



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η επίδραση της διατροφής στην γονιμότητα

GRADUATE THESIS

The impact of eating habits on fertility



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Μπαγιάμε Άλλα

Bajame Alla

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Ευστάθιος Μιχαλόπουλος

Efstathios Michalopoulos

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2024



Faculty of Health and Caring Professions

Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

The impact of eating habits on fertility

Bajame Alla

20678007

vanaalla@icloud.com

FIRST SUPERVISOR

Efstathios Michalopoulos

SECOND SUPERVISOR

Petros Karkalousos

THIRD SUPERVISOR

Maria Trapali

AIGALEO 2024

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 7/10/2024

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Ευστάθιος Μιχαλόπουλος

2^{ος} Εξεταστής Πέτρος Καρκαλούσος

3^{ος} Εξεταστής Μαρία Τράπαλη

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μπαγιάμε Άλλα του Φετσόρ, με αριθμό μητρώου 20678007 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνομα(τα) φοιτητή(των)

Μπαγιάμε Άλλα

Υπογραφή φοιτητή/των



Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που με στήριξε και μου έδωσε κουράγιο κατά την διάρκεια των σπουδών μου. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου Ευστάθιο Μιχαλόπουλο και την υπόλοιπη συμβουλευτική επιτροπή απαρτιζόμενη από τους καθηγητές Πέτρο Καρκαλούσο και Μαρία Τράπαλη που με καθοδήγησαν στην συγγραφή της διπλωματικής μου εργασίας.

Αφιερώσεις

Αφιερώνω την διπλωματική μου εργασία στην οικογένειά μου που στάθηκε αρωγός κατά την διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Περίληψη

Στην συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση αναδεικνύεται ο ρόλος των διατροφικών προτύπων στην γονιμότητα τόσο του άντρα όσο και της γυναίκας. Η διατροφή μπορεί να επηρεάσει θετικά ή αρνητικά την γονιμότητα σ' ένα ζευγάρι. Αυτό εξαρτάται από την ποσοτική και ποιοτική πλευρά της διατροφής, όπως είναι η περιεκτικότητά τους σε μακροθρεπτικά (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λιπαρά) και μικροθρεπτικά συστατικά (βιταμίνες και ιχνοστοιχεία). Στην σύγχρονη εποχή η προσκόλληση στον δυτικό τρόπο ζωής που αποτελείται από αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων, υψηλή πρόσληψη ζάχαρης και ενσωμάτωση τρανς λιπαρών οξέων φαίνεται να επιδρούν αρνητικά στον ανθρώπινο οργανισμό. Αυτό το πρότυπο διατροφής προωθεί την παχυσαρκία και το οξειδωτικό στρες, προκαλώντας έτσι αλλοιωμένη ποιότητα σπέρματος και αλλοίωση των σταδίων αναπαραγωγικής διαδικασίας στις γυναίκες. Ωστόσο, μια ισορροπημένη και υγιεινή διατροφή πλούσια σε θρεπτικά συστατικά και αντιοξειδωτικά μπορεί να ελαττώσει τα προβλήματα γονιμότητας και να ενισχύσει τις λειτουργίες του αναπαραγωγικού συστήματος. Το κατάλληλο παράδειγμα αποτελεί η μεσογειακή διατροφή, η οποία είναι πλούσια σε φυτικές ίνες, μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, αντιοξειδωτικά και χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά. Συνεπώς, παρατηρείται βελτίωση της εξασθενημένης λειτουργίας των σπερματοζωαρίων και ωαρίων, της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες. Η παρούσα ανασκόπηση λοιπόν, στοχεύει, να αναδείξει τους μηχανισμούς με τους οποίους επιδρούν τα μικροθρεπτικά και μακροθρεπτικά συστατικά από τον ανθυγιεινό αλλά και υγιεινό τρόπο διατροφής στην γονιμότητα των δύο φύλων.

Λέξεις κλειδιά: Διατροφή, Γονιμότητα, Παχυσαρκία, Οξειδωτικό στρες, Αντιοξειδωτικά, Μεσογειακή διατροφή

Abstract

In this specific literature review, the role of dietary patterns in the fertility of both men and women is highlighted. Diet can positively or negatively affect a couple's fertility. This depends on the quantitative and qualitative aspects of the diet, such as their content in macronutrients (carbohydrates, proteins, and fats) and micronutrients (vitamins and trace elements). In modern times, adherence to the Western lifestyle, which consists of increased consumption of processed foods, high sugar intake, and incorporation of trans fatty acids, seems to negatively impact the human body. This dietary pattern promotes obesity and oxidative stress, thereby causing altered sperm quality and disruption of the reproductive process stages in women. However, balanced and healthy diet rich in nutrients and antioxidants can reduce fertility problems and enhance the functions of the reproductive system. The Mediterranean diet is a good example, being rich in dietary fiber, monounsaturated fatty acids, antioxidants, and low in saturated fats. Consequently, improvements are observed in the weakened function of sperm and ovum, inflammation, and oxidative stress. Therefore, this review aims to highlight the mechanisms through which micro and macronutrients from both unhealthy and healthy diets affect the fertility of both genders.

Keywords: Diet, Fertility, Obesity, Oxidative stress, Antioxidants, Mediterranean diet

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες.....	v
Αφιερώσεις.....	vi
Περίληψη.....	vii
Abstract	viii
Συνομογραφίες.....	xii
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	3
Κεφάλαιο 2. Ανδρική και γυναικεία υπογονιμότητα.....	4
2.1. Ανδρική υπογονιμότητα και αίτια.....	4
2.2. Γυναικεία υπογονιμότητα και αίτια.....	5
Κεφάλαιο 3. Ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής και ανδρική υπογονιμότητα.....	6
3.1. Trans και κορεσμένα λιπαρά οξέα.....	6
3.2. Πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης.....	8
3.3. Πρόσληψη υδατανθράκων.....	10
3.4. Κάπνισμα.....	12
3.5. Αλκοόλ.....	13
Κεφάλαιο 4. Μηχανισμοί που σχετίζουν την παχυσαρκία με την αντρική υπογονιμότητα.....	14
Κεφάλαιο 5. Ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής και γυναικεία υπογονιμότητα.....	17
5.1. Trans και κορεσμένα λιπαρά οξέα.....	17
5.2. Πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης.....	18
5.3. Πρόσληψη υδατανθράκων.....	20
5.4. Κάπνισμα.....	21
5.5. Αλκοόλ.....	23

Κεφάλαιο 6. Μηχανισμοί που σχετίζουν την παχυσαρκία με την γυναικεία υπογονιμότητα	25
Κεφάλαιο 7. Οξειδωτικό στρες.....	27
Κεφάλαιο 8.Υγιεινά πρότυπα διατροφής και αντρική γονιμότητα	27
Αντιοξειδωτικά	28
8.1. Φυσιολογικοί ενζυματικοί παράγοντες	29
8.1.1. Καταλάση.....	29
8.2. Μη ενζυματικοί παράγοντες	30
8.2.1. Συνένζυμο Q-10	30
8.2.2. Καρνιτίνη	32
8.3. Μικροθρεπτικά συστατικά	33
8.3.1. Βιταμίνες	34
8.3.2.Βιταμίνη E	34
8.3.3.Βιταμίνη C.....	35
8.3.4. Ιχνοστοιχεία.....	36
8.3.5. Ψευδάργυρος.....	37
8.4. Ωμέγα-3 λιπαρά Οξέα	38
8.5. Μεσογειακή Διατροφή.....	40
Κεφάλαιο 9. Υγιεινά πρότυπα διατροφής και γυναικεία γονιμότητα	42
Αντιοξειδωτικά	42
9.1. Φυσιολογικοί ενζυματικοί παράγοντες	43
9.1.1. Καταλάση.....	43
9.2. Μη ενζυματικοί παράγοντες	44
9.2.1. Συνένζυμο Q-10	44
9.2.2. Καρνιτίνη	46
9.3. Μικροθρεπτικά συστατικά	48

9.3.1. Βιταμίνες	48
9.3.2.Βιταμίνη Ε.....	48
9.3.3.Βιταμίνη Β9.....	50
9.3.4. Ιχνοστοιχεία.....	52
9.3.5. Ψευδάργυρος.....	52
9.4. Ωμέγα-3 λιπαρά Οξέα	54
9.5. Μεσογειακή Διατροφή.....	57
Συζητήσεις-Συμπεράσματα	60
Αναφορές.....	64

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
BMI	Body mass index	Δείκτης μάζας σώματος
FA	Fatty acids	Λιπαρά Οξέα
PUFA	Polyunsaturated fatty acids	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
ROS	Reactive oxygen species	Δραστικές ρίζες οξυγόνου
Zn	Zinc	Ψευδάργυρος
LH	Luteinizing hormone	Ωχρινοτρόπος ορμόνη
FSH	Follicle stimulating hormone	Θηλακιοτρόπος ορμόνη
SHBG	Sex hormone binding globulin	Σφαιρίνη δεσμεύουσα των φυλετικών ορμονών
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen	Πυρηνικό αντιγόνο πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων
ATP	Adenosine triphosphate	Τριφωσφορική αδενοσίνη
GLUT	Glucose transporters	Μεταφορείς γλυκόζης
GI	Glycemic index	Γλυκαμικός δείκτης
GL	Glycemic load	Γλυκαμικό φορτίο
PCOS	Polycystic ovary syndrome	Πολυκυστικές Ωοθήκες
ART	Assisted reproduction technology	Τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής
HPG	Hypothalamic-pituitary-gonadal axis	Υποθαλαμικός-υποφυσιακός-επινεφριδιακός άξονας
IGF-1	Insulin-like-Growth-Factor-1	Αυξητικός παράγοντας ομοιάζων στην ινσουλίνη-1
HPO	Hypothalamic-pituitary-ovarian	Υποθαλαμικός-υποφυσιακός-ωοθηκικός
CAT	Catalase	Καταλάση
CoQ10	Coenzyme Q10	Συνένζυμο
Zn	Zinc	Ψευδάργυρος
EPA	Eicosapentaenoic acid	Εικοσιπεντανοϊκό οξύ
DHA	Docosahexaenoic acid	Δοκοσαεξαενοϊκό οξύ
LC	L Carnitine	L καρνιτίνη
ALC	Acetyl-L-Carnitine	Ακέτυλο- L καρνιτίνη
CPT	Carnitine palmitoyltransferase	Παλμιτοϋλτρανσφεράση της καρνιτίνης
TNF-a	Tumor necrosis factor-a	Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α
PGE1	Prostaglandin-1	Προσταγλανδίνη-1
PGE2	Prostaglandin-2	Προσταγλανδίνη-2
IL-2	Interleukin-2	Ιντερλευκίνη-2
IL-4	Interleukin-4	Ιντερλευκίνη-4
IL-6	Interleukin-6	Ιντερλευκίνη-6
IFN-γ	Interferon-γ	Ιντερφερόνη-γ
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone	Εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase	Αναγωγή του 5,10-μεθυλο-τετραϋδοφυλλικού οξέος
NPPC	Natriuretic peptide precursor C	Πρόδρομος του νατριοουρητικού πεπτιδίου C
NPR2	Natriuretic peptide receptor 2	Υποδοχέα πρόδρομου του νατριοουρητικού πεπτιδίου 2

CGCs	Cumulus granulosa cells	Κοκκώδη κύτταρα του ωοφόρου δίσκου
MGCs	Mural granulosa cells	Μεμβρανικά κοκκώδη κύτταρα
ALA	Alpha-Linolenic Acid	Άλφα-λινολενικό οξύ
PPARs	Peroxisome proliferator-activated receptor	Πυρηνικός Ρυθμιστής Προλιφερατόρων Περοξισωμάτων
cGMP	Cyclic monophosphorylated guanosine	Κυκλική μονοφωσφορικής γουανοσίνης
HPG	Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis	Άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Γονάδων
TLR4	Toll-like Receptor 4	Υποδοχείς τύπου Toll-4
TGF-β	Transforming Growth Factor β	Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β
MIP-1	Macrophage Inflammatory Protein-1	Φλεγμονώδη πρωτεΐνη μακροφάγων
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1	Χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin	Σφαιρίνη δεσμεύουσα τις φυλετικές ορμόνες
Bcl-xL	B-cell lymphoma-extra large	Πρωτεΐνη Bcl-xL
PCOS	Polycystic ovary syndrome	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
IGFBP	Insulin-like growth factor binding proteins	Δεσμευτική πρωτεΐνη του ινσουλινομορφου αυξητικού παράγοντα
GH	Growth hormone	Αυξητική ορμόνη

Πρόλογος

Στην σύγχρονη εποχή ο τρόπος ζωής του ανθρώπου και συγκεκριμένα η διατροφή που ακολουθεί επηρεάζει την ανθρώπινη γονιμότητα. Αυτό αποτελεί δημόσιο πρόβλημα υγείας με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα υπογονιμότητας. Η υπογονιμότητα σε ένα ζευγάρι είναι η αποτυχία σύλληψης ενός παιδιού μετά από δώδεκα μήνες (ή περισσότερο) σεξουαλικών επαφών χωρίς αντισύλληψη (1). Συγκεκριμένα το 15% των ζευγαριών αντιμετωπίζει προβλήματα υπογονιμότητας και αναφέρεται πως από το 1950 μέχρι το 2017 υπάρχει πτώση στον παγκόσμιο δείκτη γονιμότητας από 4,7 σε 2,4 γέννες.

Η παγκόσμια συχνότητα της υπογονιμότητας είναι 9% και ο αντρικός παράγοντας μπορεί να αποδοθεί στο 50% των ζευγαριών που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας (2). Μερικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αναπαραγωγική λειτουργία στον άντρα είναι οι περιβαλλοντικές συνθήκες και κλιματική αλλαγή, οι συνθήκες εργασίας και ο τρόπος ζωής. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στον τρόπο ζωής, καθώς στις βιομηχανικές χώρες ακολουθείται μια μη ισορροπημένη διατροφή υψηλή σε θερμίδες, συνηθίζεται η κατανάλωση αλκοόλ και η πρακτική του καπνίσματος (3). Από την άλλη μεριά, παράγοντες που συντελούν στην γυναικεία υπογονιμότητα είναι οι γενετικές μεταλλάξεις, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ο τρόπος ζωής, διαταραχές της ωορρηξίας, ενδομητρίωση και ανεξήγητοι παράγοντες. Αρκετές μελέτες δείχνουν πως ο λάθος τρόπος ζωής, ο οποίος σχετίζεται με τις διατροφικές συνήθειες, την παχυσαρκία, το αλκοόλ και το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά την αναπαραγωγική ικανότητα στην γυναίκα (4).

Παράλληλα, η διατροφή μπορεί να επηρεάσει θετικά ή αρνητικά την ποιότητα του σπέρματος. Αυτό εξαρτάται από την ποσοτική και ποιοτική πλευρά της διατροφής, σαφέστερα την περιεκτικότητα σε θερμίδες κάθε μακροθρεπτικού συστατικού (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λιπαρά). Επιπλέον, η ανθυγιεινή υπερθερμιδική διατροφή, καθώς και η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα του σπέρματος και κατά συνέπεια την γονιμοποίηση. Αντιθέτως, ο υγιεινός τρόπος ζωής σχετίζεται με καλής ποιότητας σπέρμα, κάτι το οποίο διατηρεί την αντρική γονιμότητα. Αυτό έχει επιτευχθεί με την λήψη αντιοξειδωτικών που αποτρέπει και θεραπεύει την αντρική υπογονιμότητα (5).

Επιπρόσθετα, η διατροφή σχετίζεται με την ανάπτυξη πολλών παθήσεων και πολλές μελέτες δείχνουν ότι η σχέση μεταξύ διατροφής και γυναικείας γονιμότητας είναι αλληλεξαρτώμενη. Ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής επηρεάζει το σωματικό βάρος. Συγκεκριμένα ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) σχετίζεται με την υπογονιμότητα: Οι ελλιποβαρείς ($BMI < 19 \text{ kg/m}^2$) και υπέρβαρες ($BMI 25-29,9 \text{ kg/m}^2$) γυναίκες έχουν παρόμοιες πιθανότητες σε προβλήματα γονιμοποίησης. Αυτό οφείλεται σε φτωχή και υπερβολική κατανάλωση μικροθρεπτικών και μακροθρεπτικών, όπως είναι

οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία που επηρεάζουν την αναπαραγωγική ικανότητα (6).

Ωστόσο, η ισορροπημένη και υγιεινή διατροφή σε συνδυασμό με την σωματική δραστηριότητα είναι δύο παράγοντες που διατηρούν σε ισορροπία το σωματικό βάρος και μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης κάποιας χρόνιας πάθησης. Ειδικότερα η διατροφή έχει έναν σημαντικό ρόλο στην γονιμότητα των αντρών και γυναικών. Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 17,544 γυναίκες από το Nurses' Health Study (NHS)-II διαπιστώθηκε ότι γυναίκες που ακολουθούσαν μια διατροφή αποτελούμενη από γαλακτοκομικά προϊόντα με πλήρη λιπαρά, σίδηρο, μονοακόρεστα λιπαρά και φυτικές πρωτεΐνες είχαν 66% μικρότερη πιθανότητα υπογονιμότητας από διαταραχές ωορρηξίας και 27% μικρότερη πιθανότητα υπογονιμότητας εξαιτίας άλλων αιτιών, συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν ακολουθούσαν πιστά αυτή την διατροφή (7).

Συμπερασματικά, στην συγκεκριμένη διπλωματική εργασία θα γίνει αναφορά στην υπογονιμότητα του άντρα και της γυναίκας, καθώς και στις αιτίες που την προκαλούν. Ο κύριος σκοπός της εργασίας είναι η εστίαση στην αρνητική επίδραση των διατροφικών συνηθειών ενάντια στην αναπαραγωγική λειτουργία των δύο φύλων. Επιπλέον, πρόκειται να αναλυθούν οι μηχανισμοί και οι λειτουργίες των θρεπτικών συστατικών που μπορούν να ενισχύσουν την γονιμότητα στον άνθρωπο.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Στην σύγχρονη κοινωνία η διατροφή αποτελεί ένα βασικό κομμάτι, καθώς συμμετέχει όχι μόνο στην παροχή βασικών θρεπτικών συστατικών αλλά και στον κοινωνικό, πολιτιστικό και οικονομικό τομέα. Τις τελευταίες δεκαετίες φαίνεται πως η παγκοσμιοποίηση έχει αρνητικό αντίκτυπο, διότι οι χώρες υψηλού εισοδήματος έχουν υιοθετήσει τον δυτικό τρόπο ζωής και έχουν απορρίψει τον παραδοσιακό τρόπο διατροφής. Η δυτική διατροφή χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων, υψηλή πρόσληψη ζάχαρης και ενσωμάτωση τρανς λιπαρών οξέων (ΤFA). Ο δυτικός τρόπος ζωής έχει αρνητικές συνέπειες στον ανθρώπινο οργανισμό, διότι συνδέεται με πολλές ασθένειες και αύξηση του βάρους (8).

Τα ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής αποτελούν αιτία για την ενίσχυση της υπογονιμότητας. Το πρότυπο αυτό φαίνεται να προωθεί την παχυσαρκία και την υψηλή κατανάλωση λιπαρών έχοντας έτσι αρνητικές επιδράσεις στην γονιμότητα και των δύο φύλων. Συγκεκριμένα, στον αντρικό πληθυσμό παρατηρείται αλλοιωμένη ποιότητα σπέρματος, ενώ στον γυναικείο πληθυσμό εμφανίζεται αλλοίωση στη σειρά διαφορετικών σταδίων της αναπαραγωγικής διαδικασίας. Παράλληλα, το οξειδωτικό στρες διαταράσσει την ισορροπία του οξειδοαναγωγικού συστήματος επηρεάζοντας στην συνέχεια την γονιμότητα του ανθρώπου. Ειδικότερα, τα επίπεδα των ελεύθερων ριζών είναι αρκετά υψηλά, με αποτέλεσμα να συσσωρευθούν ενδοκυτταρικά και να προσβάλλουν βιολογικά μακρομόρια και οργανίδια.

Ωστόσο, η διατροφή και ο τρόπος ζωής έχουν κρίσιμο ρόλο στην γονιμότητα επηρεάζοντας διάφορους φυσιολογικούς και ορμονικούς παράγοντες. Μια καλά ισορροπημένη διατροφή, η οποία είναι πλούσια σε απαραίτητα θρεπτικά συστατικά, βιταμίνες και μέταλλα είναι βασική για την αναπαραγωγική υγεία τόσο των γυναικών όσο και των ανδρών. Η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, η οποία περιλαμβάνει διατροφή με θρεπτικές ουσίες, συνεχή σωματική δραστηριότητα και διαχείριση του άγχους, μπορεί να ενισχύσει τη γονιμότητα στα ζευγάρια που επιθυμούν να συλλάβουν (8). Το κατάλληλο πρότυπο διατροφής αποτελεί η μεσογειακή διατροφή, η οποία είναι πλούσια σε ωμά λαχανικά, φρούτα, προϊόντα ολικής αλέσεως, φυτικές ίνες και αντιοξειδωτικά. Τα αντιοξειδωτικά αποτελούν βιολογικές ή χημικές ενώσεις που μπορούν να αντιμετωπίσουν τις ελεύθερες ρίζες και να εμποδίσουν τελικά το οξειδωτικό στρες.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί η επίδραση της διατροφής στη γονιμότητα του άντρα και της γυναίκας. Συγκεκριμένα, γίνεται αναφορά στην επίδραση των μακρο και μικρο-θρεπτικών συστατικών, ανάλογα με την πηγή προέλευσης. Συνεπώς, διακρίνονται στα ανθυγιεινά και υγιεινά πρότυπα διατροφής.

Κεφάλαιο 2. Ανδρική και γυναικεία υπογονιμότητα

Υπογονιμότητα ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως «μια ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος, διότι δεν έχει επιτευχθεί κλινική εγκυμοσύνη μετά από 1 χρόνο ή περισσότερο τακτικής σεξουαλικής επαφής. Η πρωτοπαθής υπογονιμότητα είναι υπογονιμότητα σε ένα ζευγάρι που δεν κατάφερε να αποκτήσει παιδί. Αντίθετα, η δευτερογενής υπογονιμότητα ορίζεται ως η αποτυχία σύλληψης μετά από προηγούμενη εγκυμοσύνη. Οι λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν υπογονιμότητα στον άνδρα ή τη γυναίκα, αλλά συχνά δεν υπάρχει προφανής υποκείμενη αιτία(9).

2.1. Ανδρική υπογονιμότητα και αίτια

Πολλές δημοσιεύσεις έχουν αναφέρει ότι οι κύριες αιτίες ανδρικής υπογονιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο οφείλονται σε ελαττώματα στα σπερματοζωάρια εξαιτίας μειωμένου αριθμού (αζωοσπερμία/ολιγοσπερμία) σπερματοζωαρίων, κακής κινητικότητας και μη φυσιολογικής μορφολογίας. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν ακόμα αναφερθεί συστηματικές μειώσεις στον αριθμό των σπερματοζωαρίων, κάτι το οποίο αιτιολογεί την αυξανόμενη συμβολή του ανδρικού παράγοντα στην αυξανόμενη συχνότητα της υπογονιμότητας παγκοσμίως. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναγνωρίζει την πτώση του αριθμού και της ποιότητας των σπερματοζωαρίων, γεγονός που οδήγησε στην αναθεώρηση των κριτηρίων για φυσιολογικό έναντι μη φυσιολογικού αριθμού σπερματοζωαρίων που πρέπει να ακολουθούν τα ανδρολογικά εργαστήρια παγκοσμίως.

Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης της ανδρικής υπογονιμότητας και η δυσκολία στη θεραπεία της είναι αυξημένη. Ωστόσο, τα κύρια αίτια και οι παράγοντες κινδύνου για την ανδρική υπογονιμότητα δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Η τεκμηρίωση των αιτίων και των παραγόντων κινδύνου θα βοηθήσει στην ανάπτυξη μεθόδων πρωτογενούς πρόληψης και θεραπείας. Η τεκμηρίωση αυτή μπορεί να προωθήσει την ανάπτυξη δευτερογενών και τριτογενών καινοτόμων προσεγγίσεων για την επίλυση του προβλήματος.

Αρκετές αιτίες και παράγοντες κινδύνου έχουν αποδειχθεί και δημοσιευτεί στην βιβλιογραφία για την ανδρική υπογονιμότητα. Κάποιες απ' αυτές είναι το κάπνισμα, η πρόσληψη αλκοόλ, τα ναρκωτικά, η παχυσαρκία, παλιές ή πρόσφατες λοιμώξεις των όρχεων, η έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξίνες, η έκθεση των όρχεων σε υπερβολική θερμότητα, οι ορμονικές διαταραχές, ο τραυματισμός των όρχεων, οι διαταραχές της εκσπερμάτισης και άλλα. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, υπάρχουν περιορισμένες μελέτες που συνδέουν τις αιτίες αυτές με την ανάπτυξη μεθόδων πρόληψης και θεραπείας (10).

Οι περισσότερες αιτίες της ανδρικής υπογονιμότητας μπορεί να είναι είτε αποτρέψιμες είτε θεραπεύσιμες. Επεξηγηματικά, τα προ-ορχικά αίτια της ανδρικής υπογονιμότητας επιδρούν

αρνητικά στο ορμονικό περιβάλλον παραγωγής σπέρματος. Επηρεάζεται επίσης η σεξουαλική λειτουργία, καθώς παρουσιάζεται στυτική δυσλειτουργία, προβλήματα στην εκσπερμάτιση και στην σεξουαλική επιθυμία. Επιπλέον, η κίρσοκήλη είναι μια τροποποιήσιμη αιτία ανδρικής υπογονιμότητας και επιδρά αρνητικά στην λειτουργία των όρχεων μέσω του οξειδωτικού στρες. Ακόμη, στην σοβαρή ολιγοσπερμία ή αζωοσπερμία απαιτείται γενετικός έλεγχος, διότι η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου Klinefelter είναι υψηλή, εμφανίζονται ακόμη καρυοτυπικές ανωμαλίες και μικροελλείψεις του χρωμοσώματος Y (11).

2.2. Γυναικεία υπογονιμότητα και αίτια

Μία πετυχημένη σύλληψη στην γυναίκα περιλαμβάνει ορισμένες προϋποθέσεις: η σεξουαλική επαφή είναι σημαντικό να γίνει την χρονική περίοδο που το ωάριο απελευθερώνεται από την ωοθήκη, οι ορμόνες της πρέπει να βρίσκονται σε ισορροπία και το σύστημα που παράγει τα ωάρια να λειτουργεί σωστά. Οι γυναίκες αντιμετωπίζουν προβλήματα με την γονιμοποίηση εξαιτίας δομικών προβλημάτων είτε στις σάλπιγγες ή μήτρα είτε με την απελευθέρωση ωαρίων. Προβλήματα, όπως η απόφραξη της σάλπιγγας από δυσπλασία, λοιμώξεις από χλαμύδια και ουλώδης ιστός μπορούν να προκαλέσουν υπογονιμότητα. Ένα παράδειγμα είναι η ενδομητρίωση που μπορεί να προκαλέσει στειρότητα, καθώς ο ιστός του ενδομητρίου αναπτύσσεται στις σάλπιγγες μέσα ή γύρω από τις ωοθήκες. Η ενδομητρίωση εμφανίζεται συχνά από την ηλικία των είκοσι ετών και μετά, ειδικότερα όταν μία εγκυμοσύνη αναβάλλεται.

Επιπλέον, μία άλλη αιτία που συμπεριλαμβάνεται στην υπογονιμότητα μιας γυναίκας είναι οι διαταραχές ωορρηξίας. Συγκεκριμένα, στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών τα ωάρια δεν ωριμάζουν πλήρως λόγω της ορμονικής διαταραχής του κύκλου. Η επίλυση του προβλήματος αυτού μπορεί να γίνει με την χορήγηση συνθετικής ένεσης FSH ή χαπιού που βοηθούν στην διέγερση και ωρίμανση των ωοθυλακίων στις ωοθήκες. Ακόμη, το υπερβολικό ή χαμηλό βάρος επηρεάζουν επίσης την γονιμότητα μιας γυναίκας. Συνοπτικά, οι συχνότερες αιτίες υπογονιμότητας στις γυναίκες είναι (9):

- a) Προβλήματα ωοθηκών (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών),
- b) Απόφραξη σαλπίγγων
- c) Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου που προκαλείται από λοιμώξεις όπως η φυματίωση
- d) Παράγοντες που σχετίζονται με την ηλικία, καθώς μετά την ηλικία των 30 η γυναικεία γονιμότητα εξασθενεί
- e) Προβλήματα μήτρας
- f) Προηγούμενη απολίνωση σαλπίγγων
- g) Ενδομητρίωση

h) Προχωρημένη ηλικία μητέρας

Κεφάλαιο 3. Ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής και ανδρική υπογονιμότητα

Στις αναπτυσσόμενες και ανεπτυγμένες χώρες η λεγόμενη δυτική διατροφή είναι το κύριο μοντέλο διατροφής που επικρατεί την τελευταία δεκαετία. Η διατροφή αυτή αποτελείται από την υψηλή κατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών, κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων, απλών υδατανθράκων, όπως και χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών και ακόρεστων λιπαρών οξέων. Επιπλέον, αποτελεί μία υπερθερμιδική δίαιτα που είναι προφλεγμονώδης, με χαμηλές θρεπτικές αξίες.

Ο ενστερνισμός του δυτικού μοντέλου διατροφής έχουν συνδεθεί με αλλοιωμένη ποιότητα σπέρματος. Σύμφωνα με ορισμένες πηγές μία διατροφή πλούσια σε επεξεργασμένο φαγητό, κόκκινο κρέας, λιπαρά γαλακτοκομικά, καφέ, αλκοόλ, αναψυκτικά και γλυκά, πατάτες, και παράλληλα ελλιπής πρόσληψη σε προϊόντα ολικής άλεσης, λαχανικά και φρούτα, πουλερικά, ψάρια και θαλασσινά, ξηρούς καρπούς και άπαχα γαλακτοκομικά συνδέεται με μειωμένη ποιότητα σπέρματος και γονιμότητας.

Ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής προωθεί την παχυσαρκία και την υψηλή κατανάλωση σε λιπαρά, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η δομή των σπερματοζωαρίων, η ανάπτυξη των απογόνων και η υγεία τους αργότερα στη ζωή. Παράλληλα, σε στείρους άντρες παρατηρείται ότι ακολουθούν ακατάλληλα διατροφικά πρότυπα, όπως παραλείψεις γευμάτων, ανεπαρκής πρόσληψη αντιοξειδωτικών και υπερθερμιδική δίαιτα(12).

3.1. Trans και κορεσμένα λιπαρά οξέα

Σημαντικός είναι ο ρόλος των λιπαρών οξέων (FA) στους κυτταρικούς μηχανισμούς, διότι αποτελούν συστατικά των φωσφολιπιδίων που δομούν τις κυτταρικές μεμβράνες και είναι σημαντικά για τις αλληλεπιδράσεις λιπιδίων-πρωτεϊνών. Ακόμη, αποτελούν πηγή ενέργειας για το ανθρώπινο σώμα. Επιπλέον, σύμφωνα με την παρουσία και την ποσότητα των διπλών δεσμών, διακρίνονται σε κορεσμένα οξέα (χωρίς διπλούς δεσμούς), μονοακόρεστα οξέα (έναν διπλό δεσμό) και πολυακόρεστα οξέα (PUFA) (ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρά οξέα). Σε μία μελέτη οι Minguez-Alarcon ανέλυσαν σε νεαρούς άνδρες την επίδραση των λιπαρών οξέων στις αναπαραγωγικές ορμόνες και στον όγκο των όρχων. Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση για την λειτουργία και τον όγκο των όρχων μέσω κατανάλωσης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, ενώ διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση στην κατανάλωση ωμέγα-6 και trans λιπαρών οξέων(13).

Επιπρόσθετα, τα trans-λιπαρά οξέα είναι ακόρεστα λιπαρά οξέα και έχουν τουλάχιστον έναν διπλό δεσμό αιθυλενίου στη διαμετρική διαμόρφωση. Ωστόσο, έχει επισημανθεί ότι περιορισμένοι ορισμοί χρησιμοποιούνται για τα trans λιπαρά που αποκλείουν τα λιπαρά οξέα, τα οποία περιέχουν συζευγμένους διπλούς δεσμούς και είναι ωφέλιμα για την υγεία. Τα λιπαρά οξέα που έχουν διαμόρφωση cis μεταφέρουν τα άτομα υδρογόνου στις ίδιες πλευρές του μορίου δημιουργώντας ένα σχήμα "V" και αποτελεί την συνηθισμένη μορφή λιπαρών οξέων που συναντώνται φυσικά στα τρόφιμα. Αντίθετα, τα trans λιπαρά οξέα έχουν στις αντίθετες πλευρές του μορίου τα άτομα υδρογόνου δημιουργώντας έτσι μια σχεδόν γραμμική διαμόρφωση, τα οποία τα καθιστά πιο άκαμπτα και ευθύγραμμα μόρια με υψηλότερο σημείο τήξης από τα αντίστοιχα cis (14).

Η ταξινόμηση των trans λιπαρών οξέων μπορεί να γίνει σε φυσικά και βιομηχανικά (τεχνητά) λιπαρά. Τα μηρυκαστικά μέσω της χλωρίδας του εντέρου τους παράγουν τα trans λιπαρά οξέα με την διαδικασία της βιουδρογόνωσης. Έτσι, το κρέας και το γάλα που προέρχονται από μηρυκαστικά, όπως βοοειδή, πρόβατα και αίγες περιέχουν ελάχιστες ποσότητες από φυσικά trans λιπαρά οξέα. Ωστόσο, τα περισσότερα trans λιπαρά οξέα στη διατροφή των ανθρώπων δεν προέρχονται από μηρυκαστικά. Οι κυριότερες πηγές των trans λιπαρών οξέων είναι τα μερικώς υδρογονωμένα φυτικά έλαια, μαργαρίνες, άλλα λιπαρά για επάλειψη που παράγονται μέσω μερικής υδρογόνωσης, ψημένα προϊόντα, λίπη τηγανίσματος και τηγανητά προϊόντα (14).

Επιπρόσθετα, παρατηρείται ότι τα trans λιπαρά οξέα και τα κορεσμένα λίπη έχουν αντίθετη επίδραση στη σπερματογένεση από εκείνη των πολυακόρεστων οξέων. Τα trans λιπαρά οξέα, τα οποία συναντώνται κυρίως σε εμπορικά ψημένα και τηγανητά τρόφιμα, συσσωρεύονται στους όρχεις παρομοίως με τα πολυακόρεστα λιπαρά. Σε αντίθεση με τα PUFA η πρόσληψη των trans λιπαρών οξέων σχετίζεται με κακής ποιότητας και ποσότητας σπέρματος. Παράλληλα, μη ανθρώπινα μοντέλα υποδηλώνουν ότι η διατροφή που περιλαμβάνει υψηλή κατανάλωση σε trans λιπαρά προκαλεί μειωμένη σπερματογένεση, μειωμένη παραγωγή τεστοστερόνης, μειωμένη μάζα και εκφυλισμό των όρχεων. Ακόμη, σύμφωνα με δύο μελέτες διαπιστώνεται ότι η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων έχει αρνητική επίδραση στη συγκέντρωση και στο συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων μεταξύ αντρών που πήγαιναν σε μία κλινική γονιμότητας στις ΗΠΑ και μεταξύ υγιών νεαρών ανδρών στη Δανία. Αυτή η αρνητική επίδραση μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές που παρατηρούνται στη συγκέντρωση της χοληστερόλης στην μεμβράνη του σπέρματος. Συνεπώς, επηρεάζεται η δυναμική της μεμβράνης και η λειτουργικότητα του σπέρματος(15).

Οι μηχανισμοί που συνδέουν τα λιπαρά οξέα με την ανδρική γονιμότητα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Τα λιπαρά οξέα μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό της κορτιζόλης και τα επίπεδα ορμονών του φύλου. Σε μία μελέτη διαπιστώθηκε ότι η μακροπρόθεσμη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων μεταβάλλει την έκφραση του γονιδίου 11β-υδροξυστεροειδούς αφυδρογονάσης τύπου 1 στον οπισθοπεριτοναϊκό λευκό λιπώδη ιστό αρουραίων. Επομένως, μπορεί

να αιτιολογηθούν οι επιδράσεις των κορεσμένων λιπαρών οξέων στην ανδρική υπογονιμότητα, που επιβεβαιώνονται από τη συσχέτιση μεταξύ κορτιζόλης και τεστοστερόνης(16). Η αρνητική επίδραση των SFA στην ποιότητα του σπέρματος μπορεί να αποδοθεί ακόμη στον χαμηλό βαθμό φλεγμονής που προκαλούν και στην υψηλή συγκέντρωση χοληστερόλης στη μεμβράνη των σπερματοζωαρίων. Αυτό έχει ως συνέπεια την καταστροφή της δομής τους και την επιδείνωση της ποιότητας του γαμέτη. Επιπλέον, μετά την αυξημένη συσσώρευση των υποστρωμάτων, τα μιτοχόνδρια μπορεί να μην έχουν την ικανότητα να οξειδώσουν όλα τα λιπίδια που συσσωρεύονται σε αυτά. Συμπερασματικά, προκαλούνται έτσι η παραγωγή περίσσειας δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) από το σπέρμα και αρνητικές επιπτώσεις στην κινητικότητα και την ακεραιότητα του DNA (17).

3.2. Πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης

Οι πρωτεΐνες δεν αποτελούν ενεργειακά υποστρώματα για τα σπερματοζωάρια. Μία διατροφή πλούσια σε περιεκτικότητα πρωτεϊνών δεν επηρεάζει σημαντικά τον γλυκαιμικό δείκτη. Στον αντίποδα, μια διατροφή χαμηλή σε πρωτεΐνες θεωρείται πιθανός παράγοντας που συμβάλει στην αντρική υπογονιμότητα, μειώνοντας το βάρος των όρχεων, της επιδιδυμίδας, των σπερματοδόχων κύστεων και της τεστοστερόνης στον ορό. Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές στην βιβλιογραφία που υποδηλώνουν την αντίθετη επίδραση της πρόσληψης πρωτεΐνης στην αντρική υπογονιμότητα(5). Για παράδειγμα σε μία μελέτη αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ υπογονιμότητας και πηγής πρόσληψης πρωτεΐνης σε 270 άντρες με προβλήματα γονιμότητας. Διαπιστώθηκε ότι η μεγάλη κατανάλωση φυτικών πρωτεϊνών μπορεί να αυξήσει τη μέση συγκέντρωση σπέρματος, τη συνολική κινητικότητα και τη φυσιολογική μορφολογία. Επιπλέον, σε καταναλωτές ζωικής πρωτεΐνης, παρατηρήθηκε μειωμένη συσχέτιση στον μέσο όρο συγκέντρωσης, κινητικότητας και μορφολογίας του σπέρματος, γεγονός που φανερώνει αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας σε αυτή την ομάδα.

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με μία μελέτη η κατανάλωση πρωτεΐνης ζωικής προέλευσης μπορεί να προκαλέσει αύξηση του κινδύνου υπογονιμότητας και της μη φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να οφείλονται στο συγκεκριμένο προφίλ αμινοξέων που έχουν οι ζωικές πρωτεΐνες. Αυτό το προφίλ των αμινοξέων μπορεί να αναστείλουν την σύνθεση πρωτεϊνών που χρειάζονται για τη σπερματογένεση και να επιδράσουν αρνητικά στα κύτταρα Sertoli αποτρέποντας τον πολλαπλασιασμό τους. Τα κύτταρα Sertoli έχουν σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση των σπερματοζωαρίων. Επιπλέον, η κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης, η οποία περιέχει κυρίως κορεσμένα λίπη που αυξάνουν την δραστηριότητα της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης, η οποία στην συνέχεια αυξάνει την αποθήκευση της γλουταθειόνης ενδοκυτταρικά. Στον αντίποδα, η πρόσληψη περισσότερο μονοακόρεστων λιπαρών οξέων διεγείρει την

δραστηριότητα της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης IV και βοηθά στην φυσιολογική διαδικασία σπερματογένεσης. Απαιτείται επίσης περισσότερη έρευνα για να διεξαχθούν τα τελικά συμπεράσματα και να προσδιοριστούν οι πιθανοί μηχανισμοί των ζωικών πρωτεϊνών(18).

Παράλληλα, εκτός από την ποσότητα πρόσληψης πρωτεΐνης, σημαντικός είναι και ο τύπος της πρωτεΐνης, διότι η σύσταση αμινοξέων διαφέρει ανάλογα με την πηγή πρωτεΐνης. Επεξηγηματικά, οι πρωτεΐνες προερχόμενες από φυτικές πηγές έχουν χαμηλότερη περιεκτικότητα αμινοξέων σε θείο (μεθειονίνη και κυστεΐνη) σε σύγκριση με τις πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης. Η μεθειονίνη, η κυστεΐνη και η φαινυλαλανίνη μπορούν μειώσουν την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων *in vitro* επηρεάζοντας έτσι την ποιότητά του. Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε πιθήκους αξιολόγησε την επίδραση της πρόσληψης φυτικών και ζωικών πρωτεϊνών στην ποιότητα του σπέρματος. Παρατηρήθηκε ότι οι πίθηκοι που τρέφονταν με ζωικές πρωτεΐνες είχαν χαμηλότερο αριθμό και κινητικότητα σπερματοζωαρίων, καθώς και αυξημένες ανωμαλίες σπέρματος, σε αντίθεση με τους πιθήκους που τρέφονταν με φυτικές πρωτεΐνες (5).

Η κατανάλωση μη επεξεργασμένου κρέατος και ωμών λαχανικών μπορεί να συμβάλλει στην μείωση του κινδύνου ασθενοζωοσπερμίας, σε αντίθεση με την κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος (δύο ή περισσότερες μερίδες την ημέρα) που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο. Ακόμη, μία μελέτη υποδηλώνει ότι η κατανάλωση πουλερικών συμβάλλει θετικά στην γονιμοποίηση σε σύγκριση με την κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος, η οποία είχε χαμηλότερο ποσοστό συσχέτισης με την γονιμοποίηση σε ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Παρατηρήθηκε ακόμη, ότι σε ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος, η πρόσληψη κόκκινου κρέατος είχε αρνητική συσχέτιση με την εμφύτευση και την επίτευξη εγκυμοσύνης.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στις δυτικές χώρες η προέλευση της μεγαλύτερης ποσότητας κρέατος είναι από εντατική καλλιέργεια. Η περιεκτικότητά του είναι υψηλή σε ξενοιστρογόνα και ορισμένες φορές σε στεροειδή, τα οποία μιμούνται τις δράσεις των οιστρογόνων και μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του σπέρματος, αλλά και τα επίπεδα των αναπαραγωγικών ορμονών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση την ανδρικής γονιμότητας. Μεταξύ των ξενοιστρογόνων, τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια και η συγκέντρωση των φθαλικών εστέρων (ευρέως χρησιμοποιούμενες βιομηχανικές ενώσεις) που εντοπίστηκαν στο σπερματικό πλάσμα των υπογόνιμων αντρών ήταν αρκετά υψηλή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, οι υπογόνιμοι άντρες εμφάνισαν μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ξενοιστρογόνων και του συνολικού αριθμού κινητικών σπερματοζωαρίων(17).

3.3. Πρόσληψη υδατανθράκων

Ο γλυκαιμικός δείκτης (GI) είναι η κατάταξη των υδατανθράκων σύμφωνα με τον τρόπο που επηρεάζουν το σάκχαρο στο αίμα. Ο γλυκαιμικός δείκτης ουσιαστικά φανερώνει την ταχύτητα πέψης των τροφίμων που περιέχουν υδατάνθρακα. Τα τρόφιμα πλούσια σε φυτικές ίνες έχουν την τάση να μειώνουν την γλυκόζη στο αίμα, οδηγώντας σε χαμηλότερο γλυκαιμικό δείκτη. Αντίθετα, οι απλοί υδατάνθρακες έχουν την τάση να αυξάνουν την γλυκόζη στο αίμα, οδηγώντας σε υψηλότερο γλυκαιμικό δείκτη. Το γλυκαιμικό φορτίο (GL) είναι ένας πιο έγκυρος τρόπος να αξιολογηθεί η επίδραση της διατροφής στη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, καθώς αντιπροσωπεύει την ποιότητα των υδατανθράκων μέσω του γλυκαιμικού δείκτη και την ποσότητα υδατανθράκων μέσω της μερίδας.

Η γλυκόζη αποτελεί σημαντική πηγή ενέργειας. Οι υδατάνθρακες, τα λιπίδια και οι πρωτεΐνες διασπώνται σε γλυκόζη, η οποία λειτουργεί ως κύριο μεταβολικό καύσιμο σε θηλαστικά. Επιπλέον, λειτουργεί ως πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση διαφορετικών υδατανθράκων, όπως το γλυκογόνο, η ριβόζη και η δεοξυριβόζη, η γαλακτόζη, τα γλυκολιπίδια, οι γλυκοπρωτεΐνες και οι πρωτεογλυκάνες. Η γλυκόζη αποτελεί επιπλέον τελικό υπόστρωμα και κατά την είσοδο στα κύτταρα των ιστών μετατρέπεται σε ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη). Το ATP αποτελεί ενεργειακό νόμισμα του σώματος και υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους καταναλώνεται. Μερικοί από αυτούς είναι η ενεργός μεταφορά μορίων μέσω των κυτταρικών μεμβρανών, η συστολή των μυών και η εκτέλεση μηχανικής εργασίας, οι συνθετικές αντιδράσεις για την δημιουργία ορμονών, κυτταρικών μεμβρανών και άλλων βασικών μορίων, καθώς και πολλών φυσιολογικών λειτουργιών (19).

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης αποτελεί σημαντικό ρόλο στη σπερματογένεση. Η είσοδος της γλυκόζης στα σπερματοζωάρια γίνεται με υποβοηθούμενη διάχυση, μέσω της έκφρασης των μεταφορέων γλυκόζης (GLUT) στην κυτταρική μεμβράνη. Ωστόσο, η υψηλή πρόσληψη γλυκόζης επιδεινώνει την ποιότητα του σπέρματος, εξαιτίας της πλούσιας σε σάκχαρα διατροφή που περιέχει γλυκά, πατάτες και τροφές με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η υπεργλυκαιμία επηρεάζει την κινητικότητα και ωρίμανση του σπέρματος. Η συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης ζαχαρούχων ποτών και ποιότητας σπέρματος ήταν αντιστρόφως ανάλογη, όσον αφορά τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, τον όγκο σπέρματος και την κινητικότητα. Η κατανάλωση ζαχαρούχων ποτών σχετίζεται επίσης με χαμηλότερη αναλογία ινχιμπίνης-B/ FSH ορού και αύξηση στα επίπεδα της οιστραδιόλης που προκαλούν χαμηλή παραγωγή και ποιότητα σπέρματος. Σε μία μελέτη οι Hatch παρατήρησαν ότι τα αναψυκτικά και τα ενεργειακά ποτά συσχετίστηκαν με χαμηλότερη γονιμότητα σε μια ομάδα αντρών που έκαναν συχνή κατανάλωση τέτοιων ποτών στη Βόρεια Αμερική. Επιπλέον, η πρόσληψη γλυκών και ζαχαρούχων ποτών σχετίζεται με

αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και μεταβολικού συνδρόμου, περιπτώσεις στις οποίες εμφανίζεται αντίσταση στην ινσουλίνη (20).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μια κατάσταση κατά την οποία η ινσουλίνη που κυκλοφορεί στο αίμα δεν μπορεί να διεγείρει σωστά την πρόσληψη ή χρήση της γλυκόζης από όργανα και ιστούς που είναι ευαίσθητα στην ινσουλίνη. Σε υγιή άτομα, τα παγκρεατικά β-κύτταρα σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης παράγουν ινσουλίνη και αναστέλλουν την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ. Στον αντίποδα, σε άτομα που έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη δεν διαβάζονται σωστά όλα τα σήματα προκαλώντας αύξηση της ινσουλίνης στο πάγκρεας, αλλά και γλυκόζης στο ήπαρ. Η ινσουλίνη δεν ρυθμίζει μόνο τα επίπεδα γλυκόζης, καθώς σχετίζεται και με τον μεταβολισμό των λιπιδίων. Συνεπώς, σε μία περίπτωση αντίστασης στην ινσουλίνη εμφανίζεται αυξημένη λιπογένεση στο ήπαρ και προκαλεί μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο με συσσωρευμένο λίπος στο ήπαρ. Η ανάπτυξη λίπους στο εσωτερικό των οργάνων και η υπερπλασία των β-κυττάρων προκαλεί μη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης, οδηγώντας σε επιδείνωση της κατάστασης, η οποία επαναλαμβάνεται με κυκλικό μοτίβο (21).

Συνήθως, η αντίσταση στην ινσουλίνη στον ανδρικό πληθυσμό συνδέεται με την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο. Αυτές οι καταστάσεις προκαλούν όχι μόνο επιδείνωση της υγείας αλλά και της γονιμότητας. Η σχέση μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη και της ανδρικής γονιμότητας δεν έχει μελετηθεί ευρέως. Ωστόσο, μέσω έμμεσων συσχετίσεων φαίνεται ότι η ποιότητα του σπέρματος και τα επίπεδα ορμονών φύλου στους άνδρες επηρεάζονται. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη επιδρά αρνητικά στη συγκέντρωση και παραγωγή τεστοστερόνης, καθώς και στον όγκο του σπέρματος μειώνοντάς τον (21).

Σε μία πρόσφατη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 322 Ιρανοί άνδρες κατανάλωναν μια διατροφή με μέτριο γλυκαιμικό δείκτη και υψηλό γλυκαιμικό φορτίο. Παρατηρήθηκε ότι επηρεάστηκε η ποιότητα, η ποσότητα και ωρίμανση του σπέρματος συντελώντας έτσι στην ανδρική υπογονιμότητα. Ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς που αιτιολογεί τα αποτελέσματα αυτά σχετίζεται με την υπερινσουλιναμία που προκαλείται από υπεργλυκαιμία, η οποία οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από το σπέρμα, καθώς και προβλήματα στο μεταβολισμό και στην οδό γλυκόλυσης. Ακόμη, η διατροφή με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη και φορτίο σχετίζεται με την αναστολή της αρωματάσης, ένα ένζυμο που μετατρέπει την τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη. Αυτό οφείλεται στο οξειδωτικό στρες και την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία των γεννητικών κυττάρων που μειώνει την παραγωγή σπέρματος. Τα γεννητικά κύτταρα και τα ώριμα σπερματοζωάρια επηρεάζονται από το οξειδωτικό στρες, το οποίο έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα και ποσότητα του σπέρματος (22).

3.4. Κάπνισμα

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι το κάπνισμα είναι συνήθεια για το ένα τρίτο των ατόμων ηλικίας άνω των 15 ετών. Ευρήματα δείχνουν ότι το κάπνισμα αποτελεί πρόβλημα για την αναπαραγωγική υγεία τόσο των αντρών όσο και των γυναικών περισσότερο από την κατανάλωση αλκοόλ. Τα τσιγάρα περιέχουν περίπου 600 συστατικά, τα οποία όταν καίγονται δημιουργούν πάνω από 7000 χημικές ουσίες. Μερικά από τοξικά συστατικά των τσιγάρων είναι το αρσενικό, το βενζόλιο, το μονοξειδίο του άνθρακα, η νικοτίνη και τα βαρέα μέταλλα, με την νικοτίνη να αποτελεί θεμελιώδες συστατικό. Ο καπνός του τσιγάρου περιλαμβάνει πάνω από 30 χημικές ουσίες που είναι καρκινογόνες, μεταλλαξιογόνες ή αλλεργιογόνες, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Συγκεκριμένα, προκαλούν μειωμένη παραγωγή σπέρματος από τους όρχεις και ορμονικά προβλήματα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους ο καπνός του τσιγάρου δρα πάνω στα σπερματοζωάρια δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Μία πιθανή αιτιολογία είναι η παραγωγή οξειδωτικού στρες που ελαττώνει την ποιότητα του σπέρματος. Επεξηγηματικά, ο καπνός περιλαμβάνει δραστικές ρίζες οξυγόνου και το κάπνισμα αυξάνει κατά 48% τη συγκέντρωση λευκοκυττάρων στο σπέρμα. Το κάπνισμα μπορεί ακόμη να προκαλέσει ενδογενή σπασίματα στο DNA, προκαλώντας βλάβη στη δομή χρωματίνης και έτσι να μειωθεί η ικανότητα γονιμοποίησης. Η βλάβη του DNA εμφανίζεται σε υψηλότερα επίπεδα στους καπνιστές

Επιπρόσθετα, το κάπνισμα σχετίζεται με μειωμένη γονιμότητα στους άνδρες, διότι προκαλεί μειωμένη κινητικότητα, συγκέντρωση και μειωμένη φυσιολογική μορφολογία σπερματοζωαρίων. Μια μετα-ανάλυση μελετών στην οποία συμμετείχαν 5865 άνδρες από 26 χώρες ανέφερε ότι το κάπνισμα επιδρά αρνητικά στην ποιότητα του σπέρματος τόσο στον πληθυσμό γόνιμων αντρών τόσο και στο πληθυσμό υπογόνιμων αντρών. Αποδείχθηκε επιπλέον μείωση της κινητικότητας και του αριθμού των σπερματοζωαρίων στα άτομα που καπνίζουν σε μέτριο και έντονο βαθμό(23).

Επιπλέον, σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 100 άνδρες, εκ των οποίων οι μισοί ήταν καπνιστές και οι άλλοι μισοί μη-καπνιστές, βρέθηκε ότι το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά τον αριθμό των σπερματοζωαρίων και η επιδείνωση της ποιότητας του σπέρματος εμφανίζεται σε άμεση αναλογία με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται. Συγκεκριμένα, η σπερματογένεση επηρεάζεται αρνητικά από τα επίπεδα νικοτίνης και κοτινίνης στον ορό. Ο ψευδάργυρος είναι σημαντικός για την σπερματογένεση. Το κάπνισμα όμως, προκαλεί στους καπνιστές μείωση του ψευδαργύρου στο σπερματικό πλάσμα. Συνεπώς, όταν υπάρχει έλλειψη στον οργανισμό οδηγεί σε αναστρέψιμη μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων. Ακόμη, η μείωση του ψευδαργύρου στο σπερματικό πλάσμα μπορεί να μειώνει την αντιοξειδωτική άμυνα, η οποία συμβάλει στις αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος στις παραμέτρους του σπέρματος. Επίσης, υπάρχει σαφής

συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ψευδαργύρου στο σπερματικό πλάσμα και της έκτασης του καπνίσματος. Για παράδειγμα, η ανεπάρκεια Zn οδηγεί σε ατροφία των σπερματοδόχων σωληναρίων και προκαλεί αποτυχία στην παραγωγή σπερματοζωαρίων.

Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου προκαλεί δυσλειτουργία των κυττάρων Leydig και Sertoli, επηρεάζοντας αρνητικά τα γαμετικά κύτταρα. Φάνηκε επίσης στους καπνιστές τσιγάρων ότι τα επίπεδα της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης ήταν υψηλότερα, ενώ τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου (LH) και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), καθώς και της προλακτίνης ήταν μειωμένα. Αυτό έχει ως συνέπεια την αρνητική επίδραση στη σπερματογένεση(24).

3.5. Αλκοόλ

Η χρήση αλκοολούχων ποτών αποτελεί πολιτιστικό χαρακτηριστικό στην καθημερινότητα πολλών χωρών του κόσμου. Μία πρόσφατη μελέτη του ΠΟΥ δείχνει ότι ενώ η κατανάλωση αλκοόλ μειώνεται στις ανεπτυγμένες χώρες, παρουσιάζει αύξηση στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Η κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει ολόκληρη την περιοχή υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος και διαταράσσει την παραγωγή της εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροπινών (GnRH), της FSH, της LH, των φυσικών επιπέδων οιστραδιόλης λόγω μεταβολών στην ελεύθερη τεστοστερόνη, καθώς συμβάλει και στη μειωμένη λειτουργία των κυττάρων Leydig και Sertoli. Συνεπώς, παρατηρείται μείωση της ποιότητας του σπέρματος και επιδείνωση της φυσιολογικής μορφολογίας και ωρίμανσης του σπέρματος (25). Στον αντίποδα, η βιβλιογραφία αναφέρει αντιφατικά στοιχεία. Σε μία μελέτη του 2005 παρατηρήθηκε, σε 66 άντρες που έκαναν υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, αύξηση στα επίπεδα FSH, LH και οιστραδιόλης. Αντίθετα, σε μία άλλη μελέτη παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα των γοναδοτροπινών, FSH και LH, σε 45 αλκοολικούς άνδρες, ενώ μία τρίτη μελέτη δεν αναφέρει καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων FSH, LH και ινχιμπίνης Β και της πρόσληψης αλκοόλ σε 8344 υγιείς άνδρες (26). Επιπλέον, η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα προλακτίνης ορού, μειώνοντας την παραγωγή σπέρματος και προκαλώντας υπογοναδισμό, γυναικομαστία και ανικανότητα στους άντρες. Τέλος, είναι επιτακτικής ανάγκης να αναφερθεί ότι το NAD είναι ο συμπαράγοντας των ενζύμων που συμμετέχει στο μεταβολισμό της αιθανόλης και των ανδρογόνων. Επομένως, η υψηλή πρόσληψη αιθανόλης μειώνει τα επίπεδα NAD⁺/NADH και έμμεσα εμποδίζει τη δραστηριότητα των ενζύμων που συμμετέχουν στη σύνθεση τεστοστερόνης (26).

Η υψηλή συγκέντρωση και συχνότητα στη κατανάλωση αλκοόλ έχει αρνητικά αποτελέσματα στη συγκέντρωση του σπέρματος, στη φυσιολογική μορφολογία των σπερματοζωαρίων, στο συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, προκαλεί μείωση στη τεστοστερόνη και στη σφαιρίνη δεσμεύουσα τις φυλετικές ορμόνες (SHBG), καθώς και αύξηση στα επίπεδα τεστοστερόνης

ορού(25). Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση διερευνήθηκε η επίδραση της πρόσληψης αλκοόλ στην ποιότητα του σπέρματος αναλύοντας στοιχεία από 18 σύγχρονες μελέτες. Παρατηρήθηκε ότι η καθημερινή χρήση αλκοόλ προκάλεσε αλλοίωση στην ποιότητα του σπέρματος, κυρίως επιδείνωση στον όγκο και μορφολογία του σπέρματος. Από την άλλη μεριά, η επίδραση αυτή δεν παρατηρήθηκε σε περιστασιακούς πότες. Οι συγγραφείς ανέφεραν ακόμη ότι καλύτερη κινητικότητα σπέρματος υπήρξε στους περιστασιακούς πότες παρά σε άτομα που δεν κατανάλωναν καθόλου αλκοόλ. Η θετική συσχέτιση μεταξύ μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ (4 με 5 ποτήρια εβδομαδιαίως) και ποιότητας σπέρματος οφείλεται στο γεγονός ότι κάποιες ενώσεις που βρίσκονται στα αλκοολούχα ποτά (για παράδειγμα, φυσικά φλαβονοειδή και πολυφαινόλες στο κόκκινο κρασί) έχουν αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Συνεπώς, φαίνεται να έχουν θετική επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της ποιότητας του σπέρματος και της ποσότητας κατανάλωσης αλκοόλ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως (26).

Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η κατανάλωση αλκοόλ έχει αρνητικές επιπτώσεις προκαλώντας βλάβη του DNA του σπέρματος και υψηλό κατακερματισμό του DNA (25). Μάλιστα, έχει αποδειχθεί ότι η αιθανόλη μπορεί να προκαλέσει οξειδωτική βλάβη στην επιδιδυμίδα αλλοιώνοντας την έκφραση mRNA της β-defensin, ένα πεπτιδίο που έχει αντιμικροβιακές ιδιότητες και σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του σπέρματος. Επιπλέον, η αιθανόλη μειώνει την έκφραση του πυρηνικού αντιγόνου πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων (PCNA) στα γεννητικά κύτταρα θέτοντας σε κίνδυνο την βιωσιμότητα του σπέρματος και προωθώντας την απόπτωσή του. Αρκετές μελέτες δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης αιθανόλης και των επιγενετικών αλλαγών στο DNA του σπέρματος. Αυτός είναι ο λόγος συσχέτισης της ανδρικής υπογονιμότητας με την ανώμαλη γονιδιακή μεθυλίωση στο DNA του σπέρματος (26). Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που παρουσιάζουν αντίθετες διαπιστώσεις. Ο Barratt και οι συνεργάτες του δείχνουν ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ δεν επηρέασε την ποιότητα του σπέρματος παρά τα υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης (25).

Κεφάλαιο 4. Μηχανισμοί που σχετίζουν την παχυσαρκία με την αντρική υπογονιμότητα

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα μεταβολικό πρόβλημα και ορίζεται ως υπερβολική συσσώρευση λίπους, η οποία μπορεί να προκύψει λόγω κληρονομικών, διατροφικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ενώ η παχυσαρκία εκφράζεται ως δείκτης μάζας σώματος (BMI) πάνω από 30 kg/m², ωστόσο ο BMI πάνω από 35 kg/m² αποτελεί νοσογόνο παχυσαρκία. Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες παρατηρείται ότι η παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας έχει τριπλασιαστεί τα τελευταία 40 χρόνια. Εκτιμάται ότι πάνω από 40% των ανθρώπων σε παγκόσμια κλίμακα είναι

παχύσαρκο και πάνω από 200 εκατομμύρια άνδρες υποφέρουν από το πρόβλημα αυτό. Ακόμη, η αύξηση του λιπώδους ιστού στο σώμα είναι σημαντικό στην κλινική αξιολόγηση των προβλημάτων που προκύπτουν από την παχυσαρκία. Οι επιπλοκές που συμβαίνουν συχνότερα είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ο καρκίνος σε διάφορα όργανα, η επιταχυνόμενη γήρανση και ο νευροεκφυλισμός. Τα προβλήματα αυτά μπορεί να προκύψουν από πολύπλοκους και μη σαφείς μηχανισμούς, όπως είναι η ορμονική ανισορροπία, η αντίσταση στην ινσουλίνη (υπερινσουλιναιμία), η υπερλεπτιναιμία, η χρόνια συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Παρατηρείται επίσης, ότι η παχυσαρκία προκαλεί ορισμένες επιγενετικές αλλαγές και αλλαγές στον τρόπο ζωής (27).

Η πολύπλοκη παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας περιλαμβάνει διαταραχές στο ενδοκρινικό σύστημα και χρόνιες φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Σε ένα παχύσαρκο άτομο με υπερβολική εναπόθεση λίπους στα σπλάχνα, έχει ως αποτέλεσμα τα Th1-λεμφοκύτταρα και M1-μακροφάγα να προκαλέσουν προφλεγμονώδη απόκριση. Αυτή η φλεγμονώδη απόκριση ορίζεται από τη διαμόρφωση των κυτοκινών, των αδιποκινών και των μυοκινών που επηρεάζουν αρνητικά πολλούς ιστούς, όπως του υποθαλάμου, του καρδιακού, του ηπατικού, του παγκρέατος και των όρχεων.

Μια από τις σημαντικότερες συννοσηρότητες αποτελεί η ανδρική υπογονιμότητα και ο υπογοναδισμός και σχετίζονται με τη συστηματική φλεγμονή που προκαλείται από την παχυσαρκία. Μεσολαβητές αυτής της φλεγμονώδους κατάστασης αποτελούν οι ιντερλευκίνες (IL)-1β, IL6, IL8, IL12, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β), η φλεγμονώδη πρωτεΐνη μακροφάγων (MIP-1), η χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων (MCP-1) και νευροενδοκρινικές ορμόνες, λεπτίνη και ρεζιστίνη (28).

Η λεπτίνη διηθεί τα μακροφάγα στους ιστούς προωθώντας έτσι περισσότερο την φλεγμονώδη απόκριση. Μπορεί να προκαλέσουν ακόμη φλεγμονή στον υποθάλαμο, επηρεάζοντας έτσι την απελευθέρωση ορμονών από τον υποθάλαμο, καθώς και να προκαλέσει δυσλειτουργία στον άξονα HPG. Οι οδοί που συμμετέχουν στην φλεγμονή, η οποία προκύπτει από την παχυσαρκία αναφέρεται ότι περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του υποδοχέα 4 (TLR4), το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και την ενεργοποίηση της κινάσης σερίνης/θρεονίνης. Οι παχύσαρκοι άντρες με δυσλιπιδαιμία μπορεί να εμφανίσουν οξειδωτικό στρες στους όρχεις, το οποίο μεταβάλλει την λειτουργία του σπέρματος. Οι λειτουργίες της LDL μπορούν να τροποποιηθούν από τις κυτταρικές διεργασίες και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να λειτουργήσει ως συνδέτης για υποδοχείς αναγνώρισης μακροφάγων, όπως οι υποδοχείς τύπου toll (TLRs). Έτσι, ενεργοποιείται η σηματοδότηση των προ-φλεγμονωδών οδών και απελευθερώνονται οι προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές. Η τροποποιημένη LDL μπορεί να φαγοκυτταρωθεί από μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα και άλλα μακροφάγα, τα οποία οδηγούν στη συσσώρευση χοληστερόλης σε

αυτά τα κύτταρα. Συνεπώς, οι καταρράκτες σηματοδότησης TLR ενισχύονται και η φλεγμονώδη κατάσταση επιδεινώνεται (28).

Η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών, τα οποία συναντώνται στον προστάτη, στις σπερματοδόχους κύστεις, στους όρχεις, στην επιδιδυμίδα και στην εκσπερμάτιση παχύσαρκων ανδρών μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονή στο αναπαραγωγικό σύστημα. Αυτό συσχετίζεται αντιστρόφως με τους δείκτες υπογοναδισμού και μειωμένης ποιότητας σπέρματος. Επιπρόσθετα, η υπεργλυκαιμία αποτελεί έναν άλλο παράγοντα που επάγει το οξειδωτικό στρες και το στρες ενδοπλασματικού δικτύου. Μπορεί έτσι να προκληθεί φλεγμονή, η οποία μπορεί να δημιουργήσει προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης και να προκαλέσει κατακερματισμό του DNA του σπέρματος. Ένας άλλος φλεγμονώδης δείκτης, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι επίσης αυξημένη στην φλεγμονή εξαιτίας της παχυσαρκίας (28).

Οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις που προκύπτουν από την παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στην ενδοκρινική ρύθμιση των αναπαραγωγικών λειτουργιών και στην συνέχεια να επηρεάσει τον άξονα HPG και την αλληλεπίδρασή του με άλλες ορμόνες. Η παχυσαρκία προκαλεί ορμονικές αλλοιώσεις που οδηγούν σε μείωση της τεστοστερόνης, της προγεστερόνης και SHBG, αλλά και σε αύξηση των οιστρογόνων που αναστέλλουν έντονα τον άξονα HPG, έτσι ώστε να εμποδίσει την απελευθέρωση της υποθαλαμικής GnRH και στην συνέχεια η απελευθέρωση της FSH και της LH αναστέλλονται (28).

Δεδομένου της συσχέτισης μεταξύ παχυσαρκίας και υπερβολικής εναπόθεσης λιπώδους ιστού, οι παράγοντες και οι μεταβολικές ορμόνες που προέρχονται από το λιπώδες λίπος παίζουν επίσης ζωτικό ρόλο στη διαμόρφωση της ορμονικής αλληλεπίδρασης σε παχύσαρκους άνδρες. Η αντίσταση στη λεπτίνη, η οποία συνδέεται στενά με την παχυσαρκία αναστέλλει την GnRH και την επακόλουθη απελευθέρωση LH και FSH. Η μειωμένη ρύθμιση της λειτουργίας των όρχεων από την GnRH και από την γοναδοτροπίνη μπορεί να εξηγήσει τον πρωταρχικό ορμονικό μηχανισμό που σχετίζει την παχυσαρκία με την ανδρική υπογονιμότητα. Επιπλέον, οι παχύσαρκοι άνδρες εμφανίζουν προβλήματα, όπως η στυτική δυσλειτουργία και υψηλή θερμοκρασία όσχεου που δυσχεραίνουν έτσι την ανδρική γονιμότητα (28).

Η παχυσαρκία έχει αρνητική επίδραση και στην σπερματογένεση. Οι δύο κύριες λειτουργίες των όρχεων είναι η σπερματογένεση και στεροειδογένεση. Η σπερματογένεση αποτελεί μια διαδικασία που περιέχει πολλαπλά στάδια για την παραγωγή του σπέρματος από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα. Αυτή πραγματοποιείται στα σπερματικά σωληνάκια που περιέχουν δύο διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Ένα από αυτά είναι τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, από τα οποία προκύπτουν τα σπερματοζωάρια και ο δεύτερος τύπος είναι τα κύτταρα Sertoli, τα οποία παρέχουν τα κατάλληλα συστατικά στα αναπτυσσόμενα σπερματοζωάρια κατά τη διάρκεια της σπερματογένεσης (29).

Η στεροειδογένεση αποτελεί μία διαφορετική διαδικασία που περιλαμβάνει πολλαπλά στάδια και πραγματοποιείται στα διάμεσα κύτταρα Leydig για τη βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών από την χοληστερόλη. Η FSH ενεργοποιεί τα κύτταρα Sertoli, ενώ η LH που παράγεται από την πρόσθια υπόφυση διεγείρει τα κύτταρα Leydig. Τα σπερματικά σωληνάκια διατηρούν μια ισορροπία κυτταρικού θανάτου και αναγέννησης. Για να πραγματοποιηθεί αυτός ο σκοπός υπάρχουν ειδικές ορμόνες που ρυθμίζουν την διαφοροποίηση των γεννητικών κυττάρων, ακριβώς μετά το πρώτο στάδιο σπερματογένεσης. Στην περίπτωση που η παραγωγή των σπερματογόνιων στο στάδιο αυτό είναι πάνω από το φυσιολογικό, συμμετέχουν ορισμένα συμβατικά συστήματα Bcl-xL και Bax που τα υποβάλλουν σε απόπτωση. Ορισμένες φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις μπορεί να διεγείρουν την απόπτωση των σπερματογόνιων ρυθμιζόμενες από διάφορα γονίδια (29).

Πρόσφατες ερευνητικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η παχυσαρκία προκαλεί σε μεγάλο βαθμό απόπτωση στα σπερματογόνια τύπου A1. Η υπερβολική απόπτωση στα σπερματογενετικά κύτταρα συντελεί στην ανδρική υπογονιμότητα. Η παχυσαρκία προκαλεί απόπτωση στα σπερματογόνια με αύξηση του Bax και μείωση της έκφρασης Bcl-2 στους όρχεις, ενεργοποιώντας έτσι τον καταρράκτη αποπτωτικών σηματοδοτήσεων των κασπασών, ειδικά την κασπάση-3. Ακόμη, η παχυσαρκία είναι υπαίτια για την υπερλιπιδαιμία και για τις μεταβολικές διαταραχές των λιπιδίων, με αποτέλεσμα να αυξάνει το στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο, γεγονός που οδηγεί σε μεγαλύτερη απόπτωση σπερματογόνων κυττάρων μέσω αυξημένων εκφράσεων GRP78 mRNA και πρωτεΐνης (29).

Κεφάλαιο 5. Ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής και γυναικεία υπογονιμότητα

5.1. Trans και κορεσμένα λιπαρά οξέα

Η βιβλιογραφία δείχνει η διατροφή και ο τρόπος ζωής παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη αναπαραγωγή. Ειδικότερα, η πρόσληψη λίπους επηρεάζει τη γονιμότητα και τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, μέσω της σύνθεσης προσταγλανδίνης και της στεροειδογένεσης (30). Τα λιπαρά οξέα, τα οποία αποτελούν δομικά συστατικά του σωματικού λίπους, έχουν αρκετές βιολογικές λειτουργίες. Κάποιες από αυτές είναι η ρύθμιση του σχήματος και της λειτουργίας της μεμβράνης, των ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης, της δραστηριότητας του παράγοντα μεταγραφής, της γονιδιακής έκφρασης και της σύνθεσης βιοδραστικών μεσολαβητών λιπιδίων. Η πρόσληψη trans λιπαρών οξέων έχει συσχετιστεί με αύξηση των διαταραχών ωορρηξίας, με προβλήματα στη διάρκεια κύησης και αναπτυξιακές διαταραχές. Η κατανάλωση TFAs μπορεί να συντελέσει επίσης στην

αύξηση του κίνδυνου ανάπτυξης διαβήτη, νόσου Alzheimer, καρκίνου του μαστού, ενδομητρίωσης και χολολιθίασης, καθώς και αναπαραγωγικών προβλημάτων(31).

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα και τα trans λιπαρά οξέα επιδρούν αρνητικά στην ωορρηξία. Υπάρχουν ωστόσο μελέτες, όπως των Mumford και Chavarro που δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών οξέων και του σχετικού κινδύνου ανωορρηξίας. Αντίθετα, η μελέτη του Chavarro παρατήρησε μία συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης τρανς λιπαρών οξέων και διαταραχών ωορρηξίας. Τα trans λιπαρά οξέα βρίσκονται σε γλυκά, σκληρές μαργαρίνες και γρήγορο φαγητό. Ακόμη, η αντικατάσταση του 2% της ενέργειας που περιέχεται σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ή μονοακόρεστα λιπαρά οξέα με τρανς λιπαρά οξέα διπλασιάζει τον κίνδυνο στειρότητας από ανωορρηξία. Επιπρόσθετα, η αλλαγή της ενέργειας του 2% που προέρχεται από υδατάνθρακες με τρανς λιπαρά οξέα προκαλεί επίσης στειρότητα από ανωορρηξία. Ακόμη, κάθε αύξηση της ενέργειας κατά 2% από τροφές πλούσιες σε τρανς λιπαρά οξέα αυξάνει κατά 73% τον κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών ωορρηξίας στις γυναίκες. Σύμφωνα με την μελέτη των Ghaffarjad, στην οποία συμμετείχαν γυναίκες με PCOS, παρατηρήθηκε ότι τα ερυθροκύτταρα με υψηλότερη συγκέντρωση trans λιπαρών οξέων συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών ωορρηξίας. Ακόμη, μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ των τρανς λιπαρών οξέων και της υπογονιμότητας από ανωορρηξία δόθηκε στην αυξημένη αντίσταση της ινσουλίνης των ιστών, της αυξημένης συγκέντρωσης φλεγμονωδών δεικτών και στην μειωμένη έκφραση κατά 40% του υποδοχέα PPARγ, ο οποίος ρυθμίζει την ωορρηξία (32).

Παράλληλα, σε μία μελέτη που συμμετείχαν 300 νεαρές ανύπαντρες γυναίκες αξιολογήθηκε η επίδραση των τρανς λιπαρών οξέων στην αναπαραγωγική υγεία ανύπαντρων νεαρών γυναικών. Διαπιστώθηκε ότι ο οργανισμός των γυναικών που τρεφόταν ανθυγιεινά παράγαγε οξειδωτικό στρες. Συνεπώς, επιδεινώθηκε η υγεία του οργανισμού τους και ιδιαίτερα η αναπαραγωγική τους υγεία. Επιπλέον, οι καταναλώτριες τροφών με υψηλά τρανς λιπαρά παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα LDL, μειωμένα επίπεδα HDL, καθώς και παρουσία ακανόνιστων ορμονών (31).

5.2. Πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης

Η πρωτεΐνη αποτελεί σημαντικό στοιχείο στην γονιμότητα της γυναίκας. Οι πηγές πρωτεϊνών διαφέρουν αρκετά ως προς τη σύνθεση των θρεπτικών συστατικών λόγω της διαφορετικής βιολογίας, επεξεργασίας τροφίμων και πρακτικών μαγειρέματος. Η πηγή πρωτεΐνης καθορίζει την σχέση πρόσληψής της με τον κίνδυνο χρόνιων παθήσεων. Για παράδειγμα, η κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ενώ η κατανάλωση πρωτεϊνών από ψάρια και φυτά συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής

νόσου. Λίγες είναι οι μελέτες που έχουν εξετάσει ότι οι γυναίκες που καταναλώνουν κρέας επηρεάζουν τα αποτελέσματα της θεραπείας γονιμότητας ή υπογονιμότητας (33).

Η πρωτεΐνη αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο στη διατροφή για τη βελτίωση γονιμότητας. Ωστόσο, ορισμένες έρευνες έδειξαν ότι η πρωτεΐνη ανάλογα με την πηγή από την οποία προέρχεται επιδρά αρνητικά στην γονιμότητα. Σε μία μελέτη ο Chavarro και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι οι γυναίκες που κατανάλωναν υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης εμφάνισαν 41% υψηλότερο κίνδυνο στειρότητας από ανωορρηξία, σε σύγκριση με γυναίκες που κατανάλωναν χαμηλότερα επίπεδα αυτού του μακροθρεπτικού συστατικού. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος διαταραχών ωορρηξίας αυξήθηκε κατά 32%, λόγω ημερήσιας κατανάλωσης μιας μερίδας κρέατος. Διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης από το κόκκινο κρέας και τα πουλερικά αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης στειρότητας από ανωορρηξία. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση στην ωορρηξία μέσω κατανάλωσης πρωτεΐνης από ψάρια και αυγά (32).

Παράλληλα, σε μία μελέτη συμμετείχαν 2217 γυναίκες με PCOS εκ των οποίων 1979 είχαν oligo-ωορρηξία 238 είχαν ανωορρηξία, καθώς και 279 υγιείς γυναίκες είχαν ενταχθεί ως μάρτυρες. Παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες με διαταραχές ωορρηξίας κατανάλωναν υψηλότερα επίπεδα κρέατος με την διατροφή τους σε σύγκριση με τις γυναίκες που είχαν φυσιολογική ωορρηξία. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους έδειξαν ότι η διατροφή πλούσια σε θερμίδες προκάλεσε αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσλειτουργία β κυττάρων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη διαπιστώθηκε ότι αναστέλλει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων εμποδίζοντας έτσι την παραγωγή οιστραδιόλης. Εκτός αυτού, η άμεση βλάβη στην ωορρηξία μέσω της μειωμένης έκφρασης της κισπεπτινής και της απόπτωσης των κοκκώδη κυττάρων υποδείχθηκαν επίσης ως ένας μηχανισμός σε ποντίκια με διατροφή πλούσια σε λιπαρά (34).

Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η υψηλή κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος συνδέεται με αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου, καθώς και στην γονιμότητα του. Συγκεκριμένα, γυναίκες που καταναλώνουν διάφορους τύπους κρεάτων στην καθημερινότητα τους εμφανίζουν 32% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης διαταραχών ωορρηξίας (35).

Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι οι γυναίκες που κατανάλωναν περισσότερη ζωική πρωτεΐνη κατανάλωναν επίσης υψηλά επίπεδα κορεσμένων λιπαρών οξέων σε σύγκριση με εκείνες που δεν κατανάλωναν μεγάλη ποσότητα ζωικής πρωτεΐνης. Ήταν επίσης λιγότερο σωματικά δραστήριες. Συνεπώς, πρέπει να εξεταστεί η πιθανή επίδραση και των δύο αυτών παραγόντων, καθώς μπορεί να επηρεάζουν τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ζωικών πρωτεϊνών και των διαταραχών ωορρηξίας (32).

5.3. Πρόσληψη υδατανθράκων

Η διατροφή επηρεάζει σημαντικά τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες. Αρκετές μελέτες που έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ υδατανθράκων και υπογονιμότητας δείχνουν ότι η ποιότητα και η ποσότητα των υδατανθράκων που προσλαμβάνονται με την τροφή επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, όχι μόνο σε διαβητικές, παχύσαρκες, σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), αλλά και σε υγιείς γυναίκες (36). Ο γλυκαιμικός δείκτης και το γλυκαιμικό φορτίο έχουν σημαντικό ρόλο όσον αφορά τους υδατάνθρακες. Πιθανότατα, η πρόσληψη τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη μπορούν να αυξήσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, το οξειδωτικό στρες και τη δυσλιπιδαιμία, τα οποία επηρεάζουν αρνητικά τη γονιμότητα και τις λειτουργίες των ωοθηκών (37).

Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που ρυθμίζει τον μεταβολισμό και τις λειτουργίες του αναπαραγωγικού συστήματος. Επεξηγηματικά, ρυθμίζει τη στεροειδογένεση των ωοθηκών καθώς και την υπερινσουλιναιμία που συνδέεται με τον υπερανδρογονισμό και τις διαταραχές της ωορρηξίας. Η ινσουλίνη αποτελεί επίσης τον κύριο ρυθμιστή για την παραγωγή σφαιρίνης δέσμησης φυλετικών ορμονών μεταξύ των γυναικών με PCOS. Επιπλέον, ο αυξημένος γλυκαιμικός δείκτης και το αυξημένο γλυκαιμικό φορτίο συσχετίζονται με υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας, υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη και επομένως με υψηλότερες συγκεντρώσεις του αυξητικού παράγοντα ομοιάζων στην ινσουλίνη-1 και ανδρογόνων. Συνεπώς, μπορεί να προκύψουν ενδοκρινικές διαταραχές και άρα να μεταβληθεί η ωρίμανση των ωαρίων (37).

Ακόμη, ορισμένοι ερευνητές έχουν παρατηρήσει ότι οι υψηλότερες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σχετίζονται με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και μειωμένη γονιμότητα σε γυναίκες που φαίνονται υγιείς. Πολλές είναι οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στη ρύθμιση της γυναικείας γονιμότητας. Ωστόσο, λίγα δεδομένα υπάρχουν που εξετάζουν την επίδραση της πρόσληψης υδατανθράκων και του GI στη γονιμότητα (36).

Παράλληλα, η κατανάλωση μειωμένης ποιότητας υδατανθράκων και υψηλού γλυκαιμικού φορτίου συνδέονται μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη, καρδιαγγειακών παθήσεων και PCOS. Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει καθοριστικό ρόλο στη λειτουργία της ωορρηξίας, διότι η υψηλή συγκέντρωση ινσουλίνης μπορεί να αυξήσει την παραγωγή ελεύθερης τεστοστερόνης, με αποτέλεσμα τον υπερανδρογονισμό. Ακόμη, έχει αποδειχθεί ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη βελτιώνεται μέσω φαρμάκων ή σωστής υγιεινής διατροφής με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη μειώνοντας έτσι τις συγκεντρώσεις ελεύθερης τεστοστερόνης και βελτιώνοντας την ορμονική λειτουργία για άτομα με παχυσαρκία ή PCOS (38).

Συμπληρωματικά, σε μία μελέτη καορτής στην Βόρεια Αμερική αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης ζαχαρούχων ποτών και γονιμότητας σε 3828 γυναίκες που σχεδίαζαν

εγκυμοσύνη και 1045 ανδρών συντρόφων τους. Διαπιστώθηκε ότι υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ζαχαρούχων ποτών από τα δύο φύλα και της μειωμένης γονιμότητας, με κύρια κατανάλωση των αναψυκτικών με ζάχαρη. Βρέθηκε ακόμη, τόσο μεταξύ των γυναικών όσο και των ανδρών ότι η κατανάλωση πάνω από ένα ενεργειακών ποτών με ζάχαρη την ημέρα προκάλεσε μείωση της γονιμότητας (39).

Ένας πιθανός μηχανισμός που συνδέει την κατανάλωση ζαχαρούχων ποτών και την υπογονιμότητα είναι η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλεί οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες στη λειτουργία της ωορρηξίας και ποιότητα του σπέρματος. Στις γυναίκες με PCOS που εμφανίζουν υψηλά ποσοστά αντίστασης στην ινσουλίνη, ανωορρηξίας και στειρότητας, μια διατροφή με χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο βελτιώνει την κανονικότητα του εμμηνορρυσιακού κύκλου και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, ο τύπος γλυκαντικών που περιέχεται στα αναψυκτικά μπορεί να αποτελεί επίσης έναν πιθανό παράγοντα. Τα περισσότερα αναψυκτικά στη Βόρεια Αμερική περιέχουν σιρόπι καλαμποκιού υψηλής φρουκτόζης προς γλυκόζη από άλλα ζαχαρούχα ποτά. Το σιρόπι καλαμποκιού υψηλής φρουκτόζης έχει συνδεθεί με το λιπώδες ήπαρ και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, σε μία σύγχρονη μελέτη 5.000 ατόμων η σόδα με ζάχαρη, όχι όμως η σόδα διαίτης και ο χυμός φρούτων, συνδέθηκε με μικρότερα τελομερή. Τα μικρότερα τελομερή παρουσιάζουν γρηγορότερη κυτταρική γήρανση και έχουν συνδεθεί με μείωση της ανδρικής γονιμότητας, μείωση της ποιότητας εμβρύων και της επίτευξης εξωσωματικής γονιμοποίησης (39).

5.4. Κάπνισμα

Η συνήθεια του καπνίσματος είναι διαδεδομένη σε παγκόσμιο επίπεδο. Το 2019, σχεδόν 14 στους 100 ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω στις ΗΠΑ κάπνιζαν τσιγάρα. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει περίπου 4000 χημικές ουσίες. Μερικές από τις πιο μελετημένες τοξικές ουσίες είναι οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, οι νιτροζαμίνες, τα βαρέα μέταλλα, τα αλκαλοειδή και οι αρωματικές αμίνες. Οι ουσίες αυτές έχουν επιβλαβείς επιπτώσεις στο γυναικείο και αντρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Η έκθεση των γυναικών στον καπνό του τσιγάρου συνδέεται με πρόωρη εμμηνόπαυση και καθυστερημένη σύλληψη. Επιπλέον, το κάπνισμα συσχετίζεται με χαμηλά ποσοστά κλινικών κυήσεων και ζωντανών γεννήσεων, καθώς παρουσιάζουν και αυξημένο ποσοστό αυθόρμητων αποβολών, στα ζευγάρια που κάνουν φυσιολογική σύλληψη αλλά και σε εκείνα που χρησιμοποιούν τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε σύγκριση με τα ζευγάρια μη καπνιστών (40). Η γυναικεία γονιμότητα επηρεάζεται από το κάπνισμα μέσω διάφορων μηχανισμών, όπως η γαμετογένεση, η μείωση των ωαρίων, ο ωοθηκικός κύκλος, η μεταφορά εμβρύων, η δεκτικότητα του ενδομήτριου και οι αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών (41).

Οι ωοθήκες είναι αρκετά ευάλωτες στον καπνό του τσιγάρου με την στεροειδογένεση και την ωοθυλακιόγνεση να επηρεάζονται περισσότερο από αυτή την έκθεση (40). Οι ενώσεις του καπνού του τσιγάρου παρουσιάζεται ότι επιταχύνουν την δυσλειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος και την εξάντληση των ωοθυλακίων. Οι γυναίκες που εκτέθηκαν στον καπνό κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής περιόδου παρουσίασαν δυσλειτουργία των ωοθηκών τους. Παρουσιάστηκε ακόμη συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και μικρής διάρκειας του εμμηνορρησιακού κύκλου, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε προβλήματα γονιμότητας. Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι γυναίκες που καπνίζουν έχουν υψηλά επίπεδα νικοτίνης που μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των ωοθηκών, με αποτέλεσμα αύξηση της στειρότητας. Ακόμη, άλλες χημικές ουσίες που περιέχονται στα τσιγάρα μπορούν να μεταβάλλουν την ανατομία και λειτουργία της μήτρας. Έχει ακόμη αναφερθεί ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επιφέρει μακροχρόνια προβλήματα στο αναπαραγωγικό σύστημα (42).

Επιπλέον, ο καπνός του τσιγάρου προκαλεί οξειδωτικό στρες που αποτελεί κύρια αιτία για τις διαταραχές των ωοθηκών, για την βλάβη του DNA και για τον αυξημένο κυτταρικό θάνατο. Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως η δυσλειτουργία μεταξύ των ενδογενών αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών έναντι της παραγωγής των ROS, με αποτέλεσμα την περίσσεια ROS. Ακόμη, η χαμηλή συγκέντρωση των ROS στον οργανισμό ασκούν φυσιολογικό ρόλο στην ομοίωση των κυττάρων. Κατάλληλες ποσότητες των ROS έχουν σημαντικό ρόλο στις ωοθήκες, κυρίως στις διαδικασίες ανάπτυξης και ωορρηξίας, Ωστόσο, η σημαντικά υψηλή ποσότητα ROS προκαλεί κυτταρική βλάβη, όπως υπεροξειδωση λιπιδίων και πρωτεϊνών, βλάβη στο DNA καταλήγοντας στο κυτταρικό θάνατο. Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου αποτελούνται από ανιόν υπεροξειδίου και υπεροξειδιο του υδρογόνου, ενώ τα αντιοξειδωτικά αμυντικά ένζυμα περιλαμβάνουν ουσίες συμπεριλαμβανομένης της δισμουτάσης του υπεροξειδίου, της υπεροξειδάσης και της καταλάσης (40).

Επιπρόσθετα, μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 3665 γυναίκες μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και γυναικείας υπογονιμότητας. Η μελέτη έδειξε ότι η συσχέτιση αυτή ήταν θετική με αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας. Σε αναλύσεις υποομάδων, η θετική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και υπογονιμότητας παρατηρήθηκε μόνο σε γυναίκες ηλικίας 25-38 και Μεξικάνες Αμερικάνες. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες έρευνες για την επικύρωση αυτών των αποτελεσμάτων (43).

Οι μηχανισμοί που διέπουν το κάπνισμα και τον κίνδυνο υπογονιμότητας δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, ωστόσο ορισμένα στοιχεία μπορούν να περιγράψουν την θετική συσχέτιση μεταξύ τους. Έχει διαπιστωθεί ότι το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά την γυναικεία γονιμότητα, επιδρώντας στις ωοθήκες, τα ωάρια και τη μήτρα. Εκτός από την παρούσα κλινική μελέτη σε ανθρώπους, έχουν πραγματοποιηθεί επίσης πειράματα σε ανθρώπινους ιστούς και κύτταρα, καθώς και ζωικά μοντέλα, για την μελέτη της σχέσης μεταξύ καπνίσματος και γυναικείας υπογονιμότητας.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα εξακολουθούν να είναι διφορούμενα. Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες το κάπνισμα μείωσε τον αριθμό ωαρίων που μπορούν να ληφθούν για την τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Τα ωάρια που λαμβάνονται είναι λιγότερα γόνιμα και μειώνουν την ποιότητα των εμβρύων που προκύπτουν. Στον αντίποδα, υπάρχουν μελέτες που δεν έχουν βρει συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και γυναικείας υπογονιμότητας, καθώς δεν ανακάλυψαν διαφορές στον αριθμό των ωαρίων, τη γονιμοποίηση, την ποιότητα του εμβρύου, την κλινική εγκυμοσύνη ή τα ποσοστά γεννήσεων. Συμπερασματικά, ο μηχανισμός συσχέτισης μεταξύ καπνίσματος και υπογονιμότητας παραμένει αδιευκρίνιστος (43).

5.5. Αλκοόλ

Πολλά στοιχεία δείχνουν ότι η πρόσληψη αλκοόλ, κυρίως η βαριά και χρόνια κατανάλωση αλκοόλ προκαλεί μείωση της γονιμότητας και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών της εμμηνορροίας. Ωστόσο, ο μηχανισμός με τον οποίο η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ επιδρά αρνητικά στην γονιμότητα δεν είναι πλήρως κατανοητός. Μερικές υποθέσεις για τον αρνητικό ρόλο που έχει το αλκοόλ στην γυναικεία γονιμότητα είναι η μεταβολή των ενδογενών συγκεντρώσεων των ορμονών, η άμεση διαταραχή στην ωρίμανση του ωαρίου, η ωορρηξία, η πρώιμη ανάπτυξη βλαστοκύστεων και η εμφύτευση. Είναι επιτακτικής ανάγκης να αναφερθεί ότι η κατανάλωση οινοπνεύματος στη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη των εμβρύων, όπως το φάσμα διαταραχών του εμβρυϊκού αλκοολισμού (37).

Οι μελέτες παρατήρησης που αξιολογούν την συσχέτιση μεταξύ αλκοόλ και φυσικής γονιμότητας των γυναικών παρουσιάζουν διφορούμενα αποτελέσματα, ωστόσο οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν έλλειψη συσχέτισης, εκτός από τις μελέτες που αφορούν την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, οι οποίες υποδηλώνουν δυσμενή επίδραση του αλκοόλ στα αποτελέσματα της ART. Λίγες είναι οι μελέτες που έχουν εξετάσει τα αποτελέσματα γονιμότητας σε καταναλωτές αλκοόλ. Συγκεκριμένα, μια μελέτη καόρτης διερεύνησε τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και εγκυμοσύνης. Παρατηρήθηκε ότι η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (πάνω από 140 g την εβδομάδα) οδήγησε σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας. Αντίθετα, σε μία διαφορετική μελέτη καόρτης σε ζευγάρια που επιδίωκαν για πρώτη φορά εγκυμοσύνη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και πιθανοτήτων γονιμότητας (44).

Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί ότι η πρόσληψη αλκοόλ αυξάνει την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη και τα γλυκοκορτικοειδή στο πλάσμα μέσω της ενισχυμένης απελευθέρωσης κορτικοεκλυτίνης από τον υποθάλαμο. Το αλκοόλ προκαλεί επίσης αύξηση των επιπέδων των οιστρογόνων και μείωση στην υποθαλαμική έκκριση της εκκλητικής ορμόνης γοναδοτροπινών. Ακόμη, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ επιδρά στον υποθαλαμικό-υποφυσιακό-επινεφριδιακό άξονα

(HPG) και GH / IGF-1, το οποίο μπορεί να παρεμποδίσει το αναπαραγωγικό σύστημα και την ανάπτυξη. Η αυξημένη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου στις ωοθήκες και η καταστολή της στεροειδούς οξείας ρυθμιστικής πρωτεΐνης αλλοιώνουν την παραγωγή στεροειδών ορμονών επηρεάζοντας τις λειτουργίες των ωοθηκών. Αναφέρεται ακόμη ότι η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ προκαλεί αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων, τα οποία μειώνουν τα επίπεδα FSH και διαταράσσουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και τη διαδικασία ωορρηξίας, χωρίς να έχει διευκρινιστεί ο ακριβής μηχανισμός ακόμη. Επιπρόσθετα, η πρόσληψη 75-247 ml αλκοόλης μπορεί να οδηγήσει σε υπερπρολακτιναιμία στις γυναίκες, η οποία μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην ωορρηξία και να δημιουργηθεί γαλακτόρροια (υπερβολική έκκριση γάλακτος). Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ έχει αρνητική επίδραση στον κικκάδιο ρυθμό, ο οποίος είναι αρκετά σημαντικός για τον έλεγχο της λειτουργίας του ενδοκρινικού άξονα (4).

Οι πειραματικές μελέτες και οι μελέτες παρατήρησης που έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπους και ζώα και διερευνούν τις επιδράσεις που έχει το αλκοόλ στην ωοθυλακιογένεση και στην ωογένεση είναι λίγες. Έχει αναφερθεί ότι η πρόσληψη αλκοόλ είναι τοξική για τις ωοθήκες, αλλά οι ακριβείς μηχανισμοί που αιτιολογούν αυτή την επίδραση και αν συνεπάγεται με τοπική δράση στις ωοθήκες ή κεντρική δράση στον άξονα HPO δεν είναι γνωστοί ακόμη. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους παρείχαν ανεπαρκή αποτελέσματα και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί εάν η κατανάλωση επιδρά στις ωοθήκες. Συμπερασματικά, μελέτες παρατήρησης αναφέρουν ότι το αλκοόλ μπορεί να επηρεάσει τη γήρανση των ωοθηκών και τους δείκτες αποθεμάτων των ωοθηκών, αν και η σχέση μεταξύ αλκοόλ και πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας είναι αμφιλεγόμενη (44).

Επιπλέον, η μέτρια πρόσληψη αλκοόλ αναφέρεται ότι μπορεί να επηρεάσει την έναρξη της εφηβείας και έναν φυσιολογικό εμμηνορρυσιακό κύκλο και να αυξήσει το ποσοστό διαταραχών ωορρηξίας, ωστόσο οι ακριβείς μηχανισμοί στους ανθρώπους δεν είναι πλήρως γνωστοί. Ακόμη, μελέτες σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ και την εμφύτευση γονιμοποιημένου ωαρίου στην μήτρα είναι σπάνιες. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι το αλκοόλ μπορεί να έχει δυσμενείς επιδράσεις στην ανάπτυξη της κυτταροτροφοβλάστης, ακόμη και στον προεμφυτευτικό στάδιο (44).

Παράλληλα, σύμφωνα με μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 986 γυναίκες στην Κορέα μελετήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου στην υπογονιμότητα της γυναίκας. Διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που έπιναν πάνω από 7 ποτήρια κάθε φορά παρουσίασαν 3,13 φορές υψηλότερες πιθανότητες να έχουν προβλήματα γονιμότητας από τις γυναίκες που έπιναν κάτω από 4 ποτήρια τη φορά. Διαπιστώθηκε ακόμη, ότι το αλκοόλ επηρεάζει τη στεροειδογένεση, αυξάνει δηλαδή τα επίπεδα οιστρογόνων και σχετίζεται με ακανόνιστους εμμηνορροϊκούς κύκλους ή δυσλειτουργία της ωορρηξίας. Συμπερασματικά, στην μελέτη βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ

και υπογονιμότητας, με αυξημένους κινδύνους στις ομάδες που κάνουν υπερβολική χρήση αλκοόλ (45).

Κεφάλαιο 6. Μηχανισμοί που σχετίζουν την παχυσαρκία με την γυναικεία υπογονιμότητα

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν ως κοινό πρόβλημα την παχυσαρκία, η οποία έχει αρκετές επιπτώσεις στην λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως η ανωορρηξία, η ακανόνιστη έμμηνος ρύση, η υπογονιμότητα, η αποβολή και τα δυσμενή αποτελέσματα της εγκυμοσύνης, με μακροχρόνιες επιπτώσεις για τα παιδιά. Η παχυσαρκία αποτελεί αιτία αυτών των προβλημάτων, καθώς επιδρά σε μια σειρά διαφορετικών σταδίων της αναπαραγωγικής διαδικασίας, όπως η στρατολόγηση των ωοθυλακίων, η ανάπτυξη και ποιότητα των ωαρίων, η γονιμοποίηση των ωαρίων, καθώς και η ανάπτυξη και εμφύτευση του εμβρύου. Είναι σημαντικό να κατανοηθούν οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία, επειδή τα παιδιά των παχύσαρκων γυναικών πρόκειται να επηρεαστούν (46).

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η γυναικεία παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει την γονιμότητα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η γονιμότητα επηρεάζεται από ωθητικούς και έξω-ωθητικούς παράγοντες. Η παχυσαρκία επηρεάζει την νευροενδοκρινική λειτουργία, με αποτέλεσμα τη μείωση του κύκλου ωορρηξίας και των ποσοστών γονιμότητας. Μπορεί επίσης να επηρεάσει την ωθητική εφεδρεία, ένας δείκτης για την γυναικεία γονιμότητα. Σύμφωνα με μελέτες σχετικά με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) υποστηρίζεται η συσχέτιση της παχυσαρκίας με τον υπερανδρογονισμό και την ανωορρηξία σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Επιπλέον, παρατηρείται ότι ο ρόλος της αντίστασης της ινσουλίνης στη σχέση μεταξύ του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και της παχυσαρκίας δείχνει ότι η αυξημένη ινσουλίνη μπορεί να διεγείρει την παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες. Ακόμη, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέονται με αυξημένα τριγλυκερίδια και λιπαρά οξέα, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν παραγωγή ανδρογόνων σε γυναίκες με προδιάθεση (47).

Οι γυναίκες με παχυσαρκία εμφανίζουν πολλές ανωμαλίες στις συγκεντρώσεις στεροειδών φύλου τους. Σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος έχουν χαμηλότερα επίπεδα της σφαιρίνης δεσμεύουσας των φυλετικών ορμονών (SHBG) και υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων και οιστρογόνων. Παρατηρείται ότι οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα ινσουλίνης και ανδρογόνων. Τα ανδρογόνα μετατρέπονται σε οιστρογόνα με μεγαλύτερη συχνότητα στην περιφέρεια λόγω αυξημένου λιπώδους ιστού. Τα οιστρογόνα μπορεί να επιδράσουν αρνητικά στον άξονα HPG και να προκαλέσουν εξασθένηση της γοναδοτροπίνης

(αυξημένη έκκριση ωχρινοτρόπου ορμόνης), η οποία προκαλεί δυσλειτουργία της ωορρηξίας και ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως (47).

Η παχυσαρκία μεταβάλλει επίσης το προφίλ ορισμένων ορμονών, όπως η ινσουλίνη, οι αδιποκίνες, η αυξητική ορμόνη (GH), η δεσμευτική πρωτεΐνη του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (IGFBP) που εξασθενούν την γυναικεία γονιμότητα. Φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ενεργειακού μεταβολισμού και γονιμότητας στις γυναίκες. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες παρατηρείται ότι η φυσιολογική λειτουργία του λιπώδους ιστού και των ορμονών του (αδιποκίνες) αποτελούν κρίσιμο κομμάτι για τη διατήρηση της ακεραιότητας του άξονα HPG. Πράγματι, μη φυσιολογικές τιμές αδιποκινών, όπως η λεπτίνη μπορούν να συσχετιστούν με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Κατ' επέκταση η υπερινσουλιναμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορούν να μεταβάλλουν τη λειτουργία των ωοθηκών και του ενδομητρίου και κατά συνέπεια να προκληθεί υπερανδρογονισμός και αλλοιώσεις στη στεροειδογένεση (47).

Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει τα ωάρια και το προεμφυτευτικό έμβρυο με τη ρήξη του σχηματισμού της μειωτικής ατράκτου και του μιτοχονδριακού δυναμικού. Επιπλέον, η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε τοξική επίδραση στους αναπαραγωγικούς ιστούς, προκαλώντας κυτταρικές και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η αυξημένη συσσώρευση σωματικού λίπους έχει συσχετιστεί με τη φλεγμονή, τη πήξη και την ινωδόλυση και αυτές οι αλλαγές μπορεί να είναι επιβλαβής στην λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος. Επιπλέον, η παχυσαρκία μπορεί να συσχετιστεί με μειωμένη δεκτικότητα ενδομητρίου, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος εμφάνισης ανωμαλιών στον πλακούντα να αυξηθεί. Αυτό τεκμηριώνεται με την εκδήλωση υψηλότερων ποσοστών αποβολών, θνησιγένειας και προεκλαμψίας σε παχύσαρκους πληθυσμούς (47).

Το υπερβολικό σωματικό λίπος μπορεί να διαταράξει τον άξονα HPO μέσω κεντρικών και περιφερειακών οδών. Οι κλινικές έρευνες παρουσιάζουν ότι το υπερβολικό βάρος συνδέεται με την πρώιμη εφηβεία. Ακόμη, η μεταβολή στα επίπεδα των ορμονών και κάποιων υποστρωμάτων μπορούν να επιδεινώσουν τον άξονα HPO. Οι παχύσαρκες γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα LH, ανδροστενεδιόνης, οιστρονής, ινσουλίνης, τριγλυκεριδίων και επιπέδων λιποπρωτεΐνης πολύ χαμηλής πυκνότητας και χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας. Παρατηρείται ότι οι αλλαγές αυτές επιδρούν αρνητικά στον άξονα HPO και κατ' επέκταση στο αναπαραγωγικό σύστημα. Σύμφωνα με μελέτες στις αδιποκίνες, κυρίως της λεπτίνης, στις οποίες έχει αξιολογηθεί ο ρόλος τους στο σώμα λόγω της διέγερσης της GnRH, έχει αποδειχθεί σε κυτταρικά και ζωικά μοντέλα ότι αποτελεί φύλακα της εφηβείας και της μελλοντικής γονιμότητας (48).

Η ποσότητα του λίπους στο σώμα συνδέεται άμεσα με τα επίπεδα της περιφερικής λεπτίνης. Οι γυναίκες με παχυσαρκία εμφανίζουν υψηλά επίπεδα λεπτίνης, η οποία παράγεται από τον λιπώδη ιστό σε σύγκριση με γυναίκες που έχουν φυσιολογικό βάρος. Ακόμη, παρατηρείται ότι

γυναίκες που έχουν υψηλή λεπτίνη στο αίμα τους και υψηλή αναλογία λεπτίνης προς BMI εμφανίζουν μειωμένα ποσοστά επιτυχίας στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Παράλληλα, η λεπτίνη επιδρά άμεσα στη γονιμότητα, καθώς καταστέλλει τη στεροειδογένεση στα κοκκώδη αλλά και στα thecal κύτταρα που εμφανίζονται στο ωοθυλάκιο και διαταράσσουν έτσι τη διαδικασία της ωορρηξίας. Τέλος, θα μπορούσε να σχετιστεί με την παχυσαρκία μέσω της κεντρικής αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς επιδρά στη συχνότητα και το πλάτος των παλμών έκκρισης της LH (48).

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει την συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και αποβολής σε φυσιολογικές αλλά και σε υποβοηθούμενες συλλήψεις, στις οποίες ο κίνδυνος αποβολής ήταν περίπου 40% για τις παχύσαρκες γυναίκες και 15% για τις γυναίκες με φυσιολογικό BMI. Ωστόσο, παρά τα ευρήματα αυτά, δεν έχει γίνει πλήρης διευκρίνηση για τους αιτιολογικούς μηχανισμούς στις παχύσαρκες γυναίκες. Ένας βασικός παράγοντας θα μπορούσε να συσχετιστεί με την εξασθενημένη μορφολογία και λειτουργία των στρωματικών κυττάρων του ενδομητρίου στις παχύσαρκες γυναίκες, η οποία μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες του πλακούντα, θνησιγένεια και προεκλαμψία. Ωστόσο, η συχνότερη αιτία αποβολών πρώτου τριμήνου που συνήθως αφορά χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμβρύου, δεν παρατηρείται στις υπέρβαρες γυναίκες (49).

Κεφάλαιο 7. Οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί την διαταραχή της ισορροπίας του οξειδοαναγωγικού συστήματος, με τα επίπεδα των ελεύθερων ριζών να αυξάνονται σε βαθμό που υπερβαίνει την ικανότητα κάθαρσης του ενδογενούς αντιοξειδωτικού συστήματος. Ενενήντα πέντε τοις εκατό των ελεύθερων ριζών ανήκουν στα ROS. Τα ROS αποτελούν έναν συλλογικό όρο των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, όπως είναι τα ανιόντα υπεροξειδίου (O_2^-), οι ρίζες υδροξυλίου (HO^-), το αλκοξείδιο (RO^-), τα οργανικά υπεροξειδία (RO_2^-), και άλλες μη ρίζες, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Κύριο υποπροϊόν των υποστρωμάτων της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας αποτελούν τα ενδοκυτταρικά ROS που καταλύονται από την οξειδάση NADPH. Συγκεκριμένη ποσότητα των ROS είναι αναγκαία για την ανάπτυξη του κυττάρου και για τον μεταβολισμό, καθώς ενεργοποιούνται οι ενδοκυτταρικοί οδοί σηματοδότησης. Ωστόσο, όταν η παραγωγή των ελεύθερων ριζών είναι τόσο υψηλή που το σώμα δεν έχει την ικανότητα αποβολής τους, τα ROS θα συσσωρευτούν ενδοκυτταρικά και θα προσβάλουν βιολογικά μακρομόρια και οργανίδια (50).

Κεφάλαιο 8. Υγιεινά πρότυπα διατροφής και αντρική γονιμότητα

Το σπέρμα περιέχει εκκρίσεις από διαφορετικούς αδένες. Κάποιες από αυτές είναι η όξινη φωσφατάση, το κιτρικό οξύ, η ινοσιτόλη, ο χαλκός, το ασβέστιο, ο ψευδάργυρος και το μαγνήσιο, η φρουκτόζη, οι βιταμίνες C και E, οι προσταγλανδίνες, η καρνιτίνη, η γλυκεροφωσφατο-χολίνη και

η ουδέτερη άλφα-γλυκοσιδάση. Το σπέρμα αποτελείται επίσης από πρωτεΐνες, καροτενοειδή, ηλεκτρολύτες-νάτριο, κάλιο ή γλυκόζη, σελήνιο, ουρία, γαλακτικό οξύ και χοληστερόλη. Το pH του σπέρματος έχει τιμή από 7,2 έως 8,2, ανάλογα με την διατροφή. Το 70% περίπου του όγκου του σπέρματος περιέχει εκκρίσεις από τις σπερματοδόχους κύστες. Η πλειοψηφία αυτών των συστατικών που προέρχονται από τρόφιμα είναι χρήσιμα για την σπερματογένεση, την ωρίμανση και λειτουργία των σπερματοζωαρίων. Συνεπώς, η ανεπαρκής παροχή αυτών των συστατικών από την διατροφή έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη σπερματογένεση, στην ποιότητα του σπέρματος και στην ανδρική γονιμότητα.

Σύμφωνα με έρευνες βρέθηκε ότι σε υπογόνιμους άντρες η σύνθεση του σπέρματος είχε μειωμένη περιεκτικότητα σε ψευδάργυρο, μαγνήσιο, ασβέστιο, χαλκό και σελήνιο σε σύγκριση με άνδρες με φυσιολογική γονιμότητα. Ακόμη, σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα παρατηρήθηκε ότι η υγιεινή διατροφή συνδέεται με βελτιωμένη ποιότητα σπέρματος και μειωμένη πιθανότητα ανωμαλιών σε παραμέτρους όπως η ποσότητα, η συγκέντρωση και η κινητικότητα του σπέρματος, καθώς και με χαμηλότερο κατακερματισμό του DNA του σπέρματος.

Το κατάλληλο πρότυπο διατροφής αποτελεί μία διατροφή πλούσια σε ωμά λαχανικά και φρούτα, προϊόντα ολικής αλέσεως και πλούσια σε φυτικές ίνες, αντί για προϊόντα που βασίζονται σε καθαρισμένο αλεύρι. Ακόμη, καλές πηγές ακόρεστων λιπαρών, τα οποία μπορούν να αποτελέσουν έως και το 35% της θερμιδικής αξίας της διατροφής είναι το ελαιόλαδο, τα λιπαρά θαλασσινά ψάρια από αξιόπιστη πηγή, οι ξηροί καρποί, οι σπόροι και το αβοκάντο. Επιπλέον, προϊόντα καλής πηγής πρωτεΐνης αποτελούν τα άπαχα πουλερικά, τα γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών, τα όσπρια, τα ψάρια και τα θαλασσινά. Σημαντικό είναι να αναφερθεί και ο ρόλος συγκεκριμένων μετάλλων, αντιοξειδωτικών βιταμινών και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, η δράση των οποίων σχετίζεται κυρίως με την μείωση του οξειδωτικού στρες. Τέλος, στην θεραπευτική παρέμβαση καλό είναι να χρησιμοποιηθούν συμπληρώματα καρνιτίνης και συνενζύμου Q10 (12).

Αντιοξειδωτικά

Τα αντιοξειδωτικά είναι βιολογικές ή χημικές ενώσεις που μπορούν να καθαρίζουν τις ελεύθερες ρίζες και να εμποδίσουν τελικά το οξειδωτικό στρες. Οι άνδρες με προβλήματα γονιμότητας σε σύγκριση με τους γόνιμους άντρες φαίνεται να έχουν δραστικές ρίζες οξυγόνου σε παθολογικό επίπεδο. Η σχέση μεταξύ της πρόσληψης αντιοξειδωτικών και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος είναι αρκετά μελετημένη, καθώς υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι βελτιώνει τις βασικές παραμέτρους του σπέρματος σε υπογόνιμους άντρες. Για κάποια αντιοξειδωτικά (νάτριο, κάλιο, ασβέστιο, χαλκός, μαγνήσιο και μαγγάνιο) δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για να υποστηρίξουν τον ρόλο τους στην υπογονιμότητα σχετιζόμενη με τις δραστικές ρίζες οξυγόνου. Μελέτες in vitro

δείχνουν ότι η ινοσιτόλη είναι ένα αντιοξειδωτικό που παρουσιάζει βελτίωση στις παραμέτρους του σπέρματος. Η αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης Α στην ανδρική υπογονιμότητα δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί από κλινικές μελέτες. Χρειάζεται να γίνουν περισσότερες μελέτες αυτών των αντιοξειδωτικών για να ξεκαθαριστεί η δράση τους στη βελτίωση της ανδρικής γονιμότητας. Παρακάτω θα γίνει αναφορά στα αντιοξειδωτικά με αρκετές ενδείξεις αλληλεπιδράσεων σε σπερματικό επίπεδο ή στη γονιμότητα ανδρών. Τα αντιοξειδωτικά που σχετίζονται με την ανδρική γονιμότητα ομαδοποιούνται σε τέσσερις κατηγορίες: φυσιολογικοί ενζυματικοί παράγοντες (δισμουτάση υπεροξειδίου, καταλάση, υπεροξειδάση γλουταθειόνης), μη ενζυματικοί παράγοντες (συνένζυμο Q-10, Καρνιτίνη, Λυκοπένιο), μικροθρεπτικά συστατικά που χωρίζονται σε βιταμίνες (Βιταμίνη C, βιταμίνη E, βιταμίνη B9 (φυλλικό οξύ)) και ιχνοστοιχεία (σελήνιο, ψευδάργυρο) και άλλα (N-ακέτυλο-κυστεΐνη, μελατονίνη, άλφα-λιποϊκό οξύ και ω-3 λιπαρά οξέα) (51).

8.1. Φυσιολογικοί ενζυματικοί παράγοντες

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η δισμουτάση υπεροξειδίου, η καταλάση και η υπεροξειδάση γλουταθειόνης. Παρακάτω πρόκειται να αναλυθεί η επίδραση της καταλάσης (51).

8.1.1. Καταλάση

Η ανδρική υπογονιμότητα έχει ως κύριο αιτιολογικό παράγοντα το οξειδωτικό στρες που προκαλεί αλλοίωση στο DNA. Μεταξύ των βιοχημικών παραμέτρων της ορθότητας της διάγνωσης ασθενειών, τα ένζυμα αποτελούν κατάλληλα βιομόρια τόσο για διάγνωση όσο και για σκοπούς παρακολούθησης. Συνεπώς, ο ρόλος του ενζύμου της καταλάσης (CAT) είναι σημαντικός όσον αφορά την ανδρική υπογονιμότητα. Η CAT καταλύει την αποσύνθεση του H₂O₂ σε H₂O και O₂. Το H₂O₂ αποτελεί μία από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS), το οποίο οφείλεται για τη γήρανση, αρκετά προβλήματα υγείας και την ανδρική υπογονιμότητα. Σπάνιες είναι οι μελέτες που διεξάγονται σε ανθρώπους και εξετάζουν την σχέση του H₂O₂ με την ανδρική υπογονιμότητα (52).

Η καταλάση είναι μία τετραμερής πρωτεΐνη και έχει τέσσερις ομάδες αίμης που αντιδρούν με το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Το ένζυμο αυτό καταλύει 2 μόρια H₂O₂ σε 2 μόρια νερού και μοριακού οξυγόνου, αντίστοιχα. Η αντίδραση που καταλύεται από την CAT διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο για την διατήρηση σε φυσιολογικά επίπεδα τις ROS, όσο και για να προστατέψει τα σπερματοζωάρια από τοξικά επίπεδα ROS. Αποτελεί βασικό ένζυμο στις αναπαραγωγικές διαδικασίες και έχει μία από τις υψηλότερες καταλυτικές αποδόσεις, δηλαδή ένα μόριο καταλάσης μπορεί να μετατρέψει εκατομμύρια μόρια υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο ανά δευτερόλεπτο. Αυτή η αντίδραση εμποδίζει την μετατροπή του H₂O₂ σε τοξικές ROS. Το ένζυμο αυτό είναι αρκετά αποτελεσματικό σε αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες και έχει βρεθεί

στα ανθρώπινα σπερματοζωάρια, στο σπερματικό πλάσμα γόνιμων και υπογόνιμων αντρών. Έρευνες έχουν αναφέρει ότι τα επίπεδα της δισμουτάσης του υπεροξειδίου, της καταλάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης στο σπερματικό πλάσμα είναι αρκετά χαμηλότερα σε υπογόνιμους άντρες σε σύγκριση με εκείνους που ανήκουν σε ομάδες ελέγχου, γεγονός που υποδηλώνει την άμεση σχέση τους με την ανδρική γονιμότητα (52).

Παράλληλα, η καταλάση είναι ένας από τους βασικούς ρυθμιστές των βλαβών που προκαλούνται από το H₂O₂. Η παρουσία της έχει επίσης συζητηθεί λόγω έλλειψης υπεροξεισωμάτων (το υποκυτταρικό διαμέρισμα όπου πραγματοποιείται η πλειοψηφία της κατάλυσης H₂O₂) σε ώριμα σπερματοζωάρια. Ωστόσο, σε πρόσφατες έρευνες έχει αναφερθεί ότι τα σπερματοζωάρια έχουν πρωτεΐνες που σχετίζονται με υπεροξεισώματα, κάτι το οποίο δείχνει ότι η καταλάση μπορεί να έχει ρόλο στα ώριμα σπερματοζωάρια (53).

8.2. Μη ενζυματικοί παράγοντες

Τα αντιοξειδωτικά στους μη ενζυματικούς παράγοντες λαμβάνονται είτε με ενδογενή μεταβολισμό είτε με διατροφή. Στην ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνονται το συνένζυμο Q-10, η καρνιτίνη και το λυκοπένιο (51).

8.2.1. Συνένζυμο Q-10

Το συνένζυμο Q10 (CoQ10) είναι μια λιποδιαλυτή ουβικινόνη, η οποία είναι αρκετά σημαντική στο μεταβολισμό του κυττάρου σε μιτοχονδριακό επίπεδο, καθώς αποτελεί ακόμη και αντιοξειδωτικό για τις κυτταρικές μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες. Η μισή ποσότητα του CoQ10 προέρχεται από την διατροφή και το υπόλοιπο μισό παράγεται ενδογενώς μέσω της μεταβολικής οδού της χοληστερόλης. Το CoQ10 συγκεντρώνεται στο μεσαίο τμήμα του σπέρματος όπου περιέχονται τα μιτοχόνδρια και συμμετέχουν σε όλες τις διαδικασίες που απαιτούν ενέργεια, όπως η κινητικότητα του σπέρματος. Το CoQ10 έχει και αντιοξειδωτική δράση που αποτρέπει την υπεροξειδωση των λιπιδίων των μεμβρανών των σπερματοζωαρίων. Το οξειδωτικό στρες επιδρά αρνητικά στο σπέρμα, καθώς οδηγεί σε υπεροξειδωση των πολυακόρεστων λιπιδίων που υπάρχουν σε υψηλές συγκεντρώσεις στην κυτταρική μεμβράνη. Τίθεται σε κίνδυνο η ρευστότητα και η ακεραιότητα της μεμβράνης των σπερματοζωαρίων, προκαλώντας έτσι αυξημένη διαπερατότητα. Συνεπώς, μπορεί να προκληθεί μείωση της κινητικότητας του σπέρματος, μη φυσιολογική μορφολογία, αύξηση του κατακερματισμού του DNA ή/και μείωση της αντίδρασης του ακροσώματος (54).

Το CoQ10 αποκτάται τόσο με τα συμπληρώματα διατροφής όσο και με την κανονική διατροφή. Στις κύριες διατροφικές πηγές του CoQ10 συμπεριλαμβάνονται το κρέας, τα ψάρια, οι ξηροί καρποί, τα φυτικά έλαια (και τα τρόφιμα που τηγανίζονται σε αυτά τα έλαια), ενώ το CoQ10

βρίσκεται σε χαμηλότερα επίπεδα στα περισσότερα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα λαχανικά, τα φρούτα και τα δημητριακά. Ερευνητικά δεδομένα παρουσίασαν βελτιωμένη κινητικότητα σπέρματος σε συνδυασμό με υψηλότερη πρόσληψη σπλάχνων ζωικής προέλευσης, το οποίο είναι πλούσιο σε CoQ10. Η επίδραση της κατανάλωσης CoQ10 μέσω τροφίμων στις παραμέτρους του σπέρματος δεν έχει αξιολογηθεί ακόμη (54).

Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε ότι το CoQ10 επιδρά στην κινητικότητα του σπέρματος, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες γι' αυτό. Ακόμη, η επίδραση του CoQ10 σε άλλες παραμέτρους του σπέρματος ήταν αδύναμη. Το συμπέρασμα της συγκεκριμένης μετα-ανάλυσης είναι ότι το CoQ10 έχει ευεργετική επίδραση στη κινητικότητα και κυρίως στην προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, χωρίς να επηρεάζεται ο αριθμός των σπερματοζωαρίων. Συνεπώς, το CoQ10 μπορεί να αποτελέσει θεραπεία για την ασθενοζωοσπερμία με πρόσληψη 200-400 mg για περίοδο 3-6 μηνών σύμφωνα με τη σοβαρότητα και την ανταπόκριση του ασθενούς, η οποία πρέπει να παρακολουθείται κάθε μήνα. Αναφορές δείχνουν ότι ο συνδυασμός του CoQ10 με άλλες βιταμίνες και αντιοξειδωτικά μπορεί να βελτιώσει τη συνολική ποιότητα του σπέρματος. Χρειάζονται περισσότερες δοκιμές με ή χωρίς συνδυασμό με άλλες βιταμίνες και αντιοξειδωτικά για να αξιολογηθεί ακριβέστερα ο ρόλος του CoQ10 στη θεραπεία της ανδρικής υπογονιμότητας (55).

Παράλληλα, σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 65 ασθενείς αξιολογήθηκε η επίδραση δύο δόσεων CoQ10 στις παραμέτρους του σπέρματος και η αντιοξειδωτική κατάσταση σε άνδρες με ιδιοπαθή ολιγοασθενοζωοσπερμία. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ότι η θεραπεία με CoQ10 βελτίωσε την κινητικότητα, τη συγκέντρωση και την αντιοξειδωτική κατάσταση του σπέρματος σε υπογόνιμους άνδρες με ιδιοπαθή ολιγοασθενοζωοσπερμία. Η μεγαλύτερη βελτίωση παρατηρήθηκε στην πρόσληψη δόσης 400 mg την ημέρα σε αντίθεση με δόση 200 mg την ημέρα. Συνεπώς, η κατανάλωση συμπληρωμάτων CoQ10 επιδρά θετικά στην γονιμότητα και την αναπαραγωγική λειτουργία ανδρών με ιδιοπαθή ολιγοασθενοζωοσπερμία (56).

Επιπλέον, κατάλληλα επίπεδα CoQ10 είναι σημαντικά για τη σωστή λειτουργία των σπερματοζωαρίων, καθώς συμμετέχουν στην αναπνευστική αλυσίδα των μιτοχονδρίων και έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση του οξειδωτικού στρες που οφείλεται στη βελτίωση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας, της δισμουτάσης υπεροξειδίου και της καταλάσης, καθώς και τις θετικές συσχετίσεις μεταξύ αυτών των μεταβλητών και των παραμέτρων σπέρματος μετά από 3 μήνες θεραπείας με CoQ10. Το CoQ10 αποτελεί έναν σημαντικό μεσολαβητή της κυτταρικής σηματοδότησης, ωστόσο δεν έχει εντοπιστεί ένας συγκεκριμένος μηχανισμός σχετικά με την βελτίωση της δραστηριότητας της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας, της δισμουτάσης υπεροξειδίου και της καταλάσης. Ακόμη, αρκετά σημαντικό είναι ότι το CoQ10 εμποδίζει την προφλεγμονώδη σηματοδότηση από ινσουλίνη, ιντερλευκίνη-17 και STAT3, καθώς και τον

παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα και διάφορες χημειοκίνες. Συνεπώς, αυτό δείχνει μια ενισχυμένη αντιοξειδωτική κατάσταση. Τέλος, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την αποσαφήνιση των μηχανισμών της ενίσχυσης της αντιοξειδωτικής ικανότητας των CoQ10 (56).

8.2.2. Καρνιτίνη

Η L-καρνιτίνη είναι μια τεταρτοταγής αμίνη, η οποία αποτελεί φυσικό αντιοξειδωτικό και συναντάται στα θηλαστικά. Συνολικά, το 25% L-καρνιτίνης που απαιτείται ημερησίως παράγεται ενδογενώς, αμινοξέα όπως η λυσίνη και η μεθειονίνη συντελούν στην σύνθεσή της στο ήπαρ και τα νεφρά, ενώ το 75% προσλαμβάνεται με την τροφή όπως το κρέας, το γάλα και τα ψάρια. Ο κύριος ρόλος της L-καρνιτίνης είναι η διευκόλυνση και η μεταφορά λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας διαμέσου της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. Η διαδικασία αυτή διευκολύνει τη χρήση των λιπαρών οξέων ως πηγή ενέργειας μέσα στα μιτοχόνδρια. Συνεπώς, η L-καρνιτίνη έχει κρίσιμο ρόλο παραγωγή κυτταρικής ενέργειας και στο μεταβολισμό. Η ημερήσια παραγωγή της L-καρνιτίνης στους ενήλικες κυμαίνεται φυσιολογικά από 11 έως 34 mg, που ισοδυναμεί με περίπου 160-480 g/kg σωματικού βάρους. Η L-καρνιτίνη σε υγιείς ενήλικες άντρες και γυναίκες διοχετεύεται κυρίως στους σκελετικούς μυς με υψηλότερα επίπεδα από αυτά που βρίσκονται στο αίμα. Συγκεκριμένα, τα υψηλότερα επίπεδα L-καρνιτίνης εμφανίζονται στην επιδιδυμίδα, περίπου 2000 φορές υψηλότερη από ό, τι στο αίμα. Επιπρόσθετα, υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της περιεκτικότητας της ελεύθερης L-καρνιτίνης στο σπερματικό υγρό και του αριθμού και της κινητικότητας του σπέρματος (57).

Στο ανδρικό ανθρώπινο γεννητικό σύστημα, η L-καρνιτίνη συγκεντρώνεται στην επιδιδυμίδα, τα σπερματοζωάρια και τους όρχεις. Τα επιθηλιακά κύτταρα της επιδιδυμίδας απορροφούν την L-καρνιτίνη από το αίμα, η οποία με παθητική διάχυση διέρχεται από τα σπερματοζωάρια και συγχωνεύεται σε ελεύθερες και ακετυλιωμένες μορφές. Έρευνες αναφέρουν τον ευεργετικό ρόλο της L-καρνιτίνης στη σπερματογένεση, καθώς έγινε αποκατάσταση της σπερματογένεσης μετά από τραυματισμό, χωρίς όμως να έχει ανακαλυφθεί ο ακριβής μηχανισμός. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι οι ιδιότητες της L-καρνιτίνης που εμποδίζουν την απόπτωση. Επιπλέον, οι ιστολογικές εξετάσεις του ορχικού ιστού έδειξαν ότι η αποκατάσταση του βλαστικού επιθηλίου ήταν αρκετά γρηγορότερη με τη θεραπεία με L-καρνιτίνη. Προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι η L-καρνιτίνη επηρεάζει τη σπερματογένεση μέσω διέγερσης της πρόσληψης γλυκόζης από κύτταρα Sertoli και παρέχουν κατάλληλη ενέργεια για την ανάπτυξη γεννητικών κυττάρων. Η σπερματογένεση πραγματοποιείται στους όρχεις, ενώ η ωρίμανση των σπερματοζωαρίων γίνεται στην επιδιδυμίδα, εκεί αλληλεπιδρούν με την L-καρνιτίνη για να αποκτήσουν κινητικότητα. Ακόμη, η L-καρνιτίνη αυξάνει την βιωσιμότητα του σπέρματος στην επιδιδυμίδα σταθεροποιώντας την μεμβράνη των

σπερματοζωαρίων μέσω αναστολής της κατανάλωσης οξυγόνου και μείωσης της αυθόρμητης αντίδρασης ακροσώματος (58).

Παράλληλα, η L-καρνιτίνη έχει προστατευτικό ρόλο για τα σπερματοζώαρια κατά της απόπτωσης, διότι εξαλείφει το ακέτυλο συνένζυμο A που είναι ένας ισχυρός τοξικός μεσολαβητής. Ακόμη, η L-καρνιτίνη έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες στη σπερματογένεση και προστατευτικό ρόλο για τα σπερματοζώαρια στη γονιμοποίηση, στην εμφύτευση και στο ποσοστό εγκυμοσύνης μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και απομακρύνοντας τις δραστικές ρίζες οξυγόνου. Πράγματι, η L-καρνιτίνη μειώνει το οξειδωτικό στρες διατηρώντας την κυτταρική μεμβράνη του σπέρματος και την ακεραιότητα του DNA. Το οξειδωτικό στρες έχει την ικανότητα να μεταβάλλει το επιγενετικό προφίλ του σπέρματος επηρεάζοντας το DNA του, η L-καρνιτίνη μπορεί όμως να ρυθμίσει την έκφραση των επιγενετικά ρυθμιζόμενων γονιδίων, όπως γονίδια που συμμετέχουν στη μεθυλίωση του DNA μειώνοντας τις δραστικές ρίζες οξυγόνου και το επακόλουθο οξειδωτικό στρες. Παράλληλα, η L-καρνιτίνη έχει προστατευτικό ρόλο στα μιτοχόνδρια του σπέρματος από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου μέσω της έκφρασης αντιοξειδωτικών όπως, η δισμουτάση υπεροξειδίου, η γλουταθειόνη, η καταλάση και η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, διατηρεί τη μεμβράνη των μιτοχονδρίων του σπέρματος και την ακεραιότητα του DNA, καθώς ρυθμίζει σηματοδότηση για την απόπτωση των σπερματοζωαρίων (58).

Μία μελέτη αξιολόγησε τα αποτελέσματα συνδυασμένης θεραπείας συμπεριλαμβανομένων της L-καρνιτίνης και της L-ακετυλοκαρνιτίνης σε μία κλινική δοκιμή που συμμετείχαν 175 υπογόνιμοι άνδρες με ιδιοπαθή ολιγοασθενοζωοσπερμία. Μετά από 6 μήνες θεραπείας αυξήθηκε η συγκέντρωση της L-καρνιτίνης στο σπέρμα και παρουσιάστηκε θετική συσχέτιση μεταξύ καρνιτίνης και κινητικότητας σπερματοζωαρίων. Ακόμη, θετικά αποτελέσματα εμφανίστηκαν στη ζωτικότητα και τον κατακερματισμό του DNA. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα επίπεδα της L-καρνιτίνης στο σπέρμα έχουν ιδιαίτερο ρόλο στη διατήρηση της ανδρικής γονιμότητας. Επιπλέον, τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν ότι τα σκευάσματα που συνδυάζουν μεταβολικούς και θρεπτικούς παράγοντες ως θεραπεία είναι σημαντικά για την αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας και την ανάκτηση της λειτουργικότητας των σπερματοζωαρίων (59).

8.3. Μικροθρεπτικά συστατικά

Τα μικροθρεπτικά συστατικά είναι σημαντικά για τη σωστή σωματική λειτουργία. Μία ισορροπημένη κατανάλωση μικροθρεπτικών συστατικών είναι η κατάλληλη για την διατήρηση της υγείας. Αυτή η ομάδα κατηγοριοποιείται σε: βιταμίνες και μέταλλα. Οι βιταμίνες είναι οργανικά μικροθρεπτικά συστατικά που μπορεί να είναι υδατοδιαλυτά ή λιποδιαλυτά, ενώ τα μέταλλα είναι ανόργανα μικροθρεπτικά συστατικά (51).

8.3.1. Βιταμίνες

Ο ρόλος των βιταμινών στο ανθρώπινο σώμα είναι αρκετά σημαντικός. Αυτά που σχετίζονται περισσότερο με την ανθρώπινη ανδρική υπογονιμότητα είναι η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και η βιταμίνη B9 (φυλλικό οξύ) (51).

8.3.2.Βιταμίνη E

Τα αντιοξειδωτικά είναι μόρια που μειώνουν τις δραστικές ρίζες οξυγόνου. Συγκεκριμένα, η βιταμίνη-E έχει οκτώ ισομορφές. Η α-τοκοφερόλη αποτελεί την σημαντικότερη ισομορφή για τον άνθρωπο και έχει την υψηλότερη in vivo βιοδραστικότητα (60). Ακόμη, η βιταμίνη-E (α-τοκοφερόλη) είναι μια λιποδιαλυτή οργανική ουσία και έχει κύριο αντιοξειδωτικό ρόλο στα σπερματοζώαρια, καθώς έχει ευεργετική δράση στη σπερματογένεση των θηλαστικών. Η α-τοκοφερόλη είναι μια μορφή της βιταμίνης-E που περιέχεται σε βιολογικές μεμβράνες και προστατεύει από την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Ακόμη, η α-τοκοφερόλη σταματά την αλυσιδωτή αντίδραση της υπεροξείδωσης των λιπιδίων και έχει προστατευτικό ρόλο έναντι στις δραστικές ρίζες οξυγόνου στους όρχεις. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης-E προκαλεί αύξηση του οξειδωτικού στρες και προβλήματα με την σπερματογένεση και την παραγωγή τεστοστερόνης (61).

Η βιταμίνη-E έχει πολλές ευεργετικές λειτουργίες στην ανδρική γονιμότητα, όπως η βιοσύνθεση τεστοστερόνης και η ρύθμιση των τελομερασών. Σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν υγιή άτομα παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση συμπληρωμάτων βιταμίνης-E 200 mg την ημέρα για 3 μήνες βελτίωσε τη δραστηριότητα υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Τα ποσοστά γονιμοποίησης βελτιώθηκαν μετά από 1 μήνα κατανάλωσης συμπληρωμάτων βιταμίνης E, αλλά μετά τον 1 μήνα σταμάτησαν να βελτιώνονται. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται από παρόμοιες μελέτες που αφορούν σπερματοζώαρια και συμπληρώματα βιταμίνης E (51).

Η βιταμίνη E υπάρχει σε άφθονη ποσότητα στους ξηρούς καρπούς, στα φυτικά έλαια, στα θαλασσινά, στο τυρί και στα αυγά και είναι άμεσα διαθέσιμη. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 641 άτομα στη Γερμανία, αξιολογήθηκε η ποσότητα τοκοφερόλης στο πλάσμα και η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης E. Αναφέρθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της «δυτικής» διατροφής και χαμηλότερης συγκέντρωσης κυκλοφορούσας τοκοφερόλης, γεγονός που δείχνει ότι τα ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής οδηγούν σε ανεπαρκή πρόσληψη βιταμίνης E.

Όσο τα διατροφικά πρότυπα συνεχίζουν να είναι άγνωστα, οι δυτικές διατροφικές συνήθειες θέτουν κινδύνους που οδηγούν σε θέμα μελλοντικής διερεύνησης (51).

Επιπρόσθετα, μία μελέτη αξιολόγησε την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης-E στην ποιότητα του σπέρματος και στην υπεροξείδωση των λιπιδίων. Τα αποτελέσματα της μελέτης

έδειξαν ότι η βιταμίνη-Ε αύξησε αρκετά την ολική και προωθητική κινητικότητα και βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Παρατηρήθηκε ακόμη σημαντική μείωση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων από την βιταμίνη-Ε σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής σχετίζονται με παρόμοια αποτελέσματα σε προηγούμενες μελέτες που αναφέρουν θετική επίδραση της βιταμίνης-Ε στην κινητικότητα και βιωσιμότητα του σπέρματος (62).

Παράλληλα, η βιταμίνη-Ε προστατεύει την μεμβράνη των σπερματοζωαρίων από βλάβες και διατηρεί τη μορφολογία και την κινητικότητα του σπέρματος μέσω δέσμευσης της βιταμίνης-Ε στα ενδοϋπεροξειδία. Ο αντιοξειδωτικός ρόλος της βιταμίνης-Ε προστατεύει τα σπερματοζωάρια, καθώς αποτρέπει την οξειδωτική βλάβη στο ενδογενές DNA. Η βιταμίνη αυτή βοηθά τα σπερματοζωάρια να ξεπεράσουν την οξειδωτική επίθεση και να βελτιωθεί η κινητικότητα και βιωσιμότητα του σπέρματος. Ακόμη, η προσθήκη της βιταμίνης-Ε στο αραιωτικό σπέρματος βελτιώνει την ποιότητα του σπέρματος, διότι αναστέλλεται η υπεροξειδωσής των λιπιδίων της μεμβράνης των σπερματοζωαρίων (62).

8.3.3.Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) είναι μία φυσική οργανική ένωση που είναι διαλυτή στο νερό. Τα περισσότερα ζώα και φυτά συνθέτουν ασκορβικό οξύ. Ωστόσο, στα πρωτεύοντα θηλαστικά και στους ανθρώπους υπάρχει έλλειψη οξειδάσης γλυκονολακτόνης, ένα βασικό ένζυμο για το τελικό στάδιο της σύνθεσης ασκορβικού. Συνεπώς, στα είδη αυτά πρέπει να υπάρχει ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης C από την τροφή. Οι καλύτερες πηγές βιταμίνης C αποτελούν τα πορτοκάλια, τα λεμόνια, το γκρέιπφρουτ, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και το βοδινό συκώτι. Η βιταμίνη C έχει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό του κολλαγόνου, η οποία δίνει δύναμη στους συνδετικούς ιστούς. Είναι αρκετά σημαντική επίσης για την επούλωση πληγών και για τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού. Επιπλέον, η ανεπάρκεια βιταμίνης C προκαλεί προβλήματα όπως το σκορβούτο, μια ασθένεια στην οποία το συνθετικό κολλαγόνο είναι ασταθές. Στα συμπτώματα του σκορβούτου περιλαμβάνονται ο μυϊκός πόνος, το πρήξιμο των αρθρώσεων και η αιμορραγία. Η βιταμίνη C έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες και δρα ενάντια στις δραστικές ρίζες οξυγόνου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπικά σε δερματικά προβλήματα, όπως εκείνα που προκαλούνται από τη φωτογήρανση. Επιπλέον, η βιταμίνη C μπορεί να αντιμετωπίσει την υπερμελάγχρωση του δέρματος, διότι μπορεί να αναστείλει τη δράση των μελανοκυττάρων, δηλαδή κύτταρα που συμμετέχουν στη σύνθεση της μελανίνης (63).

Η πρόσληψη βιταμίνης C έχει θετικές επιδράσεις στις παραμέτρους του σπέρματος, καθώς η πρόσληψη της με την διατροφή επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του ασκορβικού οξέος στο σπερματικό πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις του ασκορβικού οξέος στο σπερματικό πλάσμα είναι έως

και 10 φορές μεγαλύτερες από αυτές του ασκορβικού οξέος στον ορό και έχει αποδειχθεί ότι προστατεύουν το DNA του σπέρματος από οξειδωτική βλάβη. Το ασκορβικό οξύ μπορεί να αποτελέσει το 65% της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας στο σπέρμα και μπορεί να δημιουργήσει ένα περιβάλλον όπου το σπέρμα μπορεί να αναπτυχθεί, να αναπαραχθεί, να ευδοκιμήσει, καθώς και να μειώσει τις δομικές και λειτουργικές ατέλειες. Επιπλέον, υπάρχουν ορισμένες μελέτες που δεν αναφέρουν θετική επίδραση της βιταμίνης C στην ποιότητα του σπέρματος, ωστόσο άλλες μελέτες, μεταξύ αυτών και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν αναφέρει μια θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης C και των υγιών παραμέτρων σπέρματος, όπως ο όγκος και η συγκέντρωση του σπέρματος, καθώς και η κινητικότητα, ο αριθμός, η μορφολογία των σπερματοζωαρίων και επομένως η συνολική γονιμότητα. Έχει παρατηρηθεί ακόμη ότι η υψηλή πρόσληψη της βιταμίνης C μειώνει την βλάβη του DNA του σπέρματος, ενώ η χαμηλότερη πρόσληψη προκαλεί υψηλότερο κατακερματισμό του DNA του σπέρματος σε άντρες με προβλήματα γονιμότητας (64).

Σε μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 20 άντρες από ζευγάρια που είχαν πρόσφατη απώλεια εγκυμοσύνης, στους οποίους διερευνήθηκε η επίδραση της πρόσληψης βιταμίνης C στις παραμέτρους του σπέρματος, στην χρωματίνη και στην έκφραση των γονιδίων πρωταμίνης. Τα ευρήματά τους δείχνουν ότι η θεραπεία με βιταμίνη C αύξησε την γονιδιακή έκφραση της πρωταμίνης και τη συμπύκνωση χρωματίνης που βελτίωσε τη σπερματογένεση. Ακόμη, φαίνεται ότι η καθημερινή πρόσληψη από το στόμα βιταμίνης C μπορεί να βελτιώσει τις παραμέτρους του σπέρματος και την ακεραιότητα του DNA στους άνδρες συντρόφους ζευγαριών με πρόσφατη απώλεια εγκυμοσύνης. Είναι γνωστό ότι η βιταμίνη C είναι ένα σημαντικό αντιοξειδωτικό που μειώνει τις ανωμαλίες του σπέρματος και προστατεύει το DNA του σπέρματος από το οξειδωτικό στρες. Είναι επίσης σημαντική για τη φυσιολογική σπερματογένεση και τη λειτουργία του σπέρματος. Συνεπώς, τα κλινικά ευρήματα παρουσίασαν μειωμένο ποσοστό απώλειας εγκυμοσύνης και αυξημένα επίπεδα κλινικής εγκυμοσύνης (65).

8.3.4. Ιχνοστοιχεία

Τα ιχνοστοιχεία είναι ανόργανα στοιχεία που λαμβάνονται με τα τρόφιμα και δεν μπορούν να συντεθούν στο σώμα. Βρίσκονται φυσικά στο έδαφος και το νερό. Κάποια από αυτά είναι σημαντικά για τους ζωντανούς οργανισμούς, ενώ κάποια είναι αρκετά τοξικά. Τα φυτά συνήθως μεταδίδουν τα ιχνοστοιχεία που απορροφούν από το περιβάλλον διαμέσου της τροφικής αλυσίδας στα ζώα. Η έλλειψη απαραίτητων ιχνοστοιχείων για τον οργανισμό αποδεικνύεται συνήθως θανατηφόρα. Τα ιχνοστοιχεία είναι βασικά στοιχεία του σώματος και έχουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία βασικών βιομορίων στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα ιχνοστοιχεία συμβάλουν στη διατήρηση των φυσιολογικών βιοχημικών διεργασιών στο σώμα, χωρίς όμως να αποτελούν πηγή ενέργειας (63).

8.3.5. Ψευδάργυρος

Ο ρόλος του ψευδαργύρου (Zn) είναι σημαντικός στην κυτταρική ανοσία, το σχηματισμό οστού, την ανάπτυξη των ιστών, τη λειτουργία του εγκεφάλου, την ανάπτυξη του εμβρύου και του παιδιού. Λαμβάνεται από το ήπαρ, τους μύς, τα στρείδια, τα δημητριακά και τα όσπρια. Τα βρέφη έχουν ανάγκη σε Zn 5 mg/ημέρα, τα παιδιά 10 mg/ημέρα, ενώ οι ενήλικες χρειάζονται 35 mg/ημέρα. Είναι συστατικό των μεταλλο-ενζύμων και βοηθάει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, της σεξουαλικής ωριμότητας και της γονιμότητας. Συντελεί επίσης στην βελτίωση της ανοσίας, της όρεξης και της γεύσης. Ωστόσο, ο σίδηρος και ο χαλκός μειώνουν την απορρόφησή του. Σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρείται η ανεπάρκεια του ψευδαργύρου και μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με νεφρικές παθήσεις και σε αλκοολικούς ασθενείς. Η τοξικότητα του ψευδαργύρου προκαλεί προβλήματα όπως, γαστρεντερικές παθήσεις και μειωμένη ανοσολογική λειτουργία (63).

Αναφέρεται ότι ο ψευδάργυρος έχει σημαντικό ρόλο στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα. Συγκεκριμένα, τα άτομα με προβλήματα γονιμότητας έχουν χαμηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου σε σύγκριση με τις γόνιμες ομάδες. Η έλλειψη του ψευδαργύρου μειώνει τον όγκο και το βάρος των όρχεων, και προκαλεί αποτυχία σπερματογένεσης. Ο ψευδάργυρος συναντάται στα σπερματοζωάρια και στο σπερματικό υγρό σε υψηλότερη συγκέντρωσή σε σύγκριση με όλα τα άλλα σωματικά υγρά (66). Ο ρόλος του Zn είναι πολύπλευρος στις λειτουργικές ιδιότητες του σπέρματος. Έχει προταθεί ότι ο Zn έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και συμμετέχει στον οξειδωτικό μεταβολισμό του σπέρματος. Ο Zn έχει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία των σπερματοζωαρίων, δηλαδή στις επιδράσεις της ευελιξίας των λιπιδίων και στη σταθεροποίηση της μεμβράνης του σπέρματος. Ακόμη, ρυθμίζει την ακροσωμική αντίδραση του σπέρματος και καθίσταται βασικό στοιχείο για τη σύλληψη και την εμφύτευση του εμβρύου (67).

Επιπλέον, η βακτηριακή μόλυνση στο αναπαραγωγικό σύστημα του άντρα και της γυναίκας επιδρά αρνητικά στη λειτουργία του σπέρματος. Ο ψευδάργυρος έχει αντιβακτηριακή δράση, δηλαδή τα νανοσωματίδια οξειδίου του ψευδαργύρου σκοτώνουν τόσο τα Gram θετικά όσο και τα Gram αρνητικά βακτήρια, καθώς και τα σπόρια, τα οποία επιβιώνουν σε υψηλές θερμοκρασίες και είναι ανθεκτικά στην υψηλή πίεση (66).

Ο Zn έχει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία του σπέρματος. Συγκεκριμένα, βοηθάει στην διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλίου και σταθεροποιεί τη κυτταρική μεμβράνη, καθώς και τη πυρηνική χρωματίνη των σπερματοζωαρίων στο σπερματικό πλάσμα. Ακόμη, ο Zn είναι ζωτικής σημασίας για τη σπερματογένεση και βοηθάει στην ανάπτυξη των όρχεων και στη φυσιολογική λειτουργία του σπέρματος. Ο Zn έχει πολλούς ρόλους στις φάσεις της σπερματογένεσης. Για παράδειγμα, στην έναρξη της σπερματογένεσης, η συμμετοχή του Zn είναι σημαντική στις δραστηριότητες της ριβονουκλεάσης που είναι αρκετά δραστήρια στη μίτωση των σπερματογονίων και

στην μείωση των σπερματοκυττάρων. Επιπλέον, κατά τη σπερματογένεση οι σπερματίδες αποκτούν ουρά και κινητικότητα με ένα αναπτυγμένο μεσαίο τμήμα που συνδέει τη κεφαλή με την ουρά. Αυτή η φυσική διαδικασία ωρίμανσης πραγματοποιείται σε σπερματικά σωληνάκια. Έπειτα, στην επιδιδυμίδα γίνεται η ωρίμανση και αποθήκευση του σπέρματος. Στο τέλος της σπερματογένεσης, ο Zn συγκεντρώνεται κυρίως στην ουρά των ώριμων σπερματοζωαρίων που υποστηρίζουν την κινητικότητά τους (67).

Επιπρόσθετα, τα βέλτιστα επίπεδα Zn στο σπερματικό πλάσμα έχουν συνδεθεί με αυξημένη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων κατά την εκσπερμάτιση, με υψηλή κινητικότητα, με ζωτικότητα και ενισχυμένη αντιοξειδωτική δράση. Έχει αναφερθεί ότι χαμηλά επίπεδα Zn διαταράσσουν τη σύνθεση λιπαρών οξέων των όρχεων και παρεμποδίζουν τη φυσιολογική ενδοκρινική ρύθμισή τους. Ο Zn συμμετέχει στον καταβολισμό των λιπιδίων που πραγματοποιείται στο μεσαίο τμήμα των σπερματοζωαρίων και αποδίδει ενέργεια που βοηθάει στην κίνηση των σπερματοζωαρίων. Ακόμη, στο σπερματικό πλάσμα ο Zn επηρεάζει την κατανάλωση οξυγόνου των σπερματοζωαρίων. Μπορεί να επηρεάσει επίσης την προσκόλληση ή την αποκόλληση της κεφαλής με την ουρά, καθώς και τη συμπύκνωση ή αποσυμπύκνωση πυρηνικής χρωματίνης. Ο Zn των όρχεων είναι αρκετά σημαντικός για τη φυσιολογική σπερματογένεση και για τη φυσιολογία του σπέρματος, καθώς διατηρεί την ακεραιότητα του γονιδιώματος στο σπέρμα και συμβάλει στην προσκόλληση της κεφαλής με την ουρά στα σπερματοζωάρια. Επιπλέον, μελέτες έχουν παρατηρήσει ότι ιόντα Zn επιδρούν θετικά στην ανδρική γονιμότητα, διότι ρυθμίζουν την έκφραση ειδικών γονιδίων των όρχεων GC κατά τη διάρκεια της διαδικασίας διαφοροποίησης και της σπερματογένεσης. Επίσης, έχει παρατηρηθεί η ασθενοζωοσπερμία μειώθηκε μετά από θεραπεία με Zn (67).

8.4. Ωμέγα-3 λιπαρά Οξέα

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα είναι μία οικογένεια πολυακόρεστων οξέων. Πήραν αυτό το όνομα από τη θέση του διπλού δεσμού που βρίσκεται πιο κοντά στο μεθυλικό άκρο της αλυσίδας υδρογονάνθρακα. Βρίσκεται δηλαδή στο τρίτο άτομο άνθρακα μετρώντας την πρώτη θέση από τον μεθυλικό άνθρακα. Επιπλέον, το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) εμφανίζονται ως τα πιο σημαντικά ωμέγα-3 λιπαρά οξέα. Τα EPA και DHA έχουν μακρά υδρογονανθρακική αλυσίδα και ονομάζονται μακράς αλυσίδας ω-3 λιπαρά οξέα, έτσι ώστε να διαφοροποιηθούν από τα φυτικά ω-3 λιπαρά οξέα με 18 άτομα άνθρακα, όπως το α-λινολενικό οξύ (ALA) και το στεαριδονικό οξύ (SDA) (68).

Τα EPA και DHA εμπεριέχονται σε υψηλές ποσότητες στα περισσότερα θαλασσινά. Συγκεκριμένα, εμφανίζονται στο λίπος και ιστό των θαλάσσιων θηλαστικών, όπως οι φάλαινες και οι φώκιες, σε συμπληρώματα όπως τα ιχθυέλαια, το μουρουνέλαιο και το έλαιο krill, σε κάποια έλαια

φυκιών και σε συγκεκριμένο αριθμό φαρμακευτικών παρασκευασμάτων. Η περιεκτικότητα αυτών των λιπαρών οξέων βρίσκεται σε 10πλάσια ποσότητα σε κάθε μερίδα θαλασσινών. Ειδικότερα, βρίσκονται σε λιπαρά ψάρια, όπως το σκουμπρί, ο σολομός, η πέστροφα, ο τόνος και οι σαρδέλες. Συνεπώς, η κατανάλωση τροφίμων επηρεάζει την πρόσληψη μακράς αλυσίδας λιπαρών οξέων. Στις περισσότερες δυτικές χώρες δεν καταναλώνουν πολλά άτομα σε τακτικό ρυθμό τα λιπαρά ψάρια. Ένα παράδειγμα καθίσταται το Ηνωμένο Βασίλειο, καθώς μόνο το 25% του ενήλικου πληθυσμού καταναλώνουν τακτικά λιπαρά ψάρια. Συνεπώς, σε μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού η πρόσληψη μακράς αλυσίδας ω-3 λιπαρών οξέων είναι αρκετά χαμηλή και αναφέρεται ότι η μέση πρόσληψη EPA και DHA μεταξύ των ενηλίκων στους περισσότερους δυτικούς πληθυσμούς είναι περίπου 0,1-0,3 g/ ημέρα (68).

Δύο παράλληλες μελέτες αξιολόγησαν την επίδραση των συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων στις παραμέτρους του σπέρματος. Τα συμπληρώματα με DHA και EPA (990 mg/ημέρα και 135 mg/ημέρα, αντίστοιχα) για 10 εβδομάδες δεν παρουσίασε καμία επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος αλλά μείωσε τον κατακερματισμό DNA του σπέρματος. Παράλληλα, η άλλη μελέτη παρατήρησε ότι η πρόσληψη συμπληρωμάτων με υψηλότερες ποσότητες DHA και EPA (0,72 g / ημέρα και 1,12 g / ημέρα, αντίστοιχα) βελτίωσε τον συνολικό αριθμό και συγκέντρωση σπερματοζωαρίων, την κινητικότητα του σπέρματος και τη μορφολογία, δεν παρατηρήθηκε όμως καμία επίδραση στον όγκο του σπέρματος ή στις συγκεντρώσεις των φυλετικών ορμονών στον ορό (69).

Επιπρόσθετα, αναφέρεται σε άφθονες δημοσιευμένες εργασίες, ότι τα συμπληρώματα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ενισχύουν το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα μέσω διάφορων οδών. Μερικοί απ' αυτούς είναι η βελτίωση της κινητικότητας του σπέρματος και της έκκρισης τεστοστερόνης, η αύξηση των αντιοξειδωτικών στο σπέρμα, η βελτίωση της μορφολογίας και η μείωση του κατακερματισμού του γενετικού υλικού του σπέρματος (70)

Τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές αναφέρουν ότι η πρόσληψη συμπληρωμάτων ωμέγα-3 λιπαρών οξέων επιδρούν θετικά στις παραμέτρους του σπέρματος των υπογόνιμων ανδρών. Τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι αποδοτικότερα μετά από υψηλότερη δόση και μεγαλύτερη διάρκεια πρόσληψης των συμπληρωμάτων. Παρόμοια, ο ενστερνισμός ενός υγιεινού τρόπου ζωής που περιέχει περισσότερα θαλασσινά βελτιώνει τις παραμέτρους ποιότητας σπέρματος. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων είτε με τα συμπληρώματα είτε με την διατροφή συνιστάται σε υπογόνιμους άνδρες, έτσι ώστε να βελτιωθούν οι παράμετροι ποιότητας του σπέρματος. Ωστόσο, οι διαθέσιμες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές στο θέμα αυτό είναι λίγες, οι οποίες βασίζονται σε μικρό αριθμό συμμετεχόντων και εφαρμόζουν διαφορετικές θεραπείες σχετικά με τη δόση και τη διάρκεια πρόσληψης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων. Επιπλέον, οι μελέτες παρατήρησης μπορεί να έχουν περιορισμούς από τους παράγοντες του τρόπου ζωής, οι οποίοι επιδρούν αρνητικά στο αναπαραγωγικό σύστημα. Ως εκ τούτου, χρειάζεται να γίνει

παραπάνω έρευνα για διευκρινιστεί η επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων και να διακριθεί ποιος πληθυσμός υπογόνιμων ανδρών θα ωφεληθεί περισσότερο απ' αυτά (71).

Επιπρόσθετα, μία πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων που μπορεί να βελτιώσει τους δείκτες ποιότητας σπέρματος, διότι οι δομές μεμβράνης των σπερματοζωαρίων είναι σημαντικές στη γονιμοποίηση, καθώς τα λιπίδια της μεμβράνης συμμετέχουν στην ακροσωμική αντίδραση και στη σύντηξη μεταξύ ωαρίου και σπερματοζωαρίου. Τα επίπεδα σε DHA είναι αρκετά υψηλά στις εκσπερματώσεις και συμβάλλουν περίπου στο 60% των συνολικών πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα σπερματοζωάρια. Το DHA ρυθμίζει τη ρευστότητα της μεμβράνης και της σπερματογένεσης. Επηρεάζει επίσης θετικά την κινητικότητα, την μορφολογία και την συγκέντρωση του σπέρματος. Τα επίπεδα EPA και DHA είναι μειωμένα στις εκσπερματώσεις υπογόνιμων αντρών, συνεπώς η σύνθεση λιπαρών οξέων στις μεμβράνες του σπέρματος είναι διαφορετική σε γόνιμους και υπογόνιμους άνδρες. Τέλος, παρατηρείται ότι οι άνδρες με ασθenoζωοσπερμία και ολιγοσπερμία έχουν χαμηλότερα επίπεδα DHA στα σπερματοζωάρια σε σύγκριση με τους άνδρες που δεν παρουσιάζουν προβλήματα γονιμότητας (71).

8.5. Μεσογειακή Διατροφή

Η μεσογειακή διατροφή είναι μία σύγχρονη διατροφική πρόταση που έχει εμπνευστεί από τις διατροφικές συνήθειες των χωρών της λεκάνης της Μεσογείου. Πολλές μελέτες παρατήρησης και πειραματικές μελέτες έχουν επισημάνει ότι η μεσογειακή διατροφή είναι αρκετά σημαντική και αποτελεσματική στην πρόληψη των μη μεταδοτικών ασθενειών, ιδιαίτερα εκείνων που επηρεάζουν το καρδιαγγειακό σύστημα. Σε αυτό το μοντέλο διατροφής εμπεριέχονται η υψηλή κατανάλωση εποχιακών φρέσκων φρούτων και λαχανικών, δημητριακών, ξηρών καρπών και οσπρίων, μέτρια κατανάλωση ψαριών και κρασιού και πολύ χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και κρέατος, όπου το ελαιόλαδο είναι η κύρια πηγή λίπους (72).

Συνεπώς, η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε φυτικές ίνες, μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, αντιοξειδωτικά και χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά. Τα εποχιακά φρούτα και λαχανικά περιέχουν ψηλές ποσότητες αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών μορίων, τα οποία μπορούν να δράσουν ως ρυθμιστές της οξειδωτικής βλάβης, διότι λειτουργούν ως γονιδιακοί ρυθμιστές και έναντι των δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS). Η διατροφή αυτή λειτουργεί θετικά στη βελτίωση των παραμέτρων του σπέρματος, στη βελτίωση του κατακερματισμού του DNA και της ακεραιότητας της χρωματίνης, στην αύξηση της συγκέντρωσης σπέρματος, της κινητικότητας του σπέρματος και της βιωσιμότητας του σπέρματος, μεταβλητές που συνδέονται στενά με την ποιότητα του σπέρματος. Πρέπει να τονιστεί ότι προηγούμενες μελέτες παρατήρησης έχουν παρουσιάσει θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης υγιεινής διατροφής και αρκετών παραμέτρων του σπέρματος (72).

Τα τελευταία χρόνια, πολλές μελέτες έχουν μελετήσει τις επιπτώσεις της μικροχλωρίδας του εντέρου στη γενική υγεία, ειδικά στη γονιμότητα. Είναι γνωστό ότι η διατροφή επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος. Η υψηλή κατανάλωση λίπους ή / και απλών σακχάρων, όπως φαίνεται στον δυτικό τρόπο ζωής, είναι δύο από τις κύριες αιτίες της εντερικής δυσβίωσης. Αυτή η κατάσταση έχει ως αποτέλεσμα μια ανισορροπία σε ποιοτικό και ποσοτικό επίπεδο στην εντερική μικροχλωρίδα που διαταράσσει τον εντερικό φραγμό. Η διαταραχή του εντερικού φραγμού προάγει τη χρόνια συστηματική φλεγμονή, η οποία προκαλεί περαιτέρω την παχυσαρκία και διάφορα μεταβολικά νοσήματα. Σύμφωνα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πρόσφατα σε ζώα και ανθρώπους, μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ποιότητα σπέρματος μεταβάλλοντας τη μικροχλωρίδα του εντέρου. Ωστόσο, η ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος (73).

Η μεσογειακή διατροφή έχει θετικές επιδράσεις στην υγεία, κυρίως λόγω των υπολιπιδαιμικών, αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της. Μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει επίσης ότι η διατροφή αυτή συσχετίζεται θετικά με την ποιότητα του σπέρματος. Έχει παρατηρηθεί ότι τα λαχανικά, τα φρούτα και τα βρώσιμα φυτά που περιέχουν πολυφαινόλες επηρεάζουν την ομοίωση των ROS, τον μιτοχονδριακό μεταβολισμό και τη βιογένεση. Αυτά τα βιοδραστικά φυτικά συστατικά των τροφίμων μπορεί να συμβάλλουν θετικά στην ενίσχυση της ανδρικής αναπαραγωγικής λειτουργίας, καθώς ρυθμίζουν τη λειτουργία των μιτοχονδρίων και μειώνουν το οξειδωτικό στρες (74).

Επιπρόσθετα, μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε παρθένο ελαιόλαδο, το οποίο είναι βασικό συστατικό της μεσογειακής διατροφής έχει ευνοϊκές επιδράσεις στην ανδρική γονιμότητα. Η επίδραση των λιπαρών οξέων και της χοληστερόλης στις δραστηριότητες της γλουταμυλο-αμινοπεπτιδάση των όρχεων και της γ-γλουταμυλο-τρανσπεπτιδάση, μπορεί να επηρεάζονται εν μέρει από την αύξηση της δραστηριότητας της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης IV των όρχεων(74).

Τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή, τα οποία αποτελούν επίσης μέρος της μεσογειακής διατροφής, μπορούν μέσω διάφορων βιολογικών διεργασιών να βελτιώσουν την ανδρική γονιμότητα. Ακόμη, η κουρκουμίνη, η οποία βρίσκεται στο ριζωματοειδές φυτό *Curcuma longa* είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που βοηθά στην άμεση εξάλειψη των ROS και στην έμμεση ενεργοποίηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Η διατροφή με χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων προκαλεί μείωση στην ποιότητα του σπέρματος και βλάβη στην ιστολογία των όρχεων. Επομένως, τα συμπληρώματα κουρκουμίνης μπορούν να συντελέσουν στην βελτίωση της εξασθενημένης λειτουργίας των σπερματοζωαρίων και των όρχεων μειώνοντας τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την απόπτωση (74).

Άνδρες που έχουν χαμηλή ποιότητα στο σπέρμα μπορούν να ενισχύσουν την ποιότητα του με διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικά. Έτσι, μπορεί να μειωθεί η βλάβη του σπέρματος που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες και να αυξηθεί η παραγωγή ορμονών, η συγκέντρωση, η κινητικότητα και η μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Η αυξημένη κατανάλωση μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε τρόφιμα όπως δημητριακά ολικής αλέσεως, δημητριακά, θαλασσινά και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα του σπέρματος και την γονιμότητα του άνδρα. Τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής μπορούν να ενισχυθούν με ένα καλό συνδυασμό της σωματικής δραστηριότητας και ενός καλά ισορροπημένου υγιεινού τρόπου ζωής (74).

Επιπρόσθετα, σε μία μελέτη έγινε αξιολόγηση στις διατροφικές συνήθειες 50 ανδρών συμμετεχόντων, σε συνδυασμό με τις διατροφικές αλλαγές στα επίπεδα τεστοστερόνης τους και τον κατακερματισμό του DNA του σπέρματος. Η εξέταση στις διατροφικές τους συνήθειες αποκάλυψε την κατανάλωση χαμηλής ποιότητας πρωτεϊνών, την πρόσληψη υψηλού γλυκαιμικού δείκτη και επεξεργασμένων υδατανθράκων, καθώς και γλυκών τροφών. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μειωμένο ενδιαφέρον για την ποιότητα των τροφίμων, καθώς δεν διάβαζαν τις ετικέτες των τροφίμων και σπάνια αγόραζαν βιολογικά προϊόντα. Αρκετοί συμμετέχοντες έκαναν υψηλή κατανάλωση καφέ, επεξεργασμένων τροφίμων και γαλακτοκομικών προϊόντων (75).

Μετά την εφαρμογή ενός εξατομικευμένου διατροφικού πλάνου, διαπιστώθηκε ότι τα άτομα που άλλαξαν την διατροφή τους και μείωσαν την επεξεργασμένη ζάχαρη, αύξησαν την κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως, φρέσκων λαχανικών και οσπρίων, αποφεύγοντας τα συσκευασμένα τρόφιμα και γαλακτοκομικά προϊόντα, εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης (75).

Παράλληλα, η ομάδα των ανδρών που ακολούθησε μία διατροφή που περιλάμβανε περίπου 50% πρόσληψη υδατανθράκων για 3 μήνες, καθώς και η καθημερινή κατανάλωση κόκκινων φρούτων και τουλάχιστον 3 μερίδων φρέσκων λαχανικών την ημέρα αύξησαν την πρόσληψη αντιοξειδωτικών. Ταυτόχρονα, η αποφυγή συσκευασμένων τροφίμων και η εξάλειψη γαλακτοκομικών προϊόντων, οδήγησε σε μείωση του κατακερματισμού του DNA του σπέρματος(75).

Κεφάλαιο 9. Υγιεινά πρότυπα διατροφής και γυναικεία γονιμότητα

Αντιοξειδωτικά

Το ανθρώπινο σώμα έχει αναπτύξει μία ποικιλία ενζυματικών και μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών δραστηριοτήτων που καταπολεμούν το οξειδωτικό στρες. Η ενζυματική αντιοξειδωτική προστασία

αποτελείται από βασικά ένζυμα, όπως η καταλάση, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η αναγωγάση της γλουταθειόνης, η δισμουτάση του υπεροξειδίου, τα οποία είναι σημαντικά για την παρεμπόδιση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων και βοηθούν στη διατήρηση φυσιολογικής λειτουργίας των κυτταρικών μεμβρανών. Το συνολικό επίπεδο της δισμουτάσης του υπεροξειδίου αυξάνεται στο ενδομήτριο από την παραγωγική φάση μέχρι την μεσαία εκκριτική φάση και μειώνεται στην όψιμη εκκριτική φάση, ενώ η υπεροξειδωσής των λιπιδίων αυξάνεται ως μια φυσιολογική δράση των δραστικών ριζών οξυγόνου. Επιπλέον, τα μη ενζυματικά αντιοξειδωτικά που λαμβάνονται κυρίως με την τροφή ή με ενδογενή βιοσύνθεση, συμπεριλαμβάνει τις πολυφαινόλες, τα καροτενοειδή, τα αντιοξειδωτικά χαμηλού μοριακού βάρους, τα ιχνοστοιχεία, τις βιταμίνες, και άλλα. Το επίπεδο των ενδογενών αντιοξειδωτικών είναι κυρίως σταθερό και τα μόρια αυτά ενεργοποιούνται μόνο όταν είναι απαραίτητα. Τα επίπεδα των εξωγενών αντιοξειδωτικών κυμαίνονται ανάλογα με την διατροφή που λαμβάνεται. Μελέτες αποδεικνύουν ότι η πρόσληψη αντιοξειδωτικών μέσω της διατροφής έχει θετικές επιδράσεις στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (76).

9.1. Φυσιολογικοί ενζυματικοί παράγοντες

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα αποτελεί ένα σημαντικό και περίπλοκο σύστημα για την εξάπλωση του ανθρώπινου είδους. Είναι υψίστης σημασίας η ισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών, καθώς το οξειδωτικό στρες προκαλεί πολλά παθολογικά προβλήματα στο αναπαραγωγικό σύστημα. Τα ενζυματικά αντιοξειδωτικά, ειδικά η δισμουτάση υπεροξειδίου, η καταλάση και η υπεροξειδάση γλουταθειόνης, είναι ιδιαίτερης σημασίας για τη διατήρηση αυτής της ισορροπίας (77).

9.1.1. Καταλάση

Η καταλάση διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στον μεταβολισμό των ROS. Για το λόγο αυτό, έχει γίνει εντατική μελέτη της καταλάσης τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, περιορισμένα στοιχεία έχουν βρεθεί σχετικά με τη ρύθμιση της καταλάσης στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των ωοθυλακίων. Η καταλάση περιέχεται κυρίως σε υπεροξειδιοσώματα και ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά το 1975 στις ωοθήκες με ανοσοϊστοχημεία. Ακόμη, η καταλάση εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα σε σύγκριση με άλλους κυτταρικούς τύπους στις ωοθήκες. Στον πυρήνα του ωαρίου, η αναστολή της καταλάσης προκαλεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια της μειωτικής διαίρεσης σε ωάρια ποντικού. Έχει αποδειχθεί ότι η καταλάση προστατεύει το γονιδίωμα από οξειδωτική βλάβη (78).

Η κατανομή της καταλάσης κατά τη διάρκεια διαφορετικών ωοθηκικών κύκλων συνδέεται με τη ρύθμιση των γοναδοτροπινών. Οι γοναδοτροπίνες όπως η FSH έχουν σημαντικό ρόλο

στην ωρίμανση, στη διαφοροποίηση και τη στεροειδογένεση. Έχει αναφερθεί σε διάφορα θηλαστικά ότι η δραστηριότητα της καταλάσης ενισχύεται σημαντικά μέσω της διέγερσης των γοναδοτροπινών. Οι Behl και Pandey διερεύνησαν εάν η δραστηριότητα της καταλάσης και της οιστραδιόλης σε κοκκιώδη κύτταρα ωοθηκών σε διαφορετικά στάδια ανάπτυξης των ωοθυλακίων σχετίζονταν με τα επίπεδα FSH. Διαπιστώθηκε ότι η διέγερση της FSH αύξησε την έκκριση της οιστραδιόλης αλλά και τη δραστηριότητα της καταλάσης και ο βαθμός αυτής της αύξησης ήταν μεγαλύτερος στα μεγάλα ωοθυλάκια από ό, τι στα μεσαία ή μικρά ωοθυλάκια. Επιπλέον, στα κυρίαρχα ωοθυλάκια επιτυγχάνεται η υψηλότερη συγκέντρωση σε οιστρογόνα, η ταυτόχρονη αύξηση της καταλάσης και της οιστραδιόλης ως απόκριση στην FSH μπορεί να δείχνει έναν ρόλο της καταλάσης στην επιλογή των ωοθυλακίων και στην πρόληψη της απόπτωσης. Μετά την παρεμπόδιση της ωορρηξίας, η δραστηριότητα της καταλάσης αυξάνεται σημαντικά σε ολόκληρο το ωοθυλάκιο (78).

Επιπρόσθετα, στη στεροειδογένεση δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου όπως το υπεροξειδίο, το οποίο καταλύεται από τη δισμουτάση υπεροξειδίου σε H_2O_2 . Συνεπώς, η καταλάση έχει προστατευτικό ρόλο στην εξουδετέρωση του H_2O_2 για τη διατήρηση της ισορροπίας των ROS και των φυσιολογικών επιπέδων στεροειδών. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η καταλάση συμμετέχει στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων, στον οιστρικό κύκλο και την πορεία της στεροειδογένεσης στις ωοθήκες (78).

9.2. Μη ενζυματικοί παράγοντες

9.2.1. Συνένζυμο Q-10

Η παραγωγή του CoQ10, στις ωοθήκες, όπως και στους άλλους ιστούς πραγματοποιείται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Το ωάριο έχει την ικανότητα να παράγει σε υψηλά επίπεδα το CoQ10 και αυτό οφείλεται στον υψηλό αριθμό μιτοχονδρίων που περιέχεται σε ώριμα φυσιολογικά ωάρια. Ακόμη, εμφανίζεται επαρκής εξωγενής απορρόφηση του συνενζύμου αυτού από εξωτερικές πηγές. Συνεπώς, οποιαδήποτε δυσλειτουργία στα μιτοχόνδρια μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια CoQ10 (79).

Η πρόσληψη συμπληρωμάτων CoQ10 σε ηλικιωμένα ζώα και ανθρώπους έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την γονιμότητα, καθώς μπορεί να προάγει το ωοθηκικό απόθεμα και τα ενεργειακά μόρια ATP των μιτοχονδρίων των ωοθηκών. Παράλληλα, μειώνονται τα επίπεδα των ROS και των χρωμοσωμικών ανευπλοειδίων στα ωάρια. Διάφορες μελέτες αναφέρουν ότι τα συμπληρώματα CoQ10 σε διάφορα είδη ζώων ευνοούν τη δραστηριότητα και ανάπτυξη των ωοθηκών. Παρατηρείται ότι παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε μελέτες ανθρώπων. Συνεπώς, αυτή η θετική επίδραση του CoQ10 στις ωοθήκες, βελτιώνει την ποιότητα του εμβρύου και τη γονιμότητα σε

γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Επιπλέον, μελέτες δείχνουν ότι γυναίκες με προεκλαμψία που έλαβαν θεραπεία με CoQ10 και κιτρική κλομιφαίνη είχαν βελτιωμένα ποσοστά ωορρηξίας και ανταπόκριση των ωοθηκών. Συμπερασματικά, γυναίκες που προσλαμβάνουν συμπληρώματα CoQ10 μπορεί να έχουν βελτιωμένα επίπεδα λειτουργίας μιτοχονδρίων και βελτιωμένη διαδικασία όχι μόνο γονιμοποίησης αλλά και κύησης (79).

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση πέντε τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών έδειξε ότι η πρόσληψη συμπληρώματος CoQ10, για προ-θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης, αύξησε τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης σε σύγκριση με ένα εικονικό φάρμακο ή καμία θεραπεία. Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, καθώς και η δόση και η διάρκεια της θεραπείας με CoQ10, ήταν εξαιρετικά ετερογενή μεταξύ των μελετών που αναλύθηκαν. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών ή ποσοστά αποβολών, σε γυναίκες που λάμβαναν και σε γυναίκες που δεν έλαβαν θεραπεία, αντίστοιχα. Η έρευνα σχετικά με την επίδραση του CoQ10 στη γυναικεία υπογονιμότητα βρίσκεται ακόμη σε πρώιμο στάδιο. Μελέτες σε ζώα, όπως θηλυκά ποντίκια αναφέρουν ότι η πρόσληψη συμπληρωμάτων CoQ10 μπορεί να μειώσει την απόπτωση των κυττάρων cumulus, με αποτέλεσμα να αυξηθεί η ποσότητα και η ποιότητα των ωαρίων. Βοηθάει επίσης στην αύξηση των ποσοστών επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης εμποδίζοντας την οξειδωση του DNA και, επομένως, την απόπτωση των ωαρίων. Επιπλέον, το CoQ10 μπορεί να προστατέψει το ωοθηκικό απόθεμα από τις αρνητικές επιπτώσεις της γήρανσης (80).

Παράλληλα, σε μία μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε ότι σε νεαρές γυναίκες με φτωχό ωοθηκικό απόθεμα που έκαναν πρόσληψη συμπληρωμάτων CoQ10 (600 mg/ημέρα για 2 μήνες) αυξήθηκε η ανταπόκριση των ωοθηκών, τα ποσοστά γονιμοποίησης και βελτιώθηκε η ποιότητα των εμβρύων. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κλινική εγκυμοσύνη, τις αποβολές ή τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων. Η θετική επίδραση του CoQ10 στην αναπαραγωγική λειτουργία οφείλεται στην αντιοξειδωτική του δράση και την παραγωγή ενέργειας στο ωάριο. Το CoQ10, το μόνο συνθετικό λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό στον άνθρωπο, αποτελεί σημαντικό στοιχείο της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, καθιστώντας την αντιοξειδωτική του λειτουργία σημαντική τόσο στα μιτοχόνδρια όσο και στις λιπιδικές μεμβράνες. Η βλάβη του DNA που προκαλείται από ROS στις ωοθήκες οδηγεί σε γονιδιωματική αστάθεια, μεταλλάξεις και απόπτωση των ωαρίων. Θεωρείται, όμως ότι η αντιοξειδωτική δράση του CoQ10 βελτιώνει τέτοιες καταστάσεις (81).

Επιπλέον, το CoQ10 συντελεί στη βελτίωση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων και επαναφέρει την παραγωγή ενέργειας από τα μιτοχόνδρια. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων στα ωάρια οδηγεί σε μειωμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση και μη βέλτιστα επίπεδα ATP, η οποία συνδέεται με μειωμένη αναπαραγωγική απόδοση, όπως μειωμένο ωοθηκικό απόθεμα, κακή ποιότητα ωαρίων, μη φυσιολογική γονιμοποίηση και διαταραγμένη προεμφυτευτική ανάπτυξη εμβρύων.

Επιπλέον, η ενέργεια που παράγεται από τα μιτοχόνδρια συντελεί στη βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών, την ωρίμανση των ωαρίων, τη γονιμοποίηση και την πρόωμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Έχει αποδειχθεί ότι τα συμπληρώματα CoQ10 σε ζωικό μοντέλο έχει βελτιώσει τη μεμβράνη των μιτοχονδρίων, την παραγωγή ATP από τα μιτοχόνδρια και τον προσανατολισμό της ατράκτου. Έπιπλέον, σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, τα επίπεδα CoQ10 στο ωοθυλακικό υγρό συσχετίστηκαν θετικά με την ωρίμανση των ωαρίων, την ποιότητα του εμβρύου και το ποσοστό εγκυμοσύνης. Συμπερασματικά, παρατηρείται ότι η επίδραση του CoQ10 είναι θετική στο ωάριο, ωστόσο παραμένει άγνωστο εάν η αντιοξειδωτική αυτή θεραπεία βελτιώνει επίσης το περιβάλλον της μήτρας (81).

9.2.2. Καρνιτίνη

Η LC είναι ένα μικρό υδατοδιαλυτό μόριο έχει βασικό ρόλο στη φυσιολογία του οργανισμού. Τόσο η LC όσο και η ακετυλιωμένη μορφή της, η ακετυλο-καρνιτίνη (ALC), έχει αναφερθεί ότι ασκούν ευεργετικά αποτελέσματα στη διαχείριση της υπογονιμότητας βελτιώνοντας τις μιτοχονδριακές δραστηριότητες. Η LC διευκολύνει τη διαδικασία της β-οξείδωσης μέσω της μεταφοράς λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια. Έχει ακόμη αναφερθεί ότι η LC αποτρέπει την οξειδωτική βλάβη του DNA που προκαλείται από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου ρίζες, γεγονός που φανερώνει την αντιοξειδωτική του λειτουργία. Δεδομένου των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της LC με πολύ λίγες παρενέργειες, πρόσφατα, μελέτες εξετάζουν την εφαρμογή της ως θεραπευτική επιλογή για τη γυναικεία υπογονιμότητα (82).

Η LC έχει αναφερθεί ότι συμμετέχει στην διατήρηση της κυττάρικης ενέργειας, μείωση του οξειδωτικού στρες και ελαχιστοποίηση του κυτταρικού θανάτου από απόπτωση, τα οποία είναι σημαντικά στη σωστή ανάπτυξη των ωαρίων και την ωρίμανση της βλαστοκύστης. Το σύμπλοκο ωαρίων-cumulus κυττάρων και ο μεταβολισμός των λιπιδίων του είναι ένας από τους σημαντικότερους ρυθμιστές της ωρίμανσης των ωαρίων. Επιπλέον, η LC συντελεί στο μεταβολισμό των λιπιδίων αυτού του συμπλόκου, καθώς μεταφέρει λιπαρά οξέα στα μιτοχόνδρια και διευκολύνει την β οξείδωση (83).

Στα ωάρια, η παλμιτοϋλτρανσφεράση της καρνιτίνης-I (CPT-I) μετατρέπει την LC σε ALC στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και η CPT-II συντελεί στην αναγέννηση της καρνιτίνης από ακυλοκαρνιτίνη μετά τη μετατόπιση λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας στη μιτοχονδριακή μήτρα. Η LC έχει επίσης σημαντικό ρόλο στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στα μιτοχόνδρια και το κυτταρόπλασμα εντός του ωαρίου. Στα μιτοχόνδρια, η LC μετατρέπεται σε ALC και εξισορροπεί την αναλογία ακετυλο CoA / CoA για να διατηρήσει το μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω του κύκλου κιτρικού οξέος, αποδίδοντας υψηλότερη παραγωγή ενέργειας. Η LC μειώνει ακόμη τη συγκέντρωση πυροσταφυλικού που εμποδίζει την είσοδο στον κύκλο κιτρικού οξέος για να περιορίσει την

παραγωγή ενέργειας. Επιπλέον, η αντιοξειδωτική ιδιότητα της LC καταστρέφει τις ROS στα μιτοχόνδρια. Συντελεί επίσης στη μεταφορά παλμιτικού οξέος και άλλων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας στα μιτοχόνδρια για να χρησιμοποιηθούν στη β-οξείδωση. Στο ενδοπλασματικό δίκτυο η LC μειώνει τη συγκέντρωση του παλμιτικού οξέος μεταφέροντάς το στα μιτοχόνδρια ή εξαλείφοντάς το, με αποτέλεσμα να προκληθεί λιποτοξικότητα στα ωάρια μέσω οξειδωτικού στρες (83).

Επιπρόσθετα, η LC προάγει επίσης τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και μειώνει την απόπτωση αναστέλλοντας τον TNF-α και άλλους παράγοντες με αντιπολλαπλασιαστική δράση. Σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης έχει αναφερθεί ότι η LC έχει διπλή επίδραση μέσω της έκκρισης προσταγλανδινών από τη μήτρα. Έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με LC αυξάνει την παραγωγή τόσο της PGE1 όσο και της PGE2. Ακόμη, έχει παρατηρηθεί ότι η PGE1 προστατεύει έναντι της ενδομητρίωσης εξασθενίζοντας την έκκριση TNF-α, IFN-γ και ιντερλευκινών (IL-2, IL-4 και IL-6), παράλληλα η PGE2 απελευθερώνει κυτοκίνες και προάγει την ενδομητρίωση μέσω των αποπτωτικών και φλεγμονωδών λειτουργιών της. Ωστόσο, είναι επιτακτικής ανάγκης να γίνουν περαιτέρω ισχυρές έρευνες για να αξιολογήσουν το ρόλο της LC στην ενδομητρίωση (83).

Συμπερασματικά, η ελεύθερη LC ή ALC εξυπηρετεί τρεις σημαντικές λειτουργίες στα ωάρια μέσω της άμεσης δράσης της. Πρώτον, αυξάνει την παραγωγή ενέργειας μέσω της μεταφοράς παλμιτικού οξέος στα μιτοχόνδρια και διατηρώντας την αναλογία ακετυλο CoA / CoA. Δεύτερον, μειώνει το οξειδωτικό στρες και τη λιποτοξικότητα απομακρύνοντας τις ελεύθερες ρίζες και την περίσσεια παλμιτικού από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Τέλος, προάγει την ανάπτυξη και την ωρίμανση των ωαρίων μειώνοντας το ρυθμό απόπτωσης (83).

Παράλληλα, έχει υποστηριχθεί ότι η LC και η ALC επηρεάζουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPG) για την προώθηση της έκκρισης ορμονών του αναπαραγωγικού συστήματος. Είναι γνωστό ότι η LC βρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση στον υποθάλαμο. Έχει ακόμη αναφερθεί ότι η παρουσία LC στον υποθάλαμο μειώνει τον θάνατο των νευρικών κυττάρων και τις βλάβες που σχετίζονται με τη γήρανση. Επιπλέον, η LC δρα στον άξονα HPG και προκαλεί αύξηση της έκκρισης της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) από τον υποθάλαμο προκαλώντας αύξηση της διαπερατότητας των ιόντων K⁺ σε νευρικά κύτταρα που βρίσκονται εκεί για να αυξήσει την εκκριτική της δραστηριότητα. Έχει διαπιστωθεί από μελέτες που έχουν γίνει σε ζωικά μοντέλα ότι η θεραπεία με ALC αυξάνει τα επίπεδα στον ορό ορμονών, όπως η οιστραδιόλη, η προγεστερόνη, η LH και μειώνει την προλακτίνη σε διαφορετικές φάσεις του οιστρικού κύκλου. Συμπερασματικά, η έμμεση ενδοκρινική δράση, αποτρέπει το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, την αμηνόρροια και άλλα προβλήματα που σχετίζονται με τον γυναικείο αναπαραγωγικό κύκλο (83).

9.3. Μικροθρεπτικά συστατικά

9.3.1. Βιταμίνες

Ο ρόλος των βιταμινών είναι καθοριστικός στην ανάπτυξη και την υγεία του ανθρώπου, και η έλλειψη οποιασδήποτε βιταμίνης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ασθένειες. Παρόλο που μια πολύ υγιεινή διατροφή πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, δημητριακά ολικής αλέσεως, πρωτεΐνη και υγιή λίπη μπορεί να παρέχει επαρκείς ποσότητες των περισσότερων βιταμινών, η ανάλυση της Εθνικής Έρευνας Υγείας και Διατροφής (NHANES) παρουσιάζει ότι η διατροφή στις Ηνωμένες Πολιτείες δεν είναι ποιοτική. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχουν αυξημένες διατροφικές ανάγκες, όπως η απαίτηση βιταμινών για την εξασφάλιση μιας υγιούς εγκυμοσύνης και ενός υγιούς μωρού. Τα επίπεδα αρκετών βιταμινών στο αίμα μειώνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν ληφθούν συμπληρώματα. Συνεπώς, τα προγεννητικά συμπληρώματα είναι σημαντικά για να εξασφαλιστούν οι ανάγκες σε βιταμίνες κατά την περίοδο πριν από τη σύλληψη, την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό (84).

9.3.2. Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E έχει οκτώ ισομορφές, από τις οποίες η α-τοκοφερόλη είναι η πιο αποτελεσματική μορφή και η γ-τοκοφερόλη είναι η πιο κοινή. Η φυσική αυτή λιποδιαλυτή βιταμίνη απομακρύνει τις ρίζες υδροϋπεροξυλίου από τις κυτταρικές μεμβράνες (επηρεάζει τη σταθερότητα της μεμβράνης και έμμεσα ρυθμίζει τις ιδιότητες των πρωτεϊνών της μεμβράνης) και σταματά τις αλυσιδωτές αντιδράσεις υπεροξειδωσής των λιπιδίων. Μετά την αντίδραση με τις ρίζες υδροϋπεροξυλίου προκύπτει μία σταθερή ρίζα τοκοφερόλης, η οποία με τη βοήθεια του ασκορβικού οξέος ή της γλουταθειόνης υπόκειται σε αντίστροφη μετατροπή σε α-τοκοφερόλη (85).

Η βιταμίνη E συμμετέχει στην έκφραση των μεταγραφικών παραγόντων για τη σημαντική μείωση του οξειδωτικού στρες. Ο μεταγραφικός παράγοντας AP1 και το ρυθμιστικό στοιχείο ARE συμμετέχουν στη ρύθμιση της ομοιόστασης οξειδοαναγωγής που μπορεί να επηρεάσει τα NF-κB, MAPK/ERK/PI3K και Nrf2 μονοπάτια και να ρυθμίσει τη γονιδιακή έκφραση, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων πρωτεϊνών που ελέγχουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου λόγω μείωσης της πρωτεϊνικής κινάσης C: αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μειωθεί η ενεργοποίηση του MAPK/ERK και η φλεγμονώδης απόκριση μέσω αναστολής της COX2 και ρυθμίζει επίσης τη αγγειογένεση μέσω της τροποποίησης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) (85).

Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της βιταμίνης E έχουν ιδιαίτερο ρόλο στις διαταραχές της αναπαραγωγής και της εγκυμοσύνης. Το αντιοξειδωτικό αυτό βελτιώνει το πάχος του ενδομητρίου, το οποίο βοηθά τις γυναίκες με αποτυχία εμφύτευσης. Ακόμη, ο συνδυασμός της βιταμίνης E με άλλα συμπληρώματα όπως ο ψευδάργυρος, το σελήνιο, ο

σίδηρος και η L-αργινίνη θα μπορούσαν να αυξήσουν την ωορρηξία και ποσοστά εγκυμοσύνης. Η βιταμίνη E έχει επίσης αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, καθώς μειώνει την παραγωγή προσταγλανδινών (85).

Ο μηχανισμός με τον οποίο επιδρά η βιταμίνη E στην φυσιολογική λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, αλλά υπάρχουν πολλές μελέτες που διαπιστώνουν την θετική επίδραση της βιταμίνης αυτής στην γυναικεία γονιμότητα και την υγεία του αναπαραγωγικού συστήματος (86).

Έρευνες δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της βιταμίνης E αλλάζει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σύμφωνα με μία μελέτη, τα επίπεδα βιταμίνης E είναι χαμηλότερα σε μη φυσιολογική εγκυμοσύνη συγκρίνοντάς την με φυσιολογική εγκυμοσύνη, καθώς η μέση συγκέντρωση της βιταμίνης E αυξήθηκε από 12,9 g/m σε πρώιμη εγκυμοσύνη σε 22,5 g/m σε φυσιολογική κύηση. Μια άλλη μελέτη παρουσίασε ότι απαιτούνται υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης E για την εξουδετέρωση των δραστικών ριζών οξυγόνου που υπάρχουν από το κάπνισμα τσιγάρου για να διατηρηθεί η λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος. Επιπλέον, στο πλάσμα αίματος γυναικών με υποτροπιάζουσα απώλεια κύησης εμφανίζεται μείωση στα επίπεδα βιταμίνης E, καθώς και σε άλλες αντιοξειδωτικές βιταμίνες. Ακόμη, η ανεπάρκεια σε βιταμίνη E μπορεί να οδηγήσει σε στειρότητα και σοβαρές εκφυλιστικές διαταραχές, όπως αταξία και μυϊκή δυστροφία Duchenne. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, η βιταμίνη E είναι σημαντική για μια καλή και υγιή εγκυμοσύνη (86).

Σύμφωνα με μια μεγάλη μη τυχαιοποιημένη πληθυσμιακή μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι έγκυες γυναίκες που καταναλώναν υψηλές δόσεις (περίπου 450 mg / ημέρα) βιταμίνης E εμφάνιζαν χαμηλότερο ποσοστό πρόωρων γεννήσεων (6,6% έναντι 9,3%) από εκείνες που δεν καταναλώναν υψηλή δόση βιταμίνης E. Μια παρόμοια μελέτη ανέφερε ότι εάν μία γυναίκα είχε προεκλαμψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στη συνέχεια λάμβανε υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων βιταμίνης E (περίπου 200-600 mg / ημέρα), υπήρχε μειωμένος κίνδυνος πρόωρων γεννήσεων (8,6% έναντι 10,4% για τις γυναίκες με προεκλαμψία που δεν λάμβαναν συμπληρώματα). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης πρέπει να ερμηνευτούν προσεκτικά λόγω της μη τυχαιοποιημένης φύσης της (87).

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η πρόσληψη βιταμίνης E επηρεάζει επίσης ορισμένες συνθήκες υγείας της παιδικής ηλικίας. Μια μετα-ανάλυση 32 μελετών που αξιολόγησαν την διατροφική πρόσληψη βιταμίνης E σε εγκυμονούσες διαπίστωσε ότι η υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης E συσχετίστηκε με χαμηλότερες πιθανότητες συριγμού κατά την παιδική ηλικία (αλλά όχι απαραίτητα άσθμα). Επιπρόσθετα, οι μητέρες παιδιών με στοματοπροσωπικές σχιστίες είχαν αρκετά χαμηλά επίπεδα βιταμίνης E. Αντίθετα, οι μητέρες με υψηλή πρόσληψη βιταμίνης E μέσω της διατροφής (15-22 mg) είχαν 40% λιγότερες πιθανότητες να αποκτήσουν παιδί με στοματοπροσωπικές σχιστίες (87).

9.3.3.Βιταμίνη Β9

Το φυλλικό οξύ είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη που υπάρχει σε φρούτα, όσπρια, δημητριακά και πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Η βιταμίνη αυτή είναι σημαντική για την ανάπτυξη του ιστού πλακούντα και το σχηματισμό νευρικού σωλήνα. Σε πρόσφατες μελέτες παρατηρήθηκε ότι το φυλλικό οξύ συμμετέχει ως δότης μεθυλίου σε διάφορες μοριακές οδούς με επιγενετικούς μηχανισμούς. Γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία έχουν ανάγκες σε φυλλικό οξύ που κυμαίνονται συνήθως σε 400 g/ημέρα, αλλά θα πρέπει να αυξηθούν στα 600 g/ημέρα κατά τη περίοδο πριν τη σύλληψη. Στις ΗΠΑ το 1998 για να καλυφθεί αυτή η ανάγκη ξεκίνησε ο υποχρεωτικός εμπλουτισμός με φυλλικό οξύ στο αλεύρι δημητριακών. Με αποτέλεσμα, πολλές χώρες προώθησαν πολιτικές για την οχύρωση του φυλλικού οξέος. Σήμερα, οι ανεπτυγμένες χώρες για να διασφαλίσουν την σωστή ανάπτυξη του εμβρύου προτείνουν την πρόσληψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος. Ωστόσο, υπάρχουν ευρήματα που δείχνουν ότι η πρόσληψη συμπληρωμάτων φυλλικού ήταν συχνά ανεπαρκής κατά την περίοδο πριν από τη σύλληψη, έχοντας έτσι αρνητικές επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη και στα νεογνά (88).

Μία πολυκεντρική μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Ιούνιο του 2019 έως τον Ιούλιο του 2020 σε γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Πενήντα από τις γυναίκες με τις κατάλληλες προϋποθέσεις ξεκίνησαν θεραπεία με φυλλικό οξύ. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αξιολογήθηκε με βάση την επιτυχή σύλληψη και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν υπήρχαν (89).

Στην μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με φυλλικό οξύ είχε θετική επίδραση στην επίτευξη επιτυχούς σύλληψης σε γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Στην παρούσα μελέτη το 80% των γυναικών με ανεξήγητη υπογονιμότητα είχαν επιτυχή σύλληψη, η οποία είναι συγκρίσιμη με αποτελέσματα άλλων μελετών όπως φαίνεται στην έρευνα του McGuire και των συνεργατών του (89).

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από τους Baraka και Timmermans και των συνεργατών τους ανέφεραν ότι το υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο και η ηλικία αποτελούν σημαντικοί παράγοντες για την πρόσληψη φυλλικού οξέος σε γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Επιπλέον, η μεγαλύτερη ηλικία αποτελεί έναν ακόμη παράγοντα για την αυξημένη πρόσληψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος. Στην παρούσα μελέτη, η μέση ηλικία των γυναικών με ανεξήγητη υπογονιμότητα ήταν υψηλότερη, δηλαδή 26 έτη (89).

Μελέτες που διεξήχθησαν από τους De wallet, Zestra και τους συνεργάτες τους παρατηρούν ότι το φυλλικό οξύ συνδέεται στενά με την εγκυμοσύνη και την πρόληψη των ελαττωμάτων του νευρικού σωλήνα. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μαζί με τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του φυλλικού οξέος ενισχύουν τη συμμόρφωση στη θεραπεία με φυλλικό οξύ (89).

Σε πρόσφατες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι η θεραπεία με φυλλικό οξύ αυξάνει τις συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος στον ορό περισσότερο από το φυλλικό οξύ που προσλαμβάνεται μέσω διατροφής, καθώς το φυλλικό οξύ έχει συνολικά σταθερή χημική δομή και καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από το φυλλικό οξύ που προκύπτει φυσικά. Επίσης, έχει βρεθεί από μελέτη των Scott ότι η σχέση στην συγκέντρωση ομοκυστεΐνης με τη συγκέντρωση φυλλικού οξέος στο αίμα είναι αντίστροφη. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να αξιολογούν την σχέση μεταξύ συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος και εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα (89).

Παράλληλα, διαπιστώθηκε ότι σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που παρακολουθούσαν μία κλινική υπογονιμότητας η υψηλότερη πρόσληψη φυλλικού οξέος συσχετίστηκε θετικά με τη καταμέτρηση καταβολών ωοθυλακίων σε επίπεδα έως 1.200 mg/ημέρα. Η υψηλότερη πρόσληψη φυλλικού οξέος δεν παρουσίασε κάποιο επιπλέον όφελος. Η συσχέτιση αυτή προέκυψε από την πρόσληψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος και όχι μέσω της διατροφής. Η θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φυλλικού οξέος και της καταμέτρησης καταβολών ωοθηκών ήταν ισχυρή στην προσαρμογή του τρόπου ζωής και διάφορων χαρακτηριστικών της διατροφής, ωστόσο το μέγεθος της συσχέτισης ήταν μέτριο. Για παράδειγμα, η προβλεπόμενη διαφορά στη καταμέτρηση καταβολών ωοθυλακίων ανάμεσα σε γυναίκες που κατανάλωναν 400 σε σύγκριση με 800 mg/ημέρα συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος ήταν περίπου 1,5 ωοθυλάκια (90).

Η σχέση μεταξύ της πρόσληψης συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος και της καταμέτρησης καταβολών ωοθυλακίων είναι σημαντική. Η διατροφική ή γενετική έλλειψη φυλλικού οξέος προκαλεί ήπια υπερομοκυστεϊναιμία, η οποία έχει συσχετιστεί με αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών, τροποποιημένη βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου, δημιουργία οξειδωτικού στρες, ενεργοποίηση της απόπτωσης και ελαττωματική μεθυλίωση, η οποία μπορεί με τη σειρά της να οδηγήσει σε αυξημένη ατρησία των ωοθυλακίων. Μελέτες μεταξύ γυναικών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση έχουν δείξει ότι οι γυναίκες που λαμβάνουν συμπλήρωμα φυλλικού οξέος έχουν μειωμένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης (τόσο στο ωοθυλακικό υγρό όσο και στον ορό) και, στη συνέχεια, παρουσιάζουν ωάρια καλύτερης ποιότητας μετά από διέγερση των ωοθηκών. Παρόλου που η παρούσα έρευνα είναι περιορισμένη, υπάρχει επίσης πιθανότητα η ανταπόκριση των ωοθηκών σε ενδογενείς ορμονικούς παλμούς διέγερσης ωοθυλακίων να μειώσουν τις συνθήκες χαμηλού φυλλικού οξέος, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη λειτουργία των ωοθηκών (90).

Παράλληλα, γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ελεγχόμενη υπερδιέγερση με ανασυνδυασμένη ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη, φορείς του T αλληλόμορφου στη θέση 677 στο γονίδιο της ρεδοκτάσης του 5,10-μεθυλο-τετραϋδροφυλλικού οξέος (MTHFR) είχαν μειωμένη ανταπόκριση των ωοθηκών σε αυτή την ορμόνη, λιγότερη ανάκτηση ωαρίων και κοκκιώδη κύτταρα που παρήγαγαν λιγότερη οιστραδιόλη (90).

9.3.4. Ιχνοστοιχεία

Ιχνοστοιχεία όπως ο ψευδάργυρος, ο χαλκός και το σελήνιο είναι απαραίτητα για την υγεία του ανθρώπινου οργανισμού, καθώς και της αναπαραγωγικής υγείας. Υπάρχουν αρκετά στοιχεία στην εγκυμοσύνη που τονίζουν τις επιδράσεις τους στην οξειδωτική/αντιοξειδωτική ισορροπία, αλλά και τους άλλους ρόλους τους, όπως ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων (ψευδάργυρος), η πρωτεΐνοσύνθεση (σελήνιο, ψευδάργυρος) και η αιμοποίηση (χαλκός). Οι ρόλοι για το σελήνιο, τον ψευδάργυρο και τον χαλκό είναι καθιερωμένοι στην ανδρική γονιμότητα, ωστόσο στην γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία οι επιδράσεις αυτών των ιχνοστοιχείων είναι λιγότερο γνωστές (91).

9.3.5. Ψευδάργυρος

Ο ψευδάργυρος (Zn) είναι ένα βασικό μικροστοιχείο που βρίσκεται κατά κύριο λόγο ενδοκυτταρικά σε όλους τους ιστούς και τα βιολογικά υγρά του σώματος. Στο ανθρώπινο σώμα η συνολική ποσότητα ψευδαργύρου εκτιμάται σε 2-3 g και στο πλάσμα κάτω από 0,2%, όπου η συγκέντρωσή του είναι περίπου 15 mol / L (100 g / dL). Ο άνθρωπος πρέπει να προσλαμβάνει σε καθημερινή βάση το 0,1% της περιεκτικότητας του σώματος σε ψευδάργυρο (δηλ. 2-3 mg). Η περιεκτικότητα του ψευδαργύρου στον άνθρωπο καθορίζεται από το φύλο, την ηλικία, τη φυσιολογική κατάσταση και τη διατροφή (92).

Πολλά είναι τα τρόφιμα που περιέχουν ψευδάργυρο, αλλά τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης (όπως τα σπλάχνα ζώων, ψάρια, αυγά και γαλακτοκομικά προϊόντα) αποτελούν τις πλουσιότερες πηγές για την απορρόφηση του ψευδαργύρου. Φυτικά τρόφιμα, όπως τα σιτηρά, οι σπόροι, οι ξηροί καρποί και τα όσπρια περιέχουν μικρότερες ποσότητες αυτού του στοιχείου, οι οποίες δεν έχουν καλή απορρόφηση. Επιπλέον, η βιοδιαθεσιμότητα του ψευδαργύρου εξαρτάται από τη χημική μορφή του ψευδαργύρου, τη διαλυτότητά του και την παρουσία άλλων ουσιών στα τρόφιμα, τα οποία επηρεάζουν την απορρόφηση του Zn (92).

Επιπλέον, ο Zn είναι απαραίτητος για την ορθή λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος και των δύο φύλων, καθώς συμμετέχει στον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των κυττάρων αυτού του συστήματος. Ειδικότερα, απαιτείται για την ανάπτυξη σπερματοζωαρίων, την ωορρηξία, τη γονιμοποίηση, τη φυσιολογική εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου και τον τοκετό (92).

Ο ψευδάργυρος είναι σημαντικός στην ανάπτυξη και ωρίμανση των ωαρίων. Η πρόφαση Ι διατηρείται στο βλαστικό κυστίδιο των ωαρίων μέσω ενός μηχανισμού όπου τα μεμβρανικά κοκκώδη κύτταρα (MGCs) συνθέτουν τον πρόδρομο του νατριουρητικού πεπτιδίου C (NPPC) που μέσω του υποδοχέα του NPPC 2 (NPR2) σηματοδοτεί σε κοκκώδη κύτταρα του ωοφόρου δίσκου

(CGCs) την παραγωγή κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP). Η cGMP διαχέεται στο ωάριο μέσω των χασματικών συνδέσεων που σχηματίζονται από τις μεμβρανικές πρωτεΐνες, τις κωνεξίνες 37. Αυτό γίνεται για την αναστολή φωσφοδιεστεράσης 3A (PDE3A), εμποδίζοντας έτσι τη διάσπαση της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και αναστέλλοντας την ενεργοποίηση της ωρίμανσης που προκαλείται από τον παράγοντα προαγωγής της ωρίμανσης (MPF). Τα σήματα ωορρηξίας καταργούν αυτή την ανασταλτική οδό, οδηγώντας σε μείωση του cAMP, ενεργοποίηση του MPF και επακόλουθη διάλυση του βλαστικού κυστιδίου και εξέλιξη σε μετάφαση II (93).

Απαιτούνται επαρκή επίπεδα ελεύθερου ενδοκυτταρικού ψευδαργύρου για να πραγματοποιηθεί η προφάση I στα ανώριμα ωάρια στο στάδιο του βλαστικού κυστιδίου (GV). Μόλις ξεκινήσει η ωρίμανση, είναι σημαντική η αύξηση του ενδοκυτταρικού ψευδαργύρου για να πραγματοποιηθεί η ωρίμανση του ωαρίου μέσω της μειωτικής διαίρεσης I, το οποίο βρίσκεται στο στάδιο της μετάφασης II. Έτσι τα ζεύγη των ομόλογων χρωμοσωμάτων κατανέμονται σε δύο νέα κύτταρα που είναι άνισα μεταξύ τους. Ένα από αυτά είναι το δευτερογενές ωκύτταρο και το μικρό κύτταρο είναι το πρώτο πολικό σωματίο. Κατά συνέπεια, η ανεπαρκής διαθεσιμότητα ψευδαργύρου διαταράσσει σοβαρά την ωρίμανση των ωαρίων, γεγονός που οδηγεί σε ένα ποικίλο σύνολο φαινοτυπικών ανωμαλιών ανάλογα με τη σοβαρότητα, τη διάρκεια και το στάδιο ωρίμανσης των ωαρίων (93).

Σε μια πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν γυναίκες από την Αυστραλία προσδιορίστηκε η σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων ψευδαργύρου, χαλκού και σεληνίου στο πλάσμα της μητέρας και του χρόνου μέχρι την εγκυμοσύνη και την υπογονιμότητα. Οι συγκεντρώσεις χαλκού, ψευδαργύρου και σεληνίου στο μητρικό πλάσμα αξιολογήθηκαν σε κύηση 15 ± 1 εβδομάδων. Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις ψευδαργύρου και σεληνίου στο πλάσμα της μητέρας συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο χρόνο έως την εγκυμοσύνη, καθώς και οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις σεληνίου συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας. Είναι επιτακτικής ανάγκης να πραγματοποιηθούν περαιτέρω έρευνες που να υποστηρίζουν το συγκεκριμένο έργο, δίνοντας έμφαση στην αξιολόγηση των κυκλοφορούντων ιχνοστοιχείων αλλά και την πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών πριν από τη σύλληψη τόσο μέσω της διατροφής όσο και μέσω των συμπληρωμάτων (91).

Επιπρόσθετα, γυναίκες στην αρχή της εγκυμοσύνης τους, οι οποίες εμφάνιζαν κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις ψευδαργύρου στο χαμηλότερο εύρος αναφοράς εγκυμοσύνης χρειάστηκαν 0,6 μήνες περισσότερο χρόνο για να συλλάβουν, σε σύγκριση με τις γυναίκες στο μέσο τρίμημο, μετά από προσαρμογή για μητρικούς και πατρικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν αποκλείστηκαν οι γυναίκες που χρειάζονταν υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Ακόμη, ενώ η διαφορά στον αναφερόμενο χρόνο έως την εγκυμοσύνη που παρατηρήθηκε φαινόταν

μόνο μικρή, ήταν παρόμοια με τη διάμεση διαφορά στον χρόνο έως την εγκυμοσύνη με μειωμένα επίπεδα κατανάλωσης φρούτων και αυξανόμενα επίπεδα κατανάλωσης επεξεργασμένων τροφίμων που αναφέρθηκαν πρόσφατα στη μεγαλύτερη, διεθνή κοόρτη SCOPE. Συνεπώς, η διατροφή αποτελεί σημαντικό παράγοντα που καθορίζει τα επίπεδα του ψευδαργύρου. Επιπλέον, στις ΗΠΑ και την Αυστραλία, οι γιατροί συνιστούν επιπλέον 2-3 mg/ημέρα ψευδαργύρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (91).

Ο ρόλος του ψευδαργύρου είναι απαραίτητος στη μεταγραφή γονιδίων, στη σύνθεση πρωτεϊνών και σε πολλές άλλες κυτταρικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένων τόσο των αντιοξειδωτικών όσο και των προ-οξειδωτικών δράσεων. Σύμφωνα με περιορισμένες μελέτες σε γυναίκες, δεν υπάρχει σαφής εξήγηση για την επίδραση των συγκεντρώσεων ψευδαργύρου της μητέρας στην αναπαραγωγική λειτουργία πριν από τη σύλληψη. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες σε άνδρες που αναφέρουν καθιερωμένους ρόλους του ψευδαργύρου στη σύνθεση των ανδρικών ορμονών φύλου, στην παραγωγή και στην κινητικότητα του σπέρματος (91).

Επιπλέον, μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα αναφέρουν ότι η ανεπάρκεια ψευδαργύρου προκαλεί μειωμένη εμφύτευση, αλλά και μη φυσιολογική ανάπτυξη ωοθηκών, ωοθυλακίων και ωρίμανση ωαρίων. Συνεπώς, ο ψευδάργυρος απαιτείται για τις βασικές αναπαραγωγικές λειτουργίες στους άνδρες, αλλά και στα ζώα. Είναι επίσης σημαντικός και στις γυναίκες, καθώς η έλλειψη του προκαλεί δυσμενή αποτελέσματα στην εγκυμοσύνης. Ενώ, γενικά οι διατροφικές ελλείψεις ψευδαργύρου δεν καθιστούν πρόβλημα σε γυναίκες που ζουν σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Συμπερασματικά, απαιτείται επιπλέον μελέτη για να διευκρινιστεί εάν και πώς ο ψευδάργυρος που κυκλοφορεί στις γυναίκες βοηθά τη σύλληψη στο επίπεδο του ωαρίου και του πρώιμου εμβρύου (91).

9.4. Ωμέγα-3 λιπαρά Οξέα

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ανήκουν στην κατηγορία των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και καθίστανται απαραίτητα για την υγεία. Ακόμη, το ανθρώπινο σώμα δεν μπορεί να τα συνθέσει ανεξάρτητα. Το ALA, το EPA και το DHA λαμβάνονται από φυτά (ALA), ψάρια και πηγές θαλασσινών (EPA και DHA). Τα άτομα που δεν συμπεριλαμβάνουν ψάρια στη διατροφή τους μπορούν να λάβουν ALA από φυτικές πηγές, αλλά η μετατροπή του ALA σε EPA και DHA στο σώμα δεν είναι αποτελεσματική (94).

Ο ρόλος των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων είναι σημαντικός στην γονιμότητα βελτιώνοντας την ορμονική ισορροπία, την ποιότητα των ωαρίων, την εμφύτευση του εμβρύου, τη λειτουργία του εμμηνορροϊκού κύκλου και την υγεία του σπέρματος. Ακόμη, μειώνουν την φλεγμονή, η οποία θα μπορούσε να μεταβάλλει την σωστή λειτουργία των αναπαραγωγικών οργάνων (94).

Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους έχουν αποδείξει ότι μια διατροφή πλούσια σε ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ω3-PUFA) βελτιώνει τη γυναικεία γονιμότητα. Αντίθετα, η ανεπάρκεια σε ωμέγα-3 και η υπερβολική πρόσληψη σε ωμέγα-6 λιπαρά οξέα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αποβολής και πρόωρο τοκετό. Ακόμη, τα ωμέγα-3 που συμβάλουν στη σύνθεση των προσταγλανδινών και στη στεροειδογένεση έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν τη λειτουργία της μήτρας, ρυθμίζουν την ορμονική έκκριση και μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης ενδομητρίωσης, αυξάνοντας έτσι την ικανότητα γονιμοποίησης. Γυναίκες που συμπεριλάμβαναν στην διατροφή τους υψηλά επίπεδα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων είχαν υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα οιστραδιόλης και βελτιωμένη ποιότητα εμβρύων (94).

Μπορεί τα ωμέγα 3 λιπαρά οξέα να αντιπροσωπεύουν ένα μικρό μέρος των λιπαρών οξέων στα ωοθυλάκια, αλλά η πλειονότητά τους βρίσκεται φυσιολογικά στα κοκκώδη κύτταρα σε σχέση με αυτή των ωαρίων. Συνεπώς, τα ω-3 λιπαρά οξέα ρυθμίζουν την ωρίμανση και ανάπτυξη ωαρίων κυρίως μεταβάλλοντας τον μεταβολισμό και τη λειτουργία των κοκκιωδών κυττάρων μέσω της ρύθμισης των PPARs. Οι PPARs είναι πυρηνικοί υποδοχείς ρυθμίζουν διάφορες κυτταρικές διεργασίες, όπως η ενεργειακή ομοιόσταση, η φλεγμονή και η αναδιαμόρφωση των ιστών. Η ενεργοποίηση του PPARγ μειώνει την παραγωγή οιστραδιόλης, προγεστερόνης και ATP που προέρχονται από β οξειδωση σε κοκκώδη κύτταρα του ωοφόρου δίσκου, τα οποία επιδρούν αρνητικά στη βιωσιμότητα και την ανάπτυξη του εμβρύου (95).

Παράλληλα, σε μια περίοδο μελέτης οκτώ εβδομάδων γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), οι οποίες έκαναν πρόσληψη συμπληρωμάτων ωμέγα-3 εβδομάδων έδειξαν μειωμένα επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης, χαμηλότερες αναλογίες ωχρινοτρόπου ορμόνης/ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και χαμηλότερες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης. Επιπλέον, σε γυναίκες της Βόρειας Αμερικής που ακολουθούσαν μια διατροφή πλούσια σε ωμέγα-3 παρουσίασαν αυξημένη γονιμότητα (94).

Σε μία μελέτη ελέγχου περίπτωσης αποτελούμενη από 200 συμμετέχοντες [στις γόνιμες γυναίκες έγινε σύλληψη εντός 3 κύκλων προσπάθειας (n=50), στις υπογόνιμες έγινε σύλληψη εντός 4 και 12 κύκλων προσπάθειας (n=100), ενώ σε γυναίκες με προβλήματα γονιμότητας δεν έγινε σύλληψη εντός 12 κύκλων προσπάθειας(n=50)] επιλέχθηκαν τυχαία από την μελέτη κοόρτης Time to Conceive, μια προοπτική μελέτη χρόνου έως την εγκυμοσύνη (2008 έως 2015). Ο στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να αξιολογηθεί εάν οι συγκεντρώσεις ορού ωμέγα-3 και ωμέγα-6 βασιικών λιπαρών οξέων συνδέονται με την πιθανότητα σύλληψης (96).

Σε αυτή τη μελέτη, δεν υπήρχε μεγάλη απόκλιση στις συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων ορού μεταξύ των γόνιμων γυναικών στις οποίες έγινε σύλληψη τους πρώτους 3 μήνες της προσπάθειας, των υπογόνιμων γυναικών που έγινε σύλληψη εντός 4-12 μηνών της προσπάθειας και των

υπογόνιμων γυναικών που δεν πραγματοποιήθηκε σύλληψη μετά από 12 μήνες προσπάθειας. Η συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρών οξέων στον ορό και της πιθανότητας σύλληψης σε συγκεκριμένο εμμηνορροϊκό κύκλο δεν ήταν αρκετά ισχυρή. Ακόμη, η συσχέτιση μεταξύ των ωμέγα λιπαρών οξέων και του κινδύνου αποβολής δεν ήταν αρκετά σημαντική. Δεν υπήρξε επίσης συσχέτιση μεταξύ οποιασδήποτε μεμονωμένης συγκέντρωσης ωμέγα λιπαρών οξέων και του ωοθηκικού αποθέματος, που αξιολογήθηκε από τον βιοδείκτη, AMH (96).

Τα ευρήματα της μελέτης αυτής υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις ωμέγα-3 και ωμέγα 6 ορού δεν συσχετίζονται σημαντικά με τη φυσική γονιμότητα. Η πολυπλοκότητα που υπάρχει στον μεταβολισμό των ωμέγα λιπαρών οξέων προκαλεί μία ασάφεια στα ευρήματα της έρευνας, δηλαδή εάν η αυξημένη πρόσληψη ωμέγα-λιπαρών οξέων δεν επηρεάζει σημαντικά τη φυσική γονιμότητα. Ενώ η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που αξιολογεί τις συγκεντρώσεις ορού ωμέγα λιπαρών οξέων και τη φυσική γονιμότητα, άλλες μελέτες έχουν αξιολογήσει την πρόσληψη ωμέγα λιπαρών οξέων και τη φυσική γονιμότητα με αντικρουόμενα συμπεράσματα (96).

Στη Βόρεια Αμερική στη μελέτη PRESTO, στην οποία συμμετείχαν γυναίκες, η αυξημένη πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων συνδέθηκε με υψηλότερη γονιμότητα. Ωστόσο, σε μία μελέτη καόρτης Smart Forældre στη Δανία δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση. Είναι σημαντικό να σημειωθεί όμως ότι στη μελέτη αυτή η μέση κατανάλωση ωμέγα 3-λιπαρών οξέων ήταν υψηλή, ενώ η χαμηλή κατανάλωση των ωμέγα 3 στον πληθυσμό αυτό ήταν ασυνήθιστα χαμηλή. Έτσι, το φαινόμενο κατωφλιού αιτιολογεί την έλλειψη συσχέτισης (96).

Επιπρόσθετα, στη μελέτη LIFE ο Gaskins και οι συνάδελφοί του αξιολόγησαν την πρόσληψη ψαριών (η κύρια πηγή ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στις ΗΠΑ) και τον χρόνο έως την εγκυμοσύνη και παρατήρησαν ότι ζευγάρια που κατανάλωναν επτά ή παραπάνω μερίδες θαλασσινών σε κάθε κύκλο είχαν μεγαλύτερη γονιμότητα από ζευγάρια που κατανάλωναν μία ή λιγότερες μερίδες θαλασσινών ανά κύκλο. Η αρχική πρόσληψη θαλασσινών καθορίστηκε ως η μηνιαία πρόσληψη κατά τους 12 μήνες πριν από την εγγραφή στη μελέτη. Στην μελέτη ελέγχου περίπτωσης η συγκέντρωση ωμέγα λιπαρών οξέων αξιολογήθηκε κατά την έναρξη και πιθανώς αντικατοπτρίζει επίσης την προηγούμενη πρόσληψη ωμέγα λιπαρών οξέων. Έτσι, οι διαπιστώσεις αυτές είναι παρόμοιες με εκείνες του Gaskins (96).

Παρόλο που υπάρχουν διφορούμενα συμπεράσματα σχετικά με την πρόσληψη ωμέγα λιπαρών οξέων στη φυσική γονιμότητα, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αναφέρουν θετικές συσχετίσεις μεταξύ πρόσληψης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων και αναπαραγωγικής λειτουργίας (96).

Επιπρόσθετα, σε μια δευτερογενή ανάλυση δεδομένων 900 γυναικών που συνέβαλαν σε 2510 κύκλους στο Time to Conceive (TTC), μια προοπτική μελέτη χρόνου έως την κοόρτη εγκυμοσύνης από το 2008 έως τον Δεκέμβριο του 2015 αξιολογήθηκε εάν η πρόσληψη συμπληρωμάτων

ωμέγα 3 λιπαρών οξέων συσχετίζεται με την γονιμότητα, την πιθανότητα φυσικής σύλληψης και τον εμμηνορροϊκό κύκλο (97).

Συγκεκριμένα, οι γυναίκες ηλικίας 30–44 ετών, που προσπαθούσαν λιγότερο από 3 μήνες να συλλάβουν και δεν εμφάνιζαν προβλήματα υπογονιμότητας εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας τυποποιημένες δοκιμασίες εγκυμοσύνης. Παράλληλα, με την προσπάθεια σύλληψης, οι γυναίκες κατέγραφαν καθημερινά τον εμμηνορροϊκό τους κύκλο, τα συμπληρώματα και τη λήψη φαρμάκων χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων φαρμάκων Cerner Multum. Στα συμπληρώματα αυτά και στις βιταμίνες περιέχονταν ωμέγα-3 λιπαρά οξέα. Η χρήση ωμέγα-3 χρησιμοποιήθηκε σε τουλάχιστον 20% των ημερών σε δεδομένο εμμηνορροϊκό κύκλο και προσδιορίστηκε σε κάθε προσπάθεια εγκυμοσύνης (97).

Η χρήση συμπληρωμάτων ωμέγα-3 τουλάχιστον στο 20% των ημερών εμμηνορροϊκού κύκλου συσχετίστηκε με περίπου διπλάσια πιθανότητα σύλληψης. Ενώ η προσαρμογή για τους περισσότερους παράγοντες δεν άλλαξε ουσιαστικά αυτή την εκτίμηση, η προσαρμογή για την προγεννητική βιταμίνη ή πολυβιταμινούχα χρήση μείωσε τη συσχέτιση σε 1,5 φορές την πιθανότητα σύλληψης. Σε αυτή την μελέτη περιορισμένες γυναίκες έλαβαν προγεννητική βιταμίνη ή πολυβιταμίνη, διότι οι γυναίκες αυτές έλαβαν συμπλήρωμα ωμέγα-3 και είχαν 1,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα σύλληψης. Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη που εξετάζει τη χρήση συμπληρωμάτων ωμέγα-3 και την αυθόρμητη σύλληψη στον άνθρωπο (97).

Ο μηχανισμός της δράσης με την οποία δρουν τα ωμέγα 3 λιπαρά οξέα στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Σε μια προοπτική μελέτη κοόρτης BioCycle, στην οποία συμμετείχαν 259 γυναίκες με φυσιολογικό εμμηνορροϊκό κύκλο διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη ωμέγα 3 λιπαρών οξέων μέσω της διατροφής συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανωορρηξίας. Ωστόσο, σε μία προοπτική μελέτη κοόρτης 18555 γυναικών από το Nurses' Health Study II (NHS-II), η πρόσληψη ωμέγα 3 λιπαρών οξέων μέσω της διατροφής δεν συσχετίστηκε με την λειτουργικότητα ή τα προβλήματα της ωορρηξίας. Χρειάζεται να γίνει περαιτέρω έρευνα για να επιβεβαιωθούν πρώτα τα ευρήματα και έπειτα να αξιολογηθούν τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα που μπορεί να επηρεάσουν τη φυσική γονιμότητα (97).

9.5. Μεσογειακή Διατροφή

Η μεσογειακή διατροφή αποτελεί μια ισορροπημένη διατροφή, καθώς προσφέρει ποικίλα θρεπτικά συστατικά σε ένα άτομο. Η διατροφή αυτή καθορίζεται από την αυξημένη πρόσληψη φυτικών τροφών, όπως το ελαιόλαδο, τα λαχανικά, τα φρούτα, τα δημητριακά ολικής αλέσεως, τα όσπρια, οι ξηροί καρποί και οι ελιές, αλλά και από την μέτρια πρόσληψη γαλακτοκομικών και θαλασσινών. Συνιστάται ακόμη ένα μέτρο στην πρόσληψη λευκού και κόκκινου κρέατος, καθώς και

στην κατανάλωση κρασιού. Ακόμη, προϊόντα ολικής αλέσεως, όσπρια, λαχανικά πλούσια σε φυτικές ίνες και φρούτα επηρεάζουν την αντιοξειδωτική, βιταμινούχα, ανόργανη και βιοδραστική σύνθεση συστατικών της διατροφής. Επιπλέον, η εξισορρόπηση της σύνθεσης των λιπαρών οξέων της διατροφής μπορούν να γίνουν με την κατανάλωση ψαριών και τη χρήση του ελαιόλαδου. Οι τροφές που περιλαμβάνονται στην μεσογειακή διατροφή περιέχουν όλα τα θρεπτικά συστατικά για την υγεία του ανθρώπου (98).

Οι βιοδραστικές ουσίες είναι ουσίες που περιέχουν βιολογικές και φυσιολογικές λειτουργίες και έχουν ευεργετικές δράσεις στην υγεία του ανθρώπου πέρα από τη θεμελιώδη θρεπτική αξία ενός τροφίμου. Οι πολυφαινόλες ή πολυυδροξυφαινόλες, μια σημαντική κατηγορία φυσικών χημικών ουσιών δύο ή περισσότερων μονάδων φαινόλης, αποτελούν φαινολικές ενώσεις. Αποτελεί την άμυνα ενός φυτού έναντι διαφορετικών περιβαλλοντικών προκλήσεων, όπως λοιμώξεις, υπεριώδεις ακτίνες, ακτινοβολία και ξηρασία. Ανάλογα με τις υποομάδες στις χημικές δομές τους, οι φαινολικές ενώσεις παρουσιάζουν μία ποικιλία. Οι κύριες κατηγορίες είναι φαινολικά οξέα, φλαβονοειδή, τανίνες, καρτενοειδή, στυλβένια, λιγνάνες, αλαλοειδή, αβενανθραμίδες, τερπένια και τερπενοειδή. Πολλά τρόφιμα της μεσογειακής διατροφής περιλαμβάνουν αυτές τις ενώσεις, όπως τα λαχανικά, τα φρούτα, τα δημητριακά, τα όσπρια και οι ξηροί καρποί (98).

Οι μελέτες που σχετίζονται με τις βιοδραστικές ουσίες και τις επιπτώσεις τους στην υγεία εστιάζουν συνήθως στις αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές τους ικανότητες. Η παρουσία μιας ή περισσότερων φαινολικών ομάδων ελαττώνει τις δραστικές ρίζες οξυγόνου και πολλά οργανικά υποστρώματα, κάτι το οποίο επιτυγχάνεται με τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες. Τα συστατικά αυτά συμβάλλουν ευεργετικά στην γυναικεία αναπαραγωγική υγεία, όπως η ανάπτυξη των ωοθυλακίων, η ωορρηξία, η σύνθεση ορμονών, η γονιμοποίηση, η εμβρυϊκή ανάπτυξη και η επιτυχής εμφύτευση. Το οξειδωτικό στρες αυξάνεται με την αυξημένη απελευθέρωση δραστικών ριζών οξυγόνου και την επιδείνωση της άμυνας του αντιοξειδωτικού συστήματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μεθυλίωση του DNA που οδηγεί σε εξασθένιση του αναπαραγωγικού συστήματος. Συνεπώς, είναι σημαντική η προστασία από το οξειδωτικό στρες, η οποία μπορεί να επιτευχθεί με την πρόσληψη βιοδραστικών ουσιών που βελτιώνουν την γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία (98).

Μια μελέτη πραγματοποίησε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των επιπτώσεων της μεσογειακής διατροφής στην υγεία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος κατά τη διάρκεια της ζωής. Η ανασκόπηση αυτή βρήκε 1 τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή και 6 προοπτικές μελέτες κοόρτης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση και 1 μελέτη ελέγχου περίπτωσης στον γενικό πληθυσμό που αξιολόγησαν την μεσογειακή διατροφή με την γονιμότητα (99).

Η ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη δοκιμή 6 εβδομάδων έκανε τυχαία κατανομή των γυναικών που έλαβαν διάφορα συστατικά και θρεπτικά συστατικά της μεσογειακής διατροφής μέσω

συμπληρωμάτων (όπως προϊόντα με ιδιαίτερο παρθένο και εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο, ω-μέγα-3 λιπαρά οξέα και βιταμίνη D), τα οποία δεν αντιπροσωπεύουν το πλήρες πρότυπο της μεσογειακής διατροφής που εστιάζει στα δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα και λαχανικά. Συνεπώς, τα ευρήματα αυτής της μελέτης δεν μπορούν να αξιολογήσουν τις επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής στη γυναικεία γονιμότητα (99).

Επιπρόσθετα, οι μελέτες κοόρτης που εξέτασαν την επιτυχή εμφύτευση, την κλινική εγκυμοσύνη ή τον τοκετό μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση δεν παρατήρησαν σημαντικά στατιστικά στοιχεία που να υποδηλώνουν θετική συσχέτιση στην σχέση αυτή. Μόνο μια μελέτη περίπτωσης ελέγχου εντοπίστηκε που εξέταζε τη σχέση μεταξύ μεσογειακής διατροφής και γονιμότητας σε γυναίκες που προσπαθούσαν να συλλάβουν χωρίς ιατρική βοήθεια. Η μελέτη αυτή έδειξε η προσκόλληση στο πρότυπο της μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με μείωση της δυσκολίας στη σύλληψη (99).

Συνεπώς, ο συνδυασμός της μεσογειακής διατροφής με διάφορους μηχανισμούς όπως η διαχείριση του βάρους, η μείωση της φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες και η βελτίωση της ψυχικής υγείας μπορούν να ωφελήσουν την γυναικεία γονιμότητα. Ωστόσο, τα στοιχεία που συνδέουν την προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή με την γονιμότητα ήταν περιορισμένα και μέτριας ποιότητας. Επιπρόσθετα, η πλειονότητα των ερευνών επικεντρώθηκε σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία υπογονιμότητας, ενώ η σχέση αυτή παραμένει άγνωστη σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν χωρίς ιατρική βοήθεια (99).

Επιπρόσθετα, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκαν για να αξιολογηθεί εάν η μεγαλύτερη προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή μπορεί να βελτιώσει τους δείκτες γονιμότητας και τα αποτελέσματα σε άνδρες και γυναίκες με προβλήματα γονιμότητας. Τα αποτελέσματα που μελετήθηκαν για τις γυναίκες ήταν η ποιότητα των ωαρίων, η ποιότητα του εμβρύου και η γονιμοποίηση. Σε αντίθεση με την τυπική ανάλυση σπέρματος, κάθε μία από τις προαναφερόμενες εξετάσεις περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα αναλύσεων που εμποδίζει τη σύγκριση στις περισσότερες περιπτώσεις (100).

Σε διάφορες μελέτες οι Karagiannis, Ricci, Sun και οι αντίστοιχοι συνεργάτες είχαν διαφορετική προσέγγιση στην ποιότητα των ωαρίων. Συγκεκριμένα στην παραγωγή, ποιότητα, φάση ωρίμανσης και αριθμό ωαρίων που ανακτήθηκαν και γονιμοποιήθηκαν, χωρίς να γίνει κάποια πιθανή σύγκριση. Μόνο οι Ricci και οι συνεργάτες του ανέφεραν στατιστικά σημαντικά ευρήματα, όπως η παρατήρηση καλύτερης ποιότητας ωαρίων με μέτρια προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή. Ενώ, ο Karagiannis και οι συνεργάτες του μελέτησαν την φάση ωρίμανσης και ότι η υψηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή είχαν καλύτερα αποτελέσματα. Οι Sun και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι η υψηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή είχε καλύτερη ανάρρωση και γονιμοποίηση χωρίς όμως στατιστική σημασία (100).

Ο Karayiannis και ο Sun έκαναν ανάλυση στον αριθμό των εμβρύων που παράγονται. Ο Karayiannis και οι συνεργάτες του δεν εντόπισαν σημαντική διαφορά με την προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή. Ωστόσο, ο Sun και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η υψηλή τήρηση της μεσογειακής διατροφής οδήγησε σε αυξημένο αριθμό ωαρίων σε σύγκριση με χαμηλή προσκόλληση. Οι Gaskins, Karayiannis, Ricci και Sun αξιολόγησαν την εμβρυομεταφορά κανένας όμως δεν ανέφερε εύρεση στατιστικής σημασίας. Ωστόσο, οι Gaskins, Karayiannis και Ricci έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση στον μεγαλύτερο αριθμό γονιμοποιημένων εμβρύων με μέτρια και υψηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή, ενώ οι Sun παρατήρησαν διαφορετικά συμπεράσματα. Τρεις μέλτες ανέλυσαν την ποιότητα του εμβρύου, δεν παρατηρήθηκε όμως στατιστική διαφορά στα διαφορετικά επίπεδα προσκόλλησης με τη μεσογειακή διατροφή. Συνεπώς, η διαφορετική προσέγγιση των μελετών και τα διαφορετικά πρότυπα αξιολόγησης εμπόδισαν τη διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης (100).

Συζητήσεις-Συμπεράσματα

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση παρουσιάζει τις επιδράσεις της διατροφής στην γονιμότητα τόσο του άντρα όσο και της γυναίκας. Συγκεκριμένα, αναλύονται οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν τα υγιεινά και ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής στην αναπαραγωγική λειτουργία του ανθρώπου.

Παρατηρείται τις τελευταίες δεκαετίες ότι η γονιμότητα του άνδρα και της γυναίκας πλήττεται. Η υπογονιμότητα αποτελεί μια διαταραχή του αναπαραγωγικού συστήματος και διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτερογενή υπογονιμότητα. Η υπογονιμότητα μπορεί να διακριθεί σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το αίτιο που την προκαλεί. Αυτές μπορεί να είναι ανδρικής, γυναικείας και άγνωστης αιτιολογίας. Μερικά από τα ανδρικά αίτια είναι η παχυσαρκία, οι γενετικές μεταλλάξεις και το κάπνισμα τα οποία προκαλούν ελαττώματα στα σπερματοζωάρια και μειώνουν τον αριθμό τους, την κινητικότητά τους και τη φυσιολογική μορφολογία τους. Παράλληλα, ορισμένα από τα συχνότερα αίτια γυναικείας υπογονιμότητας αποτελούν οι πολυκυστικές ωοθήκες, η ενδομητρίωση και η προχωρημένη ηλικία.

Επιπρόσθετα, φαίνεται πως η διατροφή συντελεί σε σημαντικό βαθμό στην επίδραση της γονιμότητας. Ο ενστερνισμός στα ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής, όπως είναι η δυτική διατροφή επιδρά αρνητικά στην αναπαραγωγική λειτουργία του ζευγαριού. Ακόμη, η πρόσληψη τροφίμων πλούσια σε τρανς και κορεσμένα λιπαρά οξέα παρατηρείται ότι επιδρούν αρνητικά στη συγκέντρωση και στο συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, καθώς και στα επίπεδα της τεστοστερόνης, αλλά και στην ακεραιότητα DNA των σπερματοζωαρίων. Ακόμη, η υψηλή κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης περιέχει ένα συγκεκριμένο προφίλ αμινοξέων που αναστέλλουν τη σύνθεση πρωτεϊνών

κατάλληλων για τη σπερματογένεση, προκαλώντας έτσι μειωμένη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων. Επιπρόσθετα, η αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης μέσω ζαχαρούχων ποτών και γλυκών μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη και να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην συγκέντρωση, παραγωγή τεστοστερόνης και όγκο του σπέρματος. Τέλος, οι πρακτικές του καπνίσματος και του αλκοόλ μπορούν να προκαλέσουν κατακερματισμό στο DNA των σπερματοζωαρίων και κατ' επέκταση προβλήματα στη λειτουργικότητά τους.

Παράλληλα, τα παραπάνω πρότυπα διατροφής φαίνεται να επηρεάζουν αρνητικά και την γυναικεία γονιμότητα. Ειδικότερα, γυναίκες που προσλαμβάνουν υψηλά επίπεδα trans και κορεσμένων λιπαρών οξέων εμφανίζουν διαταραχές ωορρηξίας και προβλήματα με την κύηση, διότι παρουσιάζεται αύξηση στην αντίσταση ινσουλίνης και στους φλεγμονώδεις δείκτες. Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης, η οποία μπορεί να εμπεριέχεται σε κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας προκαλεί διαταραχές ωορρηξίας. Ακόμη, γυναίκες που καταναλώνουν σε υψηλό βαθμό γλυκόζη παρουσιάζουν παρόμοια με τους άντρες αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία προσβάλλει τη λειτουργικότητα των ωοθηκών. Εν κατακλείδι, συνήθειες όπως το αλκοόλ και το κάπνισμα φαίνεται να προκαλούν μεταβολές στα επίπεδα ορμονών και να επηρεάζουν την λειτουργία των ωοθηκών, αλλά και τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου, μειώνοντας έτσι τη γονιμότητα των γυναικών.

Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία είναι ένα μεταβολικό πρόβλημα και χαρακτηρίζεται από την υπερβολική συσσώρευση λίπους, η οποία μπορεί να προκύψει λόγω κληρονομικών, διατροφικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η παχυσαρκία έχει αρνητικές επιπτώσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα ενός ζευγαριού. Μερικά προβλήματα που προκύπτουν στον ανδρικό πληθυσμό είναι η φλεγμονή του αναπαραγωγικού συστήματος, η οποία οδηγεί σε κατακερματισμό του DNA των σπερματοζωαρίων. Παρατηρούνται ακόμη διαταραχές στη σπερματογένεση, απόπτωση στα σπερματογόνια, καθώς και ορμονικές αλλοιώσεις. Επιπρόσθετα, στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα φαίνεται να παρουσιάζονται ανάλογες διαταραχές. Συγκεκριμένα, η νευροενδοκρινική λειτουργία παρατηρείται να είναι αλλοιωμένη προκαλώντας έτσι μείωση του κύκλου ωορρηξίας και της γονιμότητας. Ο ρόλος αντίστασης της ινσουλίνης μπορεί να μεταβάλει την λειτουργία ωοθηκών και ενδομητρίου, οδηγώντας σε υπερανδρογονισμό και αλλοιώσεις στη στεροειδογένεση.

Ωστόσο, η προσκόλληση σ' ένα υγιεινό πρότυπο διατροφής μπορεί να επιδράσει θετικά τόσο στην αντρική όσο και στη γυναικεία γονιμότητα. Η κατανάλωση αντιοξειδωτικών ουσιών φαίνεται να απομακρύνουν τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και να καταστέλλουν το οξειδωτικό στρες. Παρατηρείται η ομαδοποίηση τους σε 4 κατηγορίες: τους φυσιολογικούς ενζυματικούς παράγοντες (καταλάση), τους μη ενζυματικούς παράγοντες (συνένζυμο Q-10, καρνιτίνη), τα μικροθρεπτικά που διακρίνονται σε βιταμίνες (βιταμίνη E, βιταμίνη C, βιταμίνη B9) και ιχνοστοιχεία (ψευδάργυρος), καθώς και άλλα (ω-3 λιπαρά οξέα).

Συγκεκριμένα, η καταλάση αποτελεί ένα βασικό ένζυμο στις αναπαραγωγικές διαδικασίες. Έχει προστατευτικό ρόλο, καθώς βοηθάει στην αποσύνθεση του H₂O₂ για την διατήρηση της ισορροπίας των ROS και των φυσιολογικών επιπέδων των στεροειδών. Στον ανδρικό πληθυσμό η καταλάση προστατεύει τα σπερματοζωάρια από τοξικά επίπεδα ROS, ενώ στον γυναικείο πληθυσμό συμμετέχει στην ανάπτυξη ωοθυλακίων, στον οιστρικό κύκλο και στην πορεία της στεροειδογένεσης στις ωοθήκες. Επιπρόσθετα, η καρνιτίνη που λαμβάνεται μέσω της διατροφής είναι σημαντική στον μεταβολισμό του κυττάρου σε μιτοχονδριακό επίπεδο και ως αντιοξειδωτικό για κυτταρικές μεμβράνες και λιποπρωτεΐνες. Παρατηρείται στους άντρες ότι συμμετέχει στις διαδικασίες που απαιτούν ενέργεια σ' ένα σπερματοζωάριο, όπως η κινητικότητα. Παράλληλα, στις γυναίκες βελτιώνει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων και επαναφέρει τη παραγωγή ενέργειας απ' αυτά προωθώντας τη γονιμοποίηση και την πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη. Τέλος, η καρνιτίνη μεταφέρει λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας διαμέσου της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης για την παραγωγή κυτταρικής ενέργειας. Έχει ενεργητικό ρόλο επίσης στην σπερματογένεση, καθώς και την ανάπτυξη και ωρίμανση των ωαρίων μειώνοντας τον ρυθμό απόπτωσης.

Επιπρόσθετα, τα μικροθρεπτικά συστατικά είναι σημαντικά για την γονιμότητα του ανθρώπου. Η βιταμίνη E έχει ευεργετική λειτουργία στην βιοσύνθεση της τεστοστερόνης, κινητικότητας και βιωσιμότητας των σπερματοζωαρίων. Οι αντιοξειδωτικές του ιδιότητες έχουν ακόμη σημαντικό ρόλο στις διαταραχές της αναπαραγωγής και εγκυμοσύνης. Ακόμη, η βιταμίνη C συντελεί στη φυσιολογική σπερματογένεση και λειτουργία των σπερματοζωαρίων μειώνοντας τις ανωμαλίες του σπέρματος. Επιπλέον, η βιταμίνη B9 συμμετέχει στην επιτυχή σύλληψη σε γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Συντελεί ακόμη στην ανάπτυξη του ιστού του πλακούντα και στον σχηματισμό του νευρικού σωλήνα. Τα ιχνοστοιχεία όπως είναι ο ψευδάργυρος επιδρούν θετικά στην γονιμότητα. Ο ψευδάργυρος συντελεί στην ανάπτυξη των όρχεων και τη φυσιολογική λειτουργία του σπέρματος και έχει πολλούς ρόλους στην φάση της σπερματογένεσης. Είναι αποτελεσματικός ακόμη στην ωορρηξία, τη γονιμοποίηση, τη φυσιολογική εγκυμοσύνη, ανάπτυξη εμβρύου και τοκετό. Τέλος, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα βελτιώνουν τον συνολικό αριθμό, τη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων, τη κινητικότητα του σπέρματος και τη μορφολογία. Μειώνει ακόμη το κατακερματισμό του γενετικού υλικού του σπέρματος. Ακόμη, συντελούν στη σύνθεση προσταγλανδινών και στη στεροειδογένεση που βελτιώνουν την λειτουργία της μήτρας, τη ρύθμιση ορμονικής έκκρισης και μειώνουν την εμφάνιση ενδομητρίωσης.

Η μεσογειακή διατροφή είναι το πρότυπο που ακολουθούν οι μεσογειακές χώρες και είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη μόρια που ρυθμίζουν την οξειδωτική βλάβη. Παρατηρείται βελτίωση στις παραμέτρους σπέρματος, ρυθμίζεται η λειτουργία των μιτοχονδρίων και μειώνεται το οξειδωτικό στρες. Συμβάλλουν ακόμη στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων, ωορρηξία, σύνθεση ορμονών και γονιμοποίηση.

Συνοψίζοντας, οι διατροφικές συνήθειες του ανθρώπου φαίνονται να επηρεάζουν σημαντικά την ικανότητα γονιμοποίησης. Οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες παρατηρείται ότι επιδεινώνουν την κατάσταση γονιμοποίησης σε ζευγάρια με προβλήματα γονιμότητας. Ωστόσο, η υιοθέτηση ενός υγιεινού πρότυπου διατροφής φαίνεται να βελτιώνει την κατάσταση. Ακόμη, οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν τα μικροθρεπτικά και μακροθρεπτικά συστατικά δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Συνεπώς, απαιτείται περισσότερη έρευνα στο κομμάτι αυτό για να προκύψουν αποτελεσματικότερες και εξειδικευμένες θεραπείες για τα υπογόνιμα ζευγάρια.

Αναφορές

1. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(4):379–89.
2. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol.* 2021;80(5):603–20.
3. Osadchuk L V., Osadchuk A V. Individual Lifestyle and Male Fertility. *Hum Physiol.* 2023;49(2):196–207.
4. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reproductive Sciences.* 2021;28(3):617–38.
5. Ferramosca A, Zara V. Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5).
6. Fabozzi G, Verdone G, Allori M, Cimadomo D, Tatone C, Stuppia L, et al. Personalized Nutrition in the Management of Female Infertility: New Insights on Chronic Low-Grade Inflammation. *Nutrients.* 2022;14(9).
7. Aoun A, El Khoury V, Malakieh R. Can Nutrition Help in the Treatment of Infertility? *Prev Nutr Food Sci.* 2021;26(2).
8. Salvaleda-Mateu M, Rodríguez-Varela C, Labarta E. Do Popular Diets Impact Fertility? *Nutrients.* 2024 May 31;16(11).
9. Mustafa M, Hadi J, Sharifa A, Illzam E, Aliya S. Male and Female Infertility: Causes, And Management. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences .* 2019;18(9).
10. Okonofua FE, Ntoimo LFC, Omonkhua A, Ayodeji O, Olafusi C, Unuabonah E, et al. Causes and Risk Factors for Male Infertility: A Scoping Review of Published Studies. *Int J Gen Med.* 2022;15:5985–97.
11. Machen GL, Sandlow JI. Causes of Male Infertility. In: *Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants: Second Edition.* Springer International Publishing; 2020. p. 3–14.
12. Skoracka K, Eder P, Łykowska-Szuber L, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Diet and nutritional factors in male (In)fertility—underestimated factors. *J Clin Med.* 2020;9(5).
13. Ochyra Ł, Łopuszyńska A, Pawlicki M, Pieciewicz-Szczęśna H. Nutrition and reduced semen quality. *Journal of Education, Health and Sport.* 2022;12(11):278–83.
14. Madhujith T, Sivakanthan S. Taking Trans Fats Out of the Food Supply. In: De Silva RP, Pushpakumara G, Prasada P, Weerahewa J, editors. *Agricultural Research for Sustainable Food*

- Systems in Sri Lanka: Volume 2: A Pursuit for Advancements. Springer Singapore; 2020. p. 277–99.
15. Nassan FL, Chavarro JE, Tanrikut C. Diet and men’s fertility: does diet affect sperm quality? *Fertility and Sterility*. 2018;110(4).
 16. Ricci E, Noli S, Ferrari S, La Vecchia I, Castiglioni M, Cipriani S, et al. Fatty acids, food groups and semen variables in men referring to an Italian Fertility Clinic: Cross-sectional analysis of a prospective cohort study. *Andrologia*. 2020;52(3).
 17. Pecora G, Sciarra F, Gangitano E, Venneri MA. How Food Choices Impact on Male Fertility. *Current Nutrition Report*. 2023;12(4):864–76.
 18. Abdollahi N, Nouri M, Leilami K, Mustafa YF, Shirani M. The relationship between plant and animal based protein with semen parameters: A cross-sectional study in infertile men. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;49:372–7.
 19. Nakrani MN, Wineland RH, Anjum F. *Physiology, Glucose Metabolism*. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.
 20. Pecora G, Sciarra F, Gangitano E, Venneri MA. How Food Choices Impact on Male Fertility. *Curr Nutr Rep*. 2023 Dec 1;12(4):864–76.
 21. Zańko A, Martynowicz I, Citko A, Konopka P, Paszko A, Pawłowski M, et al. The Influence of Lifestyle on Male Fertility in the Context of Insulin Resistance – Identification of Factors That Influence Semen Quality with the Construction of a Multivariate Model for the Prediction of Correct or Incorrect Sperm Motility Test Results. *Preprints (Basel) [Internet]*. 2024; Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202404.0554/v1>
 22. Hosseini E, Khodavandloo M, Sabet SA, Mousavi SN. Relationship between dietary glycemic index and glycemic load and sperm-quality parameters in Iranian men: a cross-sectional study. *BMC Nutr*. 2024 Feb 26;10.
 23. Kulaksiz D, Toprak T, Tokat E, Yilmaz M, Ramazanoglu MA, Garayev A, et al. Sperm concentration and semen volume increase after smoking cessation in infertile men. *Int J Impot Res*. 2022;34(6):614–9.
 24. Nagpal DrA, Girotra DrP, Nagpal DrD, Nagpal DrL, Nagpal DrSK. Study of the effect of smoking on sperm count in male infertility. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2021;5(5):67–9.
 25. Nguyen-Thanh T, Hoang-Thi AP, Anh Thu DT. Investigating the association between alcohol intake and male reproductive function: A current meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(5).
 26. Finelli R, Mottola F, Agarwal A. Impact of alcohol consumption on male fertility potential: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(1):328.

27. Murad Başar M, Avci AE. Obesity and male infertility: Energy imbalance to inflammation. *Chemical Biology Letters*. 2021;8(4).
28. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia*. 2021;53(1).
29. Chaudhuri GR, Das A, Kesh SB, Bhattacharya K, Dutta S, Sengupta P, et al. Obesity and male infertility: multifaceted reproductive disruption. *Middle East Fertil Soc J*. 2022;27(1).
30. Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, Perkins NJ, Sjaarda LA, Pollack AZ, et al. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2016 Mar 1;103(3):868–77.
31. Samo UBK, Saldera KA, Lakho RA, Kazi GM, Shameem M, Sharif SH. Is Diet A Contributing Factor To Infertility? *ANNALS OF ABBASI SHAHEED HOSPITAL AND KARACHI MEDICAL & DENTAL COLLEGE*. 2024 Feb 15;29(1):265–70.
32. Jurczewska J, Szostak-Węgierek D. The Influence of Diet on Ovulation Disorders in Women—A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(8).
33. Nassan FL, Chiu YH, Vanegas JC, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, et al. Intake of protein-rich foods in relation to outcomes of infertility treatment with assisted reproductive technologies. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2018;108(5):1104–12.
34. Zhang B, Zhou W, Shi Y, Zhang J, Cui L, Chen ZJ. Lifestyle and environmental contributions to ovulatory dysfunction in women of polycystic ovary syndrome. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1).
35. Libera J, Iłowiecka K, Stasiak D. Consumption of processed red meat and its impact on human health: A review. *Int J Food Sci Technol*. 2021;56(12):6115–23.
36. Aghaei B, Moradi F, Soleimani D, Moradinazar M, Khosravy T, Samadi M. Glycemic index, glycemic load, dietary inflammatory index, and risk of infertility in women. *Food Sci Nutr*. 2023;11(10):6413–24.
37. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Kreła-Kaźmierczak I. Female Fertility and the Nutritional Approach: The Most Essential Aspects. *Advances in Nutrition*. 2021 Nov 1;12(6):2372–86.
38. Willis SK, Wise LA, Wesselink AK, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Tucker KL, et al. Glycemic load, dietary fiber, and added sugar and fecundability in 2 preconception cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(1):27–38.
39. Hatch EE, Wesselink AK, Hahn KA, Michiel JJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, et al. Intake of sugar-sweetened beverages and fecundability in a North American preconception cohort. *Epidemiology*. 2018 May 1;29(3):369–78.

40. Konstantinidou F, Budani MC, Sarra A, Stuppia L, Tiboni GM, Gatta V. Impact of cigarette smoking on the expression of oxidative stress-related genes in cumulus cells retrieved from healthy women undergoing ivf. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23).
41. Lyngsø J, Kesmodel US, Bay B, Ingerslev HJ, Pisinger CH, Ramlau-Hansen CH. Female cigarette smoking and successful fertility treatment: A Danish cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(1):58–66.
42. Houda A, Peter Michael J, Romeo M, Mohamad Eid H. Smoking and Its Consequences on Male and Female Reproductive Health. In: *Studies in Family Planning.* 2022.
43. He S, Wan L. Associations between smoking status and infertility: a cross-sectional analysis among USA women aged 18–45 years. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14.
44. De Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2020;18(1).
45. Lee J, Choo CW, Moon KY, Lyu SW, Kim H, Lee JY, et al. Risk Factors for Infertility in Korean Women. *J Korean Med Sci.* 2024;39(10).
46. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev.* 2013;71(suppl_1):S3–8.
47. Amiri M, Tehrani FR. Potential Adverse Effects of Female and Male Obesity on Fertility: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab.* 2020 Jul 1;18(3).
48. Al-Yasiry RZ, Jwad MA, Hasan MF, Alsayigh HA. How obesity affects female fertility. *Medical Journal of Babylon.* 2022;19(2):111–4.
49. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2018;16(1).
50. Wang L, Tang J, Wang L, Tan F, Song H, Zhou J, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *J Cell Physiol.* 2021;236(12):7966–83.
51. Torres-Arce E, Vizmanos B, Babio N, Márquez-Sandoval F, Salas-Huetos A. Dietary antioxidants in the treatment of male infertility: Counteracting oxidative stress. *Biology (Basel).* 2021;10(3).
52. Rubio-Riquelme N, Huerta-Retamal N, Gómez-Torres MJ, Martínez-Espinosa RM. Catalase as a molecular target for male infertility diagnosis and monitoring: An overview. *Antioxidants.* 2020;9(1).
53. Gibb Z, Blanco-Prieto O, Bucci D. The role of endogenous antioxidants in male animal fertility. *Res Vet Sci.* 2021;136:495–502.
54. Tiseo BC, Gaskins AJ, Hauser R, Chavarro JE, Tanrikut C. Coenzyme Q10 Intake From Food and Semen Parameters in a Subfertile Population. *Urology.* 2017;102:100–5.

55. Vishvkarma R, Alahmar AT, Gupta G, Rajender S. Coenzyme Q10 effect on semen parameters: Profound or meagre? *Andrologia*. 2020;52(6).
56. Alahmar AT. The impact of two doses of coenzyme Q10 on semen parameters and antioxidant status in men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Clin Exp Reprod Med*. 2019;46(3).
57. Mateus FG, Moreira S, Martins AD, Oliveira PF, Alves MG, Pereira M de L. L-Carnitine and Male Fertility: Is Supplementation Beneficial? *J Clin Med*. 2023;12(18).
58. Kooshesh L, Nateghian Z, Aliabadi E. Evaluation of L-Carnitine Potential in Improvement of Male Fertility. *J Reprod Infertil*. 2023;24(2):69–84.
59. Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bojanic N, Bogavac-Stanojevic N, Busetto GM, et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia*. 2019;51(6).
60. Matorras R, Pérez-Sanz J, Corcóstegui B, Pérez-Ruiz I, Malaina I, Quevedo S, et al. Effect of vitamin E administered to men in infertile couples on sperm and assisted reproduction outcomes: a double-blind randomized study. *F S Rep*. 2020 Dec 1;1(3):219–26.
61. Doostabadi MR, Hassanzadeh-Taheri M, Asgharzadeh M, Mohammadzadeh M. Protective effect of vitamin e on sperm parameters, chromatin quality, and dna fragmentation in mice treated with different doses of ethanol: An experimental study. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(6):525–36.
62. Ghafarizadeh AA, Malmir M, Naderi Noreini S, Faraji T, Ebrahimi Z. The effect of vitamin E on sperm motility and viability in asthenoteratozoospermic men: In vitro study. *Andrologia*. 2021;53(1).
63. Akram M, Munir N, Daniyal M, Egbuna C, Găman MA, Onyekere PF, et al. Vitamins and Minerals: Types, Sources and their Functions. In: Egbuna C, Dable Tupas G, editors. *Functional Foods and Nutraceuticals: Bioactive Components, Formulations and Innovations*. Springer International Publishing; 2020. p. 149–72.
64. Vanderhout SM, Panah MR, Garcia-Bailo B, Grace-Farfaglia P, Samsel K, Dockray J, et al. Nutrition, genetic variation and male fertility. *Transl Androl Urol*. 2021;10(3):1410–31.
65. Hamidian S, Talebi AR, Fesahat F, Bayat M, Mirjalili AM, Ashrafzadeh HR, et al. The effect of vitamin C on the gene expression profile of sperm protamines in the male partners of couples with recurrent pregnancy loss: A randomized clinical trial. *Clin Exp Reprod Med*. 2020;47(1):68–76.
66. Allouche-Fitoussi D, Breitbart H. The role of zinc in male fertility. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20).

67. Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH. Zinc is an essential element for male fertility: A review of zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization. *J Reprod Infertil*. 2018;19(2):69–81.
68. Calder PC. Very long-chain n-3 fatty acids and human health: Fact, fiction and the future. In: *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018. p. 52–72.
69. 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. *Advances in Nutrition*. 2018 Nov 1;9(6):833–48.
70. Almujaydil MS. The Role of Dietary Nutrients in Male Infertility: A Review. *Life*. 2023;13(2).
71. Falsig AML, Gleerup CS, Knudsen UB. The influence of omega-3 fatty acids on semen quality markers: a systematic PRISMA review. *Andrology*. 2019 Nov 1;7(6):794–803.
72. Petre GC, Francini-Pesenti F, Di Nisio A, De Toni L, Grande G, Mingardi A, et al. Observational Cross-Sectional Study on Mediterranean Diet and Sperm Parameters. *Nutrients*. 2023;15(23).
73. Tomada I, Tomada N. Mediterranean Diet and Male Fertility. *Endocrines*. 2023;4(2):394–406.
74. Sehwat N, Sharma U, Yadav M, Sharma V, Dey A, Emran TB, et al. Dietary patterns and fertility status in men: Mediterranean diet does make a difference in ameliorating the rise in male infertility problems due to changing lifestyle. *International journal of surgery* . 2023;109(3):564–7.
75. Corsetti V, Notari T, Montano L. Effects of the low-carb organic Mediterranean diet on testosterone levels and sperm DNA fragmentation. *Curr Res Food Sci*. 2023;7.
76. Vašková J, Klepcová Z, Špaková I, Urdzík P, Štofilová J, Bertková I, et al. The Importance of Natural Antioxidants in Female Reproduction. *Antioxidants*. 2023;12(4).
77. Dutta S, Sengupta P, Izuka E, Menuba I, Nwagha U. Oxidative and nitrosative stress and female reproduction: Roles of oxidants and antioxidants. *Journal of Integrated Science and Technology*. 2024;12(3).
78. Wang S, He G, Chen M, Zuo T, Xu W, Liu X. The Role of Antioxidant Enzymes in the Ovaries. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;
79. Lluch L. Coenzyme q in aging. López Lluch G, editor. Springer International Publishing; 2020.
80. Florou P, Anagnostis P, Theocharis P, Chourdakis M, Goulis DG. Does coenzyme Q10 supplementation improve fertility outcomes in women undergoing assisted reproductive technology procedures? A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Assist Reprod Genet*. 2020 Oct 1;37(10):2377–87.

81. Xu Y, Nisenblat V, Lu C, Li R, Qiao J, Zhen X, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: A randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1).
82. Bhardwaj JK, Panchal H, Saraf P. Ameliorating Effects of Natural Antioxidant Compounds on Female Infertility: a Review. *Reproductive Sciences*. 2021;28(5):1227–56.
83. Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1).
84. Adams JB, Kirby JK, Sorensen JC, Pollard EL, Audhya T. Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the US: vitamins and related nutrients. *Maternal Health Neonatol Perinatol*. 2022;8(1).
85. Vašková J, Klepcová Z, Špaková I, Urdzík P, Štofílová J, Bertková I, et al. The Importance of Natural Antioxidants in Female Reproduction. *Antioxidants*. 2023 Apr 1;12(4).
86. Md Amin NA, Sheikh Abdul Kadir SH, Arshad AH, Abdul Aziz N, Abdul Nasir NA, Ab Latip N. Are Vitamin E Supplementation Beneficial for Female Gynaecology Health and Diseases? *Molecules*. 2022;27(6).
87. Adams JB, Kirby JK, Sorensen JC, Pollard EL, Audhya T. Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the US: vitamins and related nutrients. *Maternal Health Neonatol Perinatol*. 2022 Dec;8(1).
88. Barchitta M, Maugeri A, San Lio RM, Favara G, La Mastra C, La Rosa MC, et al. Dietary folate intake and folic acid supplements among pregnant women from southern Italy: Evidence from the “mamma & bambino” cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2).
89. Jadhav SN, Pitale DL. Effectiveness of folic acid in unexplained infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2020;9(9):3780–4.
90. Kadir M, Hood RB, Mínguez-Alarcón L, Maldonado-Cárceles AB, Ford JB, Souter I, et al. Folate intake and ovarian reserve among women attending a fertility center. *Fertil Steril*. 2022;117(1).
91. Grieger JA, Grzeskowiak LE, Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Jankovic-Karasoulos T, et al. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in early pregnancy, and the association with fertility. *Nutrients*. 2019;11(7).
92. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The role of zinc in selected female reproductive system disorders. *Nutrients*. 2020;12(8).
93. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod*. 2021;104(5):976–94.

94. Trop-Steinberg S, Gal M, Azar Y, Kilav-Levin R, Heifetz EM. Effect of omega-3 supplements or diets on fertility in women: A meta-analysis. *Heliyon*. 2024;10(8).
95. Zarezadeh R, Mehdizadeh A, Leroy JLMR, Nouri M, Fayezi S, Darabi M. Action mechanisms of n-3 polyunsaturated fatty acids on the oocyte maturation and developmental competence: Potential advantages and disadvantages. *J Cell Physiol*. 2019 Feb 1;234(2):1016–29.
96. Stanhiser J, Jukic AMZ, Steiner AZ. Serum omega-3 and omega-6 fatty acid concentrations and natural fertility. *Human Reproduction*. 2020;35(4):950–7.
97. Stanhiser J, Jukic AMZ, McConnaughey DR, Steiner AZ. Omega-3 fatty acid supplementation and fecundability. *Human Reproduction*. 2022;37(5):1037–46.
98. Cemali Ö, Akdevelioğlu Y. Female Infertility and the Mediterranean Diet. *Journal of Gazi University Health Sciences Institute*. 2022;4(2):96–106.
99. Yang J, Song Y, Gaskins AJ, Li LJ, Huang Z, Eriksson JG, et al. Mediterranean diet and female reproductive health over lifespan: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(6):617–31.
100. Muffone ARMC, De Oliveira Lübke PDP, Rabito EI. Mediterranean diet and infertility: a systematic review with meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev*. 2023;81(7):775–89.