol intoxication on LH receptors and glucose oxidation in Leydig cells of adult albino rats". *Reprod Toxicol*. 17(6):641-648.
- Roseblum, E., Gavaler, J., Van Thiel, DH (1985). "Lipid peroxidation: a mechanism for testicular injury in rats". *Endocrinology*. 116 (1):311-318.
- Roychoudhury, S., Saha, MR., Saha, MM (2019). "Environmental Toxicants and Male Reproductive Toxicity: Oxidation-Reduction Potential as a New Marker of Oxidative Stress in Infertile Men". En: Kesari K. (eds) *Networking of Mutagens in Environmental Toxicology*. *Environmental Science and Engineering*. Netherlands: Springer.
- Shoyinka, SVO., Obidike, IR., Ndumego, CO (2008) "Effect of iodine supplementation on thyroid and testicular morphology and function in euthyroid rats". *Vet Res Commun* 32(8):635–645
- Souza, B., Mathias, L., Souza, T., Camargo, I (2017). "Histopathological and Morphometric Evaluation in the Testis and Epididymis of Adult Rats Submitted to A Recovery Period after Treatment with Anabolic Steroid, Alcohol and/or Nicotine". *J. Interdiscip Histopathol*. 5(3): 92-98.
- Sun, Yu., Chen, Chen., Liu, Gordon., Shi, Cuige., Yu, Ge., Lv, Fang., et al (2020). "The association between iodine intake and semen quality among fertile men in China". *BMC Public Health*. 20:461
- Talebi, A.R., Sarcheshmeh, A.A., Khalili, M.A, Tabibnejaj, N (2011). "Effects of ethanol consumption on chromatin condensation and DNA integrity of epididymal spermatozoa in rat". *Alcohol*. 45 (4): 403-409.
- Vidal, J., Whitney, K (2014). "Morphologic manifestations of testicular and epididymal toxicity". *Spermatogenesis*. 4(2): 1-17.
- Xiao, j., Hong-quiang, C., Zhi-hong, C., Li, Y., Wen-long, Z., Wen-bin, L., et al (2016). "Low-dose and combined effects of oral exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on the male reproductive system in adult Sprague-Dawley rats". *Environ Toxicol and pharmacol*. 43:94-102.

Yoshida, A., Miura, K., Shirai, M (1997). "Evaluation of seminiferous tubule scores obtained through testicular biopsy examinations of nonobstructive azoospermic men". *Fertility and Sterility*. 68(3):514-548.