

Revista Internacional de Andrología

Metales pesados y calidad seminal en humanos

Por Jaime Mendiola a, Jorge Ten a, Fernando Araico b, Carmen Martín-Ondarza b, Alberto M Torres-Cantero c, José M Moreno-Grau d, Stella Moreno-Grau d, Rafael Bernabeu e

a Instituto Bernabeu de Fertilidad y Ginecología. Alicante. España.

b Instituto Bernabeu de Fertilidad y Reproducción Humana. Cartagena. Murcia. España.

c Departamento de Ciencias Sociosanitarias. Universidad de Murcia. Murcia. España.

d Departamento de Ingeniería Química y Ambiental. Universidad Politécnica de Cartagena. Cartagena. Murcia. España.

e Instituto Bernabeu de Fertilidad y Ginecología. Alicante. España. Cátedra de Medicina Reproductiva. Universidad Miguel Hernández-Instituto Bernabeu. Alicante. España.

La preocupación pública y científica acerca del riesgo potencial de los contaminantes y los tóxicos ambientales para la salud reproductiva masculina se está incrementando, sobre todo debido al aumento de publicaciones que recogen una tendencia decreciente de la calidad seminal, así como un aumento de las tasas de anomalías en el desarrollo del tracto urogenital y cáncer testicular. Los tóxicos y contaminantes principales que afectan a la calidad seminal son varios, y de ellos podemos destacar los metales pesados. Actualmente los estudios son limitados y no permiten proporcionar conclusiones definitivas sobre si estos tóxicos afectan a la calidad seminal humana. Los científicos están incrementado su capacidad de cuantificar los contaminantes y tóxicos ambientales en muestras humanas, con el fin de identificar el papel del ambiente que nos rodea en la fertilidad humana.

Rev Int Androl. 2007;5:173-80.

Palabras clave: Contaminantes. Metales pesados. Semen.

INTRODUCCIÓN

Varios estudios han indicado que la calidad seminal humana y la fecundidad han ido declinando durante las últimas décadas¹⁻¹³. No obstante, otros trabajos han obtenido resultados contradictorios¹⁴⁻¹⁶, lo que indica que estos cambios no se han producido en todo el mundo por igual. Las diferencias geográficas en la calidad seminal¹⁷⁻²⁰ también respaldan la idea de que ésta podría haber decrecido sólo en algunas áreas. La fertilidad, medida como la inversa del tiempo de consecución

de embarazo, es inferior en áreas donde la calidad seminal poblacional es menor²¹. Estos cambios en las muestras seminales parecen ser recientes¹⁻⁴ y podrían estar relacionados con el estilo de vida o con el incremento de la concentración de contaminantes y tóxicos ambientales.

En estos últimos años hay un interés científico creciente en conocer la relación entre la exposición ambiental y ocupacional a tóxicos y/o contaminantes y la alteración de la calidad espermática, así como la implicación de éstos en la esterilidad masculina^{1-3,22,23}. Se ha señalado que al menos la mitad de los casos de esterilidad de etiología desconocida del varón podrían atribuirse a distintas exposiciones profesionales y/o ambientales²⁴.

Las actividades laborales pueden estar relacionadas frecuentemente con una exposición a tóxicos o químicos ambientales, muchos de los cuales pueden afectar a la salud reproductiva y causar infertilidad o esterilidad en humanos²⁵⁻³³. En casos de exposición ocupacional a tóxicos, los trabajadores pueden estar expuestos simultáneamente a diferentes compuestos^{34,35}.

El impacto potencialmente adverso de las sustancias químicas depende de múltiples factores, que incluyen el grado y la duración de la exposición, la potencia y el mecanismo de acción de los agentes químicos y la interacción entre los compuestos que conforman dichas mezclas³⁶.

Los agentes tóxicos que mayores efectos podrían tener en la función reproductiva masculina serían varios, por ejemplo: distintos hidrocarburos aromáticos³⁷, ciertos hidrocarburos halogenados³⁸ (p. ej., dibromocloropropano), ftalatos³⁹, bifenilos policlorados^{40,41} (PCB), algunos compuestos organoclorados^{42,43} (plaguicidas) y diversos metales pesados⁴⁴ (como el plomo y el cadmio).

Distintos estudios han demostrado que algunos agentes tóxicos ambientales podrían tener efectos adversos en el sistema reproductivo masculino, bien por afectar a la función endocrina⁴⁵ o a la espermatogénesis, lo que resulta en una calidad seminal disminuida^{30,44,46}. El grupo de De Celis comprobó que la calidad seminal en trabajadores expuestos profesionalmente a hidrocarburos aromáticos, tales como el tolueno, xileno o benceno, se veía afectada con incremento de la tasa de anomalías en el semen respecto a los no expuestos³⁴. Del mismo modo, el grupo de De Rosa comprobó la alteración seminal en trabajadores de peajes de autopista expuestos a distintos contaminantes. En este caso se vieron disminuidos varios parámetros seminales con respecto al grupo control, tales como la movilidad total o la velocidad espermática progresiva. Los hallazgos principales fueron que

la metahemoglobina en sangre y el plomo se correlacionaron inversamente con la calidad seminal, la deterioran³⁵.

No obstante, pocos estudios se han dirigido sistemáticamente a conocer el impacto de las exposiciones ambientales en la población humana en general⁴⁷ o la función reproductiva humana^{48,49}. Los datos al respecto indican que la exposición a valores altos de partículas aéreas finas se asocian con un deterioro de la calidad seminal, principalmente con una alteración de la morfología y la movilidad espermáticas.

Los iones metálicos de transición y pesados (Cd, Co, Cu, Fe, Pb, Hg, Mg, Mn, Ni, Se) son componentes comunes de estas partículas finas aéreas que entran en el rango respirable. El Pb y el Cd se acumulan preferentemente en los órganos reproductivos masculinos^{50,51}.

Los iones son importantes en la regulación de mecanismos fisiológicos animales como, por ejemplo, la fecundación. Para que se produzca la unión entre el espermatozoide y el ovocito, debe producirse una serie de procesos como la reacción acrosómica (RA) del espermatozoide. La RA se induce por la unión del espermatozoide y la zona pelúcida (ZP) del ovocito, que se requiere para la penetración de éste hasta el oolema del ovocito y se produzca la fecundación y el posterior desarrollo embrionario. Esta reacción envuelve la activación secuencial en la cabeza del espermatozoide del canal de K^+ dependiente de energía (VGKG) y los canales iónicos de Ca^{2+} dependientes de energía (L-VGCC)^{52,53}. Estos canales, por tanto, están involucrados en los eventos tempranos de la RA, y es de crucial importancia señalar que los canales de Ca^{2+} son sensibles al envenenamiento por Cd y los de K^+ , por Pb.

Cada tipo de canal se compone de múltiples subunidades, y se ha identificado multitud de isoformas de canales de K^+ y Ca^{2+} , tanto en testículo como en espermatozoides humanos. Las diferentes isoformas son el resultado de cambios en las secuencias genómicas e influyen en las características del poro de conducción iónico⁵⁴. Los polimorfismos genéticos en estos canales iónicos podrían regular la resistencia o susceptibilidad individual a la exposición ambiental a metales pesados⁴⁸.

PLOMO Y CADMIO: EFECTOS Y CONSECUENCIAS EN EL SEMEN Y LA CALIDAD SEMINAL

Benoff et al^{55,56} estudiaron prospectivamente a varones de parejas estériles que llevaban a cabo su primera fecundación in vitro (FIV) para identificar biomarcadores que pudieran predecir el resultado de la fecundación y no estuvieran relacionados con la concentración, la viabilidad, la movilidad y la morfología espermáticas. Un hallazgo inesperado fue que más del 40% de estos varones, que no estaban profesionalmente expuestos a Pb ni fumaban, exhibían concentraciones

de Pb en plasma seminal y sanguíneo superiores al límite permitido en varones profesionalmente expuestos al Pb. Estas concentraciones en plasma sanguíneo y seminal se correlacionaron inversamente con la tasa de fertilización de ovocitos maduros en metafase II en FIV⁵⁵.

Estos datos se asociaron con alteraciones de la función espermática tales como un incremento de la RA temprana y menor porcentaje de RA. Estas pruebas coinciden con modelos animales en los que una exposición in vivo a Pb causa una RA prematura y proporcionan un buen soporte para la hipótesis de que la acción del Pb reduce el potencial de fertilización del espermatozoide humano y está mediado por el VGKC de la cabeza del espermatozoide^{55,56}.

La existencia de múltiples isoformas de VGKC ayudaría a explicar por qué 2 de los 53 varones que mostraron altas tasas de fertilización presentaron en su plasma seminal concentraciones de Pb > 10 µg/dl (el límite superior del rango de concentraciones de Pb en sangre en varones no expuestos) y 3 de los 21 varones que mostraron reducida o fueron fallos de fecundación tuvieron concentraciones de Pb < 10 µg/dl^{55,56}.

El Pb es probablemente la neurotoxina y presunta toxina reproductiva más común presente en el ambiente a altas concentraciones, como resultado del uso de productos derivados del petróleo⁵⁷ y baterías de ácidos⁴⁴. La combustión de recursos fósiles (petróleo, carbón) también contribuye a la polución por partículas de Cd⁵⁸. Como el Pb, las concentraciones regionales de Cd podrían ser más altas cerca de zonas industriales, relacionadas con factorías de pintura, esmalte y baterías⁵⁹. Además, la población general podría estar expuesta a Pb y Cd sin saberlo, vía comida, papel contaminado, cosméticos o remedios tradicionales de hierbas⁶⁰. Los factores de riesgo más elevados para la toxicidad del Pb incluyen la edad, la nutrición, el estatus socioeconómico y los hábitos tóxicos como el tabaquismo⁶¹.

Es difícil identificar una asociación entre la exposición ambiental a metales y la esterilidad masculina. El humo del tabaco es la exposición ambiental mejor estudiada y afecta a la fecundidad masculina y femenina⁶². El decrecimiento en la fertilidad de los varones que fuman podría ser el resultado de la reducción en el volumen seminal, la concentración, la movilidad, la morfología normal y/o la viabilidad espermáticas del eyaculado^{63,64}.

Aunque las concentraciones en sangre del Cd y el Pb podrían estar incrementadas en fumadores⁶⁵, es más plausible que los efectos negativos del tabaco en la calidad seminal sean el resultado de la tendencia observada del Cd a acumularse⁶⁶ en el tracto genital de los fumadores⁶⁶. Los varones subfértiles o estériles podrían ser más sensibles a los efectos deletéreos del humo de los cigarrillos que los

fértiles³¹. Los recuentos totales y la movilidad son menores en oligozoospermicos que fuman que en aquellos que no lo hacen, y si dejan de fumar mejoran⁶⁷.

La correlación entre la exposición a trazas metálicas y la función y/o producción de espermatozoides humanos se ha estudiado principalmente en varones expuestos profesionalmente a altas concentraciones de partículas aéreas metálicas⁶⁸. Los primeros artículos describen que los tóxicos se asocian con un decrecimiento en la movilidad y el recuento espermáticos, y se incrementan los porcentajes de espermatozoides con anomalías morfológicas y la esterilidad masculina³⁷. La fertilidad de varones empleados en la industria del metal aparentemente se reduce cuando se la compara con la de los varones que trabajan en otras ocupaciones. Estos datos se basan en publicaciones que recogen un decrecimiento en el tamaño familiar, retraso en el momento de la concepción y calidad seminal reducida en dichos trabajadores^{46,68-70}.

A pesar de estos hallazgos, los intentos por correlacionar la exposición ocupacional a Pb y Cd con la calidad seminal o la esterilidad han generado resultados contradictorios. En general, el semen de los varones que se presentan para evaluaciones de fertilidad contiene bajas concentraciones de Pb y Cd⁷¹. Sin embargo, en trabajadores expuestos, la concentración de Pb en plasma sanguíneo y seminal se ha visto incrementada⁴⁴ (tabla 1). Además, en algunos estudios se presentan indicios de que los varones con una larga exposición a Pb en su lugar de trabajo podrían tener reducida su fertilidad^{35,72}. En estudios poblacionales también se ha encontrado cantidades de Pb y Cd incrementadas en varones infértiles (tabla 2) y hubo una significativa correlación inversa entre la concentración de plomo y cadmio y la movilidad y la concentración espermáticas en varones oligoastenozoospermicos⁷³.

The image shows two tables, each with a magnifying glass icon in the top left corner. The tables appear to be data summaries or references related to the text, but the text within them is too small to read accurately. They likely contain information about lead and cadmium concentrations in biological samples.

Sin embargo, en otros estudios, la exposición a Pb no se ha relacionado con un decrecimiento de la fertilidad o sólo muestra una débil asociación con la esterilidad⁷⁴. Hovatta et al⁷⁵ describieron que una concentración alta de Al en el espermatozoide se correlaciona con un decrecimiento de la movilidad espermática, pero ni el Pb ni el Cd afectaban a ninguno de los parámetros estudiados⁷⁵. Se presentaron 3 posibles explicaciones para estos resultados, a saber: a) que los grados de exposición fueran

aparentemente muy bajos con concentraciones de Pb en sangre generalmente por debajo de 40 µg/dl (límite permitido según la OMS); *b*) en algunos casos los varones tendrían una exposición breve al Pb y, como se demuestra en los modelos animales, la duración de la exposición a Pb sería un factor importante cuando se investiga una relación entre éste y las alteraciones en los parámetros seminales^{26,76}, y *c*) las medidas de concentración de iones metálicos en el plasma seminal podrían ser menos significativas que las medidas directas en los mismos espermatozoides⁷⁵.

En varones expuestos profesionalmente a Pb, la disfunción endocrina es contradictoria^{25,46}. Cuando hay exposición, los cambios asociados al Pb en las concentraciones hormonales fueron mediadas por el eje hipotálamohipofisario²⁵. Estos datos concuerdan con los hallazgos en modelos animales, en los que la acción tóxica primaria del Pb en la función reproductiva de los machos parece ser la interrupción del eje hipotálamohipofisotesticular^{76,77}.

La mayoría de los artículos indican que los trabajadores expuestos a Pb presentan una menor concentración espermática y una mayor tasa de teratozoospermia^{44,78}. Se ha observado una correlación inversa significativa entre las concentraciones de Pb en sangre y la calidad seminal en varios estudios^{55,56,79}. Telisman et al⁷⁹ también señalan que la toxicidad reproductiva podría ocurrir a una concentración sanguínea de Pb menor del límite de exposición permitido por la OMS de 40 µg/dl. Los resultados generales del estudio indican que las exposiciones moderadas a plomo y cadmio podrían reducir significativamente la calidad seminal humana, aunque sin una evidencia concluyente de que afecte a la función reproductiva de los varones.

En referencia a la exposición al Cd, en algunos trabajos no se ha relacionado con una reducción significativa de la calidad seminal⁸⁰ y no encuentran diferencias significativas entre las concentraciones de Cd en plasma seminal de varones fértiles y estériles⁸¹. En otros estudios, sin embargo, se encontró que las concentraciones de Cd en plasma seminal se incrementaban en varones estériles comparado con fértiles⁸² (tabla 2). Además, en pacientes estériles, se ha correlacionado las concentraciones incrementadas de Cd en plasma sanguíneo con teratozoospermia y otras anomalías de la espermatogénesis⁸³.

Xu et al⁶⁵ observaron una significativa correlación inversa entre la concentración de Cd en sangre y la concentración espermática en varones oligozoospermicos, pero no en normozoospermicos. Las concentraciones incrementadas de Cd en plasma seminal también se asociaron con un volumen seminal bajo y los resultados indican que el Cd podría tener diversos efectos en el sistema reproductivo masculino. Omu et al⁶⁶ encontraron también significativamente altas concentraciones

de Cd en el semen de varones que fumaban y presentaban astenozoospermia, comparados con los que presentaban una motilidad normal. Concluyen que las altas concentraciones de Cd en estos pacientes es la evidencia de un posible efecto tóxico y, por lo tanto, una de las causas de la astenozoospermia.

Chia et al⁸⁴ estudiaron la relación entre el tabaco y las concentraciones en sangre y plasma seminal de Pb y Cd, además de la calidad espermática. Encontraron correlaciones significativas entre el Cd en sangre y años de consumo de tabaco y escasos volumen y densidad espermáticos. Las conclusiones, por lo tanto, fueron que el tabaquismo parece afectar a la calidad seminal de dichos varones, especialmente en fumadores empedernidos. El Cd presente en los cigarrillos podría ser un posible agente causal de la baja densidad espermática entre los fumadores.

Del mismo modo, Jurasovic et al⁸⁵ analizaron varios metales en sangre y suero sanguíneo, comparándolos con otros parámetros (edad, hábitos tóxicos, tamaño testicular, calidad seminal y distintos valores hormonales). Los resultados fueron que el tabaquismo (cigarrillos/día) se relacionó significativamente con una mayor concentración de Cd en sangre ($p < 0,0001$), y también en fluido seminal, según un trabajo del mismo grupo⁷⁹. Tras ajustar por las variables potenciales de confusión, mediante regresión múltiple, resultó que el Cd en sangre se asoció significativamente con reducción del tamaño testicular y un incremento en los valores séricos de la folitropina (FSH), el estradiol y la testosterona. Dawson et al⁸⁶ también compararon la concentración en plasma seminal de Pb, Cd y Al en relación con la viabilidad espermática en 64 varones aparentemente sanos. El resultado fue que se correlacionaron inversamente las concentraciones de metales y el porcentaje de espermatozoides vivos.

CINC

Otros iones metálicos estudiados como el cinc o el cobre no se han relacionado con alteraciones significativas de la calidad seminal^{79,87}, más bien al contrario, el Zn podría contribuir a mejorar los parámetros seminales a través de su efecto positivo en la espermatogénesis⁸⁸.

Del mismo modo, Fuse et al⁸⁹ observaron que la concentración de Zn en el plasma seminal de pacientes azoospermicos u oligoastenozoospermicos fue significativamente menor que en el resto de los grupos estudiados. No obstante, la concentración de Zn en plasma sanguíneo en varones astenozoospermicos fue significativamente mayor que en cualquiera de los otros grupos. Además, encontraron una correlación positiva entre la concentración de Zn y la concentración y la movilidad espermáticas, aunque no con la morfología. Los autores

concluyen que una concentración excesivamente alta de Zn se relaciona aparentemente con un defecto de la movilidad en pacientes astenozoospermicos, en consonancia con los trabajos de Carreras et al⁹⁰ y Riffo et al⁹¹, que también señalan una inhibición de la RA. No obstante, se requiere un adecuado contenido de este elemento en plasma seminal para una función espermática normal. Por otro lado, y en contra de esto, otros trabajos defienden que el Zn no es un marcador fiable para valorar los parámetros andrológicos⁹².

Oldereid et al⁹³ publicaron que la cantidad total de Zn en el eyaculado de fumadores fue significativamente menor que en los no fumadores. No obstante, esto no se relacionó con un incremento significativo en las cantidades de Cd o Pb seminales ni en deterioro de la calidad espermática del grupo de fumadores. Parece ser que el consumo de tabaco tendría que exceder de 20 cigarrillos/día para que fuera notable el incremento de Cd en el plasma seminal. Finalmente se señala que la reducción de la secreción de Zn podría comprometer el contenido de Zn cromatínico y, por tanto, la estabilidad de la cromatina espermática. Esto podría contribuir a un fallo reproductivo o tener consecuencias en el desarrollo embrionario-fetal posterior⁹³.

HIERRO

El Fe es otro metal pesado que ha sido analizado en el plasma seminal, junto con el cobre y la ferritina en este caso⁹⁴. Las cantidades de estos elementos se midieron en estudiantes sanos jóvenes y en varones estériles con teratozoospermia severa. No se encontraron diferencias significativas de estos metales entre ambos grupos.

MERCURIO

Con relación al mercurio, Chia et al⁸³ no encuentran una correlación entre este metal y los parámetros seminales estudiados. Sin embargo, Choy et al⁹⁵ examinaron la relación entre los parámetros seminales y las concentraciones de Hg en sangre y fluido seminal de varones subfértiles de etiología desconocida. Los resultados mostraron que las concentraciones de Hg en semen estaban asociadas con anomalías de la morfología y la movilidad espermáticas in vivo. El semen, a pesar de tener una menor concentración de Hg que la sangre, parece ser un biomarcador más preciso de la toxicidad del Hg para el espermatozoide humano.

CONCLUSIONES

Es importante señalar que estos estudios deberían incluir cuestionarios médico-epidemiológicos que proporcionaran información sobre estilos de vida (dieta, hábitos tóxicos, exposición ocupacional, aficiones, etc.)^{96,97} y

exposiciones a tóxicos no relacionados, con lo cual tendríamos en cuenta variables de confusión que podrían influir sesgando los estudios realizados.

Varios trabajos indican que las diferencias interindividuales en la expresión de polimorfismos genéticos (isoformas) de distintas enzimas estarían en el sustrato de la respuesta a tóxicos y contaminantes ambientales⁴⁸. Por lo tanto, dependiendo de la capacidad desintoxicante enzimática individual, similares cantidades de contaminantes podrían afectar o no a distintos grupos poblacionales y desencadenar o no los correspondientes efectos fisiológicos y endocrinos^{47,98}.

Estos antecedentes señalan la relevancia del tema a tratar y orientan hacia la necesidad de objetivar una metodología de estudio que nos permita disminuir el grado de incertidumbre que actualmente hay en la bibliografía revisada. Los pasos actuales en investigación sobre los contaminantes y/o tóxicos ambientales y la fertilidad masculina van encaminados hacia: a) el estudio de compuestos químicos que podrían ampliar su exposición en humanos; b) el estudio de subpoblaciones con altas exposiciones; c) la identificación de subpoblaciones vulnerables, punto clave para la comprensión del riesgo y la protección en salud pública; d) el estudio de cómo difiere la respuesta a exposiciones a lo largo de la vida (en útero, peripubertal o adulta), y e) la investigación de los mecanismos subyacentes por los cuales los compuestos o elementos químicos podrían alterar la fertilidad humana¹².

Correspondencia: Dr. J. Mendiola Olivares.
Instituto Bernabeu Alicante.
Avda. de la Albufereta, 31. 03016 Alicante. España.
Correo electrónico: jmendiola@institutobernabeu.com

Bibliografía

1. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *BMJ*. 1992;305:609-13. [\[Medline\]](#)
2. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 1995;332:281-5. [\[Medline\]](#)
3. Adamopoulos DA, Pappa A, Nicopoulou S, Andreou E, Karamertzanis

- M, Michopoulos J, et al.* Seminal volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in the Greater Athens area during the period 1977-1993. *Hum Reprod.* 1996;9:1936-41.
4. *Irvine S, Cawood E, Richardson D, Macdonald E, Aitken J.* Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ.* 1996;312:467-71.[\[Medline\]](#)
 5. *Becker S, Berhane K.* A meta-analysis of 61 sperm count studies revised. *Fertil Steril.* 1997;67:1103-8.[\[Medline\]](#)
 6. *Swan SH, Elkin EP, Fenster L.* Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect.* 1997;105:1228-32.[\[Medline\]](#)
 7. *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;108:961-6.[\[Medline\]](#)
 8. *Aitken RJ, Koopman P, Lewis SE.* Seeds of concern. *Nature.* 2004;432:48-52.[\[Medline\]](#)
 9. *Jørgensen N, Asklund C, Carlsen E, Skakkebaek NE.* Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. *Int J Androl.* 2006;29:54-61.[\[Medline\]](#)
 10. *Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM.* Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16:972-8.[\[Medline\]](#)
 11. *Skakkebaek NE, Jørgensen N, Main K, Rajpert-De Meyts E, Leffers H, Andersson AM, et al.* Is human fecundity declining? *Int J Androl.* 2006;29:2-11.
 12. *Hauser R.* The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med.* 2006;24:156-67.[\[Medline\]](#)
 13. *Swan SH.* Does our environment affect our fertility? Some examples to help reframe the question. *Semin Reprod Med.* 2006;24:142-6.[\[Medline\]](#)
 14. *Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Mieusset R.* Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *BMJ.* 1996;312:471-2.[\[Medline\]](#)
 15. *Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, Feldshuh J, Broder SJ, Barad DH.* Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril.* 1996;65:1009-14.[\[Medline\]](#)
 16. *Paulsen CA, Berman NG, Wang C.* Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril.* 1996;65:1015-20.[\[Medline\]](#)
 17. *Fisch H, Goluboff ET.* Geographic variations in sperm counts: a potential cause of bias in studies of semen quality. *Fertil Steril.* 1996;65:1044-6.[\[Medline\]](#)
 18. *Fisch H, Ikeguchi EF, Goluboff ET.* Worldwide variations in sperm

- counts. *Urology*. 1996;48:909-11. [\[Medline\]](#)
19. *Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, et al.* Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod*. 2001;16:1012-9. [\[Medline\]](#)
20. *Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, et al.* Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect*. 2003;111:414-20. [\[Medline\]](#)
21. *Joffe M.* Decreased fertility in Britain compared with Finland. *Lancet*. 1996;347:1519-22. [\[Medline\]](#)
22. *Indulsky JA, Sitarek K.* Environmental factors which impair male fertility. *Med Pr*. 1997;48:85-92. [\[Medline\]](#)
23. *Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, et al.* Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod*. 2005;20:2776-83. [\[Medline\]](#)
24. *Gagnon C.* The role of environmental toxins in unexplained male infertility. *Sem Reprod Endocrinol*. 1988;6:369-76.
25. *Ng TP, Goh HN, Ng YL, Ong HY, Ong CN, Chia KS, et al.* Male endocrine functions in workers with moderate exposure to lead. *Br J Ind Med*. 1991;48:485-91. [\[Medline\]](#)
26. *Lerda D.* Study of sperm characteristics in sperm in persons occupationally exposed to lead. *Am J Ind Med*. 1992;22:567-71. [\[Medline\]](#)
27. *Fredricsson B, Moller L, Pousette A, Weterholm R.* Human sperm motility is affected by plasticizers and diesel particle extracts. *Pharmacol Toxicol*. 1993;72:128-33. [\[Medline\]](#)
28. *Alexander BH, Checkoway H, Van Netten C, Muller CH, Ewers TG, Kaufman JD, et al.* Semen quality of men employed at a lead smelter. *Occup Environ Med*. 1996;53:411-6. [\[Medline\]](#)
29. *Alexander BH, Checkoway H, Faustman EM, Van Netten C, Muller CH, Ewers TG.* Contrasting associations of blood and semen lead concentrations with semen quality among lead smelter workers. *Am J Ind Med*. 1998;34:464-9. [\[Medline\]](#)
30. *Wyrobek AJ, Schrader SM, Perreault SD, Fenster L, Huszar G, Katz DF, et al.* Assessment of reproductive disorders and birth defects in communities near hazardous chemical sites. III Guidelines for field studies of male reproductive disorders. *Reprod Toxicol*. 1997;11:243-59. [\[Medline\]](#)
31. *Zenzes MT, Bielecki R, Reed TE.* Detection of benzo(a)pyrene diolepoxide-DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke. *Fertil Steril*. 1999;72:330-5. [\[Medline\]](#)
32. *Viskum S, Rabjerg L, Jorgensen PJ, Grandjean P.* Improvement in semen quality associated with decreasing occupational lead exposure. *Am J Ind Med*. 1999;35:257-63. [\[Medline\]](#)
33. *Sallmen M, Lindbohm ML, Nurminen M.* Paternal exposure to lead and infertility. *Epidemiology*. 2000;11:148-52. [\[Medline\]](#)
34. *De Celis R, Feria-Velasco A, González-Unzaga M, Torres-Calleja J,*

- Pedron-Nuevo N.* Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertil Steril.* 2000;73:221-8. [\[Medline\]](#)
- 35.** *De Rosa M, Zarrilli S, Paesano L, Carbone U, Boggia B, Petretta M, et al.* Traffic pollutants affect fertility in men. *Hum Reprod.* 2003;18:1055-61. [\[Medline\]](#)
- 36.** *Safe H.* Hazard and risk assessment of chemical mixtures using the toxic equivalency factor approach. *Environ Health Perspect.* 1998;106:1051-8. [\[Medline\]](#)
- 37.** *Wagner U, Schlebusch H, Van der Ven H, Van der Ven K, Diedrich K, Krebs D.* Accumulation of pollutants in the genital tract of sterility patients. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1990;28:683-8. [\[Medline\]](#)
- 38.** *Whorton MD, Foliart DE.* Mutagenicity, carcinogenicity and reproductive effects of dibromochloropropane (DBCP). *Mutat Res.* 1983;123:13-30. [\[Medline\]](#)
- 39.** *Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, et al.* Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology.* 2003;14:269-77. [\[Medline\]](#)
- 40.** *Wassermann M, Wassermann D, Cucos S, Miller HJ.* World PCBs map: storage and effects in man and his biologic environment in the 1970's. *Ann NY Acad Sci.* 1979;320:69-124. [\[Medline\]](#)
- 41.** *Spanò M, Toft G, Hagmar L, Eleuteri P, Rescia M, Rignell-Hydbom A, et al.* Exposure to PCB and p,p'-DDE in European and Inuit populations: impact on human sperm chromatin integrity. *Hum Reprod.* 2005;20:3488-99. [\[Medline\]](#)
- 42.** *Guzelian PS.* Comparative toxicology of chlordecone (kepone) in humans and experimental animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1982;22:89-113. [\[Medline\]](#)
- 43.** *Carreño J, Rivas A, Granada A, Jose López-Espinosa M, Mariscal M, Olea Net al.* Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environ Res.* 2006 [en prensa].
- 44.** *Robins TG, Bornman MS, Ehrlich RI, Cantrell AC, Pienaar E, Vallabh J et al.* Semen quality and fertility of men employed in a South African lead acid battery plant. *Am J Ind Med.* 1997;32:369-76. [\[Medline\]](#)
- 45.** *Stevens JT, Gfeller W, Machemer L, Heinz-Leist K.* Adequacy of required regulatory hazard testing for the detection of potential hormonal activity of crop protection chemicals. *J Toxicol Environ Health.* 1998;1:59-79.
- 46.** *Assennato G, Paci C, Baser ME, Molinini R, Candela RG, Altamura BM.* Sperm count suppression without endocrine dysfunction in lead-exposed men. *Arch Environ Health.* 1987;42:124-7. [\[Medline\]](#)
- 47.** *Staessen JA, Buchet JP, Ginucchio G, Lauwerys R, Lijnen P, Roels H et al; on behalf of the Working Groups* Public health implications of environmental exposure to cadmium and lead: An overview of epidemiologic studies in Belgium. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3:26-41. [\[Medline\]](#)
- 48.** *Sram RJ, Benes I, Binkova B, Dejmeek J, Horstman D, Kotesovec F, et*

al. Teplice program- the impact of air pollution on human health. *Environ Health Perspect.* 1996;104:699-714.

49. *El-Zohairy EA, Youssef AF, Abul-Nasr SM, Fahmy IM, Salem D, Kahil AK et al.* Reproductive hazards of lead exposure among urban Egyptian men. *Reprod Toxicol.* 1996;10:145-51. [\[Medline\]](#)

50. *Oldereid NB, Thomassen Y, Attramadal A, Olaisen B, Purvis K.* Concentrations of lead, cadmium and zinc in the tissues of reproductive organs of men. *J Reprod Fertil.* 1993;99:421-5. [\[Medline\]](#)

51. *Jackson H, Bock M, Jackson NC, Barnett E, Sharma B.* A turnover study in the male rat of plasma-bound ⁵⁹Fe, ¹¹⁴Inm and ¹⁰⁹Cd with particular reference to the gonad. *Nucl Med Commun.* 1995;16:112-20. [\[Medline\]](#)

52. *Benoff S.* Receptors and channels regulating acrosome reactions. *Hum Fertil.* 1999;18:374-83.

53. *Leinders T, Van Kleef RG, Vijverberg HP.* Distinct metal ion binding sites on Ca (2+)-activated K⁺ channels in inside-out patches of human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1992; 1112:75-82. [\[Medline\]](#)

54. *Grissmer S, Nguyen AN, Aiyar J, Hanson DC, MatherRJ, Gutman GA, et al.* Pharmacological characterization of five cloned voltage-gated K⁺ channels, types Kv1.1, 1.2, 1.3, 1.5, and 3.1, stably expressed in mammalian cell lines. *Mol Pharmacol.* 1994;45:1227-34. [\[Medline\]](#)

55. *Benoff S, Centola GM, Millan C, Napolitano B, Marmar JL, Hurley IR.* Increased seminal plasma lead levels adversely affect the fertility potential of sperm in IVF. *Hum Reprod.* 2003;18:374-83. [\[Medline\]](#)

56. *Benoff S, Jacob A, Hurley IR.* Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium. *Hum Reprod Update.* 2000;6:107-21. [\[Medline\]](#)

57. *Hutton M, Symon C.* The quantities of cadmium, lead, mercury and arsenic entering the U.K. environment from human activities. *Sci Total Environ.* 1986;57:129-50. [\[Medline\]](#)

58. *Ragan HA, Mast TJ.* Cadmium inhalation and male reproductive toxicity. *Rev Environ Contam Toxicol.* 1990;114:1-22. [\[Medline\]](#)

59. *Benin AL, Sargent JD, Dalton M, Roda S.* High concentrations of heavy metals in neighbourhoods near ore smelters in northern Mexico. *Environ Health Perspect.* 1999;107:279-84.

60. *Wu MS, Hong JJ, Lin JL, Yang CW, Chien HC.* Multiple tubular dysfunction induced by mixed Chinese herbal medicines containing cadmium. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11:867-70. [\[Medline\]](#)

61. *Goyer RA.* Lead toxicity: current concerns. *Environ Health Perspect.* 1993;100:177-87. [\[Medline\]](#)

62. *Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE.* Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol.* 1997;146:32-41. [\[Medline\]](#)

63. *Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP.* Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod.* 2006 [en prensa].

64. *Rubes J, Lowe X, Moore D, Perreault S, Slott V, Evenson D, et al.* Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertil Steril.* 1998;70:715-23. [\[Medline\]](#)
65. *Xu B, Chia SE, Tsakok M, Ong CN.* Trace elements in blood and seminal plasma and their relationship to sperm quality. *Reprod Toxicol.* 1993;7:613-8. [\[Medline\]](#)
66. *Omu AE, Dashti H, Mohamed AT, Mattappallil AB.* Significance of trace elements in seminal plasma of infertile men. *Nutrition.* 1995;11:502-5. [\[Medline\]](#)
67. *Vine MF, Tse CK, Hu P, Truong KY.* Cigarette smoking and semen quality. *Fertil Steril.* 1996;65:835-42. [\[Medline\]](#)
68. *Bonde JP.* The risk of male subfecundity attributable to welding of metals. Studies of semen quality, infertility, fertility, adverse pregnancy outcome and childhood malignancy. *Int J Androl.* 1993;16:1-29. [\[Medline\]](#)
69. *Gennart JP, Buchet JP, Roels H, Ghyselen P, Ceulemans E, Lauwerys R.* Fertility of male workers exposed to cadmium, lead or manganese. *Am J Epidemiol.* 1992;135:1208-19. [\[Medline\]](#)
70. *Spinelli A, Figa-Talamanca A, Osborn J.* Time to pregnancy and occupation in a group of Italian women. *Int J Epidemiol.* 1997;26:601-9. [\[Medline\]](#)
71. *Noack-Fuller G, De Beer C, Seibert H.* Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. *Andrologia.* 1993;25:7-12. [\[Medline\]](#)
72. *Lin S, Hwang SA, Marshall EG, Stone R, Chen J.* Fertility rates among lead workers and professional bus drivers: a comparative study. *Ann Epidemiol.* 1996;6:201-8. [\[Medline\]](#)
73. *Pant N, Banerjee AK, Pandey S, Mathur N, Saxena DK, Srivastava SP.* Correlation of lead and cadmium in human seminal plasma with seminal vesicle and prostatic markers. *Hum Exp Toxicol.* 2003;22:125-8. [\[Medline\]](#)
74. *Coste J, Mandereau L, Pessione F, Bregu M, Faye C, Hemon D, et al.* Lead-exposed workman and fertility: a cohort study on 354 subjects. *Eur J Epidemiol.* 1991;7:154-8. [\[Medline\]](#)
75. *Hovatta O, Venalainen ER, Kuusimäki L, Heikkilä J, Hirvi T, Reima I.* Aluminium, lead and cadmium concentrations in seminal plasma and spermatozoa, and semen quality in Finnish men. *Hum Reprod.* 1998;13:115-9. [\[Medline\]](#)
76. *Kempinas WG, Favaretto AL, Melo VR, Carvalho TL, Petenusci SO, Oliveira-Filho RM.* Time-dependent effects of lead on rat reproductive functions. *J Appl Toxicol.* 1994;14:427-33. [\[Medline\]](#)
77. *Sokol RZ, Madding CE, Swerdloff RS.* Lead toxicity and the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Biol Reprod.* 1985;33:722-8.
78. *Xuezhi J, Youxin L, Yilan W.* Studies of lead exposure on reproductive system: a review of work in China. *Biomed Environ Sci.* 1992;5:266-75. [\[Medline\]](#)
79. *Telisman S, Cvitkovic P, Jurasovic J, Pizent A, Gavella M, Rocic B.*

Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc and copper in men. *Environ Health Perspect.* 2000;108:45-53.[\[Medline\]](#)

80. Tielemans E, Burdorf A, Te Velde ER, Weber RF, Van Kooij RJ, Veulemans H, et al. Occupationally related exposures and reduced semen quality: a case-control study. *Fertil Steril.* 1999;71:690-6.[\[Medline\]](#)

81. Keck C, Bramkamp G, Behre HM, Muller C, Jockenhovel F, Nieschlag E. Lack of correlation between cadmium in seminal plasma and fertility status of nonexposed individuals and two cadmium-exposed patients. *Reprod Toxicol.* 1995;9:35-40.[\[Medline\]](#)

82. Umeyama T, Ishikawa H, Takeshima H, Yoshii S, Koiso K. A comparative study of seminal plasma trace elements in fertile and infertile men. *Fertil Steril.* 1986;46:494-9.[\[Medline\]](#)

83. Chia SE, Ong CN, Lee ST, Tsako K. Blood concentrations of lead, cadmium, mercury, zinc, and copper and human semen parameters. *Arch Androl.* 1992;29:177-83.[\[Medline\]](#)

84. Chia SE, Chan OY, Sam CT, Heng BH. Blood cadmium levels in non-occupationally exposed adult subjects in Singapore. *Sci Total Environ.* 1994;145:119-23.[\[Medline\]](#)

85. Jurasovic J, Cvitkovic P, Pizent A, Colak B, Telisman S. Semen quality and reproductive endocrine function with regard to blood cadmium in Croatian male subjects. *Biometals.* 2004;17:735-43.[\[Medline\]](#)

86. Dawson EB, Ritter S, Harris WA, Evans DR, Powell LC. Comparison of sperm viability with seminal plasma metal levels. *Biol Trace Elem Res.* 1998;64:215-9.[\[Medline\]](#)

87. Jockenhovel F, Blas-Pratsch M, Bertram HP, Nieschlag E. Seminal lead and copper in fertile and infertile men. *Andrologia.* 1990;22:503-11.[\[Medline\]](#)

88. Chia SE, Ong CN, Chua LH, Ho LM, Tay SK. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl.* 2000;21:53-7.[\[Medline\]](#)

89. Fuse H, Kazama T, Ohta S, Fujiuchi Y. Relationship between zinc concentrations in seminal plasma and various sperm parameters. *Int Urol Nephrol.* 1999;31:401-8.[\[Medline\]](#)

90. Carreras A, Mendoza C. Zinc levels in seminal plasma of fertile and infertile men. *Andrologia.* 1990;22:279-83.[\[Medline\]](#)

91. Rizzo M, Leiva S, Astudillo J. Effect of zinc on human sperm motility and the acrosome reaction. *Int J Androl.* 1992;15: 229-37.[\[Medline\]](#)

92. Lewis-Jones DI, Aird IA, Biljan MM, Kingsland CR. Effects of sperm activity on zinc and fructose concentrations in seminal plasma. *Human Reprod.* 1996;11:2465-7.

93. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Seminal plasma lead, cadmium and zinc in relation to tobacco consumption. *Int J Androl.* 1994;17:24-8.[\[Medline\]](#)

94. Kwenang A, Kroos MJ, Koster JF, Van Eijk HG. Iron, ferritin and

- copper in seminal plasma. *Hum Reprod.* 1987;2:387-8. [\[Medline\]](#)
- 95.** *Choy CM, Yeung QS, Briton-Jones CM, Cheung CK, Lam CW, Haines CJ.* Relationship between semen parameters and mercury concentrations in blood and in seminal fluid from subfertile males in Hong Kong. *Fertil Steril.* 2002;78: 426-8. [\[Medline\]](#)
- 96.** *Ondrizek RR, Chan PJ, Patton WC, King A.* Inhibition of human sperm motility by specific herbs used in alternative medicine. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16:87-91. [\[Medline\]](#)
- 97.** *Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K.* Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod.* 2005;20:208-15. [\[Medline\]](#)
- 98.** *Dickman MD, Leung CK, Leong MK.* Hong Kong male subfertility links to mercury in human hair and fish. *Sci Total Environ.* 1998;214:165-74. [\[Medline\]](#)