

Διατροφή και ποιότητα σπέρματος

Μαρία Τράπαλη Λέκτορας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

- ▶ Η υπογονιμότητα επηρεάζει περίπου το 15% του παγκόσμιου πληθυσμού (~60-70 εκατομμύρια ζευγάρια). Οι ανδρικοί παράγοντες ευθύνονται για το 40-50% αυτών.

Πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει 185 μελέτες και περισσότερους από 42.000 άνδρες χωρίς γνωστά προβλήματα γονιμότητας, ανέφεραν ότι η ανθρώπινη ποιότητα σπέρματος (συγκέντρωση σπέρματος και αριθμός σπερματοζωαρίων) έχει μειωθεί κατά περίπου 50-60% παγκοσμίως τα τελευταία 40 χρόνια, προκαλώντας σοβαρές ανησυχίες για το μέλλον της ανθρώπινης γονιμότητας

- ▶ Γυναικεία υπογονιμότητα : Υπογονιμότητα που προκαλείται κυρίως από γυναικείους παράγοντες που περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: διαταραχές της ωορρηξίας. Μειωμένο απόθεμα ωοθηκών. ανατομικές, ενδοκρινικές, γενετικές, λειτουργικές ή ανοσολογικές ανωμαλίες του αναπαραγωγικού συστήματος. χρόνια νόσος.
- ▶ Ανδρική υπογονιμότητα : Υπογονιμότητα που προκαλείται κυρίως από ανδρικούς παράγοντες που περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: μη φυσιολογικές παραμέτρους ή λειτουργία του σπέρματος. ανατομικές, ενδοκρινικές, γενετικές, λειτουργικές ή ανοσολογικές ανωμαλίες του αναπαραγωγικού συστήματος. χρόνια νόσος.

- ▶ Παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα,
- ▶ η μείωση αυτή είναι πιο εμφανής σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές της
- ▶ κόσμο, κυρίως σε ανεπτυγμένες και βιομηχανικές χώρες , υποδηλώνοντας
- ▶ ότι η αιτιολογία μπορεί να περιλαμβάνει σε μεγάλο βαθμό τροποποιήσιμους παράγοντες τρόπου ζωής.
- ▶ Είναι πολλαπλές οι πιθανές αιτίες, ρύπανση, ψυχολογία, άγχος, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, φυτοφάρμακα στα τρόφιμα και ανθυγιεινά τρόφιμα.
- ▶ Οι δίαιτες θεωρούνται ως κύριες πιθανές αιτίες.

- ▶ Οι πληθυσμοί στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες αυξάνονται.
- ▶ Η κατανάλωση υψηλότερων αναλογιών ανθυγεινών τροφών, δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά ζωικής προέλευσης, ζάχαρη, αλάτι και θερμίδες με λίγη διατροφική αξία (π.χ. δίαιτα δυτικού τύπου). Μια δυτικού τύπου δίαιτα έχει αναγνωριστεί ως ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στις μεταβολικές διαταραχές και την ανάπτυξη ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και καρδιαγγειακά νοσήματα.

- ▶ Λόγω της παγκόσμιας μείωσης της ποιότητας του σπέρματος και της αύξησης της
- ▶ κατανάλωση ανθυγιεινής διατροφής, αυτό το πεδίο μελέτης έχει λάβει περισσότερη προσοχή. Μάλιστα, την τελευταία δεκαετία, αρκετές μελέτες παρατήρησης και λίγες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCT), δημοσιεύθηκαν για τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ διατροφής και ποιότητας σπέρματος. Μελέτες που διερευνούν αυτή τη συσχέτιση μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις ομάδες:
 - ▶ 1) θρεπτικά συστατικά, συμπληρώματα διατροφής και αντιοξειδωτικά,
 - ▶ 2) τρόφιμα και
 - ▶ 3) διατροφικά πρότυπα.

Υπογονιμότητα στον άνδρα

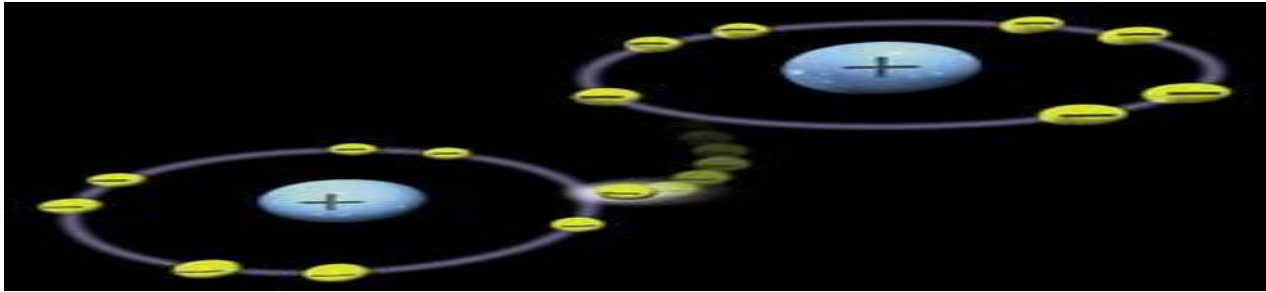
- ▶ Η μελέτη αποκάλυψε σημαντική ευεργετική επίδραση στη συγκέντρωση σπέρματος από συμπλήρωμα με σελήνιο (Se), ψευδάργυρο (Zn) (αυτά τα δύο ως κύρια αντιοξειδωτικά συμπληρώματα), ωμέγα 3 (ω-3) λιπαρά οξέα και CoenzymeQ10 (CoQ10). Επιπλέον, συμπλήρωμα με ω-3 λιπαρά οξέα και CoQ10 έχει δείξει ευεργετικά αποτελέσματα στο συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων και συμπλήρωμα με Se, Zn, ω-3 λιπαρά οξέα, CoQ10, και καρνιτίνες, στην ολική κινητικότητα του σπέρματος.
- ▶ Η προοδευτική κινητικότητα του σπέρματος αυξήθηκε μόνο μετά από συμπλήρωμα με καρνιτίνες. Η μορφολογία του σπέρματος μετά από συμπλήρωμα με Se, ω-3 λιπαρά οξέα, CoQ10 και καρνιτίνες. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις μελέτες ήταν μικρής διάρκειας και έχουν πραγματοποιηθεί με λίγους συμμετέχοντες.

Σελήνιο

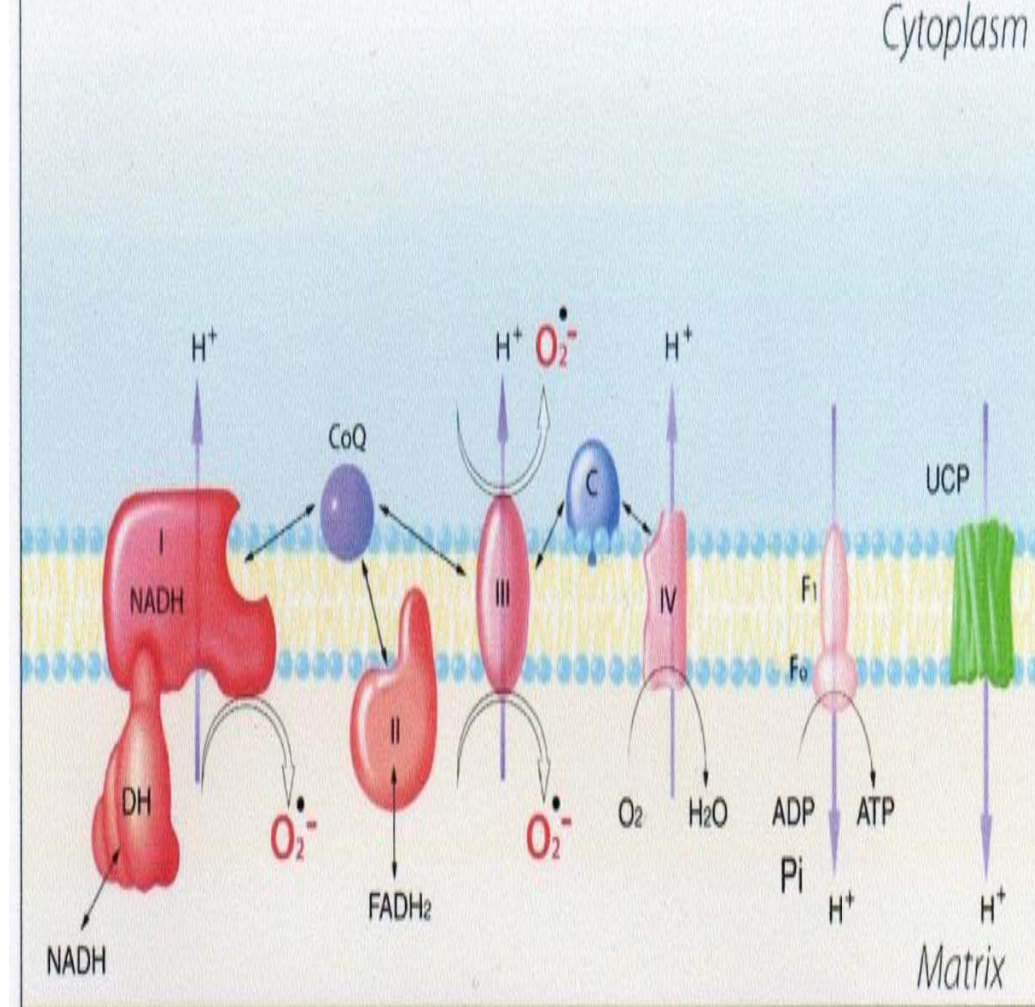
- ▶ Το σελήνιο είναι ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο για τα θηλαστικά. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η έλλειψη Se σχετίζεται με αναπαραγωγικά προβλήματα και ότι μια πολύ υψηλή ποσότητα πρόσληψης Se έχει συσχετιστεί με μειωμένη ποιότητα σπέρματος. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις μελέτες σε ανθρώπους αποκάλυψαν ευεργετική επίδραση αυτού του αντιοξειδωτικού στις παραμέτρους του σπέρματος.
- ▶ Αξίζει να σημειωθεί ότι το οξειδωτικό στρες έχει αναγνωριστεί ως ένα από τους κύριους μεσολαβητές της ανδρικής υπογονιμότητας επειδή τα σπερματοζωάρια είναι ιδιαίτερα ευπαθή. Το οξειδωτικό στρες εμφανίζεται όταν υπάρχει ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και της ικανότητας για την εξουδετέρωση αυτών των τοξικών προϊόντων. Για την πρόληψη της οξειδωτικής βλάβης ή στρες, το σώμα έχει αναπτύξει έναν αντιοξειδωτικό αμυντικό μηχανισμό που δεν είναι πάντα πλήρως λειτουργικό. Στην περίπτωση του Se, τα αποτελέσματα φαίνεται να προκαλείται από την αύξηση της δραστηριότητας της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης-1, δέσμευση μορίων υπεροξειδίου του υδρογόνου και μείωση της παραγωγής ROS στο σπέρμα.

Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

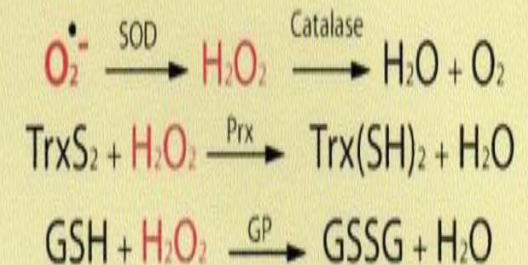
- ▶ **Ελεύθερες ρίζες** → κάθε χημικό είδος που περιέχει ένα ή περισσότερα μονήρη ηλεκτρόνια (Jacob, 1999)



- ▶ Τμήμα του μεταβολισμού των κυττάρων με αντιμικροβιακή δράση και χρήση από τα φαγοκύτταρα στην άμυνα του οργανισμού (Joseph et al., 2005)
- ▶ Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται φυσιολογικά στα μιτοχόνδρια

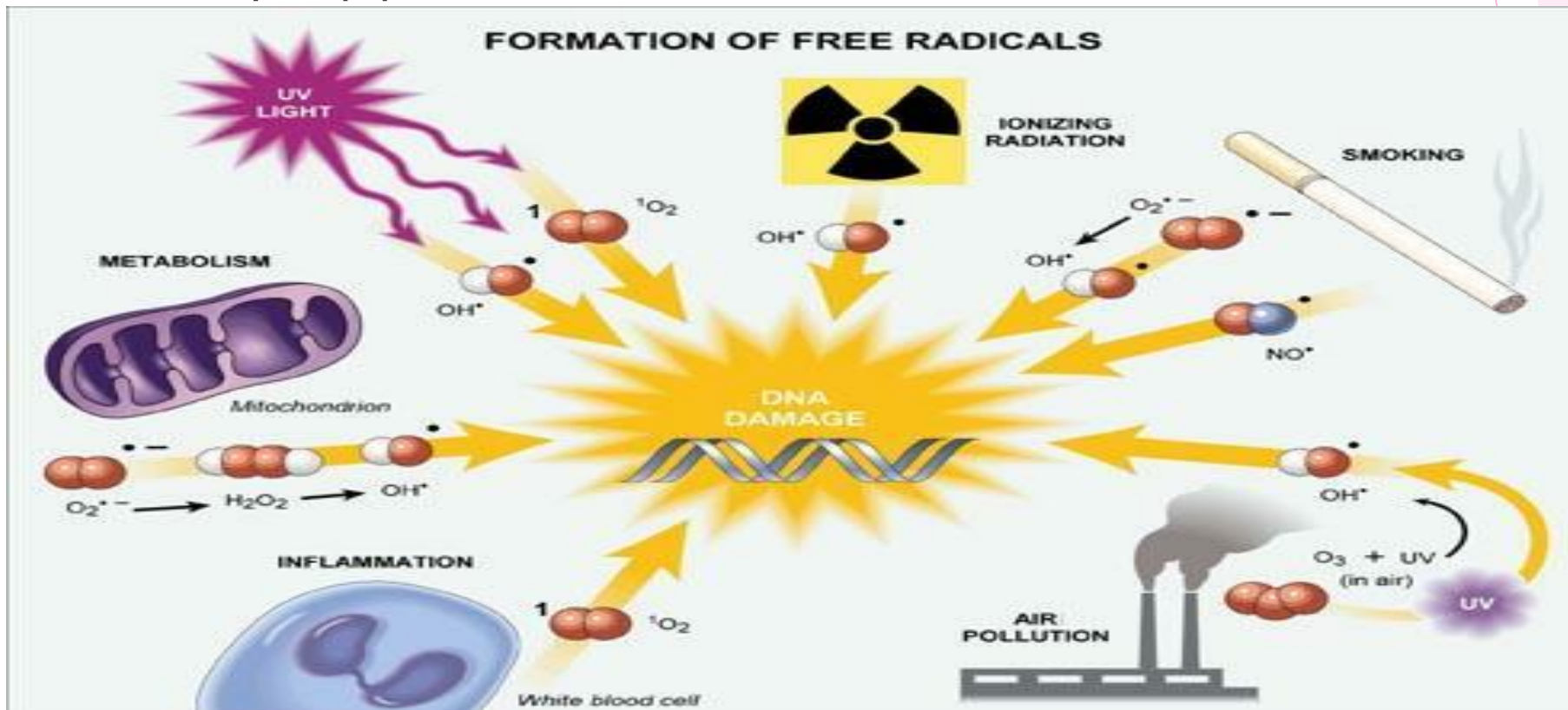


Antioxidant Scavenger Reactions:



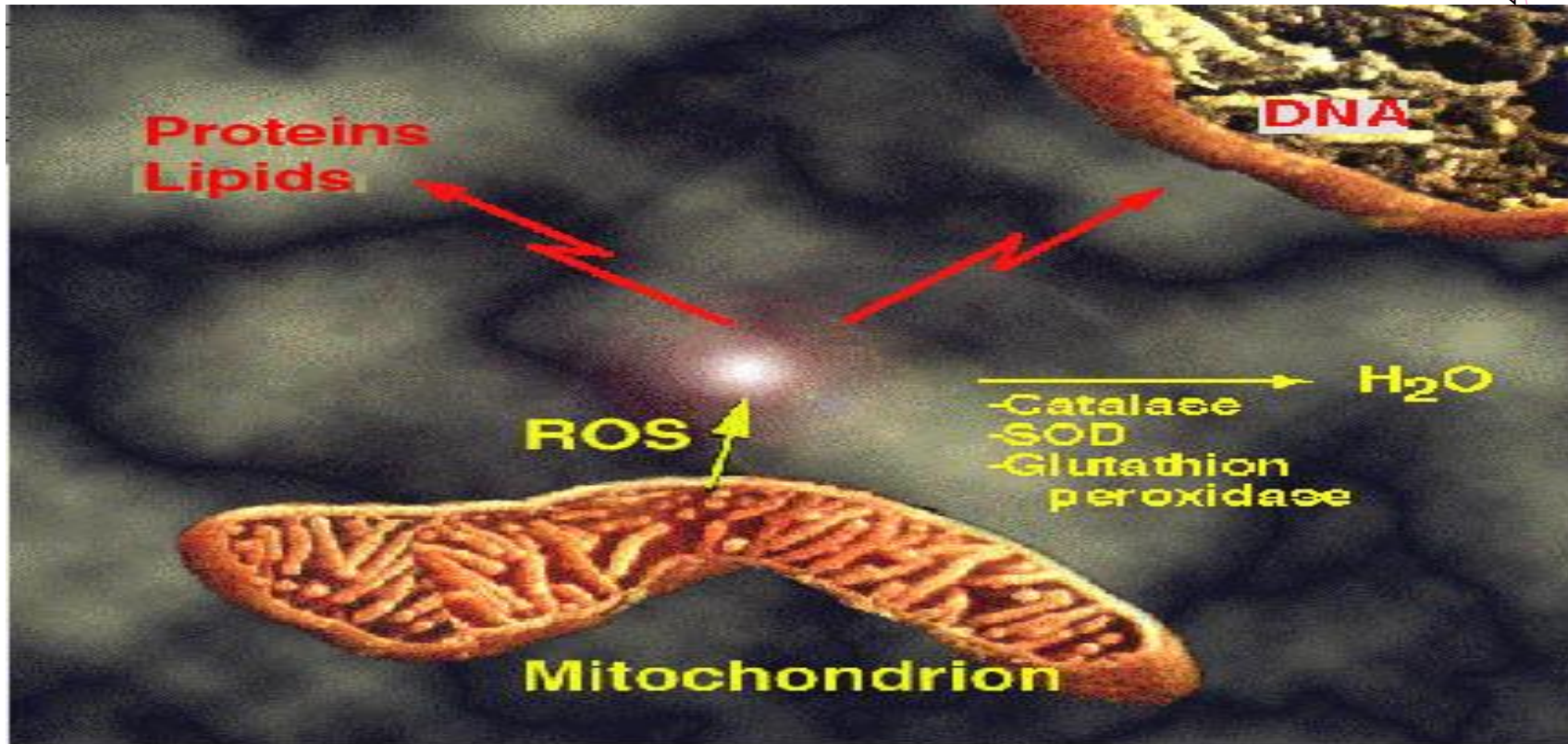
Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

- ▶ **Reactive Oxygen Species, ROS:** υδροξυλική (OH^-), υπεροξειδική (O_2^-) ROO^- , H_2O_2 , όζον (O_3), υποχλωριώδες οξύ (HClO)
- ▶ **Υπερπαραγωγή ελ. ριζών** \longrightarrow τοξική δράση σε κυτταρικό επίπεδο \longrightarrow πρώιμο προωθητικό στάδιο εμφάνισης συγκεκριμένων ασθενειών



Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ

- ▶ **Παραγωγή ελ. Ριζών** → Εξισορρόπηση από αμυντικό αντιοξειδωτικό σύστημα οργανισμού
- ▶ Ακτινοβολία Uv-vis, χημικές ουσίες, καπνός + ενδογενείς παράγοντες → **Ανισορροπία αμυντικού συστήματος**
→ **Οξειδωτική καταπόνηση**

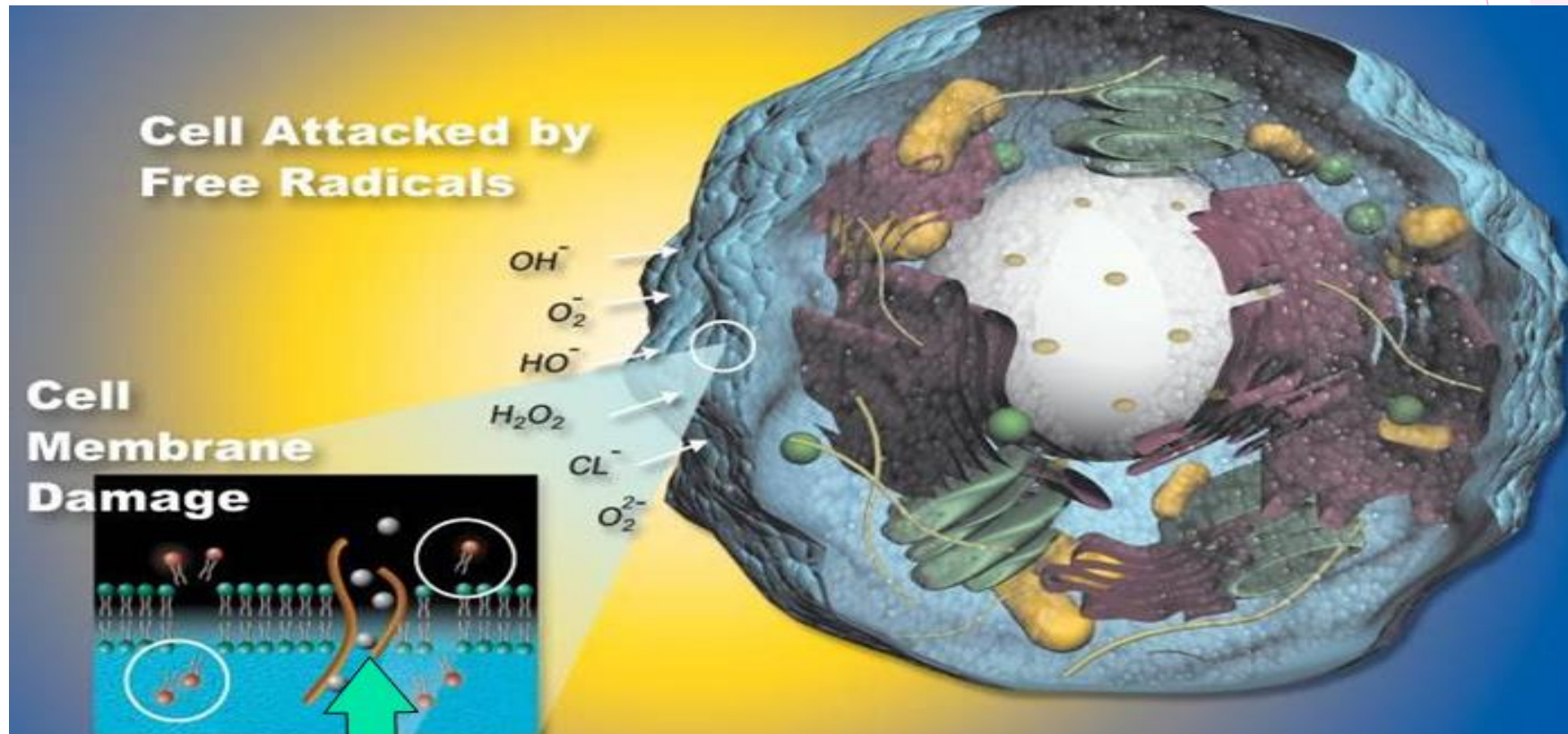


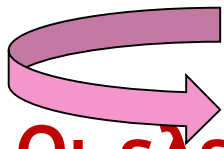
Αντιοξειδωτικά στο αίμα

<u>Antioxidant metabolite</u>	<u>Solubility</u>	<u>Concentration in human serum (μM)</u>	<u>Concentration in liver tissue ($\mu\text{mol/kg}$)</u>
<u>Ascorbic acid</u> (vitamin C)	Water	50 – 60	260 (human)
<u>Glutathione</u>	Water	4	6,400 (human)
Lipoic acid	Water	0.1 – 0.7	4 – 5 (rat)
<u>Uric acid</u>	Water	200 – 400	1,600 (human)
<u>Carotenes</u>	Lipid	<u>β-carotene</u> : 0.5 – 1 <u>retinol (vitamin A)</u> : 1 – 3	5 (human, total carotenoids)
<u>α-Tocopherol</u> (vitamin E)	Lipid	10 – 40	50 (human)
<u>Ubiquinol</u> (coenzyme Q)	Lipid	5	200 (human)

Η ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΡΙΖΩΝ: ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΚΑΤΑΠΟΝΗΣΗ

- ▶ **ΕΛ. Ρίζες** : Προσβολή ακόρεστων λιπιδίων μεμβρανών παραγωγή υδροϋπεροξειδίων, ακρολείνης, μαλονυλδιαλδεΐδης Δράση στα λιπίδια, τις πρωτεΐνες, το DNA \longrightarrow **κυτταρικός θάνατος**

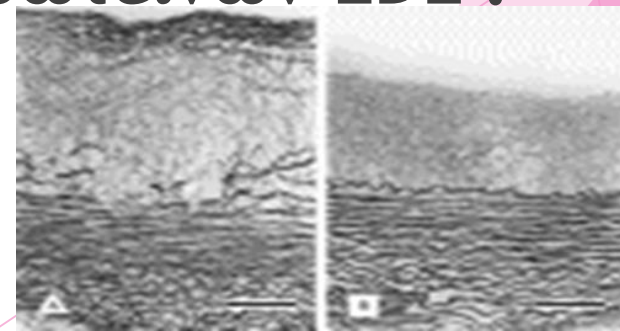




Οξειδωτική καταπόνηση

Οι ελεύθερες ρίζες επιδρούν στη καρδιαγγειακή λειτουργία με μια σειρά παθογενειών:

- Οι ρίζες έχουν άμεση βλαπτική δράση στις κυτταρικές μεμβράνες και στους πυρήνες των κυττάρων,
- Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου επιδρούν στη διεργασία της αθηρογένεσης ,
- Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου προκαλούν υπεροξείδωση των λιπιδίων οδηγώντας στο σχηματισμό οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών LDL .

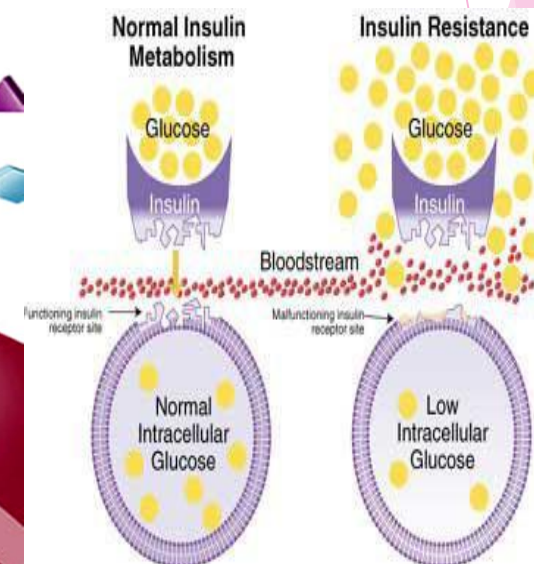
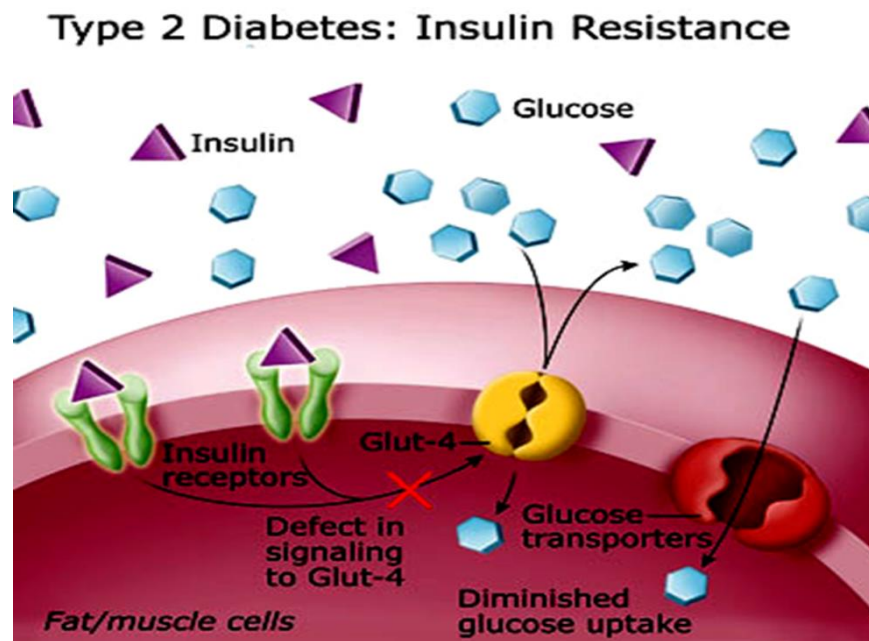


Οξειδωτική καταπόνηση

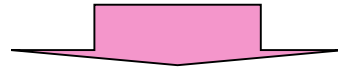
Οξειδωτική καταπόνηση και διαβήτης

- Οι οξειδωτικοί παράγοντες επηρεάζουν την ευαισθησία των υποδοχέων της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και ως εκ τούτου σακχαρώδη διαβήτη II.

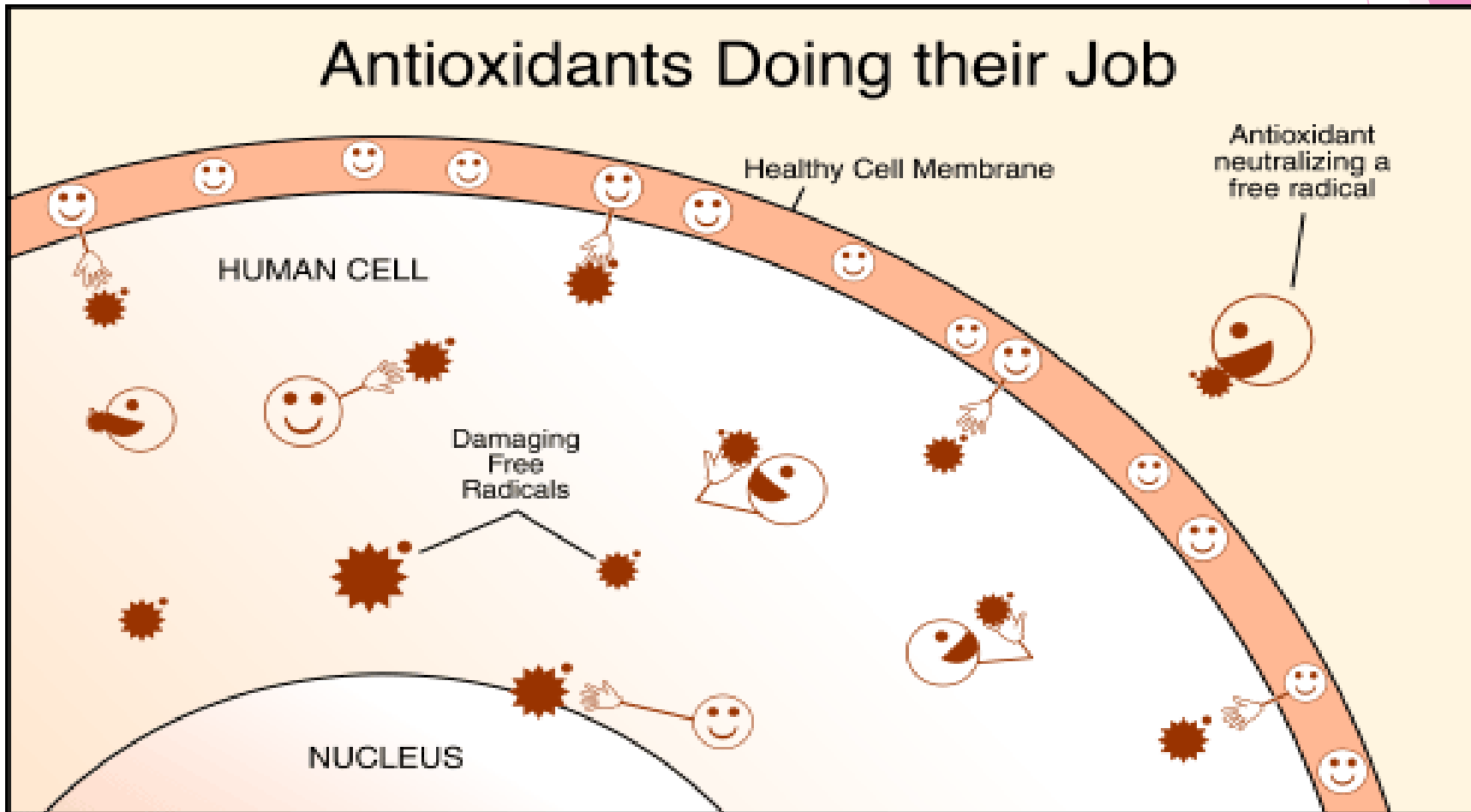
-



ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

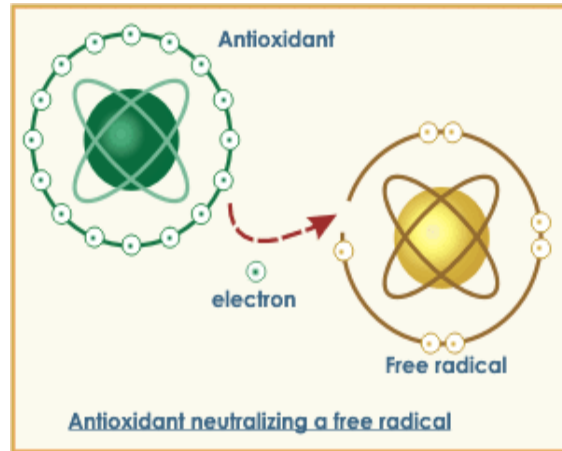


- ▶ ΕΝΙΣΧΥΟΥΝ ΤΟ ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΡΕΠΟΥΝ ΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ



ΚΥΡΙΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

- ▶ Τα αντιοξειδωτικά δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες δίνοντας ένα -H και τις σταθεροποιούν



Αδρανή προϊόντα

- ▶ Όπου R = λιπαρή αλυσίδα. Το σύμπλεγμα A είναι ρίζα,
- ▶ η οποία όμως είναι σταθερή λόγω συντονισμού της δομής της.

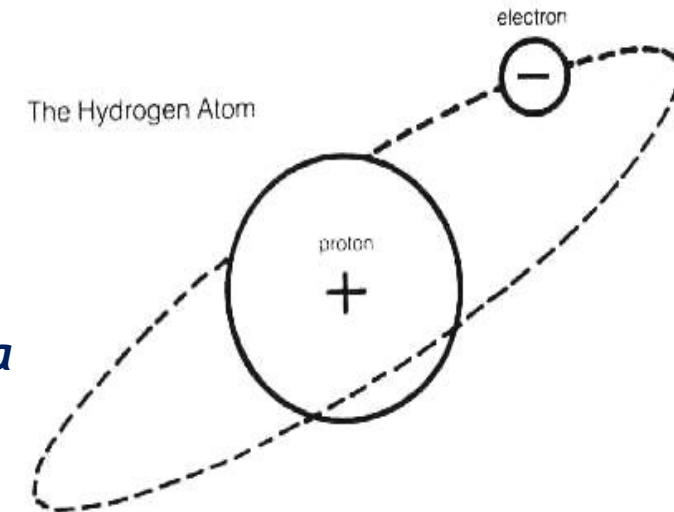
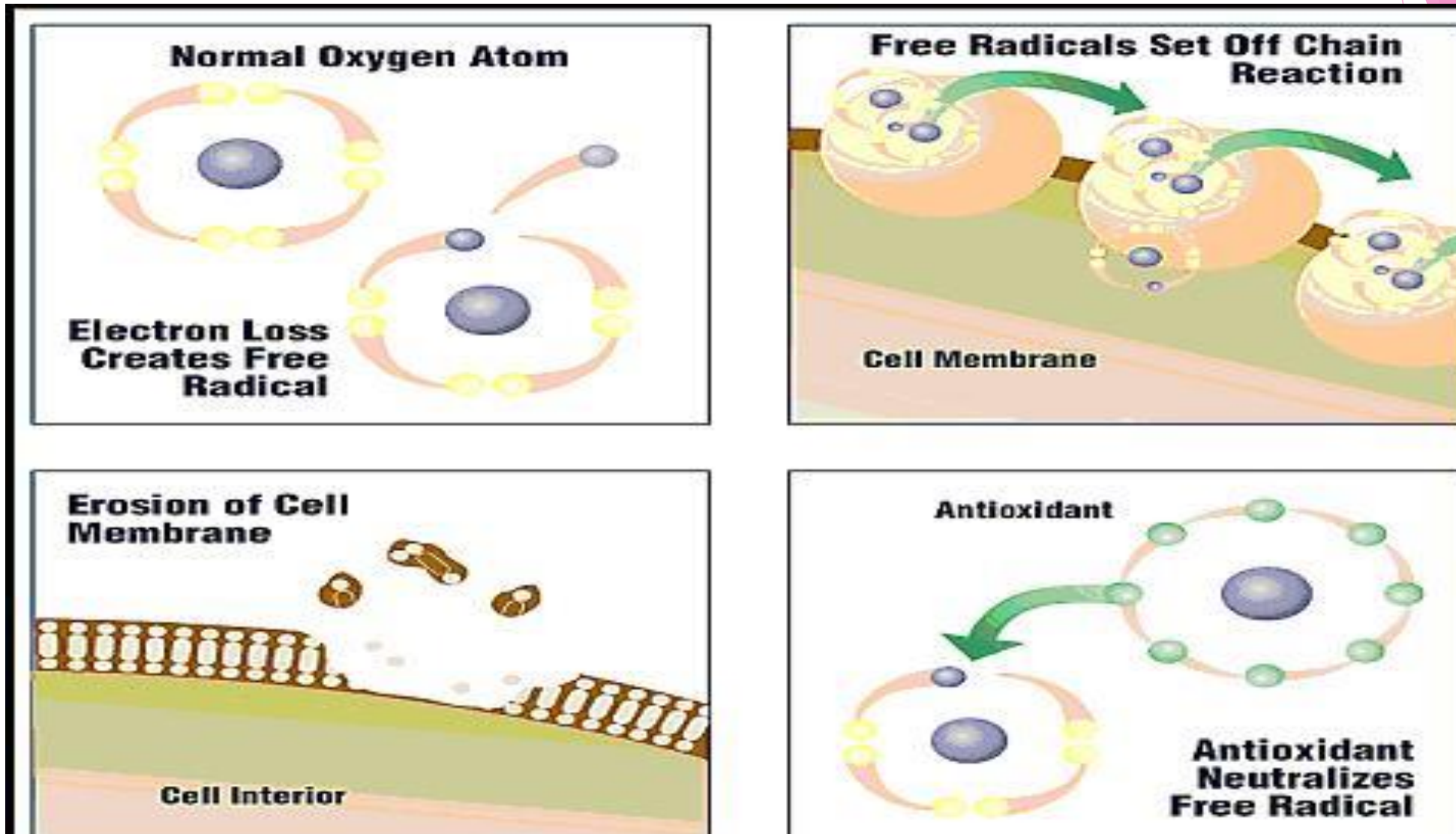
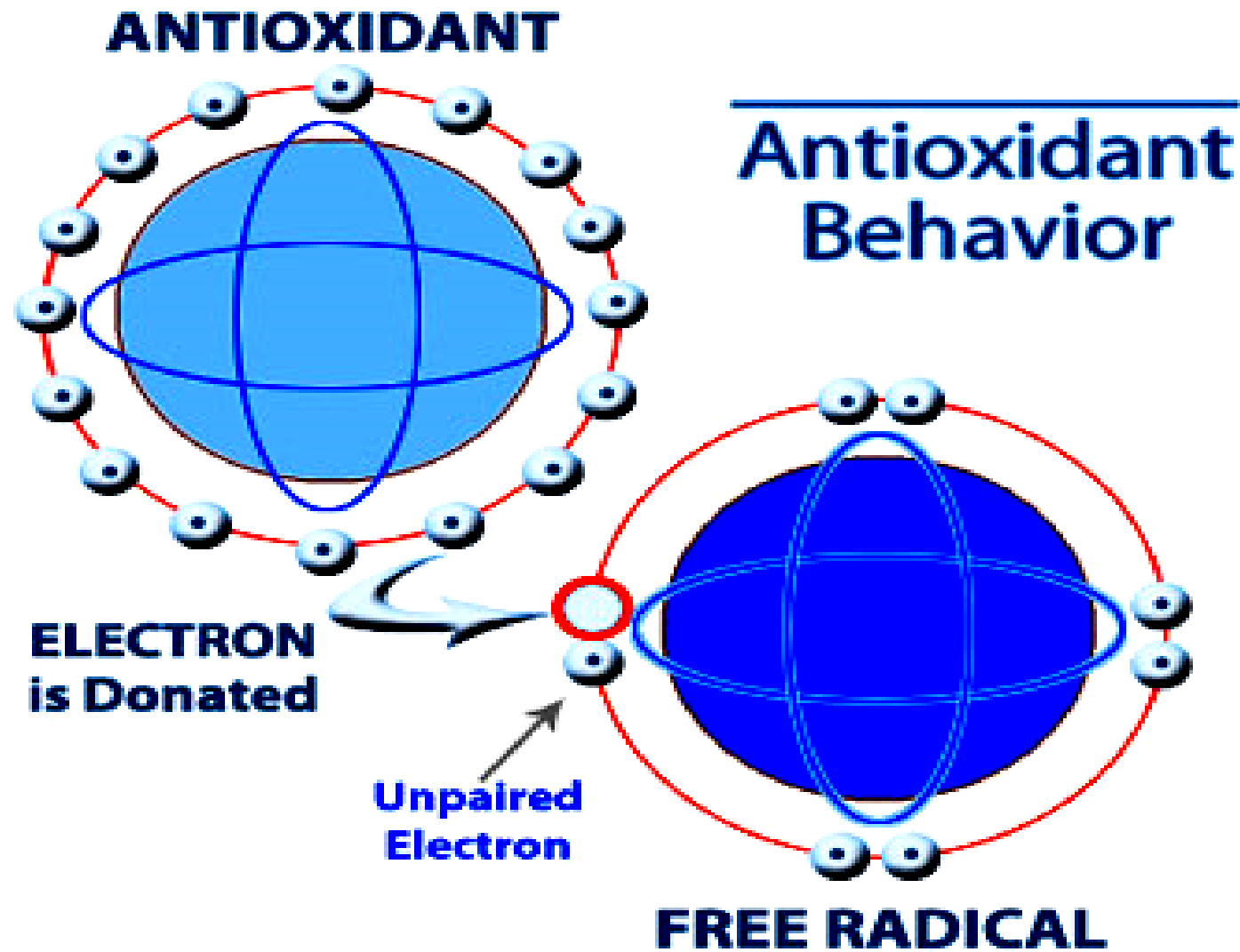


Figure 1. The hydrogen atom consists of a proton or positive charge, orbited by an electron of equal but opposite (negative) charge. Together, they form a neutrally charged atom, which can serve as the "bullet" of a particle-beam weapon in space. Also, the proton and the electron themselves are both viable candidates as the ammunition for an endoatmospheric weapon.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ



Μηχανισμός αντιδράσεων ελευθέρων ριζών



ΑΛΛΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

1. Μηχανισμός συμπλοκοποίησης ιόντων, όπως Fe και Cu

- ▶ Αντίδραση Fenton : $\text{Fe}_{+2} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}_{+3} + \text{HO}^- + \text{HO}^-$
- ▶ Συμπλοκοποίηση Fe από αντιοξειδωτικά και αποτροπή Fenton

2. Μηχανισμός ενίσχυσης αντιοξειδωτικής άμυνας

- ▶ Προστατεύουν τα ενδογενή αντιοξειδωτικά
- ▶ Δρουν σε γονίδια (όπως AREs) που ενεργοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες που οδηγούν στην υπερπαραγωγή ενδογενών αντιοξ. (GST, GPx, Gred κ.α.)

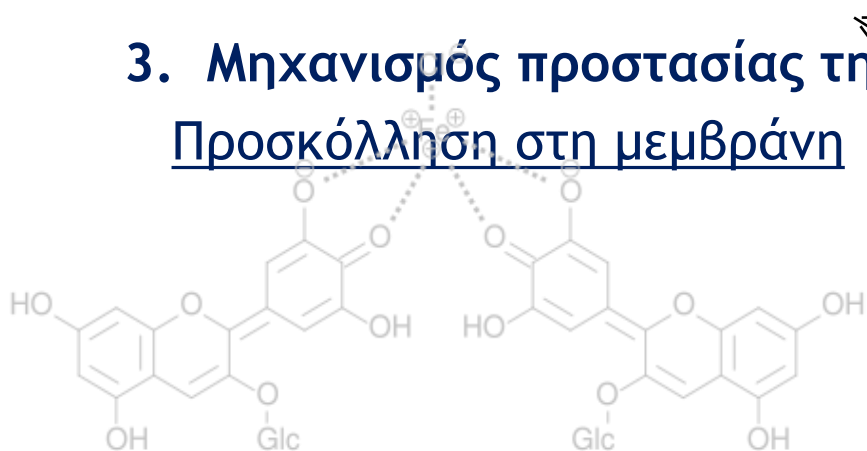
3. Μηχανισμός προστασίας της κυτταροπλασματικής μεμβράνης

Προσκόλληση στη μεμβράνη

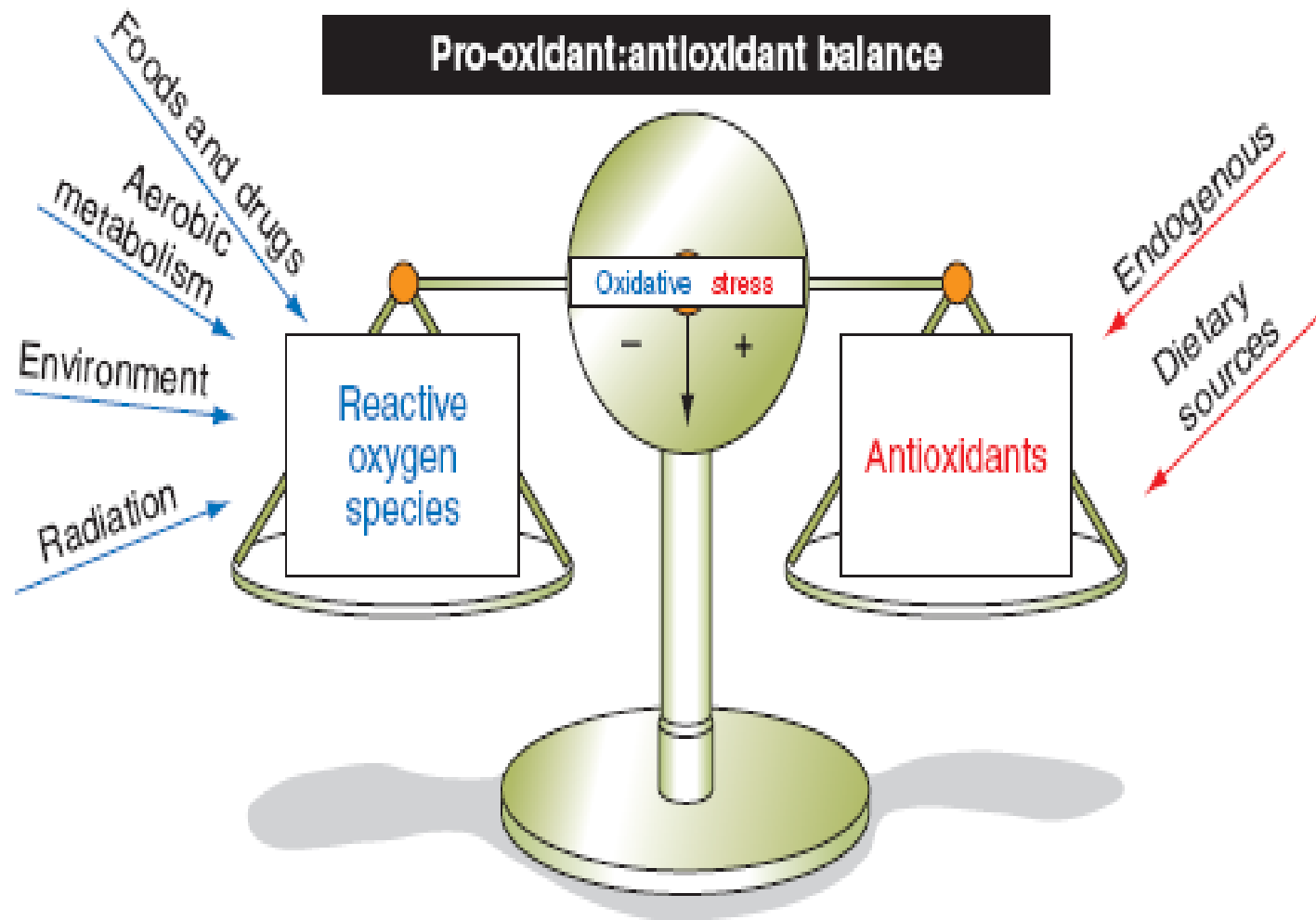
Βελτίωση ρευστότητας

Αποτροπή προσβολής λιπιδίων

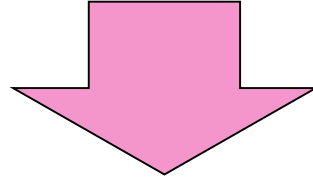
Μείωση διαπερατότητας



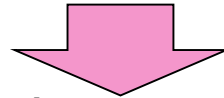
Η ΖΥΓΑΡΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙ-ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ



“Η υπόθεση της αντιοξειδωσης”



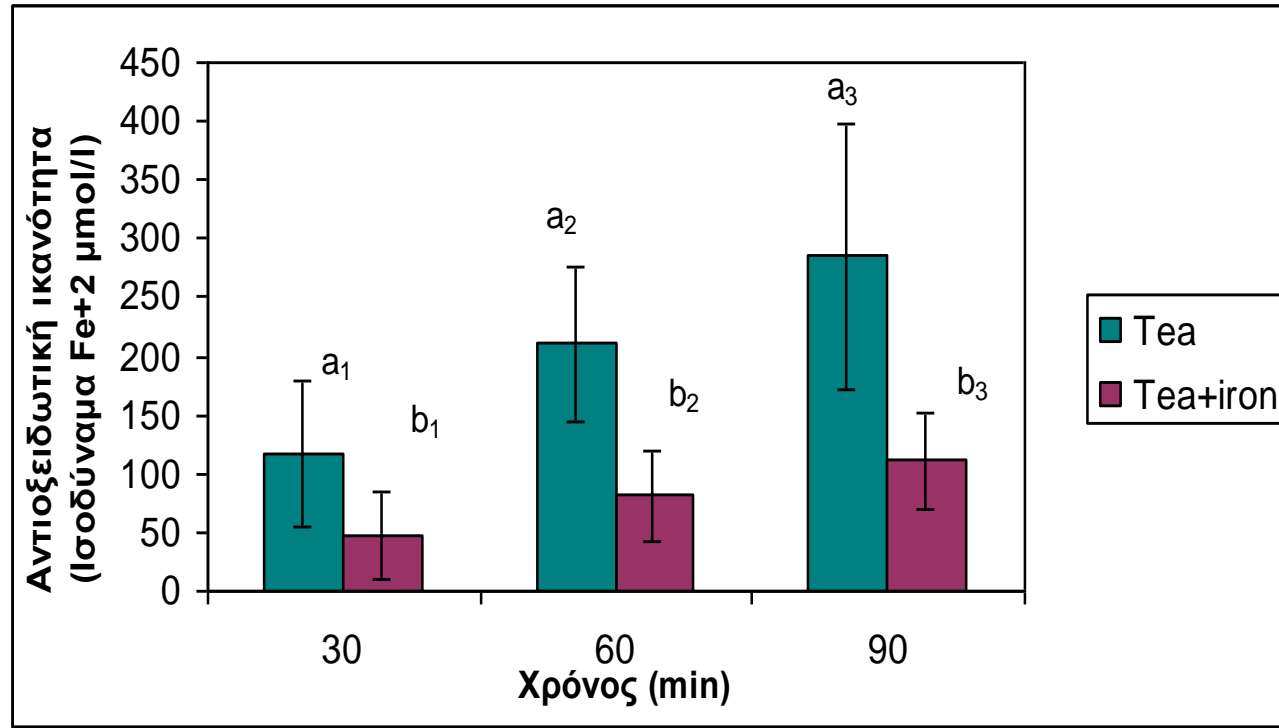
Μπορούν οι διατροφικές πηγές αντιοξειδωτικών συστατικών να αυξάνουν την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού;



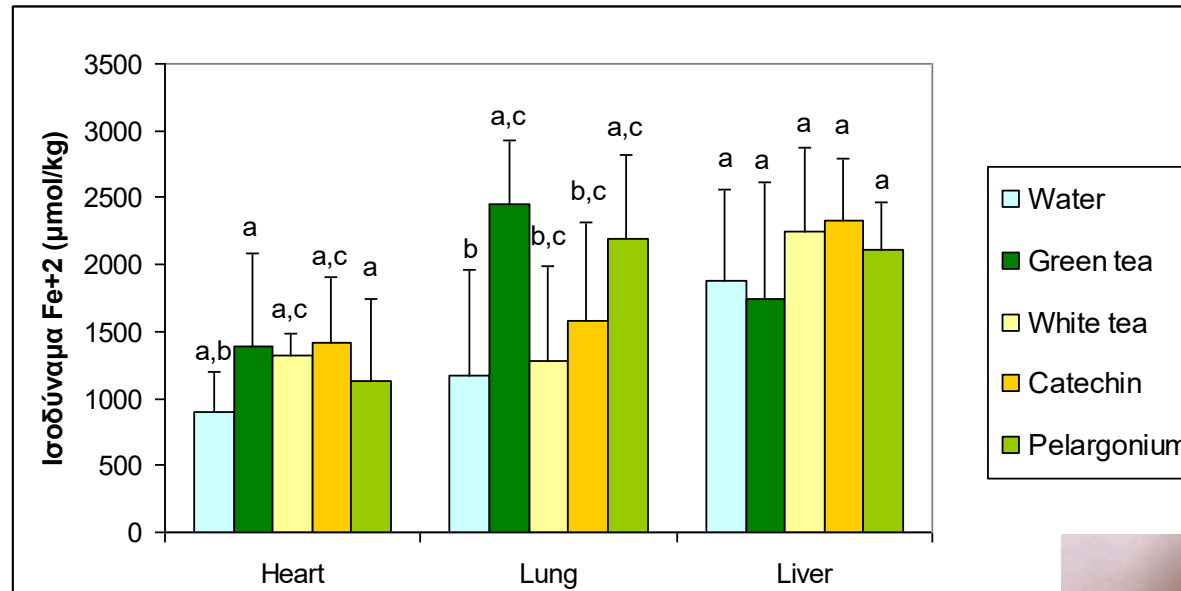
Αυξάνουν την αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος;
Αυξάνουν την αντοχή των LDL στην οξείδωση;
Αυξάνουν την αντιοξειδωτική ικανότητα των ιστών;



Τσάι → Κατεχίνες
Αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας στο αίμα
30, 60 και 90 min μετά την κατανάλωση τσαγιού



Αντιοξειδωτική ικανότητα σε ιστούς ποντικών μετά την κατανάλωση τσαγιού ή αρωματικών φυτών



Το είδος *Pelargonium graveolens* - κοιν. αλμπάροριζα ή αρμπάροριζα, μοσχόφυλλο) ξεχωρίζει για το πολύ δυνατό άρωμα που απελευθερώνεται από τα φύλλα του

Nutrition 2009



▶ Οι κατεχίνες είναι μία ομάδα ενώσεων, οι οποίες ανήκουν στην οικογένεια των φλαβονοειδών. Έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και βρίσκονται σε διάφορα τρόφιμα, όπως είναι το πράσινο και το μαύρο τσάι, το κόκκινο κρασί, το μήλο και ο χυμός του, το σταφύλι, η μαύρη σοκολάτα.

- ▶ Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι οι μεγαλύτερες ποσότητες κατεχινών ελευθερώνονται στο ρόφημα κατά τη διάρκεια των πρώτων λεπτών της εμφύσησης των φύλλων στο ζεστό νερό. Η ποσότητα που απελευθερώνεται αυξάνεται όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της εμφύσησης. Η ποσότητα κατεχινών σε ένα φλιτζάνι τσάι μετά από 5 λεπτά της ώρας είναι υπερδιπλάσια σε σύγκριση με ένα φλιτζάνι τσαγιού στο οποίο εμφύσησαμε το τσάι για ένα λεπτό της ώρας.
- ▶ Επιστημονικές αναλύσεις αναφέρουν, ότι η περιεκτικότητα κατεχινών σε ένα φλιτζάνι μαύρου τσαγιού είναι 25%, ενώ σε ένα φλιτζάνι πράσινου τσαγιού είναι 70% .

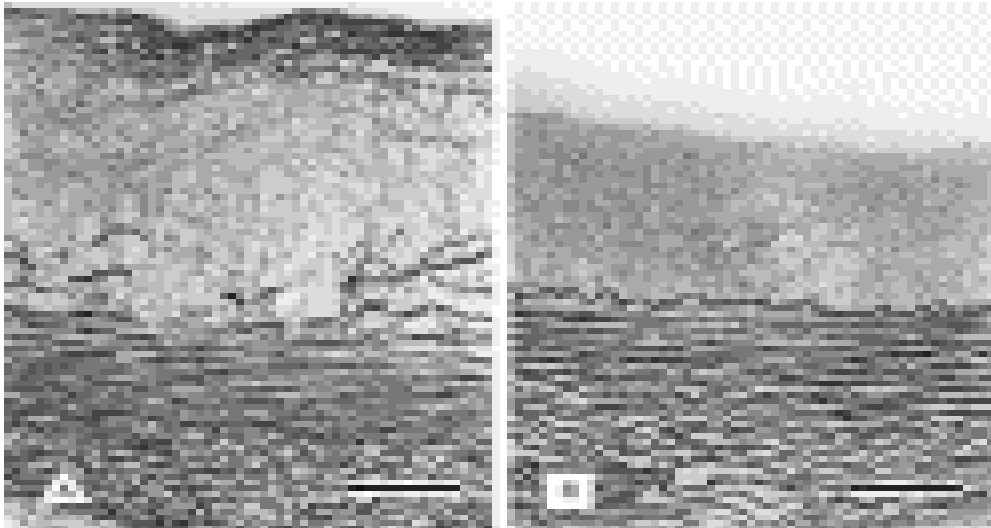
- ▶ Η κατεχίνη (C), συσχετίζεται με πιθανές αντιβιοτικές ιδιότητες, ενώ παράλληλα υπάρχουν ενδείξεις για αντικαρκινική δράση
- ▶ • Πληθυσμιακές και κλινικές έρευνες έδωσαν ενδείξεις, ότι η η Επικατεχίνη (EC) μπορεί να δράσει ευεργετικά στην υγεία της καρδιάς
- ▶ • Για την Επιγαλλοκατεχίνη (EGC), υπάρχουν ενδείξεις ότι συμβάλλει στην παρεμπόδιση ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων στο πάγκρεας
- ▶ • Η επικατεχίνη γαλλικού εστέρα (ECG), έδειξε ότι δρα θετικά στην πρόληψη ασθενειών που σχετίζονται με τον καρκίνο του προστάτη, εμποδίζοντας την ανάπτυξη όγκων
- ▶ • Η επιγαλλοκατεχίνη γαλλικού εστέρα (EGCG), φαίνεται πως είναι η πιο ενεργή μορφή μεταξύ των κατεχινών. Επιστημονικές έρευνες δείχνουν ότι είναι μια φυσική ουσία με ιδιαίτερα ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι συμβάλλει στην προστασία των κυττάρων από την υπεριώδη ακτινοβολία και ότι μπορεί να παίζει θετικό ρόλο στην μείωση του σωματικού βάρους.

- ▶ Κυριότερα είδη κατεχινών και ο ρόλος τους στην υγεία
- ▶ Τα πιο γνωστά είδη κατεχινών, είναι
- ▶ -η Κατεχίνη(C),
- ▶ -η Επικατεχίνη (EC),
- ▶ -η Επιγαλλοκατεχίνη (EGC) ,
- ▶ -η Επικατεχίνη γαλλικού εστέρα (ECG) και
- ▶ -η Επιγαλλοκατεχίνη γαλλικού εστέρα (EGCG).

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

1. Αντιαθηρωματική δράση

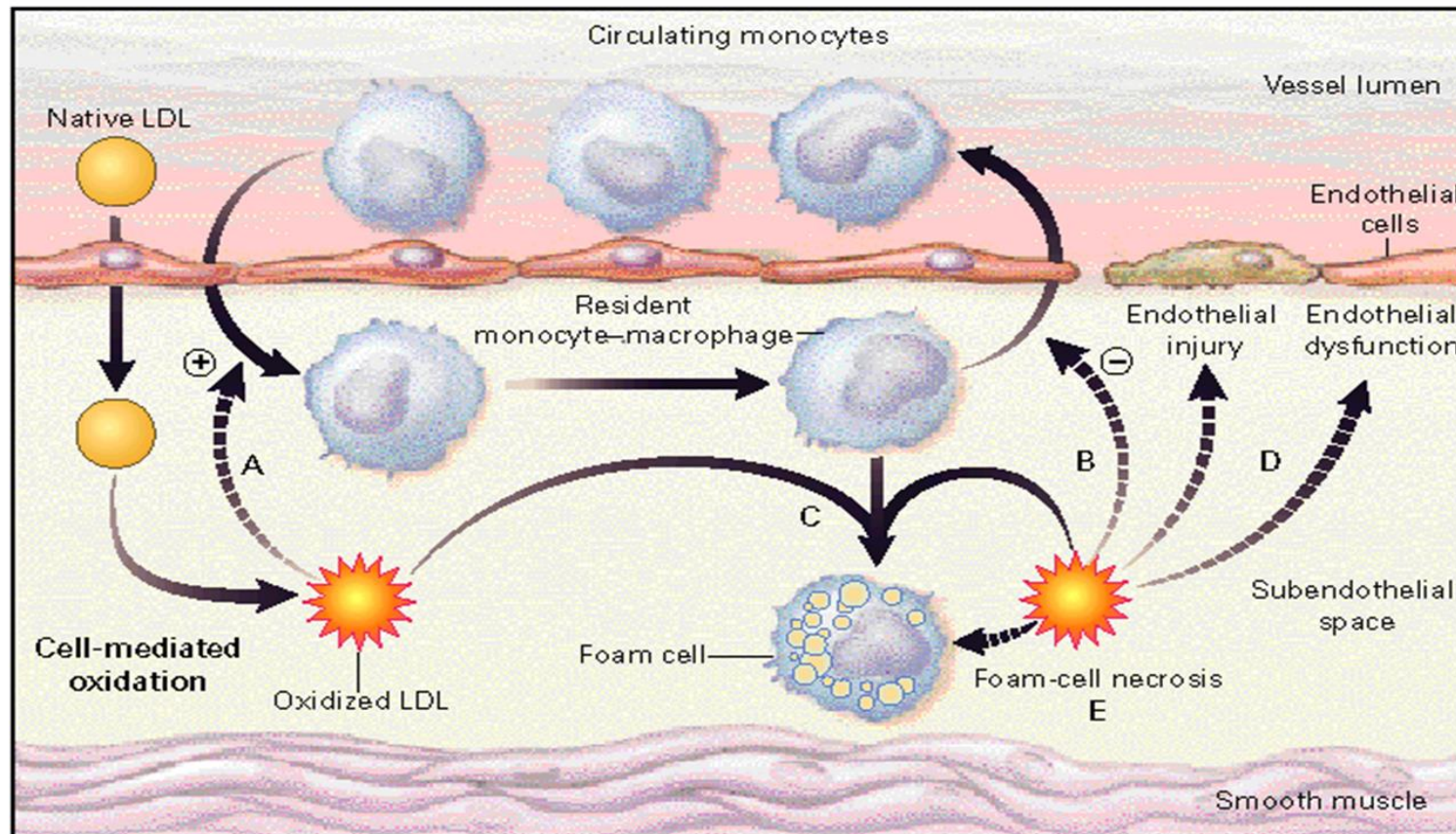
- ▶ Δράση σε γονίδια → μείωση αυξητικών παραγόντων (VEGF, PDGF, MMP)
- ▶ Τροποποίηση φάσεων S, G2 κυτταρικού κύκλου
- ▶ Πειράματα σε ποντίκια → Μείωση πάχους αθηρωματικής πλάκας



Manach et al., 2005

2. Αντιοξειδωτική δράση και προστασία της LDL

- ▶ **LDL** : Κύριος παράγοντας αθηροσκλήρυνσης, λόγω οξείδωσης της
- ▶ Δέσμευση ελ. ριζών και συμπλοκοποίηση ιόντων
- ▶ Προστασία αντιοξ. ενζύμων, βιτ E, A, βελτίωση ρευστότητας μεμβράνης
- ▶ Προστασία του ενζύμου *serum paraoxonase* της LDL



Αντιοξειδωτικά και ενδοθηλιακή λειτουργία

- ▶ *Αύξηση NOs (Nitric Oxide Synthase)(φωσφορυλίωση της Akt και της eNOS στην Ser1177), αύξηση του NO (Andriantsitohaina, 1999)*
- ▶ *Προώθηση παραγωγής προστακυκλίνης και παράγοντα EDGF*
- ▶ *Αποτροπή παραγωγής ενδοθελίνης-1*
- ▶ *Αύξηση σύνθεσης χαλαρωτικού παράγοντα cyclic guanosine 3'5'-monophosphate*

Επίδραση αντιοξειδωτικών στη λειτουργία των αιμοπεταλίων

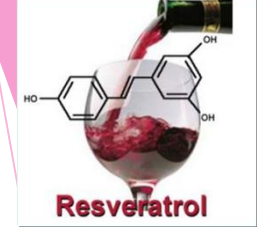
- ▶ *Μείωση συσσωμάτωσης, μέσω επίδρασης στη θρομβίνη και στο μονοπάτι του αραχιδονικού οξέος*
- ▶ *Αποτροπή ενεργοποίησης θρομβογόνων παραγόντων, όπως προθρομβίνη, D-διμερή και VIIc*
- ▶ *Αναστολή του μονοπατιού 5-kinase phosphatidyloinositol 4-phosphate*

Επίδραση αντιοξειδωτικών στα λιπίδια του αίματος

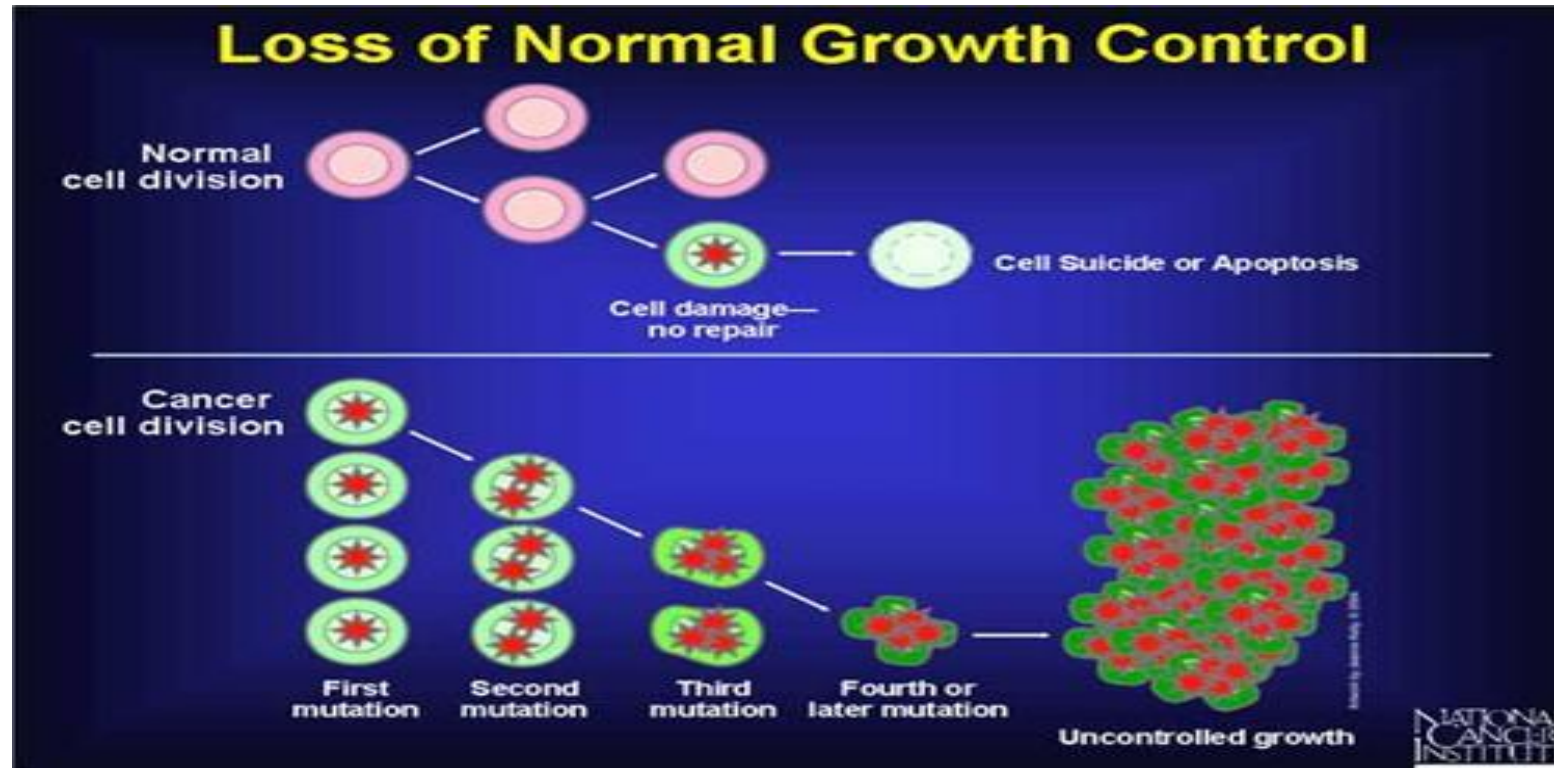
- ▶ *Μείωση ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, αύξηση HDL και μείωση LDL (Zern and Fernandez, 2005; Duthie et al., 2000)*
- ▶ *Αντίδραση με πρωτεϊνικούς μεταφορείς χοληστερόλης και μη απορρόφηση της στα εντεροκύτταρα.*

Η βιοχημική οδός Akt ή PI3K-Akt Pathway είναι μια οδός μεταγωγής σήματος, που προάγει την επιβίωση και ανάπτυξη ενός κυττάρου, σε απόκριση προς εξωκυτταρικά σήματα. Πρωτεΐνες κλειδιά που συμμετέχουν σ' αυτή τη βιοχημική οδό είναι η PI3K(φωσφατιδυλινοσιτόλη 3-κινάση (phosphatidylinositol3-kinase) και η Akt πρωτεΐνη κινάση (proteinkinaseB).

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ



- ▶ **Καρκίνος:** Οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων, απορύθμιση κυτταρικού κύκλου, απόπτωση κυττάρων, καταστροφή DNA
- ▶ **Ρεσβεραστρόλη και πολυφαινόλες :** Πειράματα σε ζώα και in vitro
→ Προστασία οργάνων από καρκινογένεση (Ferguson,2000)



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

1. Μηχανισμός αντιοξειδωτικής δράσης

- ▶ Αποτροπή οξείδωσης DNA (Camouse et al., 2005)

2. Μηχανισμός τροποποίησης ενζυμικών συστημάτων

- ▶ Πολυφαινόλες: Αναστέλλουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 της οικογένειας CY P1 (Atripeptide glutathione) που ενεργοποιούν καρκινογόνα + αυξάνουν τη δράση αντιοξειδωτικών ή αποικοδομητικών ενζύμων (DT-diaphorase και quinone reductase) (Marchand, 2002; Duthie, 2000)

3. Μηχανισμοί επίδρασης επί γονιδίων και αναστολής πολλαπλασιασμού κυττάρων

- ▶ Επίδραση σε γονίδια ρύθμισης κυτταρικού κύκλου (φάσεις G1, G2, S)
- ▶ Επίδραση σε γονίδια ρύθμισης απόπτωσης και μεταγραφικών παραγόντων
- ▶ Αναστολή δράσης της τελομεράσης
- ▶ Έκφραση μεμβρανικών ουσιών (πχ p-γλυκοπρωτεΐνη) που αντιδρούν με καρκινογόνα π.χ. adriamycin στα MCF-7 κύτταρα του μαστού

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

- ▶ **Εγκέφαλος** : Οξειδώνεται εύκολα (Alzheimer και Parkinson) (Esposito et al., 2002) Γήρανση και ασθένειες

1. Μηχανισμός αντιοξειδωτικής δράσης

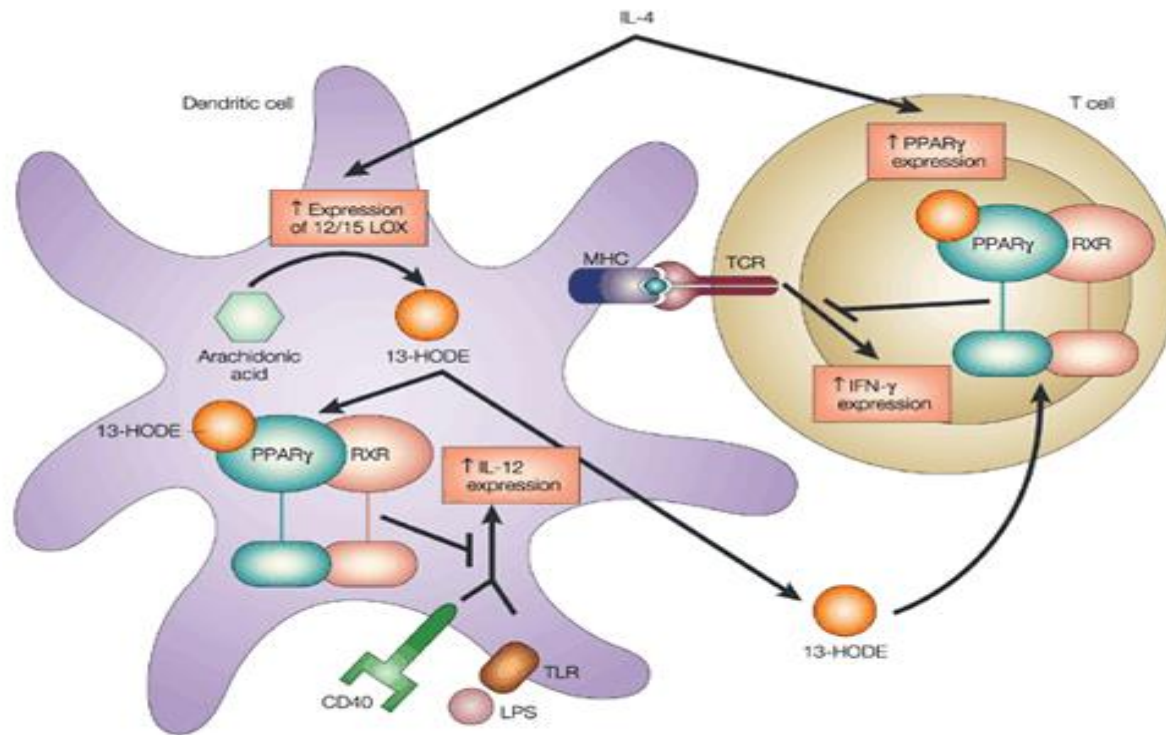
- ▶ Μειώνουν τα επίπεδα Fe και ελ. ριζών στα μιτοχόνδρια

2. Επίδραση στα γονίδια και ρύθμιση μονοπατιών κυτταρικών μηνυμάτων

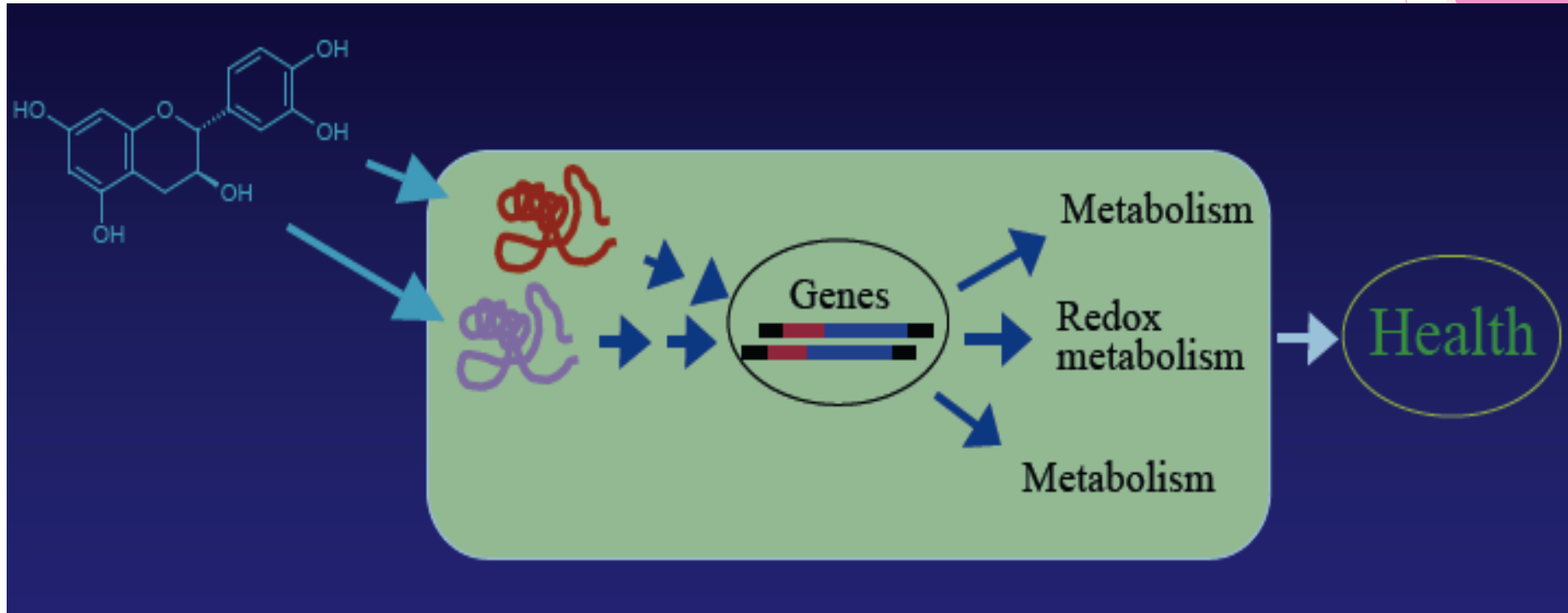
- ▶ Μείωση έκφρασης προαποπτοτικών γονιδίων bax, bad, TRAL και αύξηση έκφρασης αντιαποπτοτικών (φωσφορυλίωση)
- ▶ Μείωση τρανσμεμβρανικής πρωτεΐνης Na,K-ATPάση και ντοπαμίνης στα συναπτοσώματα ποντικών (Weinreb et al., 2004)

ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

- ▶ Κατάσταση παραγωγής ενδοκυτταρικά φλεγμονωδών ουσιών (κυτταροκίνες, ιντερλευκίνες, μόρια προσκόλλησης), που αποτελούν τμήμα της παθοφυσιολογίας πολλών ασθενειών (άσθμα, αλλεργίες κτλ.) (Rahman et al., 2006)

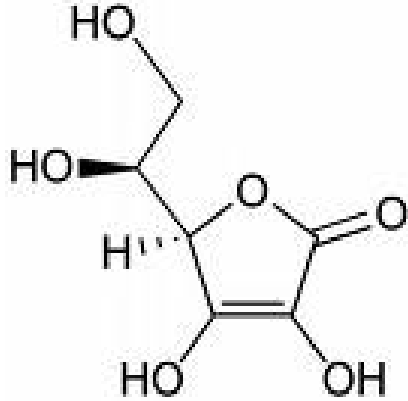


Δράση των κατεχινών στη ρύθμιση του μεταβολισμού



Επίδραση σε μεταγραφικούς παράγοντες και γονίδια που κωδικοποιούν την υπερ- ή υπο- παραγωγή ουσιών (NFκB, AP-1, Nrf2, MAPK, PPAR γ , AhR, ER α , SREBP...) που σχετίζονται με το μεταβολισμό ή με ασθένειες.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ C (ΑΣΚΟΡΒΙΚΟ ΟΞΥ)



▶ Υδατοδιαλυτή βιταμίνη που βρίσκεται κυρίως στα εσπεριδοειδή

▶ 100 g χυμού πορτοκαλιών → 40 - 50 mg βιταμίνης C
100 g φλαβέντο → 175 - 290 mg
100 g αλμπέντο → 85 - 190 mg



▶ Βασικό αντιοξειδωτικό του πλάσματος

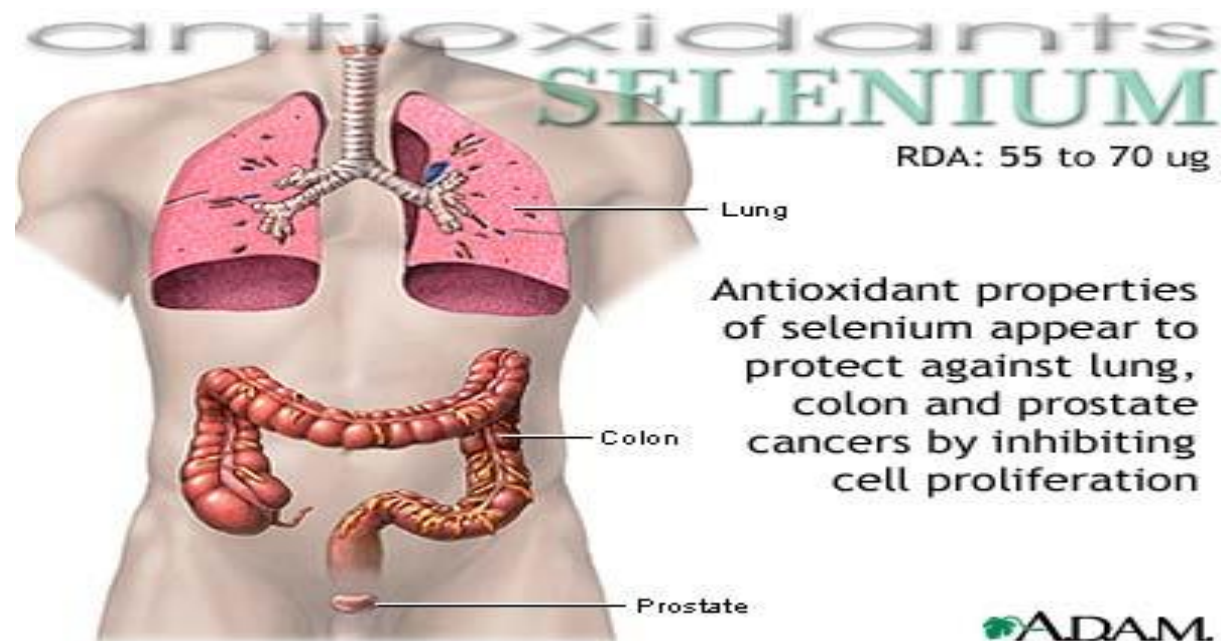
▶ Αποτρέπει την οξείδωση της LDL

▶ Προωθεί την αναγέννηση της οξειδωμένης Βιτ. E

▶ Ενισχύει την άμυνα σε χρόνιους καπνιστές και προλαμβάνει τις καρδιαγγειακές παθήσεις

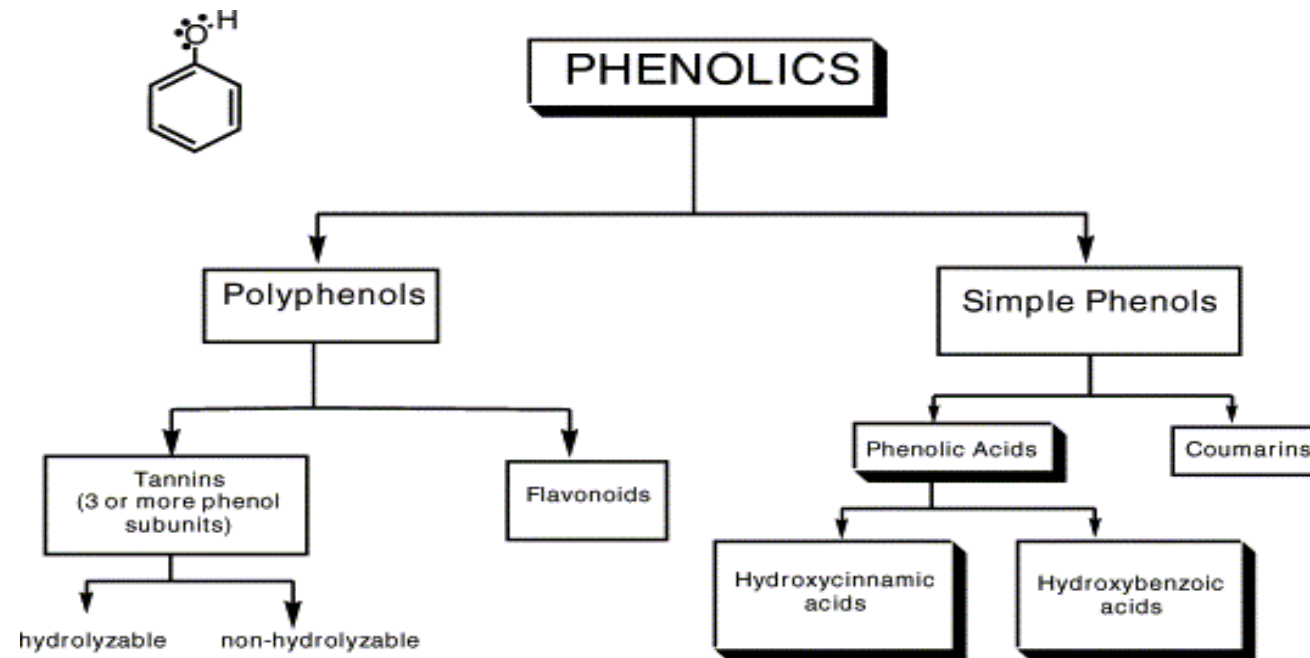
ΣΕΛΗΝΙΟ

- ▶ Ιχνοστοιχείο που λειτουργεί μέσω των αντιοξειδωτικών σεληνοπρωτεϊνών
- ▶ Βρίσκεται στο κρέας, τα ψάρια και τα φρούτα
- ▶ Έχει συνδεθεί με την πρόληψη του καρκίνου



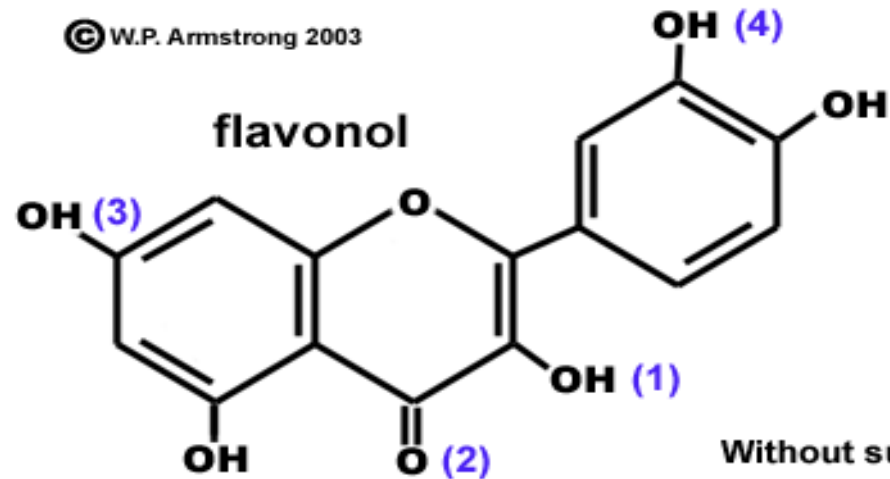
ΦΑΙΝΟΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

- ▶ Κατηγορία ενώσεων που αποτελούνται από έναν αρωματικό δακτύλιο που φέρει μία ή περισσότερες υδροξυλομάδες (Robbins, 2003; Morton et al., 2000)
- ▶ Παράγωγα του δευτερογενούς μεταβολισμού των φυτών (μονοπάτια σικιμικού και φαινυλπροπανίου)



ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ

- ▶ παράγωγα της βενζο-γ-πυρόνης, άνω των 5000 ειδών, σε 13 ομάδες (Skerget et al., 2004; Merken & Beecher, 2000)
- ▶ Υπαρξη δύο αρωματικών δακτυλίων που συνδέονται μέσω ενός οξυγονωμένου ετεροδακτυλίου

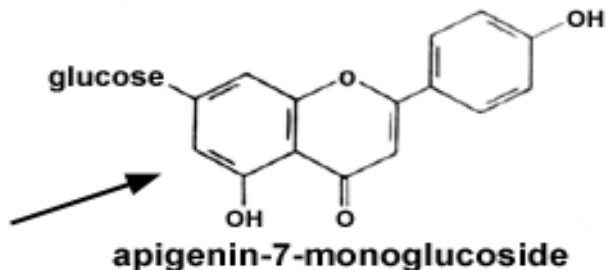


The Structure Of A Flavonoid:

Phenolic compounds composed of three benzene rings with hydroxyl (OH) groups.

Without sugar, molecule called an aglycone.

1. Remove the OH at (1): flavone
2. Replace (OH) at (1) with 3rd ring: isoflavone
3. Replace the O at (2) with an H: anthocyanin
4. Replace the OH at (3) with glucose; remove OH at (4); remove OH at (1): glucoside (glycoside if exact sugar is not specified)



Φλαβονοειδή



- ▶ Αποτελούν τμήμα των αμυντικών μηχανισμών των φυτών. Στον ανθρώπινο οργανισμό έχουν αντιοξειδωτική δράση, μειώνουν τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβου, δρουν σαν αντιπηκτικά και έχουν αντιφλεγμονώδεις και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος



«Φυσικά λειτουργικά τρόφιμα»

Σταφύλια, εσπεριδοειδή, μήλα, μούρα, μπρόκολο, κρεμμύδι, σόγια, τσάι, καφές, κόκκινο κρασί, κακάο, μαύρη σοκολάτα. Τα φλαβονοειδή βρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στη φλούδα των φυτών

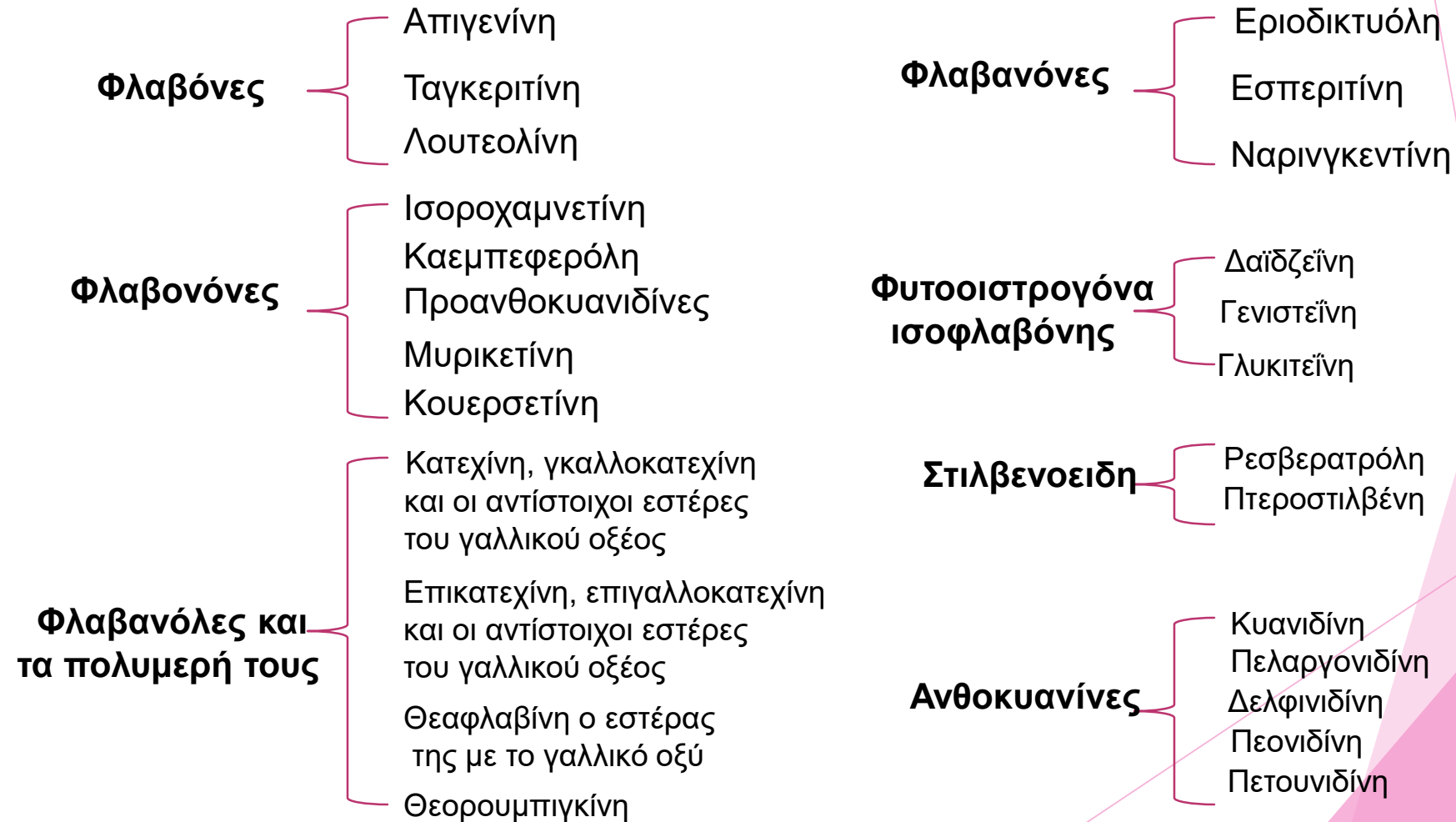
«Εμπλουτισμένα λειτουργικά τρόφιμα»

-

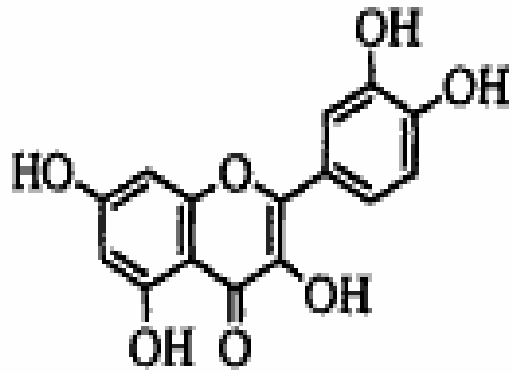
Συμβουλή

Το κόκκινο κρασί είναι καλή πηγή φλαβονοειδών, όμως προσοχή στην ποσότητα: μέχρι ένα ποτηράκι την ημέρα για τις γυναίκες και μέχρι δύο για τους άντρες

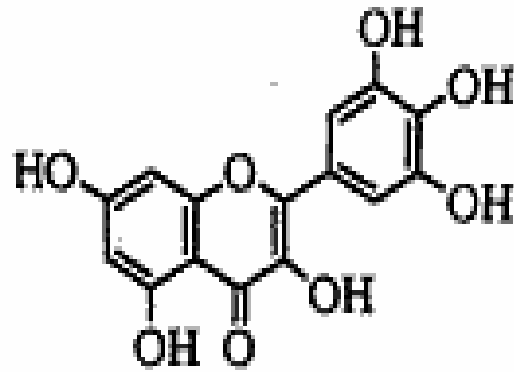
Πολυφαινολικά φλαβονοειδή :



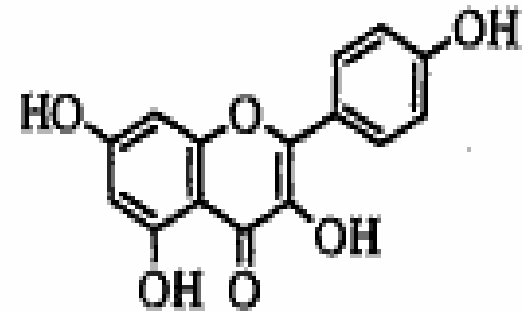
Φλαβόνες - Φλαβονόνες



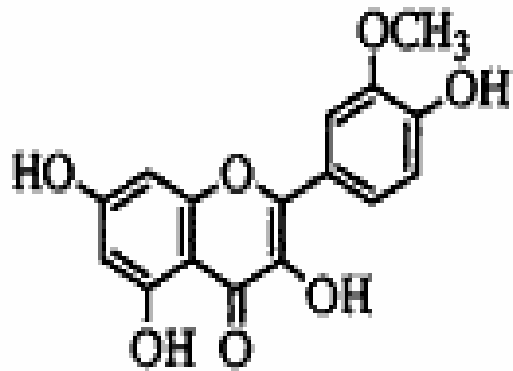
Quercetin



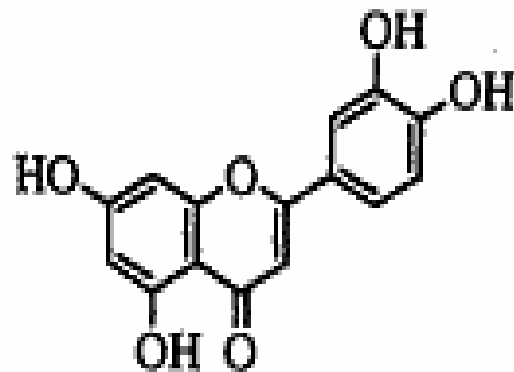
Myricetin



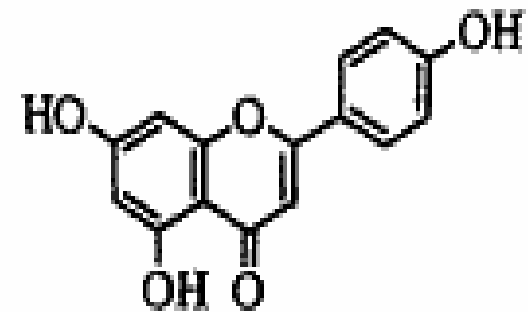
Kaempferol



Isorhamnetin



Luteolin



Apigenin

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΩΝ

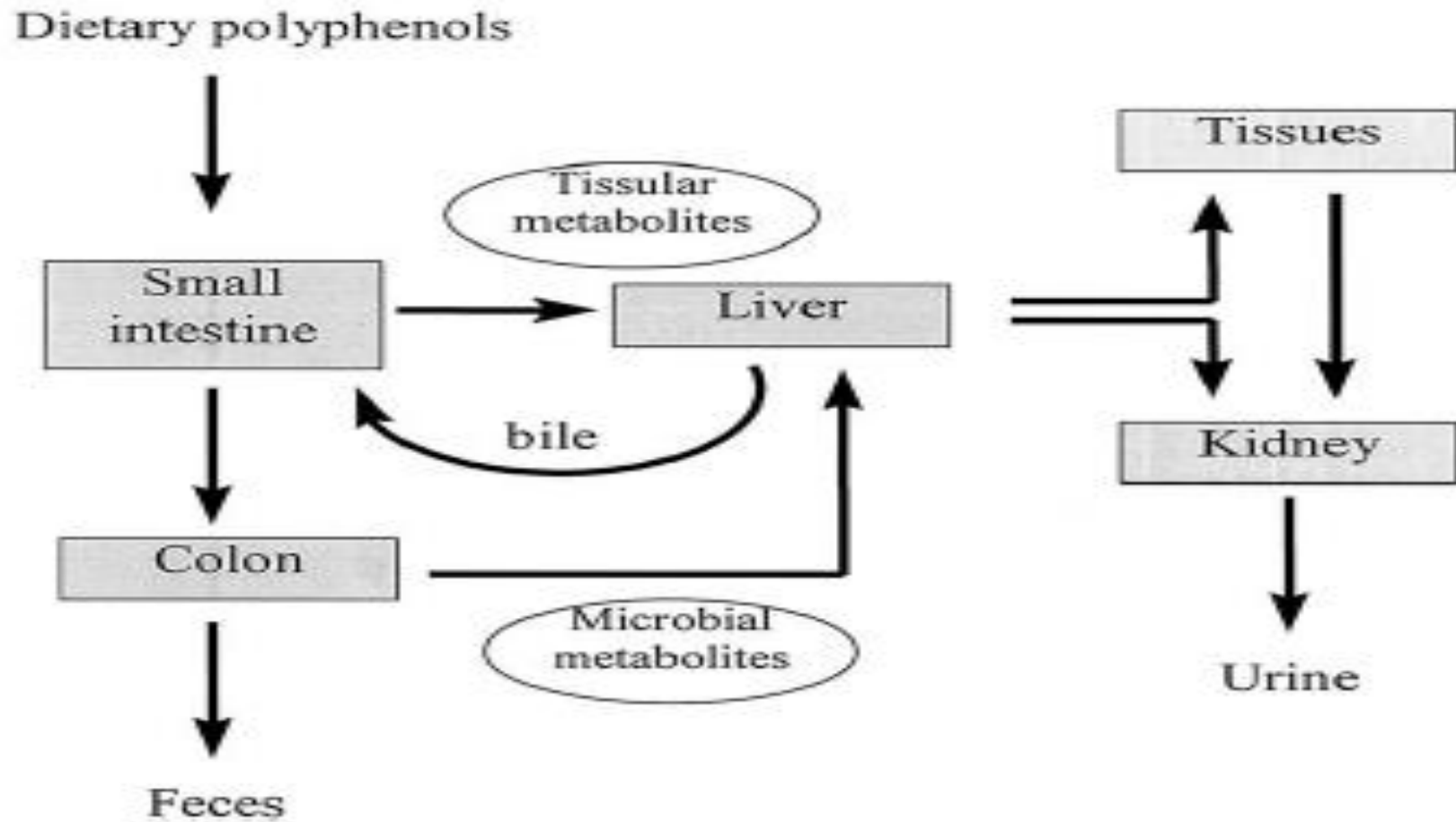
- ▶ **Πολυφαινόλες** → Μεταφορά στην ψυκτροειδή παρυφή, δράση ενζύμων (υδρολάσες, όπως η β-glucosidase, η lactase phlorizine hydrolase κ.α.,) → **Αγλυκόνες** → Απορρόφηση με παθητική διάχυση (Manach et al., 2004)
ή στο κόλον (μικροχλωρίδα) → εντερολακτόνες, αρωματικά οξέα

- ▶ Στα ενεροκύτταρα → conjugation (methylation, sulfation, glucuronidation (catechol-o-methyl transferase, sulfotransferase, UDP-glucuronosyltransfer.))

Είσοδος στο αίμα

- ▶ **Μέσω του κυκλοφορικού** → Μεταφορά στο ήπαρ
↓
Απέκκριση στη χολή → Επαναπορρόφηση
- ↓
Μεταφορά στα νεφρά → Απέκκριση από τα ούρα
- ↓
Μεταφορά σε διάφορους άλλους ιστούς → Βιολογική δράση

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΩΝ



Ψευδάργυρος

- ▶ Ένα άλλο ενδιαφέρον αντιοξειδωτικό στο πλαίσιο της γονιμότητας είναι ο Zn. Ο Ψευδάργυρος είναι ένα απαραίτητο μέταλλο, που βοηθά την ανάπτυξη στον άνθρωπο. Οι ελλείψεις Zn θεωρούνται κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε μικρά παιδιά. ΕΙΔΙΚΑ στο σπέρμα, ο Zn δρα ως πηγή σταθεροποίησης της μεμβράνης αναστέλλοντας δεσμευμένα στη μεμβράνη οξειδωτικά ένζυμα όπως η οξειδάση **NAD(P)**, αυξάνοντας τη συγκέντρωση και την κινητικότητα του σπέρματος.
- ▶ Οι οξειδάσες NADPH είναι μία από τις κύριες πηγές κυτταρικών αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και εξακολουθούν να αποτελούν το επίκεντρο εκτεταμένου ερευνητικού ενδιαφέροντος λόγω της αποκλειστικής τους λειτουργίας στην παραγωγή ROS υπό κανονικές φυσιολογικές συνθήκες. Το σύμπλεγμα οξειδάσης NADPH είναι αδρανές υπό κανονικές συνθήκες, αλλά ενεργοποιείται για να συναρμολογηθεί στις μεμβράνες κατά τη διάρκεια της αναπνευστικής έκρηξης. Η ενεργοποιημένη οξειδάση NADPH παράγει υπεροξείδιο το οποίο παίζει ρόλο στην ανοσολογική απόκριση.

- ▶ Στα θηλαστικά, η οξειδάση NADPH βρίσκεται σε δύο τύπους: ένας στα λευκά αιμοσφαίρια (ουδετερόφιλα) και ο άλλος στα αγγειακά κύτταρα, που διαφέρουν ως προς τη βιοχημική δομή και τις λειτουργίες. Η ουδετερόφιλη οξειδάση NADPH παράγει υπεροξειδίο σχεδόν ακαριαία, ενώ το αγγειακό ένζυμο παράγει υπεροξειδίο σε λεπτά έως ώρες. Επιπλέον, στα λευκά αιμοσφαίρια, το υπεροξειδίο έχει βρεθεί ότι μεταφέρει ηλεκτρόνια κατά μήκος της μεμβράνης στο εξωκυτταρικό οξυγόνο, ενώ στα αγγειακά κύτταρα, το ριζικό ανιόν φαίνεται να απελευθερώνεται κυρίως ενδοκυτταρικά.
- ▶ Ο Zn απαιτείται επίσης για τη σωστή συμπύκνωση/αποσυμπύκνωση DNA σπέρματος. Μελέτες προτείνουν ότι η σταθερότητα της χρωματίνης του ανθρώπινου σπερματοζωαρίου ρυθμίζεται με Zn και ότι ο Zn ελέγχει το σχηματισμό δισουλφιδικών γεφυρών.
- ▶ Η χαμηλή περιεκτικότητα σε χρωματίνη ψευδάργυρου του σπέρματος έχει συσχετιστεί με ορισμένες περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας.

- ▶ Ο ψευδάργυρος είναι σημαντικός για την παραγωγή της τεστοστερόνης. Η εξάπλωση του ανδρικού υπογοναδισμού σε άνδρες ηλικίας 40-80 ετών φτάνει το 2.1% και υπολογίζεται από την εύρεση χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό [επίπεδα ολικής τεστοστερόνης μικρότερα των 11 nmol/l και της ελεύθερης τεστοστερόνης λιγότερα από 220 pmol/l], και την ταυτόχρονη παρουσία τριών σεξουαλικών συμπτωμάτων, ελάττωση των πρωινών στύσεων, στυτική δυσλειτουργία.
- ▶ Όταν υπάρχει έλλειψη ψευδαργύρου μπορεί να προκληθεί υπογοναδισμός, βλάβη των κυττάρων του Leydig των όρχεων, ελλειμματική παραγωγή ορμονών του φύλου, διαταραχή της σπερματογένεσης, φλεγμονή, αντιοξειδωτικό έλλειμμα, θάνατος του σπέρματος και ανδρική στειρότητα.
- ▶ Η ανεπαρκής λήψη του ψευδαργύρου με τη διατροφή ή η ανεπαρκής απορρόφησή του από το έντερο προκαλεί έλλειψη ψευδαργύρου, που μεταξύ των άλλων μπορεί να ελαττώσει σε βαθμό που ποικίλει τα επίπεδα της τεστοστερόνης στον ορό, σε άνδρες, που κατά τα άλλα είναι υγιείς.

- ▶ Ο ψευδάργυρος παίζει σημαντικό ρόλο στην ανδρική αναπαραγωγική ικανότητα, διότι είναι απαραίτητος για τη διατήρηση των γαμετογόνων κυττάρων, την εξέλιξη της σπερματογένεσης και τη ρύθμιση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων.

ω-3 λιπαρά οξέα

- ▶ Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) με αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες.
- ▶ Υπάρχουν τρία κύρια ω-3 λιπαρά οξέα που εμπλέκονται στην ανθρώπινη φυσιολογία και στο μεταβολισμό: α-λινολενικό οξύ (ALA), βρίσκεται κυρίως σε φυτικά έλαια, το εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ (DHA) και το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA), που βρίσκεται κυρίως σε θαλάσσια έλαια.
- ▶ Τα θηλαστικά δεν είναι σε θέση να συνθέσουν το απαραίτητο ALA. Γενικά, τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στις παραμέτρους του σπέρματος ενώ μελέτες έχουν επίσης επιβεβαιώσει ότι η προσθήκη ω-3 λιπαρών οξέων στη διατροφή των εγκύων γυναικών έχει θετική επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Στην περίπτωση των ω-3 λιπαρών οξέων, οι μελέτες δείχνουν ότι δρουν με τροποποίηση της σύνθεσης της κυτταρικής μεμβράνης μέσω της ενσωμάτωσής τους στην κυτταρική μεμβράνη των σπερματοζωαρίων, βοηθώντας στη λειτουργικότητα του κυττάρου.

- ▶ Λιπαρά οξέα
- ▶ Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι τα λιπαρά οξέα είναι σημαντικά υποστρώματα στην αναπαραγωγή, συμπεριλαμβανομένης της ωρίμανσης των ωαρίων και της εμφύτευσης των εμβρύων. Επιπλέον, μελέτες σε ζώα και ανθρώπους δείχνουν ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) μπορούν να επηρεάσουν ειδικά τη γονιμότητα, μέσω επιδράσεων στην ποιότητα των ωαρίων και την εμφύτευση των εμβρύων ενώ τα *trans* λιπαρά οξέα μπορεί να προάγουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά την ωοθυλακιορρηκτική λειτουργία.

ΕΡΑ ή εικοσαπεντανοϊκό οξύ

DHA ή εικοσιδυαεξαενοϊκό οξύ

- ▶ Η σύνθεση λιπαρών οξέων της κυτταρικής μεμβράνης του σπέρματος είναι εξαιρετικά σημαντική για τη σωστή λειτουργία του σπέρματος. Η κυτταρική μεμβράνη του σπερματοζωαρίου παίζει κρίσιμο ρόλο σε βασικά γεγονότα γονιμοποίησης, όπως η χωρητικότητα, η αντίδραση ακροσωμάτων και η σύντηξη σπέρματος-ωοκυττάρου. Η ποσότητα των PUFAs, ιδιαίτερα του DHA, στη μεμβράνη των σπερματοζωαρίων αυξάνεται καθώς το σπέρμα ωριμάζει.
- ▶ Το DHA αντιπροσωπεύει το 20% της περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα στο ώριμο σπέρμα, σε σύγκριση με μόνο το 4% στα ανώριμα γεννητικά κύτταρα. Η σχετική περιεκτικότητα σε DHA είναι υψηλότερη στο επιδιδυμικό σε σχέση με το σπέρμα των όρχεων σε ποντίκια.

- ▶ Η σύνθεση των λιπαρών οξέων της μεμβράνης των σπερματοζωαρίων οφείλεται εν μέρει σε έναν εξαιρετικά εξειδικευμένο τοπικό μεταβολισμό. Τα κύτταρα Sertoli εκφράζουν τη Δ6-δεσατουράση (το ένζυμο περιορισμού του ρυθμού στο μεταβολισμό των PUFAs) και τη Δ5-δεσατουράση σε επίπεδα παρόμοια με αυτά στο ήπαρ.
- ▶ Επιπλέον, τα ένζυμα που εμπλέκονται στην επιμήκυνση των PUFA εκφράζονται σε πολύ περιορισμένο αριθμό ιστών, αλλά εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στον όρχι. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τα κύτταρα Sertoli μπορούν να μετατρέψουν ενεργά τα PUFA 18 και 20 άνθρακα στους μεταβολίτες τους 22 και 24 άνθρακα πιο αποτελεσματικά από τα ηπατοκύτταρα.
- ▶ Επίσης στα κύτταρα Sertoli, τα ένζυμα που εμπλέκονται σε αυτό το μονοπάτι προτιμούν τη μετατροπή των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων σε μεταβολίτες 22 και 2 τεσσάρων ανθράκων έναντι των ωμέγα-6 λιπαρών οξέων, εξηγώντας σε κάποιο βαθμό την υψηλή συγκέντρωση DHA στο σπέρμα.
- ▶ Η σωστή λειτουργία αυτού στον όρχι βασίζεται σε επαρκή παροχή μεταβολικών υποστρωμάτων που λαμβάνονται από τη διατροφή. Τα PUFA δεν μπορούν να συντεθούν ενδογενώς από τον άνθρωπο και ως εκ τούτου πρέπει να λαμβάνονται από την κατανάλωση ξηρών καρπών, σπόρων και φυτικών ελαίων στην περίπτωση λινολεϊκού οξέος 18 άνθρακα (LA) και α-λινολενικού οξέος (ALA), ή θαλασσινών σε περίπτωση μακράς διάρκειας αλυσίδες ωμέγα-3 PUFA όπως το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το DHA.

- ▶ Η κατανάλωση αυτών των λιπαρών οξέων ή των πηγών τροφής τους έχει αποδειχθεί ότι τροποποιεί τη σύνθεση λιπαρών οξέων του σπέρματος και της ποιότητας του σπέρματος. Οι δίαιτες συμπληρωμένες με ιχθυέλαιο, το οποίο είναι πλούσιο σε EPA και DHA, αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του DHA στους όρχεις στα τρωκτικά και το DHA της σπερματοζωικής μεμβράνης στον άνθρωπο.
- ▶ Το περιεχόμενο DHA της μεμβράνης του σπέρματος έχει, με τη σειρά του, συσχετιστεί με υψηλότερη κινητικότητα σπέρματος, φυσιολογική μορφολογία και συγκέντρωση. Επιπλέον, η πρόσληψη αυτών των λιπαρών οξέων και των πηγών τροφής τους έχει συσχετιστεί με την ποιότητα του σπέρματος. Σε μελέτες παρατήρησης μεταξύ ασθενών γονιμότητας, η υψηλότερη πρόσληψη ωμέγα-3 PUFAs έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη αναλογία μορφολογικά φυσιολογικού σπέρματος και πρόσληψη ψαριών σε συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων και φυσιολογική μορφολογία σπέρματος.

- ▶ Μια δοκιμή συμπληρωμάτων μακράς αλυσίδας ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (DHA + EPA) (1,84 g/ημέρα για 32 εβδομάδες) σε 211 άνδρες με ιδιοπαθή ολιγοασθενοτερατοσπερμία οδήγησε σε σημαντική αύξηση στον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, τη συγκέντρωση σπέρματος και τα ποσοστά κινητικότητας και μορφολογικά φυσιολογικό σπέρμα.
- ▶ Τα καρύδια, τα οποία περιέχουν μεγάλες ποσότητες φυτικών ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, έχουν συσχετιστεί με υψηλότερες παραμέτρους σπέρματος. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή νεαρών υγιών ανδρών που κατανάλωναν μια τυπική δίαιτα δυτικού τύπου, οι άνδρες που τυχαιοποιήθηκαν σε συμπληρώματα καρυδιού 75 g/ημέρα για 12 εβδομάδες είχαν βελτιώσεις στη ζωτικότητα, την κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου . Πρόσφατες μελέτες δείχνουν περαιτέρω ότι το όφελος μπορεί να επεκταθεί πέρα από την ποιότητα του σπέρματος.

- ▶ Τα τρανς λιπαρά οξέα και τα κορεσμένα λίπη, από την άλλη πλευρά, φαίνεται να έχουν αντίθετη επίδραση στη σπερματογένεση από αυτή των PUFA. Όπως τα PUFA, τα τρανς λιπαρά - τα οποία βρίσκονται κυρίως σε εμπορικά ψητά και τηγανητά τρόφιμα - συσσωρεύονται στους όρχεις, αλλά σε αντίθεση με τα PUFA, τα επίπεδα στη μεμβράνη του σπέρματος και η πρόσληψη αυτών των λιπαρών οξέων συσχετίζονται σταθερά με την κακή ποιότητα του σπέρματος.
- ▶ Στην πραγματικότητα, τα μη ανθρώπινα μοντέλα προτείνουν ότι οι δίαιτες συμπληρωμένες με τρανς λιπαρά έχουν ως αποτέλεσμα όχι μόνο μειωμένη σπερματογένεση, αλλά μπορούν, με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, να μειώσουν την παραγωγή τεστοστερόνης, να μειώσουν τη μάζα των όρχεων και να προάγουν τον εκφυλισμό των όρχεων.

- ▶ Αξίζει να σημειωθεί ότι η απόφαση της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ να εξαιρέσει τα τρανς λιπαρά βιομηχανικής προέλευσης από τον κατάλογο των ουσιών που θεωρούνται γενικά ασφαλείς από τον Ιούνιο του 2018 θα εξαλείψει ουσιαστικά αυτήν την ανησυχία από τις ΗΠΑ μόλις εφαρμοστεί πλήρως η απόφαση. Τα κορεσμένα λίπη, ωστόσο, δεν θα εξαφανιστούν από τα τρόφιμα. Δεδομένης της διάχυσης των τρανς λιπαρών στην παγκόσμια προσφορά τροφίμων, ιδιαίτερα στον αναπτυσσόμενο κόσμο, αυτό θα παραμείνει, ωστόσο, ανησυχητικό. Δύο μελέτες παρατήρησης έχουν βρει ότι η πρόσληψη κορεσμένου λίπους σχετίζεται αντιστρόφως με τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων και τη συγκέντρωση μεταξύ ασθενών με γονιμότητα στις ΗΠΑ και μεταξύ υγιών νεαρών ανδρών στη Δανία.

Τα αντιοξειδωτικά ως βασικοί παράγοντες για την άμυνα του σπέρματος

- ▶ Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο συνδυασμός απώλειας κυτταροπλάσματος, δημιουργίας ROS από τα μιτοχόνδρια και συσσώρευσης ενός εξαιρετικά οξειδώσιμου υποστρώματος στην κυτταρική του μεμβράνη καθιστούν το σπέρμα εξαιρετικά ευαίσθητο σε οξειδωτική βλάβη. Αυτή η αυξημένη ευαισθησία έχει προκαλέσει τεράστιο ενδιαφέρον για τον ρόλο των αντιοξειδωτικών στη διαχείριση υπογόνιμων ανδρών.
- ▶ Συλλογικά στοιχεία τυχαιοποιημένων δοκιμών συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών μεταξύ ανδρών σε ζευγάρια που υποβάλλονται σε θεραπεία υπογονιμότητας δείχνουν ότι τα συμπληρώματα βελτιώνουν την ποιότητα του σπέρματος, ιδιαίτερα την κινητικότητα, και μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα κλινικής εγκυμοσύνης και ζώντων τοκετών. Ορισμένες από αυτές τις επιδράσεις είναι πιθανό να εξηγηθούν από την άμεση σάρωση των ROS από ορισμένα αντιοξειδωτικά, συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης C, η οποία θεωρείται το κύριο αντιοξειδωτικό στο σπερματικό πλάσμα, μειώνοντας τα ROS από διάφορες πηγές καθώς και χρησιμεύοντας για την ανακύκλωση οξειδωμένης βιταμίνης E. Επιπλέον, η βιταμίνη E εξουδετερώνει άμεσα τα ROS στις πλασματικές μεμβράνες του σπέρματος. Η δράση των αντιοξειδωτικών μπορεί να επεκταθεί πέρα από την ικανότητά τους να αποτρέπουν την οξείδωση. Για παράδειγμα, σε μελέτες παρατήρησης, η πρόσληψη β-καροτίνης έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο επιπολασμό δισωμίας του χρωμοσώματος X του σπέρματος.

Μεταβολισμός και σπερματογένεση ενός άνθρακα

- ▶ Τα φυλλικά και άλλα θρεπτικά συστατικά μπορεί επίσης να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη σπερματογένεση χρησιμεύοντας είτε ως υποστρώματα είτε ως συμπράγοντες στο μεταβολισμό ενός άνθρακα.
- ▶ Αυτή η μεταβολική οδός περιλαμβάνει μια σειρά σχετικών μεταβολικών οδών όπου τμήματα ενός άνθρακα μεταφέρονται από δότες σε ενδιάμεσους φορείς και τελικά χρησιμοποιούνται σε αντιδράσεις μεθυλίωσης ή στη σύνθεση πουρινών και θυμιδίνης που χρησιμοποιούνται στη συνέχεια στη σύνθεση DNA.
- ▶ Ο μεταβολισμός ενός άνθρακα λαμβάνει χώρα στους όρχεις και τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η γενετική ή η φαρμακολογική διαταραχή αυτής της μεταβολικής οδού έχει επιζήμια συνέπεια στη σπερματογένεση. Μια μετα-ανάλυση σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ του MTHFR C677T και της υπογονιμότητας του ανδρικού παράγοντα ανέφερε συγκεντρωτικές αναλογίες πιθανοτήτων (ORs) (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CIs]) για στειρότητα ανδρικού παράγοντα 1,39 (1,15-1,69) για TT ομοζυγώτες και 1,23 (1,23 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CIs]) 1,41) για φορείς αλληλόμορφων T (69). Επιπλέον, μια μεγάλη μελέτη που διεξήχθη στην Κορέα ανέφερε συσχέτιση μεταξύ της ομοζυγωτίας για την παραλλαγή του αλληλόμορφου G στο MTR A2756G και της μη αποφρακτικής αζωοσπερμίας (OR 4,63 [1,40-15,31]) καθώς και μια συσχέτιση μεταξύ του να είσαι φορέας (OR 1,75 [1,07- 2,86]) ή ομόζυγο (OR 2,96 [1,51-5,82]) για την παραλλαγή G αλληλόμορφο στο MTRR A66G και την ολιγοασθενότερατοσπερμία.

- ▶ Η πρόσληψη φυλλικού οξέος επηρεάζει την παραγωγή σπέρματος. Σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή, η συμπλήρωση φυλλικού οξέος 15 mg/ημέρα για 90 ημέρες οδήγησε σε αύξηση 53% στη συγκέντρωση σπέρματος και διπλασιασμό της αναλογίας κινητού σπέρματος.
- ▶ Ομοίως, σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή φυλλικού οξέος (5 mg/ημέρα για 182 ημέρες), ψευδάργυρου, φυλλικού οξέος + ψευδάργυρου ή εικονικού φαρμάκου, οι υπογόνιμοι άνδρες που έλαβαν μέρος στο σκέλος φυλλικού οξέος + ψευδάργυρου είχαν 74% αύξηση στο συνολικό φυσιολογικό αριθμό σπερματοζωαρίων σε σύγκριση με τις τιμές πριν από την παρέμβαση. και αύξηση 41% σε σύγκριση με τις τιμές μετά την παρέμβαση στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, οι οποίες δεν είχαν στατιστική σημασία.
- ▶ Ομοίως, δύο μελέτες βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ του φυλλικού οξέος του σπέρματος και της βιταμίνης B12 και της συγκέντρωσης του σπέρματος.
- ▶ Επίσης, το φυλλικό οξύ του σπέρματος σχετίζεται αντιστρόφως με τον κατακερματισμό του DNA του σπέρματος.
- ▶ Σε μελέτη υγιών μη καπνιστών ανδρών, εκείνοι με την υψηλότερη πρόσληψη φυλλικού οξέος (722-1.150 μg/ημέρα) είχαν χαμηλότερη επίπτωση δισωμίας X, δισωμίας 21 και αθροιστική ανευπλοειδία στο σπέρμα τους.
- ▶ Επιπλέον, σε μοντέλα τρωκτικών, οι δίαιτες με έλλειψη φυλλικού οξέος οδηγούν σε διαφορετική μεθυλίωση του DNA του σπέρματος σε θέσεις που σχετίζονται με καρκίνο και χρόνιες ανθρώπινες ασθένειες, μειωμένα ποσοστά εγκυμοσύνης, αυξημένη απώλεια εμβρύου μετά την εμφύτευση και αυξημένες μεγάλες ανατομικές ανωμαλίες στους απογόνους τους .

Προϊόντα που προέρχονται από σόγια

- ▶ Οι ισοφλαβόνες είναι ασθενώς οιστρογονικές πολυφαινολικές ενώσεις φυτικής προέλευσης που υπάρχουν στη σόγια καθώς και σε προϊόντα που προέρχονται από σόγια που μπορούν να συνδεθούν με υποδοχείς οιστρογόνων.
- ▶ Σε μη ανθρώπινα μοντέλα, οι ισοφλαβόνες συσχετίστηκαν με μικρότερους όρχεις σε αρουραίους και επηρέασαν την αντίδραση ακροσωμάτων.
- ▶ Ωστόσο, στους ανθρώπους, η βιβλιογραφία σχετικά με τη σόγια ή τα προϊόντα που προέρχονται από σόγια και την ανδρική γονιμότητα εξακολουθεί να είναι σπάνια και ασυνεπής. Για παράδειγμα, η ποιότητα του σπέρματος και οι συγκεντρώσεις της αναπαραγωγικής ορμόνης δεν άλλαξαν μετά τη λήψη συμπληρωμάτων με 40 mg/ημέρα ισοφλαβόνες για 2 μήνες σε 14 άνδρες σε σύγκριση με πριν από τη λήψη συμπληρωμάτων.
- ▶ Από την άλλη πλευρά, η διατροφική πρόσληψη ισοφλαβόνης συσχετίστηκε με υψηλότερο αριθμό και κινητικότητα σπερματοζωαρίων και χαμηλότερη βλάβη στο DNA του σπέρματος μεταξύ 48 ανδρών με μη φυσιολογικές παραμέτρους σπέρματος και 10 ανδρών ελέγχου γόνιμων.
- ▶ Μια άλλη μελέτη έδειξε το αντίστροφο: η διαιτητική πρόσληψη τροφών που προέρχονται από σόγια συσχετίστηκε με χαμηλότερη συγκέντρωση σπέρματος μεταξύ 99 ανδρών που παρακολουθούσαν κλινική γονιμότητας.
- ▶ Κάποιος μπορεί να υποστηρίξει ότι οι ασιατικές δίαιτες περιλαμβάνουν υψηλές ποσότητες φυτοοιστρογόνων από τροφές σόγιας χωρίς εμφανείς επιβλαβείς επιπτώσεις στη γονιμότητα. Ωστόσο, σε μια μελέτη από την Κίνα που αξιολόγησε 609 άνδρες με ιδιοπαθή υπογονιμότητα και 469 γόνιμους άνδρες ελέγχου, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ισοφλαβονών στα ούρα συσχετίστηκαν με χαμηλότερη συγκέντρωση σπέρματος, συνολικό αριθμό και κινητικότητα και υψηλότερες πιθανότητες ιδιοπαθούς ανδρικής υπογονιμότητας.

Γαλακτοκομικά και Προϊόντα Κρέατος

- ▶ Στα αγόρια, η πρόσληψη γάλακτος και άλλων γαλακτοκομικών προϊόντων έχει συσχετιστεί με υψηλότερες συγκεντρώσεις προεφηβικής αυξητικής ορμόνης και ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1), υψηλότερη αναλογία IGF-1 προς πρωτεΐνη που δεσμεύει τον αυξητικό παράγοντα που μοιάζει με ινσουλίνη, αυξημένη απέκκριση οιστρόνης, οιστριόλης, οιστραδιόλης και πρεγνανεδιόλης και υψηλότερη συχνότητα εφηβικής ακμής . Επιπλέον, σε υγιείς νεαρούς άνδρες, η πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων έχει συσχετιστεί με χαμηλότερες συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, FSH και LH.

- ▶ Η βιβλιογραφία σχετικά με τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης γαλακτοκομικών προϊόντων και της ποιότητας του σπέρματος είναι ασαφής. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει ότι τα γαλακτοκομικά είναι ένας πιθανός παράγοντας κινδύνου για τις παραμέτρους του σπέρματος, άλλες μελέτες δεν υποστήριξαν αυτή τη θεωρία.
- ▶ Σε μελέτη περίπτωσης-ελέγχου ασθενοζωοσπερμικών ανδρών στο Ιράν, οι πιθανότητες ασθενοζωοσπερμίας ήταν οριακά υψηλότερες με μεγαλύτερη πρόσληψη συνολικών γαλακτοκομικών προϊόντων και σημαντικά χαμηλότερες με μεγαλύτερη πρόσληψη αποβουτυρωμένου γάλακτος. Σε μελέτη διαχρονικής κοόρτης (n = 155) μεταξύ ανδρών που παρακολουθούσαν κλινική γονιμότητας στη Βοστώνη της Μασαχουσέτης, η πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών συσχετίστηκε με υψηλότερη συγκέντρωση σπέρματος και καλύτερη κινητικότητα. Σε μελέτη κοόρτης σωματικά ενεργών νεαρών ανδρών, η πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους λιπαρών, ειδικά τυριού, συσχετίστηκε αρνητικά με τη φυσιολογική μορφολογία του σπέρματος και την προοδευτική κινητικότητα του σπέρματος.

Μεθυλδράργυρος στα ψάρια

- ▶ Η πρόσληψη ψαριών μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην ποιότητα του σπέρματος και στη γονιμότητα των ζευγαριών. Ωστόσο, τα μολυσμένα ψάρια και τα οστρακοειδή είναι η κύρια πηγή έκθεσης στον μεθυλδράργυρο, την πιο κοινή οργανική ένωση υδραργύρου που βρίσκεται στο περιβάλλον. Τόσο οι μελέτες σε ζώα όσο και *in vitro* έχουν δείξει επιζήμια επίδραση του μεθυδράργυρου στην αναπαραγωγική υγεία των ανδρών, όπως διαταραχή της σπερματογένεσης, μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων και χαμηλότερο βάρος των όρχεων, μειωμένη κινητικότητα σπέρματος, και μη φυσιολογική μορφολογία στην ουρά.
- ▶ Μια πιθανή εξήγηση για αυτά τα φαινομενικά αντιφατικά ευρήματα είναι το γεγονός ότι οι μελέτες σχεδόν ποτέ δεν εξετάζουν την ταυτόχρονη κατανάλωση υδραργύρου και ψαριών στη σχέση τους με τις παραμέτρους του σπέρματος, οδηγώντας πιθανώς σε υπολειπόμενη σύγχυση. Λίγες μελέτες έχουν αντιμετωπίσει αυτά τα ζητήματα ταυτόχρονα. Σε μια πρόσφατη μελέτη, ο υδράργυρος των μαλλιών (ο καλύτερος βιοδείκτης για την έκθεση στον υδράργυρο) συσχετίστηκε θετικά με τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, τη συγκέντρωση σπέρματος και την προοδευτική κινητικότητα σε μια ομάδα ανδρών που παρακολουθούσαν κλινική γονιμότητας.
- ▶ Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την έκθεση στον μεθυλδράργυρο μέσω της πρόσληψης ψαριών και δείχνουν τον σημαντικό ρόλο της διατροφής ενώ αξιολογούν τις συσχετίσεις μεταξύ των βαρέων μετάλλων και των παραμέτρων του σπέρματος μεταξύ ανδρών ζευγαριών που αναζητούν φροντίδα γονιμότητας. Αν και αυτά τα ευρήματα δικαιολογούν περαιτέρω διερεύνηση, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της πρόσληψης ψαριών μπορεί να υπερτερούν των πιθανών δυσμενών επιπτώσεων που μπορεί να έχει ο μεθυλδράργυρος στη σπερματογένεση.

Υπολείμματα φυτοφαρμάκων

- ▶ Τα φρούτα και τα λαχανικά συνιστώνται παγκοσμίως ως βασικό συστατικό μιας υγιεινής διατροφής. Ωστόσο, είναι επίσης η κύρια πηγή υπολειμμάτων φυτοφαρμάκων στη διατροφή και η πιο σημαντική πηγή έκθεσης σε φυτοφάρμακα για τα περισσότερα άτομα του γενικού πληθυσμού. Φρούτα και λαχανικά με χαμηλά έως μέτρια υπολείμματα φυτοφαρμάκων, όπως τα κρεμμύδια, τα αβοκάντο και τα φασόλια, συνδέονται θετικά με τις παραμέτρους του σπέρματος στους νεαρούς υγιείς άνδρες.
- ▶ Σε άνδρες που παρακολουθούσαν κλινική γονιμότητας, η συνολική πρόσληψη φρούτων και λαχανικών δεν είχε σχέση με τις παραμέτρους του σπέρματος, αν και η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτοφάρμακα, όπως φράουλες, σπανάκι και μήλα, συσχετίστηκε με χαμηλότερη ποιότητα σπέρματος. Κατά μέσο όρο, οι άνδρες στο υψηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης φρούτων και λαχανικών με υψηλά υπολείμματα φυτοφαρμάκων ($\geq 1,5$ μερίδες/ημέρα) είχαν 49% χαμηλότερο συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων και 32% χαμηλότερο ποσοστό μορφολογικά φυσιολογικού σπέρματος από τους άνδρες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης ($< 0,5$ μερίδες/ημέρα). Η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών με χαμηλή έως μέτρια ποσότητα υπολειμμάτων φυτοφαρμάκων συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό μορφολογικά φυσιολογικού σπέρματος.

CoQ10

- ▶ Το συνένζυμο Q10, επίσης γνωστό ως ουβικινόνη, είναι επίσης ένα αντιοξειδωτικό μόριο με κεντρικό ρόλο στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων που συμμετέχει στην αερόβια κυτταρική αναπνοή.
- ▶ Αυτό το συνένζυμο μπορεί να αναστείλει το σχηματισμό οργανικού υπεροξειδίου στο σπερματικό υγρό, μειώνοντας τις ROS σπέρματος και αυξάνοντας την ποιότητα του σπέρματος. Μερικοί ερευνητές προσπάθησαν να ανακαλύψουν τις επιπτώσεις του CoQ10 στη γονιμότητα των ζευγαριών, αλλά δεν βρέθηκαν βελτιώσεις στην εγκυμοσύνη ή στον τοκετό.

Καρνιτίνες

- ▶ Οι καρνιτίνες, όπως η L-ακετυλοκαρνιτίνη (LAC) και η L-καρνιτίνη (LC) εμπλέκονται στο μεταβολισμό στα περισσότερα θηλαστικά. Στο ανθρώπινο σώμα, οι καρνιτίνες δρουν ως μεταφορείς λιπαρών οξέων μακράς αλύσου στα μιτοχόνδρια παρέχοντας ενέργεια για τα σπερματοζώαρια. Αυτός είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός δράσης που μπορεί να επηρεάσει θετικά την κινητικότητα του σπέρματος . Πρόσφατα, οι καρνιτίνες περιγράφηκαν επίσης ως ρυθμιστές των οξειδωτικών, της μεταβολικής κατάστασης του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και ικανές για τη βελτίωση της γυναικείας γονιμότητας

- ▶ Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, τα στοιχεία δείχνουν ότι η διαιτητική συμπλήρωση με ορισμένα συμπληρώματα ή αντιοξειδωτικά μπορεί να τροποποιήσει ευεργετικά τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος και να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα, αν και στο μέλλον απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές, για να διαπιστωθεί καλύτερα η κλινική αποτελεσματικότητα αυτών των συμπληρωμάτων και η ιδανικές δόσεις που μπορούν να συνιστώνται για την αύξηση της γονιμότητας χωρίς μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις.

- ▶ Δυστυχώς, η ασφάλεια αυτών των συμπληρωμάτων διατροφής και των αντιοξειδωτικών δεν έχει ελεγχθεί και οι κίνδυνοι για τον πληθυσμό των χρηστών είναι ως επί το πλείστο άγνωστοι.
- ▶ Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες ανέφεραν ότι η κατάχρηση κατά τη χορήγηση αντιοξειδωτικών μπορεί αντιθέτως να οδηγήσει σε αυξημένο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από το "αντιοξειδωτικό παράδοξο", το οποίο μπορεί τελικά να προκαλέσει στειρότητα
- ▶ Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι τα αποτελέσματα της πιο πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος των μελετών που συμπεριλήφθηκαν και των σημαντικής παρατηρούμενης ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

Τρόφιμα

- ▶ Στην περίπτωση των τροφίμων, τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από μελέτες παρατήρησης.
- ▶ Τα αποτελέσματα από 35 μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν 12.672 άτομα έδειξαν ότι η κατανάλωση λαχανικών, φρούτων και ξηρών καρπών (τρόφιμα πλούσια σε αντιοξειδωτικά), δημητριακών ολικής αλέσεως και δημητριακών πλούσιων σε φυτικές ίνες, ψαριών, θαλασσινών και οστρακοειδών, πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος.
- ▶ Ωστόσο, οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε επεξεργασμένο κρέας, τρόφιμα σόγιας, πατάτες, γαλακτοκομικά προϊόντα με πλήρη λιπαρά προϊόντα, τον καφέ, το αλκοόλ και τα ζαχαρούχα ποτά και γλυκά έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα του σπέρματος.

Λαχανικά και φρούτα

- ▶ Τα λαχανικά και τα φρούτα είναι τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά, και όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η χρήση αντιοξειδωτικών μπορεί να λειτουργήσει ως ρυθμιστής των ROS του σπέρματος μειώνοντας βλάβες στο DNA του σπέρματος και αυξάνοντας την κινητικότητα και τη ζωτικότητα του σπέρματος.
- ▶ Υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίζεται επίσης με αυξημένη πρόσληψη φυλλικού οξέος που μπορεί να έχει θετικές επιδράσεις στην ποιότητα του σπέρματος.
- ▶ Ο Young και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι οι άνδρες με υψηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος είχαν χαμηλότερο κίνδυνο ανευλοιδίας του σπέρματος, γεγονός που υποδηλώνει ότι το φυλλικό οξύ ως σημαντικό παράγοντα στη σπερματογένεση.
- ▶ Μελέτες σε ζώα αποκάλυψαν ότι οι δίαιτες με ανεπάρκεια φυλλικού οξέος θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μεταβολή της μεθυλίωσης του DNA του σπέρματος, σε γονίδια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και σε ορισμένες μεταβολικές διαδικασίες. Επιπλέον, τα ποντίκια που έλαβαν διατροφή με ανεπάρκεια φυλλικού οξέος εμφάνισαν αρνητικά αποτελέσματα σε εγκυμοσύνη.

Δημητριακά και φυτικές ίνες

- ▶ Τα δημητριακά αποτελούν την κύρια πηγή διαιτητικών ινών στις περισσότερες χώρες. Πολύ λίγες μελέτες έχουν καταδείξει άμεση επίδραση των φυτικών ινών στη γονιμότητα, ωστόσο, η κατανάλωση φυτικών ινών θα μπορούσε να μειώσει τα οιστρογόνα του πλάσματος.
- ▶ Αυτό είναι σημαντικό, διότι τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων θα μπορούσαν να διαταράξουν την ενδοκρινική ομοιόσταση, η οποία είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική σπερματογένεση.
- ▶ Αξίζει να αναφερθεί ότι τα δημητριακά πρωινού συνήθως εμπλουτίζονται με ορισμένα αντιοξειδωτικά και βιταμίνες και σχετίζονται με καλύτερες παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.
- ▶ Μόνο μία μελέτη έδειξε ότι η κατανάλωση δημητριακών (ως ομάδα τροφίμων: ρύζι, ζυμαρικά, ψωμί, αραβόσιτος κ.λπ.) μαζί με λαχανικά, ήταν θετικά με την ποιότητα του σπέρματος αλλά και με τα ποσοστά εμφύτευσης.
- ▶ Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να επισημανθεί το κενό γνώσης σε αυτό το τομέα.

Ψάρια, θαλασσινά και οστρακοειδή

- ▶ Τα ψάρια, τα θαλασσινά και τα οστρακοειδή είναι τροφές πλούσιες σε ω-3 λιπαρά οξέα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες, ιδίως όταν υποκαθιστούν τα ω-6 λιπαρά οξέα.
- ▶ Αυτό είναι σημαντικό επειδή οι άνθρωποι δεν είναι σε θέση να συνθέσουν ω-3 λιπαρά οξέα in vivo. Στην πραγματικότητα, η πιο σχετική μελέτη που έχει δημοσιευτεί μέχρι σήμερα, έδειξε ότι η κατανάλωση ψαριών έχει θετικό αντίκτυπο στον αριθμό των σπερματοζωαρίων και μορφολογία.
- ▶ Η αντικατάσταση του επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος με ψάρι ήταν ιδιαίτερα ευεργετική όσον αφορά την ποιότητα του σπέρματος. Ωστόσο, οι εν λόγω ευεργετικές επιδράσεις μπορεί να επηρεαστούν αρνητικά από την υψηλή συγκέντρωση ορισμένων περιβαλλοντικά ανθεκτικών οργανικών ρύπων στα ψάρια, όπως του υδραργύρου (Hg) και άλλων νευροτοξικών στοιχείων.

Κρέατα, ψάρια και σόγια

- ▶ Κρέατα, ψάρια και σόγια
- ▶ Η πρόσληψη πρωτεϊνικών πηγών έχει τύχει προσοχής στο πλαίσιο της γονιμότητας κυρίως λόγω της δυνατότητάς τους να περιέχουν υψηλά επίπεδα περιβαλλοντικών ρύπων, οι οποίοι θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά την αναπαραγωγική υγεία. Ενώ τα κόκκινα κρέατα μπορεί να είναι καλές πηγές πρωτεϊνών και άλλων βασικών θρεπτικών συστατικών, περιέχουν επίσης υψηλά επίπεδα κορεσμένου λίπους και μπορούν να χρησιμεύσουν ως φορείς έκθεσης σε ορμονικά κατάλοιπα, αντιβιοτικά και πολυβρωμιωμένους διφαινυλαιθέρες.
- ▶ Ομοίως, ενώ τα θαλασσινά αναγνωρίζονται ως καλή πηγή ωμέγα 3 λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας, μπορεί επίσης να αποτελέσουν μια κύρια οδό έκθεσης σε οργανοχλωριωμένα, διοξίνες και υδράργυρο. Επιπλέον, ενώ τα προϊόντα με βάση τη σόγια αποτελούν γενικά υγιεινές εναλλακτικές λύσεις έναντι των ζωικών πρωτεϊνών όσον αφορά τα καρδιαγγειακά και μεταβολικά οφέλη, ορισμένοι έχουν εκφράσει ανησυχίες σχετικά με τις πιθανές δυσμενείς αναπαραγωγικές συνέπειες των φυτοοιστρογόνων της σόγιας.

Πουλερικά

- ▶ Η κατανάλωση πουλερικών είναι ενδιαφέρουσα επειδή η αυξημένη πρόσληψη πουλερικών έχει συσχετιστεί με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο ασθενοζωοσπερμίας.
- ▶ Μια άλλη μελέτη ανέφερε θετική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης πουλερικών και των ποσοστών γονιμοποίησης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι δεν έχουν βρεθεί πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτά τα αποτελέσματα. Ωστόσο, αυτά τα θετικά αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω της διαφοράς στις της χρήσης αντιβιοτικών σε διάφορες χώρες/περιοχές στα πουλερικά και σε άλλα ζώα. Η χρήση αντιβιοτικών θα μπορούσε να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα.

Γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών και αποβουτυρωμένο γάλα

- ▶ Η επίδραση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων στην ποιότητα και τη γονιμότητα του σπέρματος είναι ιδιαίτερα αμφιλεγόμενη. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα με πλήρη λιπαρά, τα ολικά γαλακτοκομικά προϊόντα και τα τυρί έχουν συσχετιστεί αρνητικά με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος,
- ▶ ωστόσο, τα γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών και το αποβουτυρωμένο γάλα έχουν συσχετιστεί με βελτιωμένες παραμέτρους σπέρματος (κυρίως όσον αφορά τη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων και την κινητικότητα). Κατανάλωση χαμηλών λιπαρών και αποβουτυρωμένου γάλακτος έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στην κυκλοφορία, πιθανώς μέσω της αύξησης των επιπέδων του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα 1 (IGF-1), και μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να αυξήσει την κινητικότητα και τη συγκέντρωση του σπέρματος.

Ξηροί καρποί

- ▶ Οι ξηροί καρποί είναι μια τροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά, πλούσια σε ακόρεστα λιπαρά οξέα, φυτικές ίνες, μέταλλα, τοκοφερόλες, φυτοστερόλες και πολυφαινόλες που επηρεάζουν ευεργετικά την υγεία της καρδιάς. Μετά τη χορήγηση 75 g/ημέρα καρυδιών (που είναι πλούσια σε ALA) για 12 εβδομάδες, ο Robbins et al. ανέφεραν βελτιώσεις στη ζωτικότητα, την κινητικότητα και τη μορφολογία του σπέρματος.
- ▶ Οι συγγραφείς συσχέτισαν τις βελτιώσεις στις παραμέτρους του σπέρματος με τις αυξήσεις των ω-6 λιπαρών οξέων του ορού του αίματος και των ω-3 λιπαρών οξέων ALA οξέα. Ωστόσο, πιο πρόσφατα, ο Salas-Huetos και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι η συμπερίληψη ενός μείγματος ξηρών καρπών (αμύγδαλα, φουντούκια και καρυδιών) σε μια δίαιτα δυτικού τύπου (για 14 εβδομάδες) βελτίωσε σημαντικά όχι μόνο τη ζωτικότητα, την κινητικότητα και τη μορφολογία, αλλά και το συνολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων. Οι συγγραφείς προσπάθησαν επίσης να εξηγήσουν τους μηχανισμούς αυτών των ευεργετικών επιδράσεων και εντόπισαν μείωση του κατακερματισμού του DNA του σπέρματος.

Διατροφικό μοτίβο με επίγνωση της υγείας

- ▶ Τα φρούτα, τα λαχανικά, τα ψάρια, τα όσπρια και τα δημητριακά ολικής αλέσεως είναι τροφές που καταναλώνονται σε ένα διατροφικό πρότυπο με συνείδηση της υγείας.
- ▶ Η μόνη μελέτη που εξέτασε αυτό το διατροφικό πρότυπο διεξήχθη από τους Vujkovic et al., και έδειξε ότι οι άνδρες που κατανάλωναν αυτό το διατροφικό πρότυπο είχαν χαμηλότερες βλάβες στο DNA του σπέρματος σε σύγκριση με εκείνους που κατανάλωναν το Ολλανδικό" διατροφικό πρότυπο (πλούσιο σε κρέας, πατάτες και δημητριακά ολικής αλέσεως, και χαμηλή περιεκτικότητα σε ζαχαρούχα ποτά και γλυκά). Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις του σπέρματος ήταν υψηλότερες στους άνδρες που ακολουθούσαν αυστηρά το ολλανδικό διατροφικό πρότυπο, αποκαλύπτοντας ορισμένα αμφιλεγόμενα ευρήματα που πρέπει να διερευνηθούν.

Συνετό διατροφικό πρότυπο

- ▶ Ορισμένες μελέτες έχουν δοκιμάσει τη δίαιτα Prudent που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών, οσπρίων, πουλερικών και ολικής άλεσης δημητριακών.
- ▶ Σε γενικές γραμμές, οι μελέτες που συγκρίνουν την προσκόλληση σε αυτό το πρότυπο με την προσκόλληση στο δυτικού τύπου διατροφικό πρότυπο βρέθηκαν όχι μόνο μια θετική συσχέτιση με υψηλότερες συγκεντρώσεις σπέρματος, αλλά και με μειωμένη συχνότητα αποδιοργάνωσης του σπέρματος.

Μεσογειακό πρότυπο διατροφής

- ▶ Η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ) χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου, ξηρών καρπών, φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και δημητριακών ολικής αλέσεως, μαζί με μέτρια κατανάλωση ψαριών, πουλερικών και κρασιού. Η ΜΔ έχει θεωρηθεί ένα από τα πιο υγιεινά διατροφικά πρότυπα και έχει συσχετιστεί με εκτεταμένα οφέλη για την ανθρώπινη υγεία.
- ▶ Η ΜΔ συσχετίστηκε επίσης θετικά με την κινητικότητα του σπέρματος

▶ Βιταμίνη D

- ▶ Την τελευταία δεκαετία, οι πιθανές επιδράσεις της βιταμίνης D στη γονιμότητα έχουν προκαλέσει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς μελέτες *in vitro* διαπίστωσαν ότι ο υποδοχέας της βιταμίνης D εκφράζεται στις ωοθήκες στο ενδομήτριο και στον πλακούντα. Μελέτες σε ζώα έχουν επίσης επισημάνει έναν πιθανό ρόλο της βιταμίνης D στη γονιμότητα, καθώς θηλυκά τρωκτικά που τρέφονταν με δίαιτα ανεπαρκή σε βιταμίνη D και θηλυκά τρωκτικά με νοκ-άουτ για τον VDR και την 1α-υδροξυλάση (η οποία καταλύει την υδροξυλίωση της 25(OH)D στη βιολογικά ενεργή 1,25(OH)₂D) αποδείχθηκε ότι είχαν μειωμένη γονιμότητα ως αποτέλεσμα υποπλασίας της μήτρας, μειωμένης ανάπτυξης των ωοθυλακίων και ανωορρηξίας.

- ▶ The vitamin D receptor (VDR also known as the calcitriol receptor) is a member of the nuclear receptor family of transcription factors.
- ▶ Calcitriol (the active form of vitamin D, 1,25-(OH)₂vitamin D₃) binds to VDR, which then forms a heterodimer with the retinoid-X receptor. The VDR heterodimer then enters the nucleus and binds to Vitamin D responsive elements (VDRE) in genomic DNA. VDR binding results in expression of many specific gene products. VDR is also involved in microRNA-directed post transcriptional mechanisms. In humans, the vitamin D receptor is encoded by the VDR gene located on chromosome 12q13.11.
- ▶ VDR is expressed in most tissues of the body, and regulates transcription of genes involved in intestinal and renal transport of calcium and other minerals.[8] Glucocorticoids decrease VDR expression. Many types of immune cells also express VDR.

- ▶ Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσουν υπογονιμότητα σε στους άνδρες καθώς και υπογονιμότητα στις γυναίκες. Υπήρχε μια θετική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των κινητικών σπερματοζωαρίων και προοδευτικά κινητικών σπερματοζωαρίων και του ορού επίπεδο της βιταμίνης 25(OH)D. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η βιταμίνη D αυξάνει την κινητικότητα του σπέρματος και προκαλεί αντίδραση του ακροσώματος.
- ▶ Δύο πρόσφατες μελέτες μεγάλης κλίμακας έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό και των επιπέδων τεστοστερόνης στον ορό. Το ένζυμο που μεταβολίζει τη βιταμίνη D είναι το CYP24A1. Αυτό το ένζυμο έχει βρεθεί στους ανθρώπινους όρχεις, στον εκσπερματιστικό αγωγό, στα ώριμα σπερματοζωάρια και στα κύτταρα Leydig.

- ▶ Σε μια μελέτη με 77 υπογόνιμους άνδρες και 50 υγιείς άνδρες, μετρήθηκε η έκφραση του CYP24A1 και υπήρξε σημαντική μείωση της έκφρασης του CYP24A1 στους υπογόνιμους άνδρες.
- ▶ Ως αποτέλεσμα, έχει αποδειχθεί ότι οι αλλαγές στα επίπεδα της βιταμίνης D επηρεάζουν την υπογονιμότητα μέσω διαφόρων μηχανισμών. Για το λόγο αυτό, είναι επίσης απαραίτητο να εξεταστεί το επίπεδο της βιταμίνης D κατά την παρακολούθηση ενός ασθενούς με υπογονιμότητα.
- ▶ Η βιταμίνη D ρυθμίζει τη λειτουργία 3.000 γονιδίων και έχει οστεοπροστατευτικές, ανοσοτροποποιητικές, καρδιοπροστατευτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες, ενώ συμμετέχει στην ποσοτική και ποιοτική παραγωγή του σπέρματος και συμβάλλει στην ομαλή λειτουργία των όρχεων και του προστάτη. Έχουν βρεθεί υποδοχείς για τη βιταμίνη D σε όλους τους ιστούς του ανθρωπίνου σώματος, συμπεριλαμβανομένων και των οργάνων του αναπαραγωγικού συστήματος.

- ▶ Τα ποσοστά εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες στην εποχή μας και καθώς περνούν οι μέρες, εμείς συνειδητοποιούμε την πλειονότητα αυτών των παραγόντων. Οι ασθενείς με ορό βιταμίνης D <30 ng/mL διαπιστώθηκε ότι έχουν χαμηλά ποσοστά εγκυμοσύνης. Σε μια μελέτη που διεξήχθη, η τιμή του ορού και το ωοθυλακικό υγρό είχαν επίσης θετική συσχέτιση με τη μέτρηση των επιπέδων της 25(OH)D και των ποσοστών IVF.
- ▶ Εκτός από τις μελέτες που δείχνουν αυξημένη βιταμίνη D και IVF, υπάρχουν μελέτες που υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει καμία σχέση. Μεταξύ αυτών, 517 ασθενείς μελετήθηκαν από τους Franasiak et al. και η βιταμίνη D αναφέρθηκε ότι δεν σχετίζεται με τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης μετά από εμβρυομεταφορά. Ως αποτέλεσμα, τονίστηκε ότι το επίπεδο της βιταμίνης 25OH στον ορό απέτυχε να προβλέψει την εμφυτευμένη βλαστοκύστη

- ▶ Τα επίπεδα της βιταμίνης D μπορεί να παίζουν ρόλο στη διευκόλυνση της εμφύτευσης. Η καλσιτριόλη μειώνει τη λειτουργία των κυττάρων T.
- ▶ Η καλσιτριόλη μειώνει τις κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα κύτταρα του ενδομητρίου. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καλσιτριόλη, τα ποσοστά έκκρισης κυτταροκινών όπως η ιντερλευκίνη (IL)-1, η IL-6 μειώθηκαν. Για το λόγο αυτό, η αναπάρκεια σε βιταμίνη D μπορεί να παίζει ρόλο στη συνήθη αποβολή.

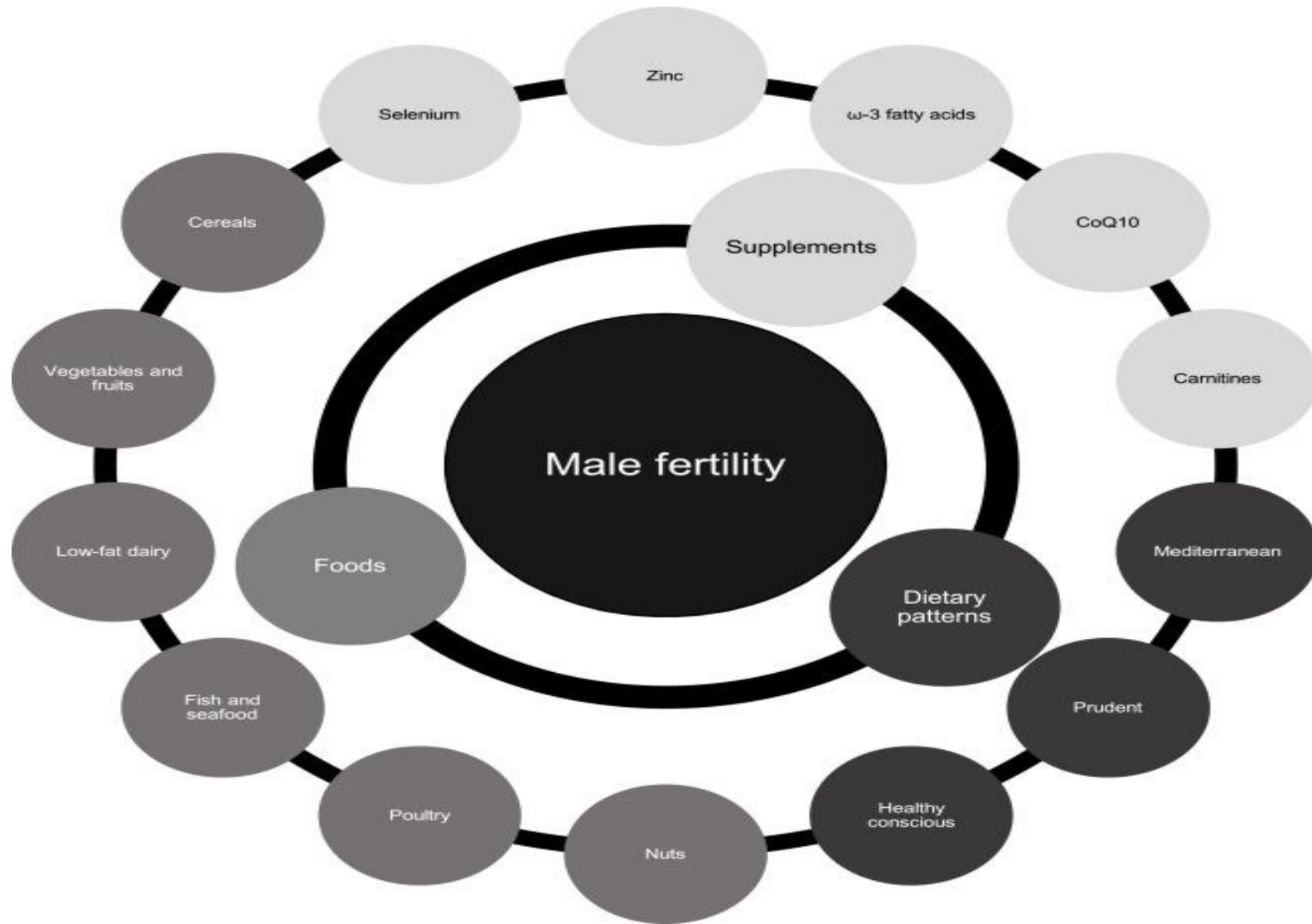
- ▶ Αλκοόλ και καφεΐνη
- ▶ Η πρόσληψη καφεΐνης και αλκοόλ είναι, αναμφισβήτητα, οι πιο μελετημένοι διατροφικοί παράγοντες ως πιθανοί διαταράκτες της γονιμότητας με περισσότερες από 30 μελέτες για το θέμα αυτό μέχρι σήμερα. Τα αποτελέσματα, ωστόσο, είναι αντιφατικά, με πολλές μελέτες να δείχνουν επιβλαβείς επιδράσεις της καφεΐνης και του αλκοόλ, αλλά εξίσου πολλές μελέτες να μην δείχνουν καμία συσχέτιση ή ακόμη και βελτίωση της γονιμότητας με την κατανάλωση ορισμένων καφεϊνούχων ή αλκοολούχων ποτών.
- ▶ Μια πιθανή εξήγηση για αυτές τις αντιφάσεις είναι το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες είναι αναδρομικές (μελέτη η οποία συλλέγει δεδομένα και εξάγει συμπεράσματα από γεγονότα τα οποία έχουν ήδη συμβεί) και, επομένως, υπόκεινται σε σφάλματα. Στην πραγματικότητα, συστηματικές ανασκοπήσεις σχετικά με τη σχέση μεταξύ καφεΐνης και αναπαραγωγικών αποτελεσμάτων έχουν σημειώσει ότι οι δυσμενείς επιδράσεις της καφεΐνης στην αναπαραγωγική υγεία, συμπεριλαμβανομένης της γονιμότητας, αναφέρονται συχνότερα σε αναδρομικές μελέτες και μελέτες χαμηλής μεθοδολογικής ποιότητας.
- ▶ Μια παρόμοια κατάσταση μπορεί να ισχύει και για τις μελέτες που συνδέουν το αλκοόλ με μειωμένη γονιμότητα. Ενώ οι ανησυχίες σχετικά με τις δυσμενείς επιπτώσεις της πρόσληψης αλκοόλ από τη μητέρα στην ανάπτυξη του εμβρύου είναι δικαιολογημένες, όπως και οι ανησυχίες για αυξημένο κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης με την πρόσληψη καφεΐνης, είναι αμφίβολο κατά πόσο η πρόσληψη αυτών των ουσιών έχει επιβλαβή επίδραση στην ικανότητα εγκυμοσύνης. Επιπλέον, τα στοιχεία μεταξύ των ζευγαριών που υποβάλλονται σε θεραπείες υπογονιμότητας παραμένουν σχετικά λίγα.

Οι "ανθυγιεινές" δίαιτες

- ▶ Οι "ανθυγιεινές" δίαιτες (πλούσιες σε κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα, πατάτες, γλυκά και ζαχαρούχα ποτά) είχαν την αντίθετη σχέση. Το κατά πόσον τα ευρήματα αυτά μπορούν να επιβεβαιωθούν σε τυχαιοποιημένες δοκιμές μένει να καθορισθεί. Τρίτον, η πρόσληψη τρανς και κορεσμένων λιπαρών σχετίζεται σταθερά με κακή ποιότητα σπέρματος. Η πρόσληψη τρανς λιπαρών σχετίζεται επίσης με άλλους δείκτες κακής λειτουργίας των όρχεων - συμπεριλαμβανομένης της χαμηλότερης τεστοστερόνης και του χαμηλότερου όγκου των όρχεων - σε συμφωνία με τα ζωικά μοντέλα. Τέλος, η μέτρια πρόσληψη αλκοόλ και καφεΐνης δεν έχουν ουσιαστικό αντίκτυπο στην ποιότητα του σπέρματος.
- ▶ Είναι σημαντικό ότι, ενώ μεγάλο μέρος της έρευνας σχετικά με τη διατροφή και την ανδρική γονιμότητα έχει χρησιμοποιήσει ως αποτελέσματα της μελέτης κλινικές παραμέτρους ποιότητας σπέρματος και αυτές παραμένουν ο ακρογωνιαίος λίθος για την κλινική αξιολόγηση της συμβολής του άνδρα στη γονιμότητα ενός ζευγαριού, είναι φτωχοί δείκτες πρόβλεψης της γονιμότητας. Ως εκ τούτου, οι συσχετίσεις με την ποιότητα του σπέρματος δεν συνεπάγονται συσχετίσεις με τη γονιμότητα και το αντίστροφο, όπως καταδεικνύουν αρκετές πρόσφατες μελέτες μεταξύ ζευγαριών που υποβάλλονται σε θεραπεία υπογονιμότητας.

- ▶ Προς το παρόν, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κόκκινου ή λευκού κρέατος και της γονιμότητας-ωστόσο και οι δύο διαθέσιμες μελέτες υποδεικνύουν μια πιθανή επιβλαβή συσχέτιση μεταξύ της υψηλότερης πρόσληψης κόκκινου κρέατος και του υψηλότερου κινδύνου υπογονιμότητας και δυσμενούς ανάπτυξης του εμβρύου.
- ▶ Όσον αφορά τα ψάρια, η εικόνα είναι πιο περίπλοκη, καθώς ο βαθμός περιβαλλοντικής μόλυνσης μπορεί ενδεχομένως να τροποποιήσει αυτή τη σχέση. Έτσι, τα ψάρια από νερά με υψηλό βαθμό περιβαλλοντικής ρύπανσης καθώς και εκείνα με υψηλό βαθμό υδραργύρου θα πρέπει γενικά να αποφεύγονται, καθώς οι συνέπειες αυτών των περιβαλλοντικών τοξικών ουσιών στη γονιμότητα μπορεί να αντισταθμίζουν τα πιθανά οφέλη για την υγεία από τα ψάρια από μόνα τους.
- ▶ Τέλος, η πρόσληψη συμπληρωμάτων και προϊόντων σόγιας δεν φαίνεται να βλάπτει τη γονιμότητα, όπως υποδεικνύεται από μελέτες σε ζώα, και μπορεί στην πραγματικότητα να προσφέρει οφέλη, όπως υποδεικνύεται από μια χούφτα μικρών μελετών από ομάδες υπογονιμότητας.

- ▶ Μια προοπτική μελέτη στις ΗΠΑ δεν διαπίστωσε καμία σχέση μεταξύ των γυναικείων ισοφλαβονών στα ούρα (ένας βιοδείκτης της πρόσληψης σόγιας) και της γονιμότητας μεταξύ ζευγαριών.
- ▶ Επιπλέον, όλες οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες που αξιολογούν την πρόσληψη σόγιας ή τα συμπληρώματα φυτοοιστρογόνων μεταξύ ζευγαριών που υποβάλλονται σε θεραπείες υπογονιμότητας είναι ευεργετικά. Τα συμπληρώματα ισοφλαβονών (120mg/d ισοφλαβονών) αύξησαν τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων (36,7% έναντι 13,6%) μεταξύ ζευγαριών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία υπογονιμότητας. Υψηλότερες δόσεις (1.500mg/d) έχουν επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνουν το πάχος του ενδομητρίου και τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF.



Η πρόσληψη συμπληρωμάτων, η κατανάλωση τροφής και η τήρηση των διατροφικών προτύπων που μπορεί να βελτιώσουν τον ανδρικό παράγοντα γονιμότητας.

Διαιτητικές ενώσεις και γυναικεία γονιμότητα

- ▶ Υδατάνθρακες : Τόσο η ποσότητα όσο και ο τύπος των υδατανθράκων είναι απαραίτητα στο πλαίσιο μιας δίαιτας υπέρ της γονιμότητας σε γυναίκες με διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και της γλυκόζης. Ωστόσο, αυτή η πτυχή είναι επίσης απαραίτητη στη διατροφή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες.
- ▶ Η ινσουλίνη ρυθμίζει το μεταβολισμό αλλά και τις αναπαραγωγικές λειτουργίες. Μπορεί να ρυθμίσει τη στεροειδογένεση των ωθηκών καθώς και την υπερινσουλιναιμία που συσχετίζονται θετικά με τον υπερανδρογονισμό και τις διαταραχές της ωορρηξίας. Η ινσουλίνη είναι επίσης ο κύριος ρυθμιστής της παραγωγής σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHGB) μεταξύ των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών (PCOS). Ο υψηλός γλυκαιμικός δείκτης και το φορτίο έχουν συσχετιστεί με υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας, υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη, και επομένως με υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα Ι (IGF-I) και ανδρογόνων, που μπορεί να οδηγήσουν σε ενδοκρινικές διαταραχές και, μπορεί να αλλάξει την ωρίμανση των ωαρίων.

- ▶ Μια μελέτη κοόρτης που διεξήχθη σε 18.555 γυναίκες χωρίς ιστορικό υπογονιμότητας, οι οποίες σχεδίαζαν ή έμειναν έγκυες κατά τη διάρκεια της μελέτης, έδειξε ότι η υψηλότερη κατανάλωση υδατανθράκων σε βάρος των φυσικών λιπών και με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη συσχετίστηκε θετικά με τη στειρότητα λόγω διαταραχές της ωορρηξίας.
- ▶ Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από άλλες μελέτες όπου η υψηλότερη κατανάλωση προϊόντων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη και υδατανθράκων, σε σύγκριση με την πρόσληψη φυτικών ινών, και η υψηλή κατανάλωση απλών σακχάρων σχετίζονταν με χαμηλότερες πιθανότητες να μείνετε έγκυος

Λίπη

- ▶ Τα λίπη αποτελούν μια ζωτικής σημασίας διατροφική ένωση που επηρεάζει τη γονιμότητα. Οι Hohos και Skaznik-Wikiel πρότειναν ότι μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορεί να συσχετιστεί με αλλαγές στις αναπαραγωγικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας του εμμηνορροϊκού κύκλου, των συγκεντρώσεων της αναπαραγωγικής ορμόνης, της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH)] και της ποιότητας του εμβρύου στον καταμήνιο κύκλο.
- ▶ Επιπλέον, φαίνεται ότι η ποιότητα του λίπους είναι πιο σημαντική από την ποσότητα του. Σε μελέτη που περιελάμβανε 18.555 γυναίκες που σχεδίαζαν εγκυμοσύνη ή που έμειναν έγκυες κατά τη διάρκεια της μελέτης έδειξε ότι η αύξηση της πρόσληψης TFAs trans fatty acids, ακόμη και κατά 2% είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση του κινδύνου υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας.

- ▶ Τα TFA έχουν προφλεγμονώδεις ιδιότητες και μπορεί να αυξήσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 ή άλλων μεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του PCOS Polycystic ovary syndrome, που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα.
- ▶ Έχει υποτεθεί ότι η άμεση αρνητική επίδραση των TFAs σχετίζεται με την επιρροή τους και τη μειωμένη έκφραση του υποδοχέα γ που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξισώματος (PPAR- γ). Επιπλέον, η πρόσληψη TFA σχετίστηκε με τη συχνότητα εμφάνισης ενδομητρίωσης.

- ▶ Από την άλλη πλευρά, τα ω-3 FAs μπορούν να επηρεάσουν θετικά τη γονιμότητα, καθώς παίζουν ουσιαστικό ρόλο στη στεροειδογένεση και έχουν σημαντικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες . Επί του παρόντος, οι διαθέσιμες μελέτες δείχνουν ότι τα ω-3 FA από λιπαρά ψάρια ή συμπληρώματα έχουν ευεργετική επίδραση στην ανάπτυξη και ωρίμανση των ωαρίων, μειώνουν τον κίνδυνο ανωορρηξίας και βελτιώνουν τη μορφολογία του εμβρύου και σχετίζονται με υψηλότερες συγκεντρώσεις προγεστερόνης.
- ▶ Φαίνεται, ωστόσο, ότι τα ω-3 FAs —με την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και τη βελτίωση του προφίλ λιπιδίων— μπορεί να είναι χρήσιμα στη θεραπεία του PCOS, αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες

- ▶ Η συμπλήρωση ω -3 FAs μειώνει την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) σε γυναίκες με φυσιολογικό βάρος, κάτι που δεν έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με παχυσαρκία. Βάσει αυτής της μελέτης, είναι δυνατό να προταθεί ότι τα ω -3 FA παρατείνουν τη διάρκεια ζωής της αναπαραγωγής.
- ▶ Επίσης, η κατανάλωση ψαριών, που είναι καλή πηγή ω -3 FA, συσχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα ζώντων τοκετών. Σύμφωνα με τη μελέτη των Stanhiser et al. δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης των ω -3 FAs και της πιθανότητας να μείνετε έγκυος φυσικά. Επιπλέον, η κατανάλωση θαλασσινών αυξάνει τη συχνότητα της σεξουαλικής επαφής και παρέχει μεγαλύτερη γονιμότητα.

- ▶ Αντίθετα, τα MUFAs Monounsaturated fatty acids μπορούν να συνδεθούν με τον υποδοχέα PPAR-γ, μειώνοντας έτσι τη φλεγμονή και επηρεάζοντας θετικά τη γονιμότητα. Στην πραγματικότητα, μελέτες έχουν παρουσιάσει μια θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης και της συγκέντρωσης στο πλάσμα των MUFA, της γονιμότητας και του χρόνου για την επίτευξη εγκυμοσύνης.
- ▶ Οι μελέτες που διερευνούν την επίδραση των λιπαρών που προέρχονται από γαλακτοκομικά στη γονιμότητα είναι ενδιαφέρουσες, αν και τα αποτελέσματα είναι συχνά αντιφατικά. Από τη μία, σύμφωνα με τη μελέτη των Chavarro et al. , η κατανάλωση γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά - συμπεριλαμβανομένου γάλακτος χαμηλών λιπαρών, γιαουρτιού και τυριού cottage- αύξησε τον κίνδυνο στειρότητας λόγω ανωορρηξίας, ενώ τα γαλακτοκομικά υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αύξησαν τη γονιμότητα.

- ▶ Αυτό μπορεί ενδεχομένως να σχετίζεται με υψηλότερη περιεκτικότητα σε οιστρογόνα και λιποδιαλυτές βιταμίνες στα γαλακτοκομικά υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Επιπλέον, θα μπορούσε επίσης να υποτεθεί ότι η ευεργετική επίδραση του λίπους που προέρχεται από γαλακτοκομικά μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία του *trans-palmitoleic acid*, το οποίο φαίνεται να βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη . Από την άλλη, οι Wise et al. δεν επιβεβαίωσαν ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά συσχετίζεται με αυξημένη γονιμότητα και επιβεβαίωσαν ότι η κατανάλωση λακτόζης και γαλακτοκομικών χαμηλών λιπαρών δεν επηρέασε αρνητικά τη γονιμότητα.

- ▶ Είναι ζωτικής σημασίας να σημειωθεί ότι η κατανάλωση >3 μερίδων γαλακτοκομικών/ημέρα μειώνει τον κίνδυνο διάγνωσης ενδομητρίωσης κατά 18%, σε σύγκριση με την κατανάλωση 2 μερίδων . Επιπλέον, οι γυναίκες που κατανάλωναν >4 μερίδες γαλακτοκομικών καθημερινά κατά την εφηβεία παρουσίασαν 32% χαμηλότερο κίνδυνο ενδομητρίωσης κατά την ενηλικίωση από τις γυναίκες που κατανάλωναν ≤ 1 μερίδα . Επιπλέον, η συνολική πρόσληψη γαλακτοκομικών συσχετίστηκε θετικά με τη ζωντανή γέννηση σε γυναίκες ηλικίας ≥ 35 ετών.

Πρωτεΐνη

- ▶ Το επόμενο στοιχείο μιας δίαιτας γονιμότητας είναι η πρωτεΐνη. Η κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο υπογονιμότητας λόγω έλλειψης ωορρηξίας. Η πρόσληψη φυτικής πρωτεΐνης αυξάνει τη γονιμότητα στις γυναίκες >32 ετών. Η διαφορά μπορεί να προέρχεται από την ανόμοια επίδραση της φυτικής και ζωικής πρωτεΐνης στην έκκριση ινσουλίνης και IGF-I. Η ανταπόκριση στην ινσουλίνη είναι χαμηλότερη μετά την κατανάλωση φυτικών πρωτεϊνών από ότι μετά από ζωική πρωτεΐνη.
- ▶ Η πρόσληψη πρωτεΐνης -ιδίως ζωικής πρωτεΐνης- συσχετίστηκε αρνητικά με τις συγκεντρώσεις τεστοστερόνης μεταξύ υγιών γυναικών. Φαίνεται ότι τα ανδρογόνα, δηλαδή η τεστοστερόνη, παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργίας των ωοθηκών και της γυναικείας γονιμότητας. Ωστόσο, η υπερβολική σηματοδότηση ανδρογόνων φαίνεται να είναι ένας σημαντικός παράγοντας στις αναπαραγωγικές διαταραχές που σχετίζονται με τα ανδρογόνα, καθώς διαταράσσει τις οδούς που ρυθμίζουν τη δυναμική των ωοθυλακίων των ωοθηκών. Ωστόσο, η πρόσληψη πρωτεΐνης δεν συσχετίστηκε με τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης, προγεστερόνης, LH και FSH.

- ▶ Επιπλέον, η μελέτη έδειξε έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της συνολικής, φυτικής και ζωικής (χωρίς πρωτεΐνη από γαλακτοκομικά προϊόντα) πρωτεϊνικής πρόσληψης και της ποσότητας των AFC ωοθυλακίων μεταξύ των γυναικών που αντιμετωπίζουν υπογονιμότητα. Από την άλλη πλευρά, η υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης από γαλακτοκομικά προϊόντα συνδέθηκε με μειωμένο αριθμό ωοθυλακίων, που είναι ένας βιοδείκτης που προβλέπει τον αριθμό των αρχέγονων ωοθυλακίων των ωοθηκών.

A low AFC antral follicles is a major factor in the diagnosis of poor ovarian reserve, that is, low fertility characterized by low numbers of remaining oocytes in the ovaries, usually accompanied by high follicle stimulating hormone (FSH) levels. Several studies show that an AFC test is more accurate than basal FSH testing for older women (< 44 years of age) in predicting IVF outcome.[3] However, it does not appear to add any predictive information about success rates of an already established pregnancy after IVF

Φολικό οξύ και βιταμίνες B-12 και B-6

- ▶ Είναι πιθανό το φολικό οξύ, η βιταμίνη B-12 και η βιταμίνη B-6 να επηρεάζουν τη γονιμότητα. Μελέτες δείχνουν ότι η συμπλήρωση φυλλικού οξέος (ιδιαίτερα σε δόση μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη για την πρόληψη συγγενών ανωμαλιών και σε συνδυασμό με βιταμίνη B-12) την περίοδο πριν από την εγκυμοσύνη μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες εγκυμοσύνης.
- ▶ Η επίδραση του φολικού οξέος, της βιταμίνης B-12 και της βιταμίνης B-6 στη γονιμότητα σχετίζεται πιθανώς με το μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης. Η έλλειψη βιταμίνης B-12 διαταράσσει τη διαδικασία επαναμεθυλίωσης, ενώ η ανεπάρκεια της βιταμίνης B-6 οδηγεί άμεσα σε συσσώρευση ομοκυστεΐνης λόγω της επαγωγής ενός ενζύμου που ονομάζεται B-συνθάση κυσταθειόνης. Κατά συνέπεια, η διαδικασία μεταθείωσης, μέσω της οποίας η ισταμίνη μετατρέπεται σε κυστεΐνη, επιβραδύνεται.

- ▶ Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η υπερομοκυστεϊναιμία σε συνδυασμό με χαμηλή συγκέντρωση φυλλικού οξέος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για επαναλαμβανόμενες αποβολές.
- ▶ Επιπλέον, μια υψηλότερη συγκέντρωση ομοκυστεϊνης έχει συσχετιστεί με ελαττωματική αγγείωση του χορίου σε γυναίκες με υποτροπιάζουσα πρώιμη απώλεια εγκυμοσύνης.
- ▶ Στην πραγματικότητα, η ομοκυστεϊνη είναι αυτή που προκαλεί απόπτωση τροφοβλάστης και μειώνει τη χοριακή γοναδοτροπίνη, ενώ υψηλή συγκέντρωση ομοκυστεϊνης προκαλεί φλεγμονή του ενδοθηλίου μέσω της αυξημένης έκφρασης των προφλεγμονωδών κυτοκινών. Επιπλέον, αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεϊνης στο υγρό του ωοθυλακίου των ωοθηκών μπορεί να επηρεάσει την αλληλεπίδραση μεταξύ του ωοθυλακίου και του σπερματοζωαρίου, μειώνοντας τις πιθανότητες γονιμοποίησης. Επιπλέον, η υπερομοκυστεϊναιμία αυξάνει το οξειδωτικό στρες, το οποίο επηρεάζει τη γονιμότητα των γυναικών.

- ▶ Μια μελέτη κοόρτης που περιελάμβανε 259 γυναίκες που είχαν τακτικά έμμηνο ρύση και δεν χρησιμοποιούσαν ορμονικά αντισυλληπτικά και συμπληρώματα διατροφής έδειξε σύνδεση μεταξύ υψηλότερης συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης και αυξημένου κινδύνου έλλειψης ωορρηξίας κατά 33%. Επιπλέον, υψηλότερη αναλογία φυλλικού οξέος προς ομοκυστεΐνη μείωσε τον κίνδυνο ανωορρηξίας κατά 10%. Στην πραγματικότητα, ήπια ομοκυστεϊναιμία παρατηρείται συχνά σε μητέρες παιδιών με ελαττώματα του νευρικού σωλήνα.
- ▶ Είναι ζωτικής σημασίας να σημειωθεί ότι οι γυναίκες που εμφανίζουν PCOS παρουσιάζουν διαταραχές του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης και υψηλότερη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες. Η συμπλήρωση φυλλικού οξέος συνιστάται για γυναίκες με PCOS.

Βιταμίνη D

- ▶ Η βιταμίνη D πιθανότατα συμμετέχει στη ρύθμιση των γυναικείων αναπαραγωγικών λειτουργιών. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι υποδοχείς της βιταμίνης D εκφράζονται σε πολλούς ιστούς των αναπαραγωγικών οργάνων, όπως οι ωοθήκες, το ενδομήτριο, ο πλακούντας, η υπόφυση και ο υποθάλαμος . Επιπλέον, η βιταμίνη D επηρεάζει διάφορες ενδοκρινικές διεργασίες και τη στεροειδογένεση των ορμονών του φύλου. Επίσης, μελέτη έδειξε ότι η συγκέντρωση της βιταμίνης D στον ορό μπορεί να σχετίζεται με PCOS και ενδομητρίωση.

- ▶ Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D επηρεάζει την ισορροπία του ασβεστίου, αυξάνει την παραγωγή και έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών, καθώς και συμμετέχει στον μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω της διέγερσης της σύνθεσης και έκκρισης ινσουλίνης. Ως εκ τούτου, πολλές μελέτες συζητούν την επίδραση της βιταμίνης D στις φλεγμονώδεις ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Επιπλέον, η βιταμίνη D μπορεί να είναι ένα ουσιαστικό συστατικό της ανάπτυξης PCOS μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού της γλυκόζης. Στην πραγματικότητα, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία σχετίζονται με ενισχυμένη σύνθεση ανδρογόνων στις ωοθήκες και χαμηλότερη συγκέντρωση SHGB.

Μεταλλικά στοιχεία

- ▶ Η σωστή συγκέντρωση είναι απαραίτητη για πολλές φυσιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης της κανονικής ποιότητας των ωοκυττάρων και της γονιμοποίησης, της ωρίμανσης και της εμφύτευσης των εμβρύων.
- ▶ Ανεπάρκεια μετάλλων μπορεί να διαταράξει τη γονιμότητα. Ως εκ τούτου, οι γυναίκες θα πρέπει να προσέχουν τη σωστή πρόσληψη μετάλλων και να συμπληρώνουν τα στοιχεία που θα μπορούσαν να είναι ελλιπή. Μια μελέτη έδειξε ότι πολλές γυναίκες αποτυγχάνουν να καλύψουν τις ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά –ιδιαίτερα όσον αφορά το φολικό οξύ, το ασβέστιο, το ιώδιο, τον σίδηρο, το σελήνιο, τη βιταμίνη D και τη βιταμίνη B-12– και έτσι έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο αίμα. Το ασβέστιο, ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος, το μαγνήσιο, το ιώδιο και το σελήνιο είναι ιδιαίτερα απαραίτητα όσον αφορά τη γονιμότητα.

- ▶ Το ασβέστιο επηρεάζει τα αιμοφόρα αγγεία, τις μυϊκές συσπάσεις, την αγωγιμότητα των νεύρων και την έκκριση ορμονών. Επιπλέον, το έμβρυο χρησιμοποιεί το σκελετικό ασβέστιο της μητέρας για την ανάπτυξη των οστών. Επομένως, η συνιστώμενη δόση ασβεστίου αποτελεί κρίσιμο στοιχείο στη διατροφή των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία . Επιπλέον, η ανεπάρκεια ασβεστίου μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις βιταμίνης D και να αυξήσει τον κίνδυνο υπέρτασης και προεκλαμψίας. Ωστόσο, καμία μελέτη δεν αναφέρεται στην εγκυρότητα της συμπλήρωσης ή του εμπλουτισμού με ασβέστιο την περίοδο πριν από την εγκυμοσύνη για την πρόληψη των επιπλοκών της εγκυμοσύνης

- ▶ Λίγες μελέτες έχουν αναφέρει σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης σιδήρου στον ορό και της γονιμότητας. Ωστόσο, τόσο η περίσσεια όσο και η ανεπάρκεια σιδήρου μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη γονιμότητα. Σύμφωνα με τους Hahn et al. , η ολική ή η πρόσληψη σιδήρου αίμης συσχετίστηκε ελάχιστα με τη γονιμότητα, ιδιαίτερα σε γυναίκες με δυνητικό κίνδυνο ανεπάρκειας σιδήρου, π.χ., γυναίκες με συχνές και βαριές περιόδους. Από την άλλη πλευρά, μια προοπτική μελέτη έδειξε ότι η συμπλήρωση σιδήρου μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υπογονιμότητας λόγω διαταραχών της ωορρηξίας.

- ▶ Ένα άλλο βασικό στοιχείο είναι το ιώδιο, που επηρεάζει τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος, το οποίο είναι απαραίτητο για τη σωστή γονιμότητα. Σε μελέτη που διεξήχθη σε 501 γυναίκες που παρουσίαζαν μέτρια ή σοβαρή ανεπάρκεια ιωδίου, η εγκυμοσύνη καθυστέρησε και οι πιθανότητες να μείνουν έγκυες σε κάθε κύκλο μειώθηκαν κατά 46% σε σύγκριση με γυναίκες που δεν είχαν έλλειψη ιωδίου. Μεταξύ των γυναικών με ήπια ανεπάρκεια ιωδίου, αυτή η συσχέτιση ήταν ελάχιστη. Είναι ζωτικής σημασίας να σημειωθεί ότι η ήπια και μέτρια ανεπάρκεια ιωδίου είναι κοινή μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας σε όλο τον κόσμο

- ▶ Οι Grieger et al. ανέφεραν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις ψευδαργύρου και σεληνίου στον ορό συσχετίστηκαν με 1 μήνα μεγαλύτερη περίοδο πριν από την επίτευξη εγκυμοσύνης. Επιπλέον, μια ανεπάρκεια σεληνίου και χαλκού, αλλά όχι ψευδαργύρου, συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο υπογονιμότητας.
- ▶ Με βάση περιορισμένες μελέτες, η επίδραση της συγκέντρωσης ψευδαργύρου και χαλκού στη γονιμότητα των γυναικών παραμένει ασαφής και απαιτείται μελλοντική έρευνα .
- ▶ Το σελήνιο επηρεάζει επίσης τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος. Επιπλέον, είναι ένα αντιοξειδωτικό που συμμετέχει στη μείωση του οξειδωτικού στρες. Στην πραγματικότητα, το σελήνιο πιθανώς επηρεάζει την ανάπτυξη και την ωρίμανση των ωαρίων. Επομένως, είναι απαραίτητη η επαρκής παροχή σεληνίου.
- ▶ Το μαγνήσιο συμμετέχει στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Ως εκ τούτου, μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας για γυναίκες με PCOS και μεταβολικές διαταραχές. Η σωστή συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό συνδέεται πιθανώς με αυξημένη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.

Φυτοιστρογόνα

- ▶ Η επίδραση των φυτοιστρογόνων στη γονιμότητα είναι ένα εξαιρετικά αμφιλεγόμενο θέμα εδώ και χρόνια. Τα φυτοιστρογόνα είναι ενώσεις φυτικής προέλευσης, συμπεριλαμβανομένων των ισοφλαβονών που βρίσκονται στα προϊόντα σόγιας, λιγνάνες που βρίσκονται σε ξηρούς καρπούς, σπόρους και σταυρανθή λαχανικά, καθώς και κουμεστάν που βρίσκονται σε φύτρα, μπιζέλια και φασόλια.
- ▶ Από τη μια πλευρά, πολυάριθμες επιστημονικές μελέτες δείχνουν την προληπτική επίδραση της κατανάλωσης φυτοιστρογόνων στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και του ενδομητρίου, των ινομυωμάτων, της οστεοπόρωσης, των καρδιαγγειακών παθήσεων, της φλεγμονής, του μεταβολικού συνδρόμου και της παχυσαρκίας. Στην πραγματικότητα, η λήψη συμπληρωμάτων ισοφλαβόνης σόγιας συσχετίστηκε με αύξηση του αριθμού των ζωντανών γεννήσεων μετά από θεραπεία με κλομιφαίνη, αυξημένο πάχος ενδομητρίου, ποσοστά εγκυμοσύνης μετά τη σπερματέγχυση και εξωσωματική γονιμοποίηση.

- ▶ Από την άλλη πλευρά, ορισμένες μελέτες επισημαίνουν τις διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος ως αρνητικές επιπτώσεις της κατανάλωσης φυτοοιστρογόνων.
- ▶ Στη Μελέτη Υγείας Adventist, οι γυναίκες που κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα ισοφλαβονών διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο να μην μείνουν ποτέ έγκυες και να μείνουν άτεκνες . Αντίθετα, μια μελέτη κοόρτης από τους Mumford et al. δεν βρήκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης σόγιας και της γονιμότητας.

Γλουτένη

Η γλουτένη είναι μια πρωτεΐνη που απαντάται στο σιτάρι, επομένως και σε πληθώρα τροφίμων που έχουν σαν πρώτη ύλη το σιτάρι (ψωμί, φρυγανιές, παξιμάδια, δημητριακά, ζυμαρικά, αρτοπαρασκευάσματα κ.α.), αλλά υπάρχει και σαν συστατικό σε αρκετά τρόφιμα (αλλαντικά, κρεμώδη τυριά, επιδόρπια γιαουρτιού, σοκολατούχα γάλατα, μπίρα κ.α.) και φάρμακα.

- ▶ Δεν υπάρχουν συστάσεις που να υποδεικνύουν τα οφέλη της εξάλειψης της γλουτένης από τη διατροφή όλων των γυναικών που αντιμετωπίζουν υπογονιμότητα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι πολλές ερευνητικές μελέτες υποδεικνύουν πολύ χαμηλότερη διατροφική αξία των διαίτων χωρίς γλουτένη σε σύγκριση με τις παραδοσιακές δίαιτες. Ωστόσο, τέτοιες συχνές διαγνώσεις κοιλιόκακης που δεν είχε διαγνωσθεί προηγουμένως μεταξύ των γυναικών που εμφανίζουν υπογονιμότητα εγείρουν το ερώτημα εάν δεν είναι λογικό να διεξάγονται τεστ προσυμπτωματικού ελέγχου κοιλιόκακης σε γυναίκες με υπογονιμότητα. Ωστόσο, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με κοιλιόκακη που επιχειρούν εγκυμοσύνη πρέπει να ακολουθούν μια δίαιτα χωρίς γλουτένη.

Η πάθηση στη οποία παρατηρείται δυσανεξία στη γλουτένη ονομάζεται **κοιλιόκακη**, έχει κληρονομική προδιάθεση και παρατηρείται σε συχνότητα μικρότερη του 1%. Συγκεκριμένα, τα άτομα που πάσχουν από κοιλιόκακη κάθε φορά που καταναλώνουν κάποιο τρόφιμο που περιέχει γλουτένη (ακόμα και ίχνη από γλουτένη), ενεργοποιούνται στο λεπτό τους έντερο κάποιοι γνωστοί ανοσολογικοί μηχανισμοί, με αποτέλεσμα να προκαλούνται διάρροιες και έντονος πόνος στην κοιλιά. Τα άτομα αυτά συχνά εμφανίζουν ανεπάρκεια σε βιταμίνες και θρεπτικά συστατικά, απώλεια βάρους, μειωμένη ανάπτυξη (αν πρόκειται για παιδιά), αναιμία, οστεοπόρωση κ.α. Η επίσημη διάγνωση για κοιλιόκακη τίθεται από γαστρεντερολόγο και μετά από βιοψία στις λάχνες του λεπτού εντέρου.

Αντιοξειδωτικά

- ▶ Η τρέχουσα γνώση δείχνει ότι το οξειδωτικό στρες, δηλαδή η ανισορροπία μεταξύ των ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS) και των αντιοξειδωτικών που οδηγεί σε κυτταρική βλάβη, παίζει ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη της στειρότητας.
- ▶ Υποτίθεται ότι το κυτόχρωμα P450 εμπλέκεται στην παραγωγή ROS και το οξειδωτικό στρες στη συνέχεια προάγει την ανάπτυξη ενδομητρίωσης, υδροσάλπιγγας και PCOS. Είναι σημαντικό ότι το οξειδωτικό στρες έχει επίσης αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την ιδιοπαθή υπογονιμότητα, τις επαναλαμβανόμενες αποβολές και την προεκλαμψία.

- ▶ Έχει αποδειχθεί ότι το ROS που εισέρχεται στο ωάριο προκαλεί βλάβη, η οποία έχει σημαντικό αντίκτυπο στη διαδικασία γονιμοποίησης και στην περαιτέρω επιτυχία της, καθώς και σε ολόκληρη τη διαδικασία της εμβρυογένεσης, γεγονός που αποτελεί την αιτία για την ευρύτερη χρήση αντιοξειδωτικών στη θεραπεία της υπογονιμότητας. Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης τους περιλαμβάνουν τη βελτίωση της κυκλοφορίας του αίματος στο ενδομήτριο, τη μείωση των συγκεντρώσεων των ορμονών του φύλου, την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη των ιστών και την επίδραση της ωορρηξίας, της σύνθεσης προσταγλανδινών και της στεροειδογένεσης.

- ▶ Οι πιο κοινές περιβαλλοντικές αιτίες που επιδεινώνουν το οξειδωτικό στρες περιλαμβάνουν περιβαλλοντικούς ρύπους, κάπνισμα, χρήση ναρκωτικών, κατάχρηση αλκοόλ, υποσιτισμό, κακή διατροφή και χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας και των αυτοάνοσων νοσημάτων.
- ▶ Αξίζει να σημειωθεί ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχει αποδειχθεί ότι έχουν μικρότερη παροχή βιταμινών A, C και E, καθώς και χαλκού και ψευδαργύρου, από τις υγιείς γυναίκες χωρίς διαταραχές γονιμότητας. Στην πραγματικότητα, ένα συμπλήρωμα βιταμινών C και E για 4 μήνες είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, υψηλότερα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού στρες και χαμηλότερες συγκεντρώσεις βιταμινών C και E στον ορό έχουν παρατηρηθεί σε γυναίκες που πάσχουν από PCOS.

- ▶ Η Βιταμίνη C, η Βιταμίνη E και η Βιταμίνη A είναι από τα πιο ισχυρά αντιοξειδωτικά. Η Βιταμίνη C, η οποία υπάρχει σε υψηλές συγκεντρώσεις στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου, είναι απαραίτητη, καθώς συμμετέχει στη σύνθεση κολλαγόνου, η οποία είναι σημαντική για την ανάπτυξη του ωοθυλακίου Graaf, την ωορρηξία και την ωχρινική φάση. Επιπλέον, η Βιταμίνη C βοηθά επίσης στην αποκατάσταση της οξειδωμένης βιταμίνης E και γλουταθειόνης. Τα οφέλη των συμπληρωμάτων βιταμίνης E περιλαμβάνουν τη βελτιωμένη ανάπτυξη του επιθηλίου στα αιμοφόρα αγγεία και στο ενδομήτριο.

- ▶ Επιπλέον, η συμπλήρωση ινοσιτόλης μπορεί να είναι απαραίτητη, ιδιαίτερα στο PCOS, λόγω των επιδράσεων που ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και ρυθμίζει την απόκριση στην ινσουλίνη . Επιπλέον, τα παράγωγα ινοσιτόλης είναι σημαντικοί δευτερογενείς αγγελιοφόροι των γοναδοτροπινών LH και FSH. Η ινοσιτόλη έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει τον εμμηνορροϊκό κύκλο, βελτιώνει την ωορρηξία και επηρεάζει ευνοϊκά τις μεταβολικές παραμέτρους σε γυναίκες με PCOS, αν και υπάρχει έλλειψη έρευνας που να αξιολογεί τη συσχέτισή της με τις πιθανότητες εγκυμοσύνης, αποβολής ή τον αριθμό των τοκετών.

- ▶ Επιπλέον, η L-καρνιτίνη φαίνεται να είναι ένα σημαντικό αντιοξειδωτικό. Ερευνητικές μελέτες δείχνουν ότι η συμπλήρωσή του ανακουφίζει από διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως PCOS, ενδομητρίωση ή αμηνόρροια . Η ανακουφιστική επίδραση της L-καρνιτίνης στην ενδομητρίωση μπορεί να οφείλεται στην επίδρασή της στην ορμονική ισορροπία, στη μειωμένη απελευθέρωση κυτοκίνης και στην απόπτωση. Μέσω της επίδρασής της στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γοναδικής μοίρας, η L-καρνιτίνη ρυθμίζει τις συγκεντρώσεις των γοναδοτροπινών και των ορμονών του φύλου και έτσι μπορεί να είναι ευεργετική για την πορεία του PCOS και τον εμμηνορροϊκό κύκλο

- ▶ Η L-καρνιτίνη αυξάνει επίσης την παραγωγή ενέργειας από τα ωάρια μέσω της Β-οξειδωσης και εμπλέκεται στην καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες. Είναι ενδιαφέρον ότι η βιοδιαθεσιμότητα της καρνιτίνης από τα τρόφιμα είναι πολύ μεγαλύτερη από ότι από τα συμπληρώματα.

Μικροβίωμα του εντέρου

- ▶ Η σύνθεση της διατροφής παίζει επίσης ουσιαστικό ρόλο στη διαμόρφωση της εντερικής μικροχλωρίδας. Τα διατροφικά συστατικά μπορούν είτε να επηρεάσουν άμεσα τη μικροχλωρίδα του εντέρου προάγοντας ή αναστέλλοντας την ανάπτυξή του, είτε έμμεσα μέσω επηρεασμού του μεταβολισμού και του ανοσοποιητικού συστήματος, γεγονός που μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αλλαγές στη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου.
- ▶ Μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση δυτικής διατροφής έχει συσχετιστεί με αύξηση των *Bacteroides* phyla και *Ruminococcus*. Από την άλλη πλευρά, μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά έχει συσχετιστεί θετικά με την ποσότητα των *Bacteroides* και των *Actinobacteria* που μειώνουν ταυτόχρονα τα *Firmicutes* και τα *Proteobacteria*, τα οποία συσχετίζονται θετικά με την κατανάλωση μιας δίαιτας πλούσιας σε φυτικές ίνες. Επιπλέον, οι δίαιτες που βασίζονται σε ζωικά προϊόντα έχουν συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα *Alistipes*, *Bifidobacteria* και *Bacteroides* και με μειωμένα επίπεδα *Firmicutes*. Αντίθετα, οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε σύνθετους υδατάνθρακες συμβάλλουν στην ευεργετική αύξηση των *Bifidobacteria*, με την *Prevotella* να είναι ο πιο κυρίαρχος βακτηριακός τύπος μεταξύ των χορτοφάγων.

- ▶ Η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας, που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη διατροφή, παίζει ζωτικό ρόλο στην καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Επιπλέον, η εντερική δυσβίωση προκαλεί τοπική φλεγμονή και αύξηση της εντερικής διαπερατότητας, η οποία σχετίζεται με μείωση των *Bifidobacteria*. Αυτά τα βακτήρια, με τη σειρά τους, μπορούν να μειώσουν το LPS και να βελτιώσουν την κατάσταση του εντερικού φραγμού. Όλα τα προαναφερθέντα γεγονότα σημαίνουν ότι η δυτική διατροφή μπορεί, στην πραγματικότητα, να αυξήσει τον κίνδυνο συστηματικής φλεγμονής.

Καφές και αλκοόλ

- ▶ Μια σημαντική πλειονότητα ερευνητικών μελετών δείχνει ότι η υψηλή κατανάλωση καφεΐνης μπορεί να αποτελεί πιθανό παράγοντα που σχετίζεται με αυξημένο χρόνο για την επίτευξη εγκυμοσύνης και αυξημένο κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης.
- ▶ Μια σημαντική πλειονότητα ερευνητικών μελετών δείχνει ότι η υψηλή κατανάλωση καφεΐνης μπορεί να αποτελεί πιθανό παράγοντα που σχετίζεται με αυξημένο χρόνο για την επίτευξη εγκυμοσύνης και αυξημένο κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μια δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφεΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της θνησιγένειας, της οξείας παιδικής λευχαιμίας, της καθυστερημένης ανάπτυξης του εμβρύου και των αρνητικών επιπτώσεων στο βάρος γέννησης του παιδιού, καθώς και στο υπέρβαρο και την παχυσαρκία στα παιδιά.

- ▶ Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η κατανάλωση αλκοόλ, ιδιαίτερα η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ και η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, έχει συνδεθεί με μειωμένη γονιμότητα και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών της εμμήνου ρύσεως. Ωστόσο, ο μηχανισμός με τον οποίο η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει αρνητικά τη γονιμότητα δεν έχει προσδιοριστεί. Μια προτεινόμενη υπόθεση για την αρνητική επίδραση της πρόσληψης αλκοόλ στη γυναικεία γονιμότητα περιλαμβάνει τη μεταβολή των συγκεντρώσεων ενδογενών ορμονών, την άμεση επίδραση στην ωρίμανση του ωαρίου, την ωορρηξία, την πρόιμη ανάπτυξη βλαστοκύστης και την εμφύτευση

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

- ▶ Διαβήτης → πρόβλημα δημόσιας υγείας → επιδημία
- ▶ > 1,7 δις ενήλικες → υπέρβαροι
- ▶ 155 εκ. παιδιά → παχύσαρκα/υπέρβαρα
- ▶ Επιπολασμός ΣΔ ↑↑
- ▶ Υπογονιμότητα σε διαβητικούς ↑↑
- ▶ Ανδρικός παράγοντας > γυναικείος παράγοντας (>50% των περιπτώσεων)
- ▶ Οι μηχανισμοί που ο ΣΔ επηρεάζει την υπογονιμότητα δεν έχουν πλήρως εξηγηθεί

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

- ▶ Μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από την παρουσία και την αναγνώριση υπεργλυκαιμίας όταν εκλείπει η θεραπεία
- ▶ **Επιδράσεις:** αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια, κ.α.
- ▶ **Αυξημένος κίνδυνος:** κυκλοφορικό, περιφερική αρτηριακή και εγκεφαλοαγγειακή νόσος, παχυσαρκία, στυτική δυσλειτουργία, λιπώδης νόσος του ήπατος, φυματίωση
- ▶ **Συμπτώματα:** δίψα, πολυουρία, θολή όραση, μείωση βάρους, μυκητιάσεις
- ▶ **Κλινικές εκδηλώσεις:** κετοξέωση ή μια μη κετωτική υπεροσμωτική κατάσταση (μπορεί να προκαλέσει αφυδάτωση, κώμα, ακόμη και θάνατο)
- ▶ 30-80% των περιστατικών μένει αδιάγνωστο

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

- ▶ Τρεις είναι οι κυριότεροι λόγοι της ευρείας χρήσης των συστημάτων ταξινόμησης του ΣΔ:
 - Οδηγούν σε αποφάσεις για την κλινική φροντίδα
 - Διευκολύνουν την έρευνα στην αιτιοπαθολογία
 - Παρέχουν την βάση των επιδημιολογικών ερευνών
- ▶ Ιδιαίτερα σημαντική κρίνεται η υποκατηγοριοποίηση του ΣΔ τόσο διαγνωστικά, όσο και θεραπευτικά, στην καθοδήγηση των ασθενών και τη λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων
- ▶ Κατηγορίες:
 - Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 - **ΣΔτ1**
 - Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 - **ΣΔτ2**
 - Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης - **ΣΔΚ**
 - Ειδικοί τύποι διαβήτη που οφείλονται σε άλλα αίτια

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

► ΣΔτ1

- Προκαλείται από την αυτοάνοση καταστροφή των παγκρεατικών κυττάρων (παράγουν την ινσουλίνη)
- **Συμπτωματολογία**: πολυδιψία, πολυφαγία, πολυουρία, υπεργλυκαιμία
- **Διάγνωση**: παιδική & εφηβική ηλικία (συνδυασμός συμπτωμάτων)
- Εξωγενής ινσουλίνη εφ' όρου ζωής
- Παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά την στιγμή της διάγνωσης: 70-80%
- Ανάπτυξη παγκρεατικών αλλοιώσεων → οξεία παγκρεατίτιδα με συσσώρευση λευκοκυττάρων

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

▶ ΣΔτ2

- Επιπολασμός ↑↑
- >370 εκ. άτομα παγκοσμίως → επακόλουθο της διαρκώς αυξανόμενης συχνότητας εμφάνισης της παχυσαρκίας
- Στάδιο νόσου με αυξανόμενη σοβαρότητα → το μέγεθος της ανεπάρκειας των β-κυττάρων συνδέεται με σχέση εξάρτησης με τον βαθμό αύξησης της γλυκόζης πλάσματος
- Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ήδη εδραιωμένη όταν υπάρχει διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και η αύξηση της γλυκόζης οφείλεται στη συνεχή ελάττωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων
- Κληρονομούμενη νόσος (σε κάποιες περιπτώσεις)
- Η λειτουργία των β-κυττάρων είναι κληρονομική και καθορίζει σε σημαντικό βαθμό τη δυσανεξία στη γλυκόζη
- Η παθογένεια είναι ετερογενής και στην ανάπτυξή της εμπλέκονται και άλλες διεργασίες εκτός από την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

▶ ΣΔΚ

- Επιπλοκή στην εγκυμοσύνη (ανάπτυξη αυθόρμητης υπεργλυκαιμίας)
- Επηρεάζει περίπου το 14% των κυήσεων παγκοσμίως (~ 18 εκ. γεννήσεις/έτος)
- **Παράγοντες κινδύνου**: παχυσαρκία, δυτικοποιημένη διατροφή και ελλείψεις μικροθρεπτικών συστατικών, προχωρημένη ηλικία της μητέρας, οικογενειακό ιστορικό
- Μπορεί να έχει μακροχρόνιες συνέπειες (αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΣΔτ2 , καρδιαγγειακή νόσος, παχυσαρκία)
- **Θεραπεία**: διατροφή, άσκηση, περιστασιακά ινσουλινοθεραπεία (περιορισμένη αποτελεσματικότητα)
- Αντιδιαβητικά φάρμακα per os, όπως η γλυβουρίδη και η μετφορμίνη, αναπτύσσονται σημαντικά

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

- ▶ Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (**FPG**)
- ▶ Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών – δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (**2h-PG σε OGTT**)
- ▶ Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (**HbA1c**)
- ▶ Τυχαία γλυκόζη πλάσματος (**PG**)

Πίνακας 1. Κριτήρια διάγνωσης ΣΔ

FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L).	Ως νηστεία ορίζεται η έλλειψη θερμιδικής πρόσληψης για τουλάχιστον 8 ώρες.
ή	
2-h PG \geq 200 mg/dL σε OGTT.	Η δοκιμασία θα πρέπει να διενεργείται όπως περιγράφεται από τον ΠΟΥ, χρησιμοποιώντας ένα φορτίο γλυκόζης που περιέχει το ισοδύναμο 75g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό.
ή	
HbA1c \geq 6.5% (48 mmol/mol).	Η εξέταση θα πρέπει να διενεργείται σε εργαστήριο που χρησιμοποιεί διαπιστευμένη μέθοδο από το NGSP και τυποποιημένη δοκιμή από το DCCT
ή	
Σε ασθενείς με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμικής κρίσης, τυχαία γλυκόζη πλάσματος \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).	

ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

- ▶ **Ορισμός**: αδυναμία σύλληψης μετά από 1 έτος επαφών χωρίς προφύλαξη
- ▶ ~15% των ζευγαριών υπογόνιμο
- ▶ 50% των περιπτώσεων υπογόνιμων ζευγαριών → ανδρικός παράγοντας
- ▶ 20% των περιπτώσεων υπογονιμότητας → μοναδικός παράγοντας ο ανδρικός
- ▶ 30% των περιπτώσεων συνυπάρχουν από κοινού με κάποιο γυναικείο παράγοντα υπογονιμότητας
- ▶ => Επιπτώσεις στα δημογραφικά στοιχεία

Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ: ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

- ▶ Δυσμενείς επιδράσεις του ΣΔ στην αναπαραγωγική λειτουργία
- ▶ Αυξημένος επιπολασμός υπογονιμότητας.
- ▶ ~ 90% των διαβητικών → διαταραγμένη σεξουαλική λειτουργία (μείωση λίμπιντο, ανικανότητα, υπογονιμότητα)

Πίνακας 2. Αντίκτυπος ΣΔ στις ανδρικές αναπαραγωγικές λειτουργίες

ΣΔ	Αποτελέσματα
ΣΔ τ1 & τ2	Μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων
ΣΔτ1	i. Μειωμένος όγκος σπέρματος ii. Αυξημένη θραύση nDNA iii. Ελλείψεις mtDNA
ΣΔτ1	Μειωμένη βλάβη nDNA
ΣΔ τ1 & τ2	i. Αυξημένη θραύση nDNA ii. Υπεροξειδωση λιπιδίων iii. Διαταραγμένο δυναμικό μιτοχονδρίων
ΣΔτ1	i. Μειωμένη κινητικότητα ii. Μειωμένος όγκος σπέρματος iii. Αυξημένη βλάβη DNA

Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ: ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

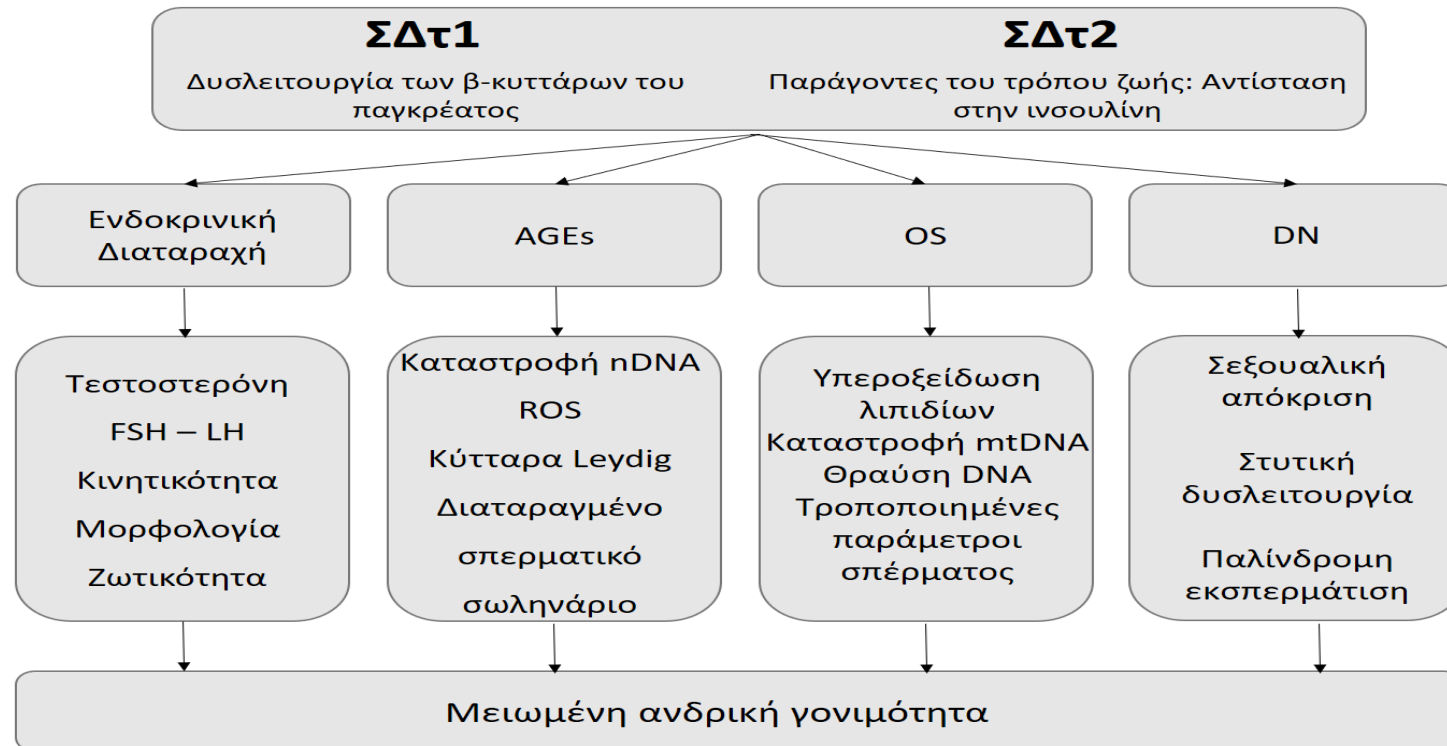
A. Επίδραση στη σπερματογένεση: η έλλειψη ινσουλίνης ή η ανοχή στην ινσουλίνη, οδηγούν στην μεταβολή της ενδοκρινικής οδού (μηχανισμός αρνητικής ανατροφοδότησης) → εξασθένιση της ανδρικής αναπαραγωγικής λειτουργίας

B. Επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος – ο ρόλος του οξειδωτικού στρες (OS) και των τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGEs): ο ΣΔ προκαλεί λεπτές μοριακές αλλαγές που είναι απαραίτητες για την ποιότητα και τη λειτουργία του σπέρματος

Γ. Διαβητική νευροπάθεια: πιο συχνή επιπλοκή (>50% των ασθενών)

- Μειωμένη σεξουαλική ανταπόκριση
- Στυτική δυσλειτουργία
- Παλίνδρομη εκσπερμάτιση

Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ: ΑΝΔΡΙΚΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ



Σχήμα 1. Μηχανισμοί μέσω των οποίων ο ΣΔ επηρεάζει τις ανδρικές αναπαραγωγικές λειτουργίες.

- ▶ **Επιδράσεις στη σπερματογένεση: ο ρόλος της ενδοκρινικής διαταραχής**
- ▶ Υπό κανονικές συνθήκες, ο υποθάλαμος απελευθερώνει την εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH), διεγείροντας έτσι την πρόσθια υπόφυση να εκκρίνει ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH) και ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH). Η LH διεγείρει τα κύτταρα Leydig να εκκρίνουν τεστοστερόνη και διυδροτεστοστερόνη, ενώ η FSH διεγείρει τα κύτταρα Sertoli των σπερματικών σωληναρίων για να βοηθήσει τη διαδικασία της σπερματογένεσης.

- ▶ Αναμφισβήτητα, τα σπερματοζωάρια είναι ικανά να χρησιμοποιούν τη γλυκόλυση ή/και την οξειδωτική φωσφορυλίωση για την παραγωγή ενέργειας. Τα σπερματοζωάρια, επίσης, έχουν δομή που του επιτρέπει να χρησιμοποιούν εξωτερικές εξόζες (γλυκόζη, φρουκτόζη, μαννόζη) και μικρότερα υποστρώματα (γαλακτικό, κιτρικά αμινοξέα, λιπίδια) για να παράγουν ενέργεια. Αν και είναι γνωστό ότι τα σπερματοζωάρια εκκρίνουν τη δική τους ινσουλίνη, ωστόσο είναι ευαίσθητα στις ορμονικές διακυμάνσεις. Ως επακόλουθο, η έλλειψη ινσουλίνης ή η ανοχή στην ινσουλίνη που υπάρχουν στο διαβήτη, οδηγούν στην μεταβολή της ενδοκρινικής οδού (μηχανισμός αρνητικής ανατροφοδότησης), που ως αποτέλεσμα έχει την εξασθένιση της ανδρικής αναπαραγωγικής λειτουργίας.

- ▶ Για την επαγόμενη υπεργλυκαιμία έχουν πραγματοποιηθεί σχετικές μελέτες σε ζώα, οι οποίες έχουν αποκαλύψει κάποιες αρνητικές επιπτώσεις στην αναπαραγωγική λειτουργία των ανδρών σε σχέση με τον τροποποιημένο ενδοκρινικό έλεγχο. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε μειωμένη κενοποίηση των κυττάρων Sertoli, μειωμένη παραγωγή σπέρματος, μειωμένη γονιμότητα, αλλοίωση της μορφολογίας και της πυκνότητας της επιδιδυμίδας, μειωμένα επίπεδα LH, FSH και τεστοστερόνης στον ορό, μειωμένος αριθμός κυττάρων Leydig και Sertoli και μειωμένος αριθμός σπερματογονίων σε επαγόμενο διαβήτη. Οι επιδράσεις του διαβήτη στην σπερματογένεση έχει αποδειχθεί και σε άνδρες, όχι μόνο σε ζωικά πειραματικά μοντέλα.

- ▶ Επιπλέον, οι Ballester και συν. ανέφεραν μείωση των κυττάρων Leydig αριθμό και μειωμένη κυτταρική λειτουργία σε επαγόμενη από στρεπτοζοκίνη (STZ) μοντέλο DM σε ποντίκια. Ο μειωμένος αριθμός κυττάρων Leydig που συνδέεται με τη μείωση της LH στον ορό, η οποία εν μέρει εξηγεί τη διεγερτική επίδραση της LH στα κύτταρα Leydig. Η εξασθενημένη λειτουργία των κυττάρων μετρήθηκε με την απώλεια της φωσφορυλίωσης της τυροσίνης, καθώς και τη μειωμένη έκφραση των υποδοχέων GLUT-3, των ανδρογόνων υποδοχέων και των υποδοχέων του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζονται από διάφορες άλλες μελέτες σε ζώα που διερεύνησαν την επίδραση του ΣΔ στην ανδρική γονιμότητα. Επίσης, ο ΣΔ μεταβάλλει τη σπερματογένεση μέσω ενός μηχανισμού που σχετίζεται με την FSH.

- ▶ Η ανεπάρκεια ινσουλίνης που υπάρχει στον ΣΔτ1 δεν φαίνεται να επηρεάζει τη σπερματογένεση μέσω άμεσης επίδρασης στο επιθήλιο των σπερματικών σωληναρίων, αλλά αντίθετα μέσω μιας μεταβολής της FSH στον ορό. Η μείωση της FSH ακολουθείται από μείωση της σωληναριακών υποδοχέων FSH σε STZ και επαγωγή ΣΔτ1, προκαλώντας έτσι μια μειωμένη ανταπόκριση του επιθηλίου των σπερματικών σωληναρίων στη διέγερση της FSH. Έτσι, φαίνεται πως ο διαβήτης επηρεάζει την σπερματογένεση διαταράσσοντας τη ρυθμιστική επίδραση της ινσουλίνης στη ρύθμιση της FSH ορού.

- ▶ Κατά τον ίδιο τρόπο, αποδείχθηκε πως η γλυκόζη είναι ζωτικής σημασίας στην σπερματογένεση και την ακροσωμική αντίδραση (AR - acrosome reaction). Αυτό αποδείχθηκε όταν ένα μέσο σε έλλειψη γλυκόζης ανέστειλε την αυθόρμητη AR, η οποία αποκαταστάθηκε γρήγορα μετά την ακόλουθη προσθήκη γλυκόζης. Οι GLUTs μεταφέρουν στο κύτταρο αυτά τα υποστρώματα. Οι GLUTs είναι ειδικοί μεταφορείς, οι οποίοι δρουν καταλυτικά στην παθητική διάχυση της γλυκόζης στα κύτταρα των θηλαστικών κατά μήκος μιας βαθμίδας συγκέντρωσης. Η οικογένεια GLUT αποτελείται από 14 μέλη και μπορεί να χωριστεί σε τρεις ομάδες με βάση τις ομοιότητες της αλληλουχίας τους.

- ▶ Ο GLUT8 ανήκει στους μεταφορείς της κατηγορίας 3 και εκφράζεται κυρίως στους όρχεις. Έρευνα για την έκφραση του GLUT8 σε ανθρώπινα σπερματοζωάρια αποκάλυψε την παρουσία της στο ακρόσωμα και στην περιοχή του μέσου τμήματος των ώριμων σπερματοζωαρίων. Βρέθηκε επίσης στο περιοχή του ακροσώματος και του μεσαίου τμήματος ώριμων σπερματοζωαρίων ποντικού. Ενώ ορισμένες έρευνες εντόπισαν το GLUT8 σε διαφοροποιούμενα σπερματοκύτταρα τύπου σταδίου 1, αλλά όχι σε ώριμα σπερματοζωάρια. Η γλυκόζη που μεταφέρεται στο κύτταρο μετατρέπεται σε ενέργεια, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην σπερματογένεση και στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Η μειωμένη ινσουλίνη προκαλεί διαταραχή στην δραστηριότητα του GLUT8, και συντελεί στην ελάττωση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων και μειωμένη γονιμοποίηση. Αυτό μπορεί να οφείλεται και στην χαμηλότερη απόκριση της γοναδοτροπίνης στην ορμόνη απελευθέρωσης της, στους διαβητικούς.

- ▶ Μία μελέτη που διεξήχθη σε 52 διαβητικούς άνδρες, έδειξε στην ανάλυση σπέρματος μεγάλη μείωση της κινητικότητας του σπέρματος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των ταχέως προοδευτικών κυττάρων. Ακόμη, τα δείγματα σπέρματος που συλλέχθηκαν από διαβητικούς άνδρες σε μία συγκριτική μελέτη σχετικά με την κρυοσυντήρηση σπέρματος, έδειξαν μία μείωση των παραμέτρων του σπέρματος συγκριτικά με ομάδες ανδρών με αυτοάνοσες διαταραχές, νεφρικές παθήσεις, ελκώδη κολίτιδα και καρδιακές παθήσεις. Σε μελέτη που αφορούσε τον επιπολασμό της υπογονιμότητας, αποκαλύφθηκε σημαντική μεταβολή στις κινητικές ιδιότητες του σπέρματος και στη μορφολογία του σπέρματος διαβητικών ανδρών. Κάποιες άλλες μελέτες δείχνουν, επίσης, σημαντική μείωση τόσο του όγκου του σπέρματος, της κινητικότητας όσο και της μορφολογίας του σπέρματος στο σπέρμα διαβητικών ανδρών. Αποτελέσματα που συσχετίζονται με την ανάπτυξη οξειδωτικού στρες.

- ▶ Η επίδραση του ΣΔ στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία μπορεί επίσης να είναι εξηγείται μέσω του αντίκτυπου του OS, που προκαλείται από την ανισότητα μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και των αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών. Η προέλευση των δραστικών μορφών οξυγόνου στο ανδρικό αναπαραγωγική σύστημα κυρίως είναι τα ανώριμα σπερματοζωάρια και τα λευκοκύτταρα. Επιπρόσθετα, είναι δυνατόν να δημιουργηθεί ιστική βλάβη από μηχανισμούς που περιλαμβάνουν επαναλαμβανόμενες ήπιες μεταβολές στον κυτταρικό μεταβολισμό, σε μία σύντομη εμφάνιση υπεργλυκαιμίας. Ένας τεράστιος όγκος δεδομένων δίνει προτεραιότητα σε ορισμένες μεταβολικές οδούς ως κυρίαρχες συμβάλλουν στην κυτταρική βλάβη που προκαλείται από υπεργλυκαιμία, π.χ. αυξημένη γλυκόλυση, αυτοοξειδωση της γλυκόζης, αυξημένη ροή της οδού των πολυολών, αυξημένος σχηματισμός AGE, ενεργοποίηση των ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και αυξημένη ροή του μονοπατιού της δεκαεξαμίνης. Στην υπεργλυκαιμία, η υπερβολική παραγωγή οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια είναι αποδεδειγμένο πως συντελεί στην προώθηση αυτών των μονοπατιών.

- ▶ Η υπερβολική παραγωγή O_2^- αναστέλλει στιγμιαία τη δραστηριότητα της 3-φωσφορική αφυδρογονάση της γλυκεραλδεΐδης, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί όλες τις οδούς της υπεργλυκαιμικής βλάβης εκτρέποντας τους προγενέστερους γλυκολυτικούς μεταβολίτες σε αυτές τις μονοπάτια. Επιπλέον, όταν οι εξαιρετικά ισχυρές ROS υπερβαίνουν τις αντιοξειδωτική αμυντική ικανότητα του σπέρματος, πολλοί καταρράκτες αντιδράσεων θα που μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη του DNA του σπέρματος και σε μιτοχονδριακές κατακερματισμό του DNA, στη συνέχεια σε αλλοιωμένες παραμέτρους του σπέρματος και στη συνέχεια σε ανδρική υπογονιμότητα.

- ▶ Ο RAGE είναι ένας υποδοχέας που αυξάνει την κυτταρική δυσλειτουργία σε φλεγμονώδεις διαταραχές όπως ο ΣΔ, και στους φυσιολογικούς ιστούς εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα. Παρόλα αυτά, σε καταστάσεις όπως ο ΣΔ η μεγάλη του έκφραση μπορεί να οδηγήσει σε ιστική βλάβη.
- ▶ Σε έρευνα σε 21 διαβητικούς άνδρες, με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας στους όρχεις, την επιδιδυμίδα και τα σπερματοζωάρια, αποδείχθηκε η ευρεία κατανομή του RAGE στις αναπαραγωγικές οδούς συγκριτικά με μη διαβητικούς άνδρες. Ακόμη, αυξημένος βρίσκεται ο επιπολασμός των ανοσοδραστικών κυττάρων στο σπερματικό επιθήλιο των όρχεων, και τμήματα της επιδιδυμίδας με εμφάνιση διαφόρων βαθμών RAGE ανοσοαντιδραστικότητας σε διαβητικούς άνδρες. Σε αυτούς τους άνδρες, επίσης, βρέθηκε αυξημένη έκφραση του RAGE στο ακροσωμιαίο κάλυμμα των σπερματοζωαρίων. Συνεπώς, υποδηλώνεται ο σημαντικός ρόλος για τις διαδικασίες γλυκοποίησης στη βλάβη του DNA του σπέρματος και στην κυτταρική βλάβη.

- ▶ Επιπρόσθετα, το σπερματικό πλάσμα φαίνεται να διαθέτει ορισμένα βασικά αντιοξειδωτικά συστήματα, τα οποία μπορούν να παρέχουν στα σπερματοζώαρια ένα αμυντικό περιβάλλον έναντι του OS. Ωστόσο, αποδείχθηκε ότι οι διαβητικοί άνδρες έχουν σημαντικά χαμηλότερο συνολική αντιοξειδωτική σπερματική ικανότητα (TAC) σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ομολόγους τους. Αυτή η απόδειξη υποστηρίχθηκε σε μία μελέτη όπου δείχνει πως η σπερματική TAC επιδρά στην ανδρική γονιμότητα και πως τα αυξημένα επίπεδα ROS οδηγούν σε χαμηλά επίπεδα TAC. Το μειωμένο επίπεδο TAC που παρατηρείται στον ΣΔ σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα μαλονυλοαλδεΐδης, το οποίο υποδηλώνει έναν πιθανό ρόλο των AGEs στην υποκίνηση των επιπέδων υπεροξειδωσης των λιπιδίων.

Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ: ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

- **Αναπαραγωγική ικανότητα (*fecundity*):** η φυσική δυνατότητα αναπαραγωγής και γέννησης ζώντων απογόνων
- **Γονιμότητα (*fertility*):** η αναπαραγωγική ικανότητα από την άποψη των απογόνων που γεννιούνται ανά ζευγάρι

A. ΣΔτ1

- μικρότερο ποσοστό γεννήσεων
- μειωμένος τυποποιημένος λόγος γονιμότητας – SFR
- αυξημένη χρήση εξωγενούς ινσουλίνης
→ δευτερογενές PCOS και αύξηση του ΔΜΣ → μειωμένη γονιμότητα

B. ΣΔτ2

- μεγαλύτερες συγκεντρώσεις FSH
- μικρότερο μέγεθος ωοθηκών → χαμηλότερος βαθμός ωοθηκικού αποθέματος
- PCOS(σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και υπερανδρογοναιμία (μικρότερος επιπολασμός)
- μεταβολές εμμηνορρυσιακού κύκλου και ηλικίας εμφάνισης της εμμηνόπαυσης
- υπερισουλιναίμια → προκαλεί ανωορρηξία λόγω αυξημένης έκκρισης ανδρογόνων

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- ▶ Cordain L, Eaton S, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins B, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81:341-54. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.341>.
- ▶ Murray CJL. The state of US health, 1990-2010. Burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013;310:591. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.13805>.
- ▶ Smits R, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz M, Jordan V, Showell M. Antioxidants for male subfertility (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2019:CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub4>.
- ▶ Salas-Huetos A, Rosique-Esteban N, Becerra-Tomás N, Vizmanos B, Bulló M, Salas-Salvadó J. The effect of nutrients and dietary supplements on sperm quality parameters: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Nutr An Int Rev J* 2018;9:833-48. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy057>.
- ▶ Hawkes WC, Turek PJ. Effects of dietary selenium on sperm motility in healthy men. *J Androl* 2001;22:764-72.
- ▶ Schnabel R, Lubos E, Messow CM, Sinning CR, Zeller T, Wild PS, et al. Selenium supplementation improves antioxidant capacity in vitro and in vivo in patients with coronary artery disease. The Selenium Therapy in Coronary Artery disease Patients (SETCAP) Study. *Am Heart J* 2008;156:1201. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.09.004>. e1-11.

- ▶ Hambidge KM, Krebs NF. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr* 2007;137:1101-5. <https://doi.org/10.1093/jn/137.4.1101>.
- ▶ Prasad AS. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol* 2008;43:370-7. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.10.013>.
- ▶ Björndahl L, Kvist U. Human sperm chromatin stabilization: a proposed model including zinc bridges. *Mol Hum Reprod* 2009;16:23-9. <https://doi.org/10.1093/molehr/gap099>.
- ▶ Abdelhamid A, Martin N, Bridges C, Brainard J, Wang X, Brown T, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012345.pub3>.
- ▶ Safarinejad MR, Safarinejad S. The roles of omega-3 and omega-6 fatty acids in idiopathic male infertility. *Asian J Androl* 2012;14:514-5. <https://doi.org/10.1038/aja.2012.46>.
- ▶ Lafuente R, González-Comadrán M, Solà I, López G, Brassesco M, Carreras R, et al. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:1147-56. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0047-5>.
- ▶ Agarwal A, Said TM. Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online* 2004;8:376-84. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60920-0](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60920-0).
- ▶ Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;16:1-18. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0323-4>.
- ▶ Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update* 2017;23:371-89. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx006>.

- ▶ Lambrot R, Xu C, Saint-Phar S, Chountalos G, Cohen T, Paquet M, et al. Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes. *Nat Commun* 2013;4:2889. <https://doi.org/10.1038/ncomms3889>.
- ▶ Mendiola J, Torres-Cantero AM, Vioque J, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, et al. A low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics. *Fertil Steril* 2010;93:1128-33. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.10.075>.
- ▶ Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi MR, Hekmatdoost A. Nutrient patterns and asthenozoospermia: a case-control study. *Andrologia* 2017;49:e12624. <https://doi.org/10.1111/and.12624>.
- ▶ Amarnath R, Jesse NM, Jacob R. The role of estrogen modulators in male hypogonadism and infertility. *Rev Urol* 2016;18:66-72. <https://doi.org/10.3909/riu0711>.
- ▶ Braga DPDAF, Halpern G, Figueira RDCS, Setti AS, Iaconelli A, Borges E, et al. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril* 2012;97:53-9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.011>.
- ▶ Arab A, Rafie N, Mansourian M, Miraghajani M, Hajianfar H. Dietary patterns and semen quality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Andrology* 2017;10:1-9. <https://doi.org/10.1111/andr.12430>.
- ▶ Vujkovic M, De Vries JH, Dohle GR, Bonsel GJ, Lindemans J, MacKlon NS, et al. Associations between dietary patterns and semen quality in men undergoing IVF/ ICSI treatment. *Hum Reprod* 2009;24:1304-12. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep024>.

- ▶ Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Gromadzińska J, Jabłońska E, Radwan P, et al. Dietary patterns and the frequency of disomy in human sperm. *Urology* 2016;93:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.03.020>.
- ▶ Jankovic N, Geelen A, Streppel MT, de Groot LCPGM, Orfanos P, van den Hooven EH, et al. Adherence to a healthy diet according to the World Health Organization guidelines and all-cause mortality in elderly adults from Europe and the United States. *Am J Epidemiol* 2014;180:978-88. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu229>.
- ▶ Cutillas-Tolin A, Minguez-Alarcon L, Mendiola J, Lopez-Espin JJ, Jorgensen N, Navarrete-Munoz EM, et al. Mediterranean and western dietary patterns are related to markers of testicular function among healthy men. *Hum Reprod* 2015;30:2945-55. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev236>.
- ▶ Salas-Huetos A, Babio N, Carrell DT, Bulló M, et al. Adherence to the Mediterranean diet is positively associated with sperm motility: a cross-sectional analysis. *Sci Rep* 2019;9:3389. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39826-7>.
- ▶ Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23:646-59. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx022>.

- ▶ Wise LA, Wesselink AK, Tucker KL, et al. Dietary fat intake and fecundability in two preconception cohort studies. *Am J Epidemiol*. 2017
- ▶ Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, et al. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103:868-77. [PubMed: 26843151]
- ▶ Moran LJ, Tsagareli V, Noakes M, Norman R. Altered Preconception Fatty Acid Intake Is Associated with Improved Pregnancy Rates in Overweight and Obese Women Undertaking in Vitro Fertilisation. *Nutrients*. 2016:8.
- ▶ Jungheim ES, Frolova AI, Jiang H, Riley JK. Relationship between serum polyunsaturated fatty acids and pregnancy in women undergoing in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:E1364-8. [PubMed: 23780371]
- ▶ Mirabi P, Chaichi MJ, Esmailzadeh S, et al. The role of fatty acids on ICSI outcomes: a prospective cohort study. *Lipids Health Dis*. 2017; 16:18. [PubMed: 28109274]
- ▶ Swarts WJ, Mattison DR. Galactose inhibition of ovulation in mice. *Fertil Steril*. 1988; 49:522-26. [PubMed: 3342905]
- ▶ Bandyopadhyay S, Chakrabarti J, Banerjee S, et al. Galactose toxicity in the rat as a model for premature ovarian failure: an experimental approach readdressed. *Hum Reprod*. 2003; 18:2031-8. [PubMed: 14507817]
- ▶ Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol*. 2014; 124:23-31. [PubMed: 24901281]
- ▶ 39. Buck Louis GM, Sapra KJ, Schisterman EF, et al. Lifestyle and pregnancy loss in a contemporary cohort of women recruited before conception: The LIFE Study. *Fertil Steril*. 2016; 106:180-8. [PubMed: 27016456]

- ▶ Agic A, Xu H, Altgassen C, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif). 2007; 14:486-97.
- ▶ Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res*. 2010; 42:754-7. [PubMed: 20711952]
- ▶ Tanamura A, Nomura S, Kurauchi O, Furui T, Mizutani S, Tomoda Y. Purification and characterization of 1,25(OH)2D3 receptor from human placenta. *Journal of obstetrics and gynaecology* (Tokyo, Japan). 1995; 21:631-9.
- ▶ Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *Am J Physiol*. 1989; 256:E483-7. [PubMed: 2705521]
- ▶ Johnson LE, DeLuca HF. Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of calcium are fertile. *J Nutr*. 2001; 131:1787-91. [PubMed: 11385068]
- ▶ Kovacs CS, Woodland ML, Fudge NJ, Friel JK. The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 289:E133-44. [PubMed: 15741244]
- ▶ Panda DK, Miao D, Tremblay ML, et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha -hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98:7498-503. [PubMed: 11416220]
- ▶ Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99:287-95. [PubMed: 24257720]
- ▶ Amegah AK, Klevor MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One*. 2017; 12:e0173605. [PubMed: 28306725]

- ▶ Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Hum Reprod.* 2014; 29:2032-40. [PubMed: 24951484]
- ▶ Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2012; 27:3321-7. [PubMed: 22914766]
- ▶ Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, et al. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2011; 159:132-7.
- ▶ Franasiak JM, Molinaro TA, Dubell EK, et al. Vitamin D levels do not affect IVF outcomes following the transfer of euploid blastocysts. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212:315e1-6. [PubMed: 25265402]
- ▶ Firouzabadi RD, Rahmani E, Rahsepar M, Firouzabadi MM. Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289:201-6. [PubMed: 23880888]
- ▶ Abadia L, Gaskins AJ, Chiu YH, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and treatment outcomes of women undergoing assisted reproduction. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104:729-35. [PubMed: 27465382]
- ▶ Neville G, Martyn F, Kilbane M, et al. Vitamin D status and fertility outcomes during winter among couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 135:172-76. [PubMed: 27530219]

- ▶ Lee DM, Tajar A, Pye SR, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, et al. Association of hypogonadism with vitamin D status: the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 77-85.
- ▶ Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 106-12.
- ▶ Foresta C, Selice R, Di Mambro A, Strapazzon G. Testiculopathy and vitamin D insufficiency. *Lancet* 2010; 376: 1301.
- ▶ Blomberg Jensen M, Jørgensen A, Nielsen JE, Bjerrum PJ, Skalkam M, Petersen JH, et al. Expression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 at the annulus of human spermatozoa may serve as a novel marker of semen quality. *Int J Androl* 2012; 35: 499-510.
- ▶ Halder SK, Osteen KG, Al-Hendy A. Vitamin D3 inhibits expression and activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human uterine fibroid cells. *Hum Reprod* 2013; 28: 2407-16.
- ▶ Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril* 2014; 101: 447-52.

- ▶ Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormonebinding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(3): 460-4.
- ▶ He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum vitamin D levels and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2015;7:4555-77.
- ▶ Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, Palomba S, Pivonello R, Colao A, Orio F. Shedding new light on female fertility: the role of vitamin D. *Rev Endocrin Metab Disord* 2017;18(3):273-83.
- ▶ van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1-2): 93-101.
- ▶ Mariani M, Viganò P, Gentilini D, Camisa B, Caporizzo E, Di Lucia P, Monno A, Candiani M, Somigliana E, Panina-Bordignon P. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod* 2012;27:2010-19.
- ▶ Abbas MA, Taha MO, Disi AM, Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol* 2013;715(1-3):72-5.
- ▶ Yildirim B, Guler T, Akbulut M, Oztekin O, Sariiz G. 1-alpha,25- Dihydroxyvitamin D3 regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. *Postgrad Med* 2014;126(1):104-10.

- ▶ Lu Y, Chen R, Cai J, Huang Z, Yuan H. The management of hypertension in women planning for pregnancy. *Br Med Bull* 2018;128(1):75-84.
- ▶ Ceko MJ, O'Leary S, Harris HH, Hummitzsch K, Rodgers RJ. Trace elements in ovaries: measurement and physiology. *Biol Reprod* 2016;94(4):86.
- ▶ Hahn KA, Wesselink AK, Wise LA, Mikkelsen EM, Cueto HT, Tucker KL, Vinceti M, Rothman KJ, Sorensen HT, Hatch EE. Iron consumption is not consistently associated with fecundability among North American and Danish pregnancy planners. *J Nutr* 2019;149(9):1585-95.
- ▶ Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Iron intake and risk of ovulatory infertility. *Obstet Gynecol* 2006;108(5): 1145-52.
- ▶ Mills JL, Buck Louis GM, Kannan K, Weck J, Wan Y, Maisog J, Giannakou A, Wu Q, Sundaram R. Delayed conception in women with low-urinary iodine concentrations: a population-based prospective cohort study. *Hum Reprod* 2018;33(3):426-33.
- ▶ Kuehn B. Iodine deficiency may impair fertility. *JAMA* 2018;319: 760.
- ▶ Serafico ME, Ulanday JRC, Alibayan MV, Gironella GMP, Perlas LA. Iodine status in Filipino women of childbearing age. *Endocrinol Metab* 2018;33(3):372-9.
- ▶ Burns K, Yap C, Mina A, Gunton JE. Iodine deficiency in women of childbearing age: not bread alone? *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;27: 853-9.

- ▶ Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *Reproduction* 1987;81(2):459-69.
- ▶ Wojsiat J, Korczynski J, Borowiecka M, Zbikowska HM. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization. *Postepy Hig Med Dosw* 2017;71(0):359-66.
- ▶ Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20(7):2014-20.
- ▶ Mohammadi M. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a brief review. *Int J Prev Med* 2019;10(1):86. 155. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10(1):49. 156. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Fleischer K, Showell MG. Antioxidants in fertility: impact on male and female reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2018;110(4):578-80.
- ▶ Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7: CD007807
- ▶ Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Méndez S, Jiménez-Zamudio L, Tolentino MC, Casanueva E, Hernández-Guerrero C. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7(1):54.
- ▶ Mier-Cabrera J, Genera-García M, De la Jara-Díaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernández-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2008;100(3):252-6.

- ▶ Lyngsø J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Hulman A, Kesmodel US. Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: a systematic review and dose-response metaanalysis. *Clin Epidemiol* 2017;9:699-719.
- ▶ Greenwood DC, Thatcher NJ, Ye J, Garrard L, Keogh G, King LG, Cade JE. Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29(10):725-34.
- ▶ James JE. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothersto-be. *BMJ Evidence-Based Medicine* [Internet] 2020 [cited 2021 Apr 10]. Available from: <https://ebm.bmj.com/content/early/2020/09/01/bmjebm-2020-111432>,
- ▶ EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA J* 2015;13(5):4102.
- ▶ Moderate caffeine consumption during pregnancy. Committee Opinion No. 462. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2010;116:467-8.
- ▶ Fan D, Liu L, Xia Q, Wang W, Wu S, Tian G, Liu Y, Ni J, Wu S, Guo X, et al. Female alcohol consumption and fecundability: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1): 13815. 182. Granato A, Dering B. Alcohol and the developing brain: why neurons die and how survivors change. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):2992.