VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Análisis histológico de testículo de ratones con obesidad

Histological analysis of testicles from obese mice

Manuel Alfonso Siller Gómez[1], Adriana Barrón Robledo[1], Myrna Gabriela Conejo Cárdenas[2], Sergio López-Briones[3], Esmeralda Rodríguez-Miranda[3]

[1]División Ciencias de la Salud, Campus León. Universidad de Guanajuato. ma.sillergomez@ugto.mx, a.barronrobledo@ugto.mx
[2]División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato. Universidad de Guanajuato. mg.conejocardenas@ugto.mx, lobrisug@ugto.mx
[3]Departamento de Medicina y Nutrición, División Ciencias de la Salud, Campus León. Universidad de Guanajuato. erodriguez@ugto.mx

Resumen

La obesidad y el síndrome metabólico se asocian con un deterioro progresivo de la fertilidad masculina, aunque la mayoría de los estudios evalúan un solo tipo de dieta obesogénica sin comparar directamente sus efectos. El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar el impacto de tres dietas obesogénicas (alta en grasa, alta en fructosa y combinada) sobre la arquitectura del túbulo seminífero en un modelo murino, mediante histomorfometría. Se utilizaron ratones C57BL/6 distribuidos en cuatro grupos (Estándar, HFD, HFrD y HFD+HFrD; n=5), alimentados durante siete semanas. Se midieron el contorno externo, el contorno interno y el área real del túbulo seminífero (15 túbulos por testículo), y las diferencias entre grupos se evaluaron mediante ANOVA de una vía y prueba post hoc de Tukey. El área real disminuyó de forma equivalente con las tres dietas. El contorno externo se redujo significativamente con HFD y HFD + HFrD, pero no con HFrD, mientras que el contorno interno se redujo únicamente con HFrD y HFD + HFrD, sin cambios con HFD. El grupo combinado mostró siempre el mayor daño; sugiriendo que la grasa y la fructosa dañan el túbulo seminífero por mecanismos distintos (estructural y hormonal, respectivamente) cuyo efecto se potencia al combinarse.

Palabras clave: obesidad; testículo; túbulo seminífero; fertilidad masculina; histomorfometría testicular.

Introducción

La Asociación Americana de Endocrinología Clínica (2025) define la obesidad como un estado de adiposidad excesiva con o sin distribución o función anormal del tejido graso (*Nadolsky et al., 2025).* Según la definición de la Organización Mundial de la Salud, el exceso de tejido adiposo se establece mediante el índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso corporal en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros, con un IMC normal que oscila entre 18.5 y 24.9 kg/m² y puntos de corte para sobrepeso y obesidad a partir de 25 kg/m² y 30 kg/m², respectivamente *(Salvio et al., 2022).* En este contexto, el síndrome metabólico representa un estado de disfunción metabólica sistémica en el que convergen múltiples factores de riesgo, incluyendo obesidad abdominal, hiperglucemia, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y concentraciones disminuidas de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) (*Nadolsky et al., 2025).*

Existe evidencia sólida de que la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico deterioran la fertilidad masculina. El tejido adiposo actúa como un tejido endocrino, capaz de secretar y expresar una variedad de péptidos bioactivos, incluyendo leptina y citocinas, además de expresar la enzima aromatasa cuya actividad consiste en convertir la testosterona y androstenediona en estradiol y estrona. En hombres obesos la hiperactividad de esta enzima conduce a niveles más bajos de testosterona circulante y niveles altos de estrógenos. Adicionalmente, la hiperestrogenemia ejerce una retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis-testicular suprimiendo aún más la producción de testosterona y contribuyendo aún más al deterioro de la función reproductiva masculina *(Salvio et al., 2022).*

Santi et al. (2024) en su revisión sistemática y metaanálisis de 28 estudios, concluyeron que los hombres obesos presentan con mayor frecuencia una menor concentración de espermatozoides, menor número total, movilidad reducida y morfología anormal en comparación con hombres de peso normal.

Clínicamente, se ha observado que la obesidad paterna conlleva un 10% de riesgo absoluto de tener un embarazo no viable. Asimismo, la obesidad y el síndrome metabólico afectan la fertilidad mediante diferentes mecanismos, entre los que se incluyen la desregulación de la temperatura gonadal, el estrés oxidativo y el aumento de la fragmentación del ADN espermático. Además, existe evidencia creciente de que las alteraciones en la metilación del ADN y el proteoma espermático pueden transmitirse a la descendencia masculina mediante alteraciones genéticas y epigenéticas en el ADN de las células germinales *(Service et al., 2023).*

La obesidad es una enfermedad compleja y multifactorial cuyo desarrollo está influenciado por la interacción de factores ambientales, psicosociales y genéticos. No obstante, los hábitos alimentarios constituyen uno de los principales determinantes de su aparición y progresión. Interesantemente, diversos patrones dietéticos pueden conducir a un mismo resultado fenotípico, caracterizado por un exceso de adiposidad; sin embargo, cada uno activa mecanismos fisiopatológicos distintos. Esta diversidad se observa claramente en los modelos murinos de obesidad, donde se emplean diferentes protocolos de dietas obesogénicas diseñadas para reproducir componentes específicos de la alimentación occidental contemporánea.

Actualmente, el ratón es el modelo animal más empleado para estudiar enfermedades humanas como la obesidad debido a sus múltiples ventajas, entre ellas su pequeño tamaño, bajo costo de mantenimiento, facilidad de manejo, corto ciclo reproductivo y alta producción de crías. Además, presenta una notable similitud genética, anatómica y fisiológica con los seres humanos; de hecho, comparte la mayoría de sus genes y aproximadamente el 85 % de las regiones codificantes de proteínas son idénticas entre ambas especies, lo que lo convierte en una herramienta valiosa para comprender los mecanismos de enfermedad y evaluar estrategias terapéuticas *(Uhl & Warner, 2015).* En este contexto, se han utilizado por lo menos tres tipos de dietas: *a)* altas en grasas saturadas, *b)* altas en fructuosa/sacarosa y *c)* la dieta de cafetería, que consiste en ofrecer libre acceso a una variedad de alimentos ultraprocesados, altos en grasa, azúcar y sal, de forma simultánea con el alimento estándar.

Dieta alta en grasas (HFD)

La dieta alta en grasas saturadas, frecuentemente combinada con colesterol, es uno de los modelos experimentales más utilizados para reproducir la obesidad, la resistencia a la insulina y la dislipidemia observadas en humanos. En ratones C57BL/6, su administración prolongada induce estrés oxidativo testicular, caracterizado por un aumento en la peroxidación lipídica y en la expresión de proteínas proapoptóticas y proinflamatorias, como caspasa-3, PARP escindida, TNF-α y NF-κB, lo que conduce a una reducción de la calidad espermática y de los niveles hormonales circulantes *(Liu et al., 2022).* Asimismo, se han identificado 102 proteínas testiculares alteradas, incluyendo componentes de la barrera hematotesticular, reguladores de la homeostasis lipídica y proteínas antioxidantes, evidenciando un impacto tanto estructural como funcional sobre la espermatogénesis *(Jarvis et al., 2020)*. Además, las alteraciones metabólicas inducidas por esta dieta pueden persistir en la descendencia, afectando el conteo espermático de hijos y nietos, lo que sugiere la existencia de mecanismos de memoria metabólica heredable *(Crisóstomo et al., 2021).* A pesar de ello, el daño presenta cierto grado de reversibilidad, ya que el retorno a una dieta estándar puede restaurar parcialmente la integridad de la barrera hematotesticular y reducir el estrés oxidativo *(Zhang et al., 2023).*

Dieta alta en fructosa/sacarosa (HFrD)

La dieta alta en fructosa afecta principalmente la regulación endocrina del sistema reproductor masculino más que la estructura testicular. En modelos experimentales de ratas, el consumo prolongado de fructosa induce alteraciones características del síndrome metabólico, incluyendo hiperglucemia, hiperinsulinemia e hipertensión, acompañadas de una disminución significativa de los niveles plasmáticos de hormona luteinizante (LH) y testosterona, así como una reducción cercana al 15 % en la motilidad espermática *(Hsia et al., 2022).* Estos hallazgos sugieren que el principal blanco de esta dieta es el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, ya que la capacidad esteroidogénica basal de las células de Leydig permanece relativamente conservada. A diferencia de las dietas altas en grasas, cuyo efecto se asocia predominantemente con estrés oxidativo local y daño directo al tejido testicular, el exceso de fructosa compromete la función reproductiva mediante la alteración de las señales hormonales que regulan y sostienen la espermatogénesis desde el sistema neuroendocrino central (*Hsia et al., 2022).*

Dieta de cafetería

La dieta de cafetería, caracterizada por el acceso libre a alimentos ultraprocesados ricos en grasa, azúcar y sal junto con la dieta estándar, es uno de los modelos experimentales que mejor reproduce el patrón alimentario occidental actual. A diferencia de los modelos basados en el exceso de un solo macronutriente, este modelo induce hiperfagia voluntaria por la alta palatabilidad y variedad de los alimentos, generando obesidad y alteraciones metabólicas comparables a las observadas en humanos. Además, se han documentado efectos intergeneracionales sobre la función reproductiva, incluyendo alteraciones en el inicio de la pubertad de la descendencia de progenitores obesos *(Raghavendhira et al., 2025).* En conjunto, la evidencia sugiere que el daño testicular asociado a la obesidad puede originarse por al menos tres mecanismos fisiopatológicos parcialmente diferenciados: *a)* daño oxidativo y estructural directo inducido por dietas ricas en grasas saturadas; *b)* alteraciones del eje endocrino reproductivo asociadas al consumo elevado de fructosa; y *c)* un efecto metabólico integral, más representativo de la condición humana, generado por la dieta de cafetería. Esta diversidad de mecanismos justifica la comparación de los tres modelos mediante parámetros histomorfométricos estandarizados (diámetro tubular, diámetro luminal, área y perímetro), ya que cada uno podría reflejar patrones específicos de afectación sobre la estructura del túbulo seminífero (*Raghavendhira et al., 2025).*

Antecedentes

Existe evidencia ampliamente documentada en modelos animales de los efectos de las dietas obesogénicas sobre la función reproductiva masculina. En uno de estos estudios, *Fan et al., (2015)* evaluaron el impacto de la obesidad inducida por una dieta HFD sobre la fertilidad de ratones macho C57BL/6. Los autores observaron que los túbulos seminíferos presentaban un epitelio severamente desorganizado y atrófico, acompañado de alteraciones en la adhesión entre las células de Sertoli y las células espermatogénicas. Asimismo, las uniones celulares adyacentes a las células de Sertoli aparecían discontinuas, lo que evidenció un deterioro importante de la integridad estructural del epitelio seminífero. Estas alteraciones estuvieron asociadas con un incremento significativo en la incidencia de teratozoospermia en los animales alimentados con una dieta HFD en comparación con los controles, sugiriendo que la obesidad afecta negativamente la espermatogénesis y la calidad espermática *(Fan et al., 2015).*

Posteriormente, Tarragó Castellanos *et al*., (2025) realizaron un análisis histológico de testículos de ratas Wistar sometidas a dietas ricas en grasa. Los resultados mostraron que los animales con sobrepeso presentaban vacuolización y plegamiento de la membrana basal, adelgazamiento de la pared de los túbulos seminíferos y desplazamiento de estas estructuras debido a la formación de vacuolas. Además, se observó un aumento en el diámetro de los túbulos seminíferos y diferencias significativas en la altura del epitelio seminífero ($p < 0.001$). Los autores señalaron que el incremento de esta variable podría explicarse por la vacuolización y el desprendimiento del epitelio, fenómenos que alteran la arquitectura normal del tejido testicular y reflejan un deterioro progresivo asociado al exceso de grasa corporal (*Tarragó Castellanos et al.,2025).* Más recientemente, *Jiang & Zhang (2026)* profundizaron en los efectos celulares y ultraestructurales de una dieta HFD sobre la calidad seminal de ratones macho. Sus hallazgos demostraron una reducción del número de capas de células espermatogénicas, desorganización del epitelio seminífero y dilatación de los túbulos seminíferos en los animales alimentados con HFD. Mediante microscopía electrónica de transmisión identificaron múltiples vacuolas intersticiales en células de Leydig y de Sertoli, además de una marcada vacuolización mitocondrial acompañada por fragmentación de las crestas mitocondriales. El desequilibrio lipídico también se asoció con una disminución del número de células espermatogoniales y una menor densidad electrónica de la cromatina nuclear, evidenciando un deterioro tanto estructural como funcional del tejido testicular (Jiang *& Zhang, 2026).*

En conjunto, estos estudios muestran de manera consistente que la obesidad y las dietas altas en grasas inducen alteraciones histológicas, celulares y ultraestructurales en el testículo, comprometiendo la integridad del epitelio seminífero, la espermatogénesis y la calidad espermática, lo que repercute negativamente en la fertilidad masculina.

Estructura del testículo

Los testículos y los epidídimos constituyen los principales órganos del aparato reproductor masculino, responsables de la producción, maduración, transporte y almacenamiento de los espermatozoides. Anatómicamente, cada testículo está rodeado por la túnica albugínea, una cápsula de tejido conectivo denso que emite septos hacia el interior y divide el parénquima testicular en aproximadamente 250 lóbulos. Cada lóbulo contiene de uno a cuatro túbulos seminíferos, estructuras altamente especializadas donde ocurre la

VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

espermatogénesis. Entre los túbulos se localiza el tejido intersticial, que alberga las células de Leydig, encargadas de la síntesis y secreción de testosterona. Los túbulos desembocan en la red testicular (rete testis), desde donde los espermatozoides son transportados hacia el epidídimo para completar su maduración funcional *(Houda et al., 2022)*. Los túbulos seminíferos representan aproximadamente el 60–80% del volumen testicular y constituyen la unidad funcional más importante del testículo. En el ser humano presentan un diámetro promedio cercano a 150–250 µm. La longitud total si se unieran todos los túbulos alcanzarían entre 250 y 500 metros. Tanto el número de túbulos seminíferos como de ramificaciones son específicos de especies. En ratas hay un promedio de 28 túbulos por testículo y unos 12 en ratones (Nakata *et al*., 2021). Histológicamente están formados por una lámina propia o tejido peritubular, compuesta principalmente por células mioides y matriz extracelular, y por el epitelio seminífero o germinal, donde se encuentran las células germinales en distintos estadios de desarrollo y las células de Sertoli que proporcionan soporte estructural y metabólico durante la espermatogénesis *(Holstein et al., 1994)*. En modelos murinos, los túbulos seminíferos presentan una organización anatómica más sencilla, con diámetros similares (150–200 µm), aunque con una longitud total considerablemente menor. Un testículo de ratón contiene aproximadamente 1.5–2.0 m de túbulos seminíferos organizados en varios segmentos o asas interconectadas, lo que convierte a este modelo en una herramienta ampliamente utilizada para el estudio de la función testicular y las alteraciones de la espermatogénesis *(Russell et al., 1990)*.

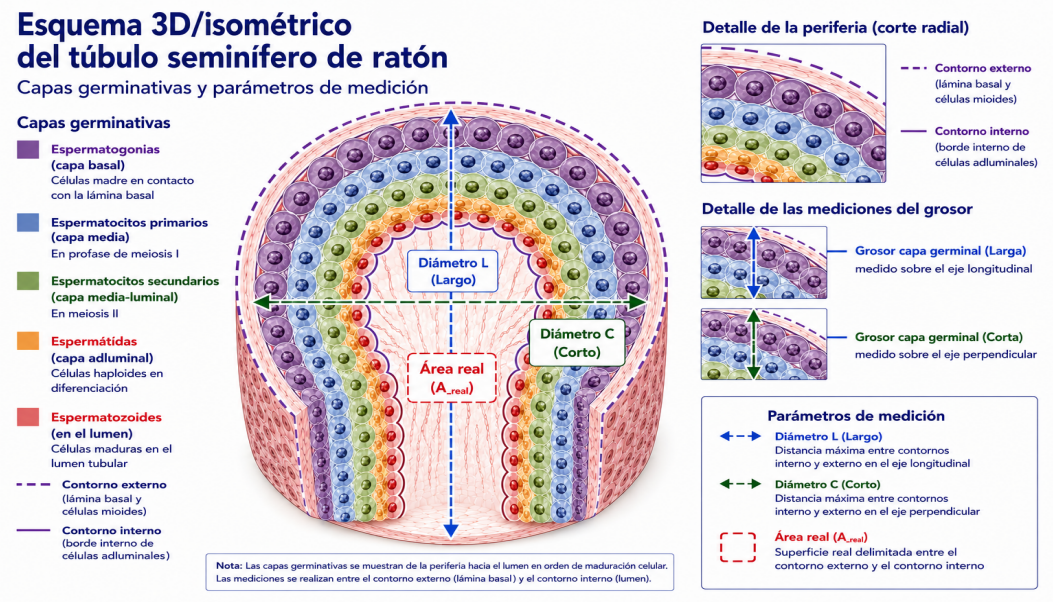


Figura 1. Anatomía macroscópica y organización histológica del testículo.

La evaluación de la arquitectura microscópica testicular mediante técnicas de histomorfometría cuantitativa permite obtener mediciones precisas de parámetros geométricos como área, perímetro, diámetro, espesor epitelial y densidad celular a partir de cortes histológicos digitalizados. El uso de programas especializados de análisis de imagen transforma las observaciones morfológicas en variables cuantificables, reproducibles y susceptibles de análisis estadístico, favoreciendo una evaluación objetiva de los cambios estructurales asociados con patologías reproductivas (*Parfitt et al., 1987; Sziva et al., 2022)*. Estas herramientas han adquirido especial relevancia en el estudio de la infertilidad masculina, ya que permiten detectar alteraciones sutiles en la organización de los túbulos seminíferos y en la composición celular del tejido testicular que podrían pasar desapercibidas mediante evaluaciones exclusivamente descriptivas.

La histomorfometría cuantitativa constituye la herramienta adecuada para establecer esta comparación de forma objetiva. El diámetro tubular y el área del túbulo seminífero reflejan el estado general de la espermatogénesis, ya que su alteración se ha asociado con la pérdida de células germinales, la disminución del índice meiótico y, cuantitativamente, con incrementos de hasta el 54% en el diámetro tubular ($p < 0.001$) y reducciones de hasta el 40% en la densidad tubular por área en modelos de dieta HFD *(Jarvis et al., 2020; Pereira et al., 2024)*. El diámetro de la luz tubular, por su parte, refleja la dinámica de producción de fluido

testicular por las células de Sertoli y la integridad de la barrera hematotesticular (*Fan et al., 2015),* mientras que el perímetro tubular aporta información complementaria sobre la regularidad estructural del túbulo.

Justificación

Las dietas obesogénicas comprometen la función testicular; sin embargo, esta evidencia proviene mayoritariamente de estudios que evalúan un solo tipo de dieta y que reportan el daño testicular mediante descripciones cualitativas (atrofia, desorganización epitelial, vacuolización), sin una cuantificación geométrica sistemática. En consecuencia, los distintos tipos de dieta rara vez se comparan de forma matemática directa bajo los mismos parámetros histomorfométricos dentro de un mismo diseño experimental (*Jarvis et al., 2020; Pereira et al., 2024).*

Cada tipo de alimentación simula un componente distinto de la alimentación humana contemporánea: la dieta HFD reproduce el consumo elevado de productos de origen animal y aceites vegetales; la dieta HFrD representa el incremento en el consumo de azúcares añadidos; y la dieta de cafetería reproduce el patrón de alimentación occidental basado en alimentos ultraprocesados y de libre elección *(Raghavendhira et al., 2025).* Se ha demostrado que la proporción relativa de macronutrientes en la dieta afecta de manera diferencial rasgos morfológicos testiculares específicos (número de túbulos, área tubular, diámetro de la luz), independientemente del grado de adiposidad corporal alcanzado *(Crean et al., 2023),* lo cual indica que el daño testicular depende de la composición nutrimental de la dieta y no únicamente del estado de obesidad resultante. Comparar de forma sistemática estos tres modelos de dieta obesogénica (alta en grasa, alta en fructosa y combinada) bajo el mismo panel histomorfométrico permitiría determinar si el tipo de dieta consumida se traduce en patrones de daño testicular cuantitativamente distintos, aportando un marco de referencia objetivo y reproducible para futuros estudios sobre obesidad y fertilidad masculina, con implicaciones directas para la comprensión del vínculo entre alimentación y salud reproductiva.

Objetivo

Evaluar y comparar el impacto de diferentes dietas obesogénicas (estándar, alta en grasa, alta en fructosa y combinada) sobre la arquitectura de los túbulos seminíferos en un modelo de ratón mediante histomorfometría (área, contorno interno y externo del túbulo).

Metodología

Se utilizaron ratones macho sanos de la cepa C57BL/6 de 6 a 7 semanas de edad proporcionados y alojados en el Bioterio de la División Ciencias de la Salud de la Universidad de Guanajuato Campus León. Los animales se distribuyeron aleatoriamente en cuatro grupos experimentales: *a)* grupo control con una dieta estándar LabChow 5001 (4% de grasa, 14% de proteína y 82% de carbohidrato LabDiet 5001 - https://petfoods.com.mx/work/labdiet/ n=5); *b)* grupo con dieta alta en grasa (HFD; 34.3% de grasa, 27.3% de proteína y 38.4% de carbohidrato; n=5); *c)* grupo con dieta alta en fructosa (HFrD; 30 % fructosa, n=5) y grupo con dieta combinada (HFD + HFrD n=5).

El régimen alimenticio se mantuvo durante siete semanas. Durante este periodo, el peso corporal y el consumo de alimento de cada animal se registraron semanalmente. Al finalizar el tratamiento, los ratones fueron sacrificados mediante dislocación cervical, de acuerdo con las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio establecidas en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Posteriormente, se obtuvieron el colon, hígado, páncreas, riñón, testículos y próstata para su análisis. El protocolo experimental fue previamente aprobado por el Comité de Ética para la Investigación de la Universidad de Guanajuato (CEPIUG-P53-2023).

Para el presente estudio se emplearon ambos testículos de los animales de cada grupo experimental con fines de análisis histológico. Los tejidos se fijaron en formaldehído y posteriormente se deshidrataron mediante una serie gradual de etanol y xileno (J.T. Baker, Radnor, PA, EE. UU.). Después, se incluyeron en parafina y se realizaron cortes histológicos de 4 µm de grosor utilizando un micrótomo rotatorio (Leica BioSystems™, Wetzlar, Alemania). Las secciones obtenidas se montaron en portaobjetos, se desparafinaron y se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E).

Las preparaciones histológicas teñidas se digitalizaronmediante un escáner Aperio ScanScope CS2 (Leica BioSystems, Nussloch, Alemania). Para el análisis histomorfométrico se obtuvieron imágenes digitales de alta resolución a 20× (0.45 µm/píxel), las cuales fueron visualizadas y analizadas utilizando el software ImageScope (Leica BioSystems, Nussloch, Alemania).

Variables histomorfométricas

Se evaluaron entre 15 y 18 túbulos seminíferos de ambos testículos; en cada túbulo seminífero se midieron los siguientes parámetros: contorno externo, contorno interno, diámetro L (luminal), diámetro C, área real y grosor de la capa germinal (evaluado tanto en su eje largo como en su eje corto). A partir de las mediciones individuales, se calculó el promedio por ratón para cada uno de estos parámetros; posteriormente estos promedios individuales se utilizaron para obtener la media grupal, la desviación y el error estándar correspondientes a cada uno de los cuatro grupos experimentales. En el presente trabajo se presentan únicamente los resultados correspondientes al área y a los contornos interno y externo de los túbulos seminíferos.

Análisis estadístico

Los datos de las variables morfométricas del túbulo seminífero (área real, contorno interno y contorno externo) se expresaron como la media ± desviación estándar. Una vez confirmada la normalidad por una prueba de Shapiro-Wilk, se evaluaron las diferencias entre los cuatro grupos de estudio mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una vía. Se realizaron comparaciones múltiples *post-hoc* utilizando la prueba de Tukey para identificar las diferencias específicas entre los pares de grupos (Estandar, HFD, HFrD y HFD + HFrD). Todos los análisis estadísticos se realizaron considerando un tamaño de muestra de 5 ratones por grupo (n=5). Los valores de $p<0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. El procesamiento de los datos y los gráficos de barras correspondientes se realizaron utilizando los complementos del software Microsoft Excel.

Resultados

El análisis morfométrico del área real del túbulo seminífero reveló un impacto adverso por la administración de las dietas experimentales en comparación con el grupo control (Estandar). Las dietas HFD, HFrD y el modelo combinado (HFD + HFrD) provocaron una reducción estadísticamente significativa en el área real del túbulo al ser contrastados de forma individual contra el grupo Estándar ($p < 0.05$, prueba de Tukey). Es importante destacar que las comparaciones cruzadas entre los grupos (HFD *vs* HFrD, HFD *vs* HFD + HFrD y HFrD *vs* HFD + HFrD) no arrojaron diferencias estadísticas significativas, lo que demuestra un efecto de magnitud similar en la reducción del área tubular independientemente del sustrato calórico empleado (Figura 2).

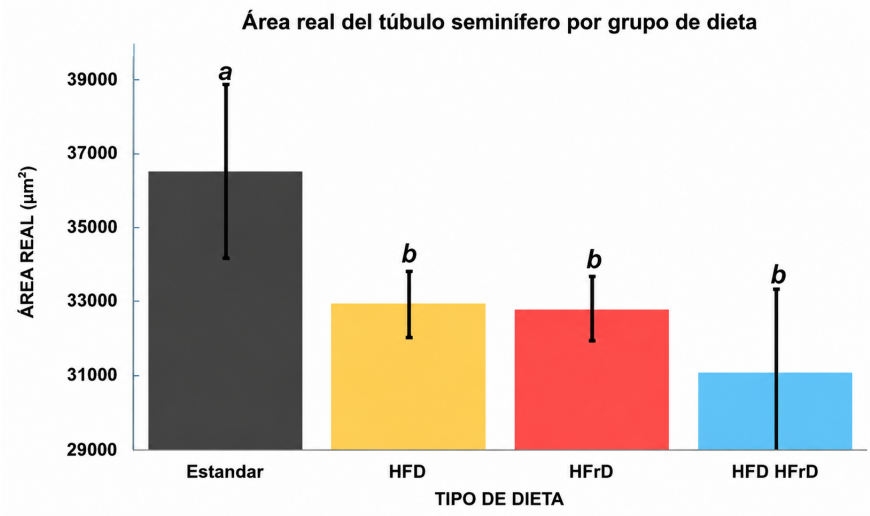


Figura 2. Área del túbulo seminífero. La gráfica muestra los valores promedio obtenidos para los grupos (n=5) Estándar, HFD, HFrD y HFD + HFrD. Las letras sobre las barras indican la asignación de grupos

homogéneos; barras que no comparten letras presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) obtenidas mediante un análisis de varianza (ANOVA) seguido de una prueba Post-Hoc de Tukey.

Con respecto al contorno interno del túbulo seminífero, se muestra que sola HFD no alteró de forma significativa este parámetro morfológico, comportándose de manera similar al grupo control (Estándar). En contraste, la adición de fructosa en la dieta, tanto de forma aislada (HFrD) como en combinación (HFD + HFrD), generó un decremento significativo en los valores del contorno interno al ser contrastados contra el grupo Estándar y el grupo HFD ($p < 0.05$, prueba de Tukey). La respuesta morfométrica entre HFrD y HFD + HFrD fue estadísticamente equivalente, lo que sugiere que la inclusión de fructosa es el factor preponderante en la reducción del contorno interno bajo estas condiciones experimentales (Figura 3).

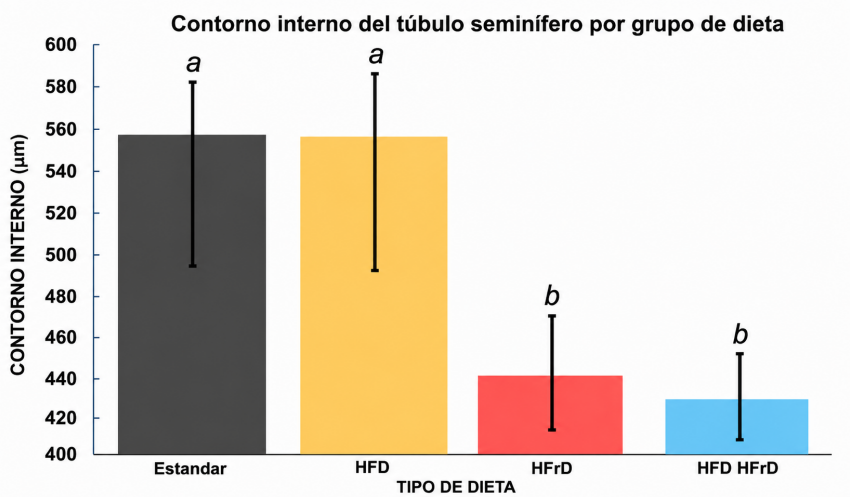


Figura 3. Contorno interno del túbulo seminífero. La gráfica muestra los valores promedio obtenidos para los grupos (n=5) Estándar, HFD, HFrD y HFD + HFrD. Las letras sobre las barras indican la asignación de grupos homogéneos; barras que no comparten letras presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) obtenidas mediante un análisis de varianza (ANOVA) seguido de una prueba *post-hoc* de Tukey.

Finalmente, la evaluación morfométrica del contorno externo tubular demostró que tanto la dieta HFD como el modelo combinado (HFD HFrD) indujeron una reducción estadísticamente significativa en este parámetro en comparación con el grupo control (Estándar) ($p < 0.05$, prueba de Tukey). Sin embargo, la administración aislada de fructosa (HFrD) logró preservar el contorno externo, manteniéndose estadísticamente similar al control ($p > 0.05$). Es de destacar que el grupo HFrD también difirió significativamente del grupo HFD + HFrD ($p < 0.05$), lo que evidencia un efecto de desgaste más severo sobre el contorno externo cuando la fructosa se combina de forma sinérgica con una dieta alta en grasa.

ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

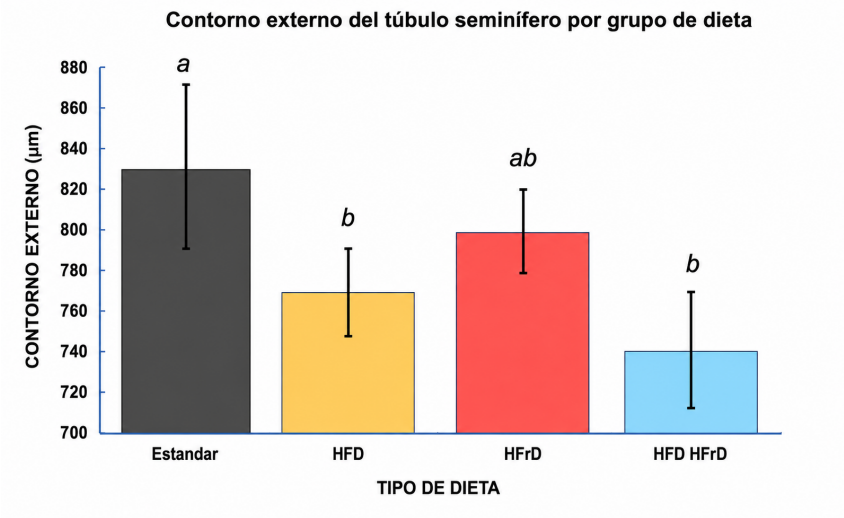


Figura 4. Contorno externo del túbulo seminífero. La gráfica muestra los valores promedio obtenidos para los grupos (n=5) Estándar, HFD, HFrD y HFD + HFrD. Las letras sobre las barras indican la asignación de grupos homogéneos; barras que no comparten letras presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) obtenidas mediante un análisis de varianza (ANOVA) seguido de una prueba *post-hoc* de Tukey.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que las tres dietas obesogénicas evaluadas (HFD, HFrD y HFD + HFrD) afectan de manera diferente la arquitectura del túbulo seminífero, lo que sugiere la existencia de al menos dos mecanismos de daño distintos: uno estructural, asociado principalmente al consumo de grasa, y otro hormonal o funcional, asociado principalmente al consumo de fructosa.

El área real se redujo de forma similar en las tres dietas frente al control, sin diferencias entre ellas, lo cual coincide con lo reportado en dietas altas en grasa *(Fan et al., 2015; Jarvis et al., 2020)* y de cafetería *(Raghavendhira et al., 2025)*, donde distintos tipos de dieta obesogénica convergen en un mismo patrón de atrofia tubular. Esto sugiere que el área real, al integrar tanto el tamaño externo como el interno del túbulo, no distingue bien entre los mecanismos de daño específicos de cada dieta.

El contorno externo, que refleja el tamaño estructural del túbulo, se redujo solo en los grupos HFD y HFD + HFrD, no en HFrD. Este patrón coincide con el daño oxidativo descrito para las dietas altas en grasa, relacionado con el aumento del estrés oxidativo y la activación de proteínas proinflamatorias como TNF-α y NF-κB (Liu *et al*., 2022), así como con las alteraciones de la barrera hematotesticular reportadas por Jarvis et al. (2020). Cabe señalar que Tarragó Castellanos *et al., (2025)* reportaron el efecto contrario en ratas con sobrepeso (un aumento, no una disminución, del diámetro tubular), lo que podría deberse a diferencias de especie o a una etapa distinta del daño, y refleja que la dirección del cambio en este parámetro no siempre es consistente entre modelos.

El hallazgo más importante fue el contorno interno: la grasa sola no lo modificó, pero la fructosa sí, de forma marcada, sola o combinada. Esto coincide con lo que menciona *Hsia et al., (2022)*, quienes encontraron que la fructosa afecta principalmente el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, sin dañar directamente a las células de Leydig. Como el contorno interno depende de la producción hormonal-dependiente de las células de Sertoli, esto respalda que la fructosa daña por vía hormonal, mientras que la grasa daña por estrés oxidativo local *(Salvio et al., 2022).* En los tres parámetros, el grupo HFD + HFrD tuvo siempre el mayor daño frente al control, lo que sugiere que ambos mecanismos se suman cuando coinciden en la misma dieta. Esto es relevante porque la dieta occidental actual rara vez implica un solo macronutriente en exceso, sino ambos a la vez *(Raghavendhira et al., 2025)*, por lo que este grupo combinado podría representar mejor la alimentación humana real que los modelos de dieta aislada. Estos hallazgos, junto con la evidencia clínica que vincula la obesidad con menor calidad espermática en humanos *(Santi et al., 2024; Service et al., 2023),* respaldan que

no solo el grado de obesidad importa para la fertilidad masculina, sino también el tipo específico de dieta que la produce. En conjunto, estos resultados confirman que comparar distintos patrones dietéticos bajo un mismo panel histomorfométrico permite distinguir rutas de daño testicular específicas, que un análisis centrado en una sola dieta no habría revelado.

A diferencia de la evaluación histológica convencional, basada principalmente en descripciones cualitativas, la incorporación de parámetros geométricos como el área real, el perímetro (o contorno) externo e interno permitió cuantificar objetivamente las modificaciones estructurales presentes en cada uno de los cuatro grupos experimentales. La obtención de estas variables continuas proporcionó una base numérica estandarizada para comparar el grado de remodelación del túbulo seminífero entre los distintos modelos dietéticos.

Declaraciones adicionales

Después de la escritura, la revisión y edición de este trabajo, los autores utilizaron IA para mejorar el contenido de este documento.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad de Guanajuato por la beca otorgada a los estudiantes Manuel Alfonso Siller Gómez, Myrna Gabriela Conejo Cárdenas y Adriana Barrón Robledo a través del programa Verano de la Ciencia UG 2026. Asimismo, agradecen al Dr. Marco Antonio Hernández Luna, a la Dra. Mayra Remedios Montecillo Aguado y a la Dra. Juana Rosalba García Ramírez por su colaboración en el diseño experimental, el análisis e interpretación de los resultados y la revisión del manuscrito. Finalmente, agradecer a la Dra. Ana Belén Tirado Rodríguez, de la Unidad de Investigación de Enfermedades Oncológicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, por su asesoría y valiosas contribuciones a la discusión de los resultados.

Referencias

1. Crean, A. J., Afrin, S., Niranjan, H., Pulpitel, T. J., Ahmad, G., Senior, A. M., Freire, T., Mackay, F., Nobrega, M. A., Barrès, R., Simpson, S. J., & Pini, T. (2023). Male reproductive traits are differentially affected by dietary macronutrient balance but unrelated to adiposity. Nature Communications, 14, 2566. https://doi.org/10.1038/s41467-023-38314-x

2. Crisóstomo, L., Jarak, I., Rato, L. P., Raposo, J. F., Batterham, R. L., Oliveira, P. F., & Alves, M. G. (2021). Inheritable testicular metabolic memory of high-fat diet causes transgenerational sperm defects in mice. Scientific Reports. https://doi.org/10.1038/s41598-021-88981-3

3. Fan, Y., Liu, Y., Xue, K., Gu, G., Fan, W., Xu, Y., & Ding, Z. (2015). *Diet-induced obesity in male C57BL/6 mice decreases fertility as a consequence of disrupted blood-testis barrier.* PLoS ONE, 10(4), e0120775. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120775

4. Holstein, A.F., Schulze, W., Breucker, H. (1994). Histopathology of Human Testicular and Epididymal Tissue. In: Hargreave, T.B. (eds) Male Infertility. Springer, London. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1029-3_5

5. Houda, A., Nyaz, S., Mohamed Sobhy, B., Hussein Bosilah, A., Romeo, M., Peter Michael, J., & Mohamad Eid, H. (2022). Seminiferous Tubules and Spermatogenesis. In Male Reproductive Anatomy. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.98917

6. Hsia, S.-M., Chiang, Y.-F., Chen, H.-Y., Ali, M., Wang, P. S., & Wang, K.-L. (2022). Effect of high-fructose diet-induced metabolic syndrome on the pituitary-gonadal axis in male rats. Biomedicines, 10(12), 3009. https://doi.org/10.3390/biomedicines10123009

7. Jarvis, S., Gethings, L. A., Samanta, L., Pedroni, S. M. A., Withers, D. J., Gray, N., Plumb, R. S., Winston, R. M. L., Williamson, C., & Bevan, C. L. (2020). High fat diet causes distinct aberrations in the

testicular proteome. International Journal of Obesity, 44(9), 1958–1969. https://doi.org/10.1038/s41366-020-0595-6

8. Jiang, Y., & Zhang, W. (2026). *Dialogue between nutrition and reproduction: Preliminary exploration of sperm quality response to high-fat diet in mice.* Frontiers in Cell and Developmental Biology, 13, Article 1640714. https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1640714

9. Liu, C.-Y., Chang, T.-C., Lin, S.-H., & Tsao, C.-W. (2022). Is a ketogenic diet superior to a high-fat, high-cholesterol diet regarding testicular function and spermatogenesis? Frontiers in Nutrition, 9, 805794. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.805794

10. Nadolsky, K., Garvey, W. T., Agarwal, M., Bonnecaze, A., Burguera, B., Chaplin, M. D., Griebeler, M. L., Harris, S. R., Schellinger, J. N., Simonetti, J., Srinath, R., & Yumuk, V. (2025). *American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: Algorithm for the evaluation and treatment of adults with obesity/adiposity-based chronic disease—2025 update.* Endocrine Practice. https://doi.org/10.1016/j.eprac.2025.07.017

11. Nakata H, Iseki S, Mizokami A. (2021) Three-dimensional reconstruction of testis cords/seminiferous tubules. Reprod Med Biol. 20(4):402-409. doi: 10.1002/rmb2.12413. PMID: 34646067; PMCID: PMC8499590.

12. Parfitt, A. M., Drezner, M. K., Glorieux, F. H., Kanis, J. A., Malluche, H., Meunier, P. J., Ott, S. M., & Recker, R. R. (1987). Bone histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols, and units: Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. Journal of Bone and Mineral Research, 2(6), 595–610. https://doi.org/10.1002/jbmr.5650020617

13. Pereira, J. L. A., Pires, L. C. S., Frantz, E. D. C., Magliano, D. C., & Favorito, L. A. (2024). Experimental model exposed to bisphenol and submitted to a high-fat diet and related morphologic testicular parameters alterations analysis. International Braz J Urol, 50(4). https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2024.9911

14. Raghavendhira, H., Srinivasan, D., & Bhaskaran, R. S. (2025). Intergenerational effects of cafeteria diet-induced obesity on metabolic and reproductive outcome in rats. Scientific Reports, 15. https://doi.org/10.1038/s41598-025-03019-2

15. Russell, L. D., Ettlin, R. A., Sinha Hikim, A. P., & Clegg, E. D. (1990). *Histological and histopathological evaluation of the testis* [Evaluación histológica e histopatológica del testículo]. Cache River Press.

16. Salvio, G., Ciarloni, A., Cutini, M., Delli Muti, N., Finocchi, F., Perrone, M., Rossi, S., & Balercia, G. (2022). *Metabolic syndrome and male fertility: Beyond heart consequences of a complex cardiometabolic endocrinopathy.* International Journal of Molecular Sciences, 23(10), 5497. https://doi.org/10.3390/ijms23105497

17. Santi, D., Lotti, F., Sparano, C., Rastrelli, G., Isidori, A. M., Pivonello, R., Barbonetti, A., Salonia, A., Minhas, S., Krausz, C., Vignozzi, L., Maggi, M., & Corona, G. (2024). *Does an increase in adipose tissue 'weight' affect male fertility? A systematic review and meta-analysis based on semen analysis performed using the WHO 2010 criteria*. *Andrology, 12*(1), 123–136. https://doi.org/10.1111/andr.13460

18. Service, C. A., Puri, D., Al Azzawi, S., Hsieh, T.-C., & Patel, D. P. (2023). *The impact of obesity and metabolic health on male fertility: A systematic review*. *Fertility and Sterility, 120*(6), 1098–1111. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.10.017

19. Sziva, R. E., Ács, J., Tőkés, A.-M., Korsós-Novák, Á., Nádasy, G. L., Ács, N., Horváth, P. G., Szabó, A., Ke, H., Horváth, E. M., Kopa, Z., & Várbíró, S. (2022). Accurate quantitative histomorphometric-mathematical image analysis methodology of rodent testicular tissue and its possible future research perspectives in andrology and reproductive medicine. Life, 12(2), 189. https://doi.org/10.3390/life12020189

20. Tarragó Castellanos, R., Mendoza Delgado, M., Ruiz Valderrama, L., Arrieta Cruz, I., Cortés Barberena, E., Morales Otal, A., Rodríguez Tobón, E., Rodríguez Tobón, A., Olvera Ramírez, J., & Arenas Ríos, E. (2025). *Alterations in the morphology of the testis and epididymis caused by the consumption of hyperlipidic diets in Wistar rats. Life, 15*(6), 959. https://doi.org/10.3390/life15060959

21. Uhl, E. W., & Warner, N. J. (2015). Mouse models as predictors of human responses: Evolutionary medicine. Current Pathobiology Reports, 3(3), 219–223. https://doi.org/10.1007/s40139-015-0086-y

22. Zhang, W., Tian, Z., Qi, X., Chen, P., Yang, Q., Guan, Q., Ye, J., & Yu, C. (2023). Switching from high-fat diet to normal diet ameliorate BTB integrity and improve fertility potential in obese male mice. Scientific Reports, 13. https://doi.org/10.1038/s41598-023-41291-2