

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»



Διευθύντρια Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

Επιβλέπων Καθηγητής: Γεώργιος Βαλσαμάκης

*«Η επίδραση της διατροφής στη γονιμότητα σε γυναίκες
αναπαραγωγικής ηλικίας»*

Μεταπτυχιακή εργασία

ΜΑΡΙΑ ΑΣΠΡΟΓΙΑΝΝΗ

Περίληψη

Σκοπός της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου της διατροφής στη γονιμότητα των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία. Η εν λόγω εργασία επικεντρώνεται στα οφέλη που προκύπτουν από την κατανάλωση συγκεκριμένων τροφών αλλά και στη σχέση των διατροφικών συνθηκών ή διαταραχών με την εμφάνιση προβλημάτων υπογονιμότητας. Επισημαίνονται προτάσεις για αλλαγές σε καθημερινές διατροφικές συνήθειες οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση της γονιμότητας και στην επίλυση διαταραχών της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Βρέθηκε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση της διατροφής με τη γονιμότητα της γυναίκας. Συγκεκριμένα, ορισμένες τροφές ή ομάδες τροφίμων, όπως οι πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης, οι φυτικές ίνες, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, οι βιταμίνες, ο σίδηρος και τα αντιοξειδωτικά, συνδέονται με τη βελτίωση της γονιμότητας. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η διατήρηση ενός φυσιολογικού δείκτη μάζας σώματος είναι σημαντική για τη γυναικεία γονιμότητα. Η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος συνεπάγεται εμφάνιση παχυσαρκίας, ενός από τα βασικότερα αίτια υπογονιμότητας. Αντίστοιχα, η μείωση του δείκτη μάζας σώματος μπορεί να προκαλέσει ορμονικές διαταραχές υποδαυλίζοντας έτσι τη φυσιολογική αναπαραγωγική λειτουργία. Ακόμη, βρέθηκε ότι ψυχογενείς διατροφικές διαταραχές όπως η νευρική ανορεξία και η βουλιμία, προκαλούν δραματική μείωση του σωματικού βάρους και των ενεργειακών αποθεμάτων, γεγονός που εμποδίζει την επίτευξη εγκυμοσύνης σε διάφορα στάδια.

Η εν λόγω πτυχιακή εργασία παρουσιάζει μία σειρά προτάσεων για τη βελτίωση της γυναικείας γονιμότητας ή την επίλυση τυχόν διαταραχών υπογονιμότητας. Υπογραμμίζεται ο ρόλος του νερού και της υιοθέτησης μίας υγιεινής, ισορροπημένης διατροφής. Αναφέρονται οι βασικές αρχές της «διατροφής της γονιμότητας» και συστήνεται η μεσογειακή διατροφή. Επίσης, δίνονται προτάσεις για συγκεκριμένες αλλαγές σε καθημερινές διατροφικές συνήθειες οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στη βελτίωση της γονιμότητας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, πολλές γυναίκες πραγματοποιούν τροποποιήσεις στις διατροφικές τους συνήθειες προκειμένου να ευθυγραμμιστούν με τις συστάσεις των γιατρών και να καλύψουν προσωπικές ανάγκες και επιθυμίες. Τέλος, συστήνεται η προσθήκη και η αποφυγή συγκεκριμένων τροφών προκειμένου να διασφαλιστεί η καλή υγεία της μέλλουσας μητέρας, καθώς και του εμβρύου.

Abstract

The present study aims to investigate the role of diet in fertility of women at reproductive age. We describe the beneficial effects of certain macro- and micronutrients on female fertility. In parallel, we focus on factors that negatively affect the reproductive procedure. The impact of body mass index, eating disorders and dietary habits on female fertility is presented. Moreover, we introduce several dietary recommendations and changes that seem to promote fertility.

The literature on the relationship between diet and female fertility has expanded over the last years. Intake of plant-based proteins, high-fiber whole grain carbohydrates, omega-3 fatty acids, vitamins, iron and antioxidants has been proved beneficial for female fertility. It has also been found that maintaining a normal body mass index is important for female fertility. Increased body mass index is synonym of obesity, one of the main causes of infertility. Similarly, a decreased body mass index has a negative effect on reproductive hormones. Another factor that plays a key role on reproductive functions is eating disorders, such as anorexia nervosa and bulimia, that are known to cause serious problems in women's health.

This dissertation provides recommendations for improving female fertility and resolving infertility problems. The role of water consumption and the adoption of a healthy, balanced diet is underlined. We present the principles of the so-called "fertility diet" and suggest adherence to the Mediterranean diet for women attempting fertility. Based on previous studies, we refer to pregnancy-related guidelines and dietary modifications that are known to prevent adverse pregnancy outcomes. Indeed, many women make changes to their eating habits in order to align with the recommendations of doctors and to meet personal needs and desires. Finally, women are advised to consume optimal amounts of certain foods and avoid some others in order to ensure a healthy pregnancy.

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
1. Εισαγωγή	5
1.1. Υπογονιμότητα	5
1.1.1. Ορισμός	5
1.1.2. Αίτια	5
1.1.3. Θεραπείες	9
2. Μεθοδολογία και σκοπός της εργασίας	11
2.1 Μέθοδος	11
2.2. Σκοπός	11
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
3. Ο ρόλος της διατροφής στη γυναικεία γονιμότητα	12
3.1 Προστατευτικοί διατροφικοί παράγοντες	12
3.1.1. Πρωτεΐνες	13
3.1.2. Λιπαρά οξέα	14
3.1.3. Υδατάνθρακες	15
3.1.4. Σύμπλεγμα βιταμινών Β	16
3.1.5. Βιταμίνη D	18
3.1.6. Σίδηρος	19
3.1.7. Αντιοξειδωτικές ουσίες	20
3.2. Δείκτης μάζας σώματος	22
3.2.1. Παχυσαρκία	23
3.2.2. Χαμηλό σωματικό βάρος	25
3.3. Διατροφικές διαταραχές	26
3.3.1. Νευρική ανορεξία	27
3.3.2. Ψυχογενής βουλιμία	28
4. Διατροφικές προτάσεις βελτίωσης της γονιμότητας	29
4.1. Η σημασία του νερού	30
4.2. Η «διατροφή της γονιμότητας»	30
4.3. Προτεινόμενες αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες	31
5. Συμπεράσματα	33
6. Βιβλιογραφία	34

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1. Υπογονιμότητα

1.1.1. Ορισμός

Οι ορισμοί που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη γονιμότητα, την υπογονιμότητα και την ιατρικά υποβοηθούμενη αναπαραγωγή παρουσιάζουν συχνά διαφοροποιήσεις ως προς τη σημασία τους, τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Το γεγονός αυτό εμποδίζει τη δημιουργία ενός κοινού, παγκόσμιου συστήματος διαχείρισης της φροντίδας της γονιμότητας και της υπογονιμότητας, το οποίο θα διευκολύνει τη σύγκριση επιστημονικών αποτελεσμάτων αλλά και την καλύτερη κατανόηση των όρων από τους ασθενείς, τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης και τους φορείς χάραξης πολιτικής κάθε χώρας. Πρόσφατα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.; World Health Organization, WHO) και η Διεθνής Επιτροπή Παρακολούθησης των Τεχνολογιών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (Δ.Ε.Π.Τ.Υ.Α.; International Committee for Monitoring Assisted Reproduction Technologies, ICMART) αναθεώρησαν το διεθνές γλωσσάριο για τη γονιμότητα και τη φροντίδα της γονιμότητας (WHO-ICMART glossary) με σκοπό να συμβάλλουν στην εναρμόνιση της επικοινωνίας μεταξύ των επαγγελματιών υγείας, των επιστημόνων, των πολιτικών, των ασθενών, καθώς και των πολιτών διαφορετικών χωρών [1]. Σύμφωνα με το επικαιροποιημένο διεθνές γλωσσάριο, ως υπογονιμότητα ορίζεται η νόσος του αναπαραγωγικού συστήματος η οποία χαρακτηρίζεται από αποτυχία σύλληψης μετά από προσπάθεια τουλάχιστον 12 μηνών τακτικών σεξουαλικών επαφών ενός ζευγαριού χωρίς τη χρήση μέσων αντισύλληψης [1]. Το διάστημα του ενός έτους έχει θεσπιστεί για την κλινική πράξη με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση του προβλήματος και την άμεση έναρξη θεραπείας. Αντίθετα, στην επιδημιολογική έρευνα στόχος είναι η ορθή παρακολούθηση του φαινομένου και η αποφυγή εξαγωγής ψευδών συμπερασμάτων. Για το λόγο αυτόν, το χρονικό διάστημα μη επίτευξης σύλληψης διευρύνεται εξ' ορισμού από ένα σε δύο έτη [1]. Στην περίπτωση του δημογραφικού ορισμού της υπογονιμότητας, οι προσπάθειες ενός ζευγαριού σε αναπαραγωγική ηλικία (15-49) που δεν οδηγούν σε επιτυχή εγκυμοσύνη αφορούν σε ακόμη μεγαλύτερο διάστημα, δηλαδή αυτό των 5 ετών [1]. Κατά συνέπεια, διαφορετικοί ορισμοί εξυπηρετούν διαφορετικές ανάγκες, με τον Π.Ο.Υ. να συστήνει ως «λογικό διάστημα» αυτό των 2 ετών για ζευγάρια ηλικίας <39. Ακόμη, να σημειωθεί ότι ο όρος υπογονιμότητα χρησιμοποιείται από τους κλινικούς ιατρούς εναλλακτικά της στειρότητας. Ωστόσο, η υπογονιμότητα αφορά σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ενώ η στειρότητα αποτελεί σταθερή και μη αναστρέψιμη κατάσταση [1].

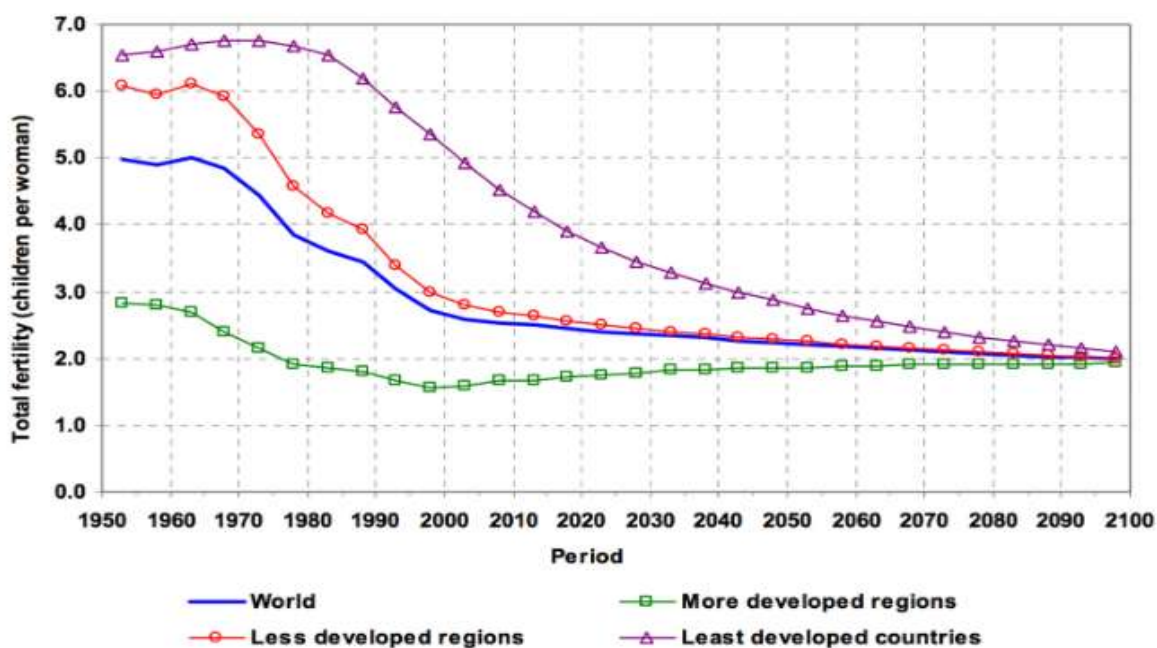
Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., η υπογονιμότητα διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Στην πρωτοπαθή υπογονιμότητα, μία γυναίκα αδυνατεί να γεννήσει ένα παιδί είτε λόγω αδυναμίας σύλληψης ή λόγω αυθόρμητης απώλειας του εμβρύου (αποβολή). Στη δευτεροπαθή υπογονιμότητα, η γυναίκα αδυνατεί να γεννήσει ένα παιδί παρ' ότι στο παρελθόν προηγήθηκε σύλληψη ή και εγκυμοσύνη [1]. Τα αίτια του φαινομένου θα αναλυθούν παρακάτω.

1.1.2. Αίτια

Η υπογονιμότητα είναι μία κοινή ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος, με επιπολασμό 9% έως 18% του παγκόσμιου πληθυσμού [2]. Το γράφημα της Εικ. 1 παρουσιάζει εκτιμήσεις των ποσοστών γονιμότητας από το 1950 έως το 2010 και προβλέψεις έως το 2050, όπως προκύπτουν από το μέσο όρο των γεννήσεων κατά τη διάρκεια της ζωής μίας γυναίκας. Στα τέλη της δεκαετίας του 1960, παρατηρείται ταχεία μείωση της γονιμότητας παγκοσμίως, ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά

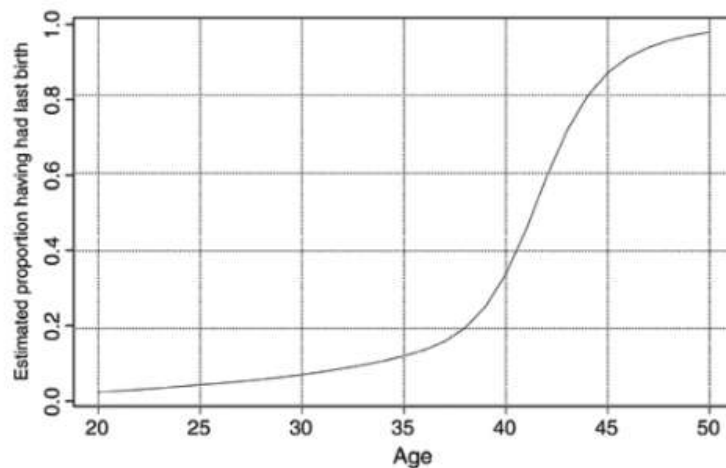
γονιμότητας αφορούν στις πιο ανεπτυγμένες χώρες (Εικ. 1). Πράγματι, οι δείκτες υπογονιμότητας παραμένουν υψηλοί στο λεγόμενο δυτικό κόσμο, με βασικό παράγοντα κινδύνου την ηλικία, σε αντίθεση με την Αφρική, για παράδειγμα, που βασικό αίτιο αποτελούν οι σεξουαλικά μεταδιδόμενες ασθένειες [3, 4]. Ο Π.Ο.Υ. κατατάσσει τη γυναικεία υπογονιμότητα στην 5η υψηλότερη θέση σοβαρής αναπηρίας παγκοσμίως, με τη δευτερογενή υπογονιμότητα να είναι η πιο κοινή μορφή της, λόγω των υψηλών ποσοστών μη ασφαλούς άμβλωσης και κακής φροντίδας της μητρότητας, που οδηγούν σε μεταγεννητικές λοιμώξεις [6]. Παρακάτω αναφέρονται τα βασικά αίτια της υπογονιμότητας, με έμφαση στη γυναικεία υπογονιμότητα.

Εικόνα 1. Εκτιμήσεις (1950-2010) και προβλέψεις (2010-2050) ποσοστών γονιμότητας ανά περιοχή [3].



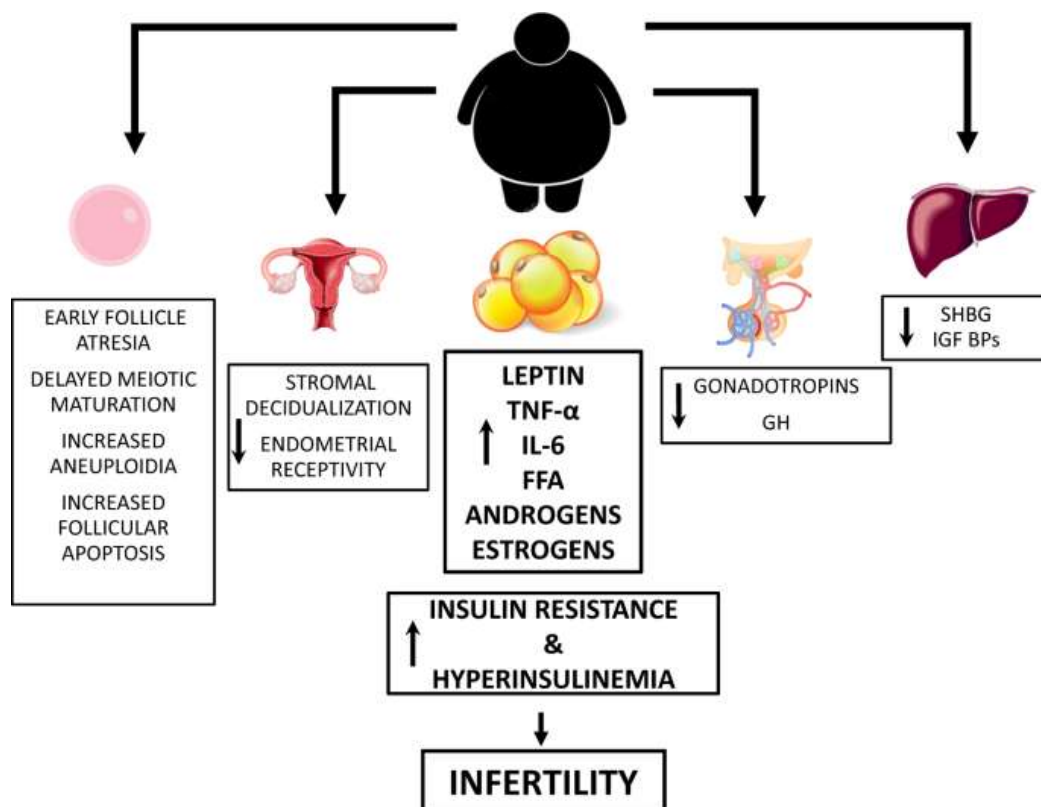
Η υπογονιμότητα μπορεί να οφείλεται στη γυναίκα, στον άνδρα ή ταυτόχρονα και στους δύο. Οι βασικοί λόγοι που οδηγούν σε υπογονιμότητα είναι η ηλικία της μητέρας, οι συνήθειες του ζευγαριού (διατροφή, κάπνισμα, αλκοόλ), αλλά και ανατομικοί, γενετικοί ή παθολογικοί παράγοντες [7, 8]. Αρχικά, η μέση ηλικία της γυναίκας που επιθυμεί να μείνει έγκυος έχει αυξηθεί σημαντικά κατά τα τελευταία χρόνια [9, 10]. Πλέον, όλο και περισσότερες γυναίκες έχουν πρόσβαση στη δωρεάν εκπαίδευση, καθώς και τη δυνατότητα επαγγελματικής εξέλιξης, αναβάλλοντας έτσι την απόφαση να γίνουν μητέρες. Παράλληλα, στις σύγχρονες κοινωνίες οι μη σταθερές σχέσεις, η αλλαγή συντρόφων, η αντισύλληψη και το διαζύγιο δε θεωρούνται ταμπού. Έτσι, πολλές είναι οι γυναίκες που επιλέγουν να δημιουργήσουν οικογένεια σε ηλικία μεγαλύτερη των 35 χρόνων, μία ηλικία που όμως σχετίζεται με τη μείωση της λειτουργικότητας των ωαρίων και κατ' επέκταση με τη γυναικεία υπογονιμότητα (Εικ. 2). Να σημειωθεί ότι η επίδραση της ηλικίας στη γονιμότητα παραμένει άγνωστη σε πληθώρα γυναικών, παρά τη γενικότερη πληροφόρηση και βελτίωση του μορφωτικού επιπέδου [9].

Εικόνα 2. Καμπύλη συσχέτισης της υπογονιμότητας με την αύξηση της ηλικίας της μητέρας [11].



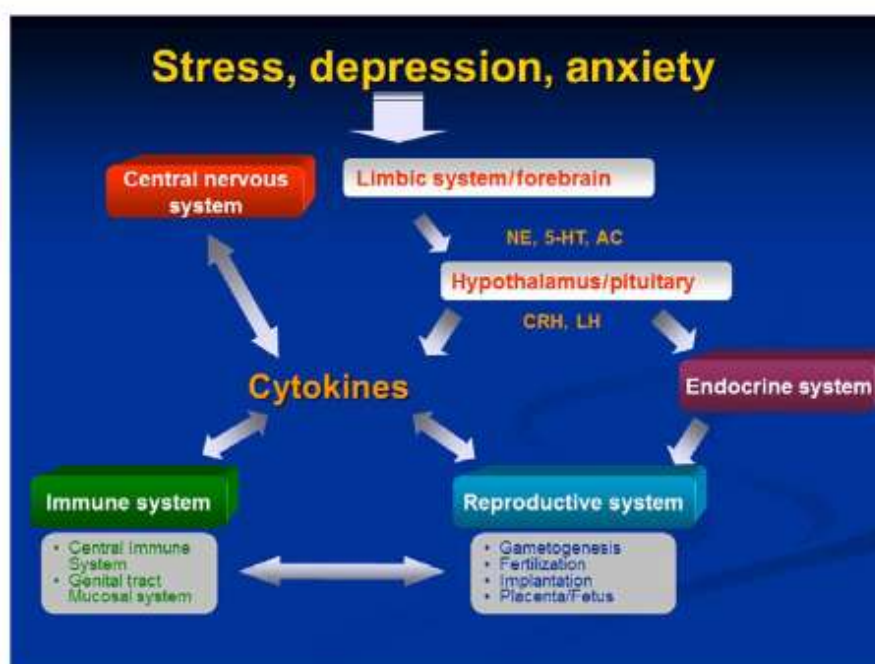
Το δεύτερο βασικό αίτιο της υπογονιμότητας είναι οι συνήθειες και ο τρόπος ζωής με αρνητική επίδραση στην υγεία του ζευγαριού. Το κάπνισμα έχει κατηγορηθεί για σωρεία προβλημάτων που συνδέονται με τη σύλληψη, τη λειτουργία των ωοθυλακίων, την ποιότητα των σπερματοζωαρίων, την εμφάνιση μεταλλάξεων στους γαμέτες αλλά και τα αποτελέσματα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας [12]. Αντίστοιχα, το αλκοόλ σχετίζεται με τη μείωση της έκκρισης τεστοστερόνης και ανωμαλίες στη σπερματογένεση του άνδρα [13, 14], ενώ σύγχρονες μετα-αναλυτικές έρευνες αναφέρουν ότι καμία δόση αλκοόλ δε θεωρείται ασφαλής για τη γονιμοποιητική ικανότητα της γυναίκας [15]. Επιπλέον, η διατροφή φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη μη επίτευξη σύλληψης ενός ζευγαριού [16]. Συνήθειες όπως η υπερβολική κατανάλωση ακόρεστων λιπαρών οξέων, επεξεργασμένων τροφών, κόκκινου κρέατος, αναψυκτικών, καφεΐνης καθώς και η μη ισορροπημένη φυσική άσκηση επηρεάζουν καταλυτικά τη γονιμότητα τόσο στον άνδρα όσο και στη γυναίκα [17, 18]. Η παχυσαρκία προκαλεί ντόμινο αρνητικών επιδράσεων σε ποικίλα βιοχημικά μονοπάτια έκκρισης ορμονών όπως η γοναδοτροπίνη, η αυξητική ορμόνη, τα ανδρογόνα, η ινσουλίνη κ.α., δυσχεραίνοντας σημαντικά τη διαδικασία της τεκνοποίησης (Εικ. 3).

Εικόνα 3. Μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία με την υπογονιμότητα [18].



Σημαντικός είναι ο ρόλος της ψυχολογικής κατάστασης του ζευγαριού κατά τις προσπάθειες φυσικής και τεχνητής γονιμοποίησης. Η σύλληψη ολοκληρώνεται μέσα από διαφορετικά στάδια (εμφύτευση, σύνδεση βλαστοκύστεων, ανάπτυξη του ενδομητρίου κ.α.) κάθε ένα από τα οποία περιλαμβάνει την έκκριση, υπό μορφής αλυσιδωτών αντιδράσεων, μίας σειράς σηματοδοτικών μορίων του νευρικού, του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος. Το στρες, το άγχος και η κατάθλιψη επηρεάζουν και συχνά απορρυθμίζουν τα επίπεδα απελευθέρωσης σημαντικών ορμονών, γεγονός που μειώνει τις πιθανότητες επιτυχούς σύλληψης [Εικ. 4; 19, 20]. Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε αποτυχημένες προσπάθειες τεχνητής γονιμοποίησης εμφανίζουν σημαντικά ποσοστά κατάθλιψης, ενισχύοντας έναν φαύλο κύκλο υπογονιμότητας, στρες και εκ νέου αποτυχημένων προσπαθειών [21].

Εικόνα 4. Η επίδραση του στρες, της κατάθλιψης και του άγχους στην κοινή χημική γλώσσα του νευροενδοκρινικού συστήματος και αναπαραγωγής [19].



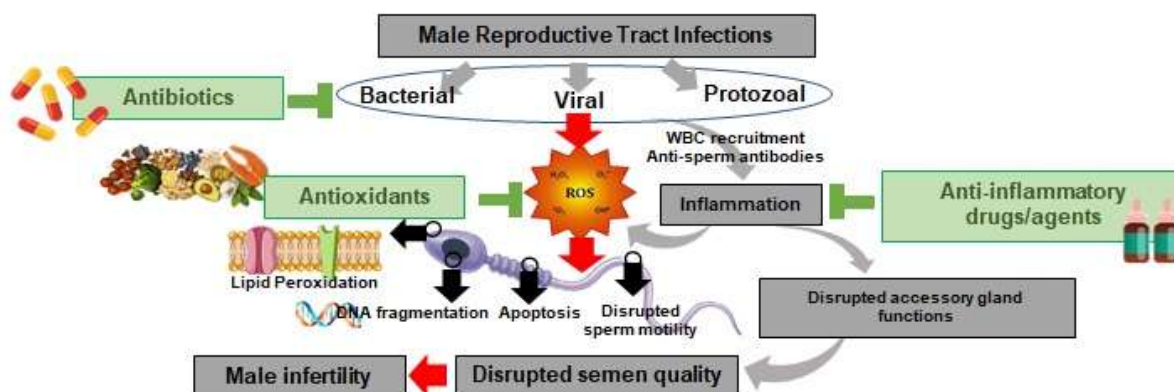
Πολλοί είναι οι ιατρικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για την υπογονιμότητα των δύο φύλων. Αυτοί συνήθως αφορούν ανατομικές δυσμορφίες, ορμονικές διαταραχές, λοιμώξεις ή παθήσεις των γεννητικών οργάνων. Επιγραμματικά, τα πιο συνηθισμένα ιατρικά προβλήματα ανδρικής υπογονιμότητας είναι η κισσοκήλη, η κρυπορχία, ο υπερ- ή υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός, η υπερπρολακτιναιμία, η αποφρακτική αζωοσπερμία, η ιογενής λοίμωξη της παρωτίτιδας και η μετάδοση σεξουαλικών νοσημάτων όπως η χλαμύδια και η γονόρροια [22]. Η γυναικεία υπογονιμότητα παθολογικής υπαιτιότητας είναι σε ποσοστό 25-35% σωληνοπεριτοναϊκή, με τη φλεγμονώδη νόσο της πυέλου (PID) να αποτελεί την κυριότερη αιτία υπογονιμότητας και στειρότητας παγκοσμίως [23]. Πρόκειται για λοιμώξεις των αναπαραγωγικών οργάνων και της περιπυελικής χώρας που οφείλονται συνήθως σε σεξουαλικά μεταδιδόμενους μικροοργανισμούς όπως τα χλαμύδια και ο γονόκοκκος. Ακόμη, η ενδομητρίωση, δηλαδή η ύπαρξη λειτουργικού ενδομητρίου εκτός της φυσιολογικής του θέσης στη μήτρα (σε ωοθήκες, σάλπιγγες, πύελο, έντερο κ.α.), αποτελεί συχνό λόγο υπογονιμότητας [24]. Ο μηχανισμός της παθογένειας παραμένει αβέβαιος, ενώ η συχνότητα εμφάνισης της ενδομητρίωσης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αγγίζει το 6-10% [24]. Επιπλέον, προβλήματα στη σύλληψη προκαλούνται από το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, τα καλοήγη ινομυώματα της μήτρας, την προλακτιναιμία, την απόφραξη σαλπίγγων, την ανεπάρκεια του ωχρού σωματίου και τις διαταραχές της ωορρηξίας [7, 8, 25].

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η υπογονιμότητα πολλών ζευγαριών είναι πιθανώς γενετικής αιτιολογίας. Οι γενετικές και γονιδιωματικές αιτίες χωρίζονται σε κυτταρογενετικές ανωμαλίες, ανωμαλίες γονιδίων και επιγενετικές ανωμαλίες. Οι γενετικοί παράγοντες που προκαλούν την ανδρική υπογονιμότητα επηρεάζουν κυρίως τη σπερματογένεση και αφορούν σε αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως το σύνδρομο Klinefelter, δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως μικρο-αλλοιώσεις του Y-χρωμοσώματος, μονογονιδιακές μεταλλάξεις, γενετικά σύνδρομα και επιγενετικές μεταλλάξεις [26, 27]. Στη γυναίκα, το γενετικό υπόβαθρο της υπογονιμότητας συνδέεται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως το σύνδρομο Turner, καθώς και γενετικές και επιγενετικές μεταλλάξεις που οδηγούν σε παθήσεις όπως ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός, η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια, η ενδομητρίωση και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών [27-30]. Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί ότι οι επιστήμονες υγείας έρχονται συχνά αντιμέτωποι με την αδυναμία εύρεσης ή εξήγησης των αιτιών της υπογονιμότητας. Σε αυτήν την περίπτωση, και δια της μεθόδου του αποκλεισμού, καταλήγουν στη διάγνωση της «αναίτιας ή ιδιοπαθούς υπογονιμότητας», η οποία αποτελεί το 40% των περιπτώσεων υπογονιμότητας σε γυναίκες και το 8-28% σε ζευγάρια [31].

1.1.3. Θεραπείες

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για την υπογονιμότητα γίνεται από ειδικούς ιατρούς, ανδρολόγους-ουρολόγους ή μαιευτήρες-γυναικολόγους αντίστοιχα, ύστερα από τη σωστή διάγνωση της αιτιολογίας της νόσου. Μπορεί να είναι είτε απλή και σύντομη ή χρονοβόρος και δαπανηρή. Ανάλογα, λοιπόν, με την αιτία που προκαλεί το πρόβλημα επιλέγεται μία από τις παρακάτω μεθόδους: φαρμακευτική αγωγή, χειρουργική επέμβαση, συνδυασμός φαρμακευτικής και χειρουργικής θεραπείας και τεχνικές εξωσωματικής γονιμοποίησης. Όπως αναλύθηκε και παραπάνω, η υπογονιμότητα είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο με συχνά αδιευκρίνιστες αιτίες. Στις ιδιοπαθείς περιπτώσεις, δηλαδή αυτές των μη αναγνωρίσιμων υποκείμενων αιτιών, η θεραπεία είναι συνήθως εμπειρική [32]. Αρχικά, βασίζεται στην υπόθεση ότι η ασθένεια μπορεί να οφείλεται σε φλεγμονή ή οξειδωτικό στρες και για αυτό περιλαμβάνει τη χρήση αντιφλεγμονωδών, αντιοξειδωτικών ή συμπληρωμάτων διατροφής με βιταμίνες και ιχνοστοιχεία (Εικ. 5). Όταν ανιχνεύονται γνωστοί παθογόνοι μικροοργανισμοί τότε ακολουθείται αγωγή με ειδικά αντιβιοτικά που δρουν στοχευμένα έναντι στο συγκεκριμένο παράσιτο [33]. Σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα αναφέρουν ότι οι μη ορμονικές αγωγές αποδεικνύονται αποδοτικές σε πολλές περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας, μέσω της βελτίωσης της ποιότητας του σπέρματος [33; Εικ. 5].

Εικόνα 5. Η συμβολή των αντιβιοτικών, αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην ανδρική υπογονιμότητα [33].

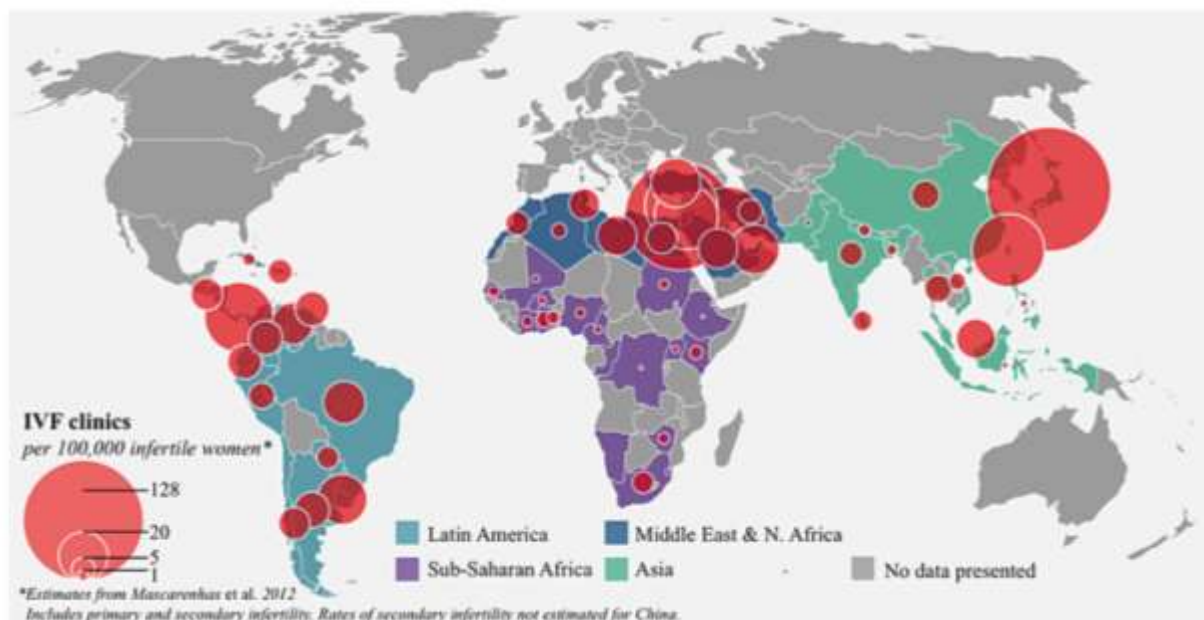


Οι δυσκολίες στην εγκυμοσύνη συνδέονται συχνά με τη διάγνωση ορμονικών διαταραχών που προκύπτουν από δυσλειτουργίες ενδοκρινών αδένων, μη ενδοκρινικών οργάνων ή λόγω μεταβολικών διαταραχών. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το ιατρικό ιστορικό αποκαλύπτει την

υποκείμενη δυσλειτουργία, η οποία επιβεβαιώνεται με εργαστηριακές ή απεικονιστικές εξετάσεις. Σε δυσκολότερες περιπτώσεις, ενδέχεται να απαιτούνται πιο εξειδικευμένοι έλεγχοι, όπως οι μελέτες διαταραχής. Η θεραπεία για την αποκατάσταση της γονιμότητας περιλαμβάνει ως επί το πλείστον τη χρήση ορμονών και εν τέλει η σύλληψη επιτυγχάνεται φυσικά και χωρίς επεμβατικές μεθόδους αναπαραγωγής [34, 35]. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν μεταβολικές διαταραχές και παχυσαρκία παροτρύνονται να προβούν σε ριζικές αλλαγές του τρόπου ζωής τους, όπως υγιεινή διατροφή, άσκηση, διακοπή καπνίσματος [34, 35].

Ωστόσο, η φαρμακευτική αγωγή έχει μικρή ή καθόλου επίδραση σε πολλά από τα κύρια παθολογικά αίτια της υπογονιμότητας, όπως η ενδομητρίωση και η αζωοσπερμία, και για αυτό συνήθως χρησιμοποιείται συνδυαστικά με επεμβατικές θεραπείες και υποβοηθούμενη αναπαραγωγική τεχνολογία (ART) [36, 37]. Η ART περιλαμβάνει θεραπείες γονιμότητας οι οποίες απαιτούν ειδικούς χειρισμούς του ωαρίου και του σπερματοζωαρίου με τελικό στόχο την ανάμιξή τους, τη δημιουργία εμβρύου και την εμφύτευση αυτού στη μήτρα της φυσικής ή της παρένθετης μητέρας. Ορισμένες επιλογές ART είναι η ενδομητρική σπερματέγχυση (IUI), η μικροχειρουργική γονιμοποίηση με εμβρυομεταφορά (ICSI) και η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Στις μέρες μας η πιο γνωστή θεραπεία υπογονιμότητας είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση, κατά την οποία πραγματοποιείται ιατρικά μία προσομοίωση της φυσικής διαδικασίας σύλληψης, με το ποσοστό επιτυχίας της μεθόδου να κυμαίνεται περί το 30% ανά κύκλο εμφύτευσης [38]. Η γυναίκα υποβάλλεται σε ορμονική θεραπεία για την ωρίμανση των ωαρίων τα οποία συλλέγονται και γονιμοποιούνται με το σπερματοζωάριο του άνδρα υπό εργαστηριακές συνθήκες. Εν συνεχεία, το γονιμοποιημένο ωάριο εμφυτεύεται στη μήτρα της γυναίκας. Παρ' ότι η εξωσωματική γονιμοποίηση έχει οδηγήσει πολλά υπογόνιμα ζευγάρια σε επιτυχή εγκυμοσύνη, η θεραπεία παραμένει προνόμιο των λίγων τόσο λόγω του υψηλού κόστους όσο και της έλλειψης υποδομής σε πολλές χώρες του κόσμου (Εικ. 6).

Εικόνα 6. Συγκριτική κατανομή των κλινικών εξωσωματικής γονιμοποίησης ανά εκτιμώμενο αριθμό γυναικών με υπογονιμότητα [38].



2. Μεθοδολογία και σκοπός της εργασίας

2.1 Μέθοδος

Η παρούσα εργασία ασχολείται με την επίδραση της διατροφής στη γονιμότητα σε γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία. Για τη συγγραφή της πραγματοποιήθηκε διεξοδική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με την αποκλειστική χρήση των μηχανών αναζήτησης MEDLINE και PubMed. Συνολικά εντοπίστηκαν 145 σχετικά επιστημονικά άρθρα και επισκοπήσεις από τα έτη 2001-2021. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν:

- Fertility-γονιμότητα
- Infertility-υπογονιμότητα
- Diet-διατροφή
- Nutrition-θρεπτική αξία
- Vitamines-βιταμίνες
- Dietary fibers-Φυτικές ίνες
- Obesity-παχυσαρκία
- Body mass index-δείκτης μάζας σώματος
- Implantation-εμφύτευση
- Pregnancy-εγκυμοσύνη

2.2. Σκοπός

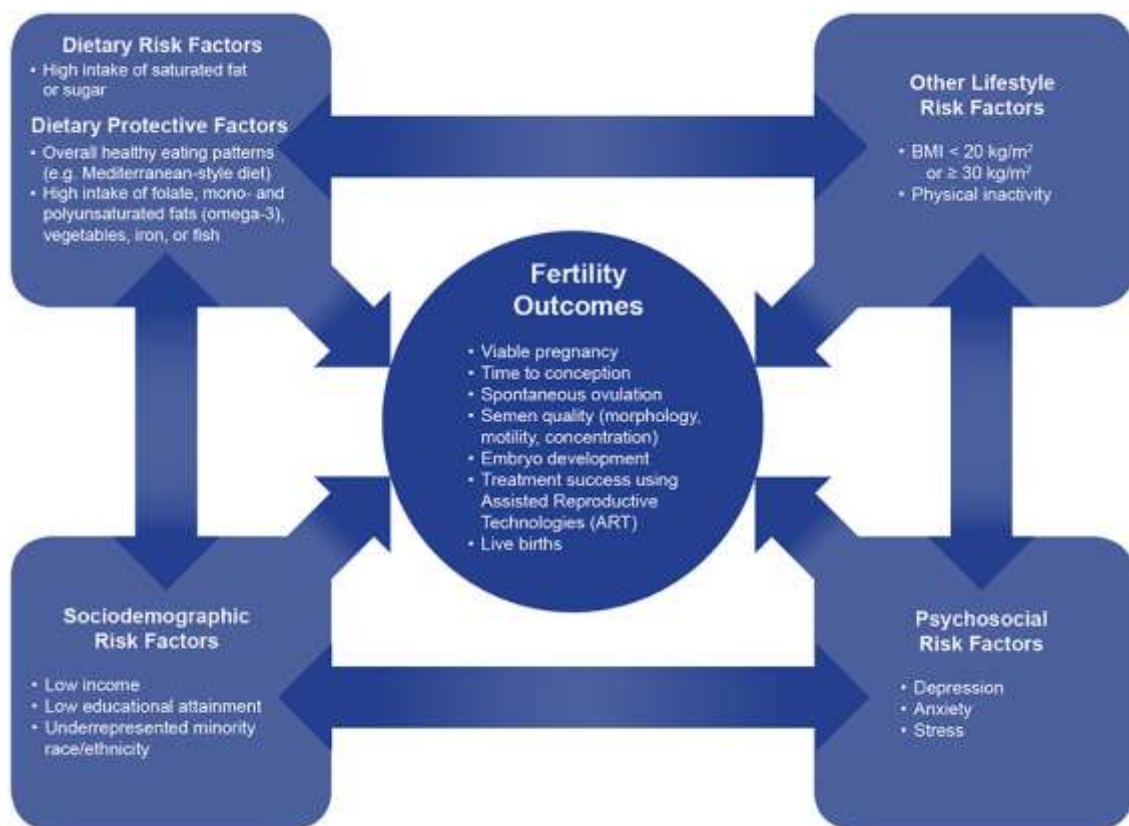
Στην εποχή μας η υπογονιμότητα επηρεάζει το 8-12% των ζευγαριών σε αναπαραγωγική ηλικία παγκοσμίως. Πολλές έρευνες εστιάζουν στα αίτια και τους τρόπους αντιμετώπισης του προβλήματος. Ο σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν να εκτιμηθεί το κατά πόσο επηρεάζει η διατροφή τη γονιμότητα γυναικών στην αναπαραγωγική ηλικία. Αξιολογήθηκε ο συσχετισμός της κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφών, των διατροφικών διαταραχών, του δείκτη μάζας σώματος και των διατροφικών συνηθειών της γυναίκας με την υπογονιμότητα. Τέλος, αναφέρονται προτάσεις βελτίωσης της συγκεκριμένης κατάστασης μέσω πιθανών αλλαγών στον τρόπο ζωής και τις διατροφικές συνήθειες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Ο ρόλος της διατροφής στη γυναικεία γονιμότητα

Μία επιτυχημένη εγκυμοσύνη εξασφαλίζεται σε μεγάλο βαθμό από την καλή κατάσταση της υγείας του ζευγαριού. Σύγχρονα δεδομένα αποδεικνύουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ διάφορων διατροφικών, κοινωνικοδημογραφικών, ψυχολογικών και λοιπών παραγόντων και της γονιμότητας. Οι παράγοντες αυτοί επιδρούν σε διαφορετικά επίπεδα, όπως κατά την ωορρηξία, τη σύλληψη, την ανάπτυξη του εμβρύου ή τη θεραπεία με ART (Εικ. 7). Η παρούσα εργασία εστιάζει στην επίδραση της διατροφής στη γονιμότητα των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία. Παρακάτω αναλύονται οι διατροφικοί παράγοντες που λειτουργούν τόσο βελτιωτικά όσο και αρνητικά ως προς τη γονιμότητα της γυναίκας.

Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση της συσχέτισης των διατροφικών, κοινωνικοδημογραφικών, ψυχολογικών και σχετικών με τον τρόπο ζωής παραγόντων και της γονιμότητας [39].



3.1 Προστατευτικοί διατροφικοί παράγοντες

Η τήρηση μίας υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής έχει ευεργετική επίδραση στη γυναικεία γονιμότητα. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τη μελέτη κοόρτης «Nurses'Health Study (NHS) II», οι γυναίκες που ακολουθούν ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο κατά την περίοδο πριν τη σύλληψη εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας κατά 66% λόγω διαταραχών της ωοθηλακιωρρηξίας και κατά 27% λόγω άλλων παραγόντων κινδύνου [40]. Οι επιστήμονες υγείας συνιστούν στις γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν την κατανάλωση φυτικών πρωτεϊνών, γαλακτοκομικών προϊόντων, μόνο- ή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, βιταμινών, σιδήρου και ιχνοστοιχείων. Η μεσογειακή διατροφή (MedDiet) αποτελεί ένα από τα πιο υγιεινά πρότυπα διατροφής. Είναι πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, δημητριακά ολικής αλέσεως, όσπρια, ξηρούς καρπούς, ελαιόλαδο και χαμηλή σε κόκκινο κρέας [41; Εικ. 8]. Πρόσφατες αναφορές έχουν δείξει ότι η μεσογειακή διατροφή επηρεάζει θετικά την ποιότητα των ωαρίων, την εμφύτευση (implantation),

την ανάπτυξη του εμβρύου αλλά και την έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (<35 χρόνων) [43]. Ο ρόλος των διαφόρων θρεπτικών συστατικών και ο αντίκτυπος στη γυναικεία γονιμότητα συνοψίζεται στις ακόλουθες ενότητες.

Εικόνα 8. Η διατροφική πυραμίδα σύμφωνα με τα πρότυπα της Μεσογειακής διατροφής [42].



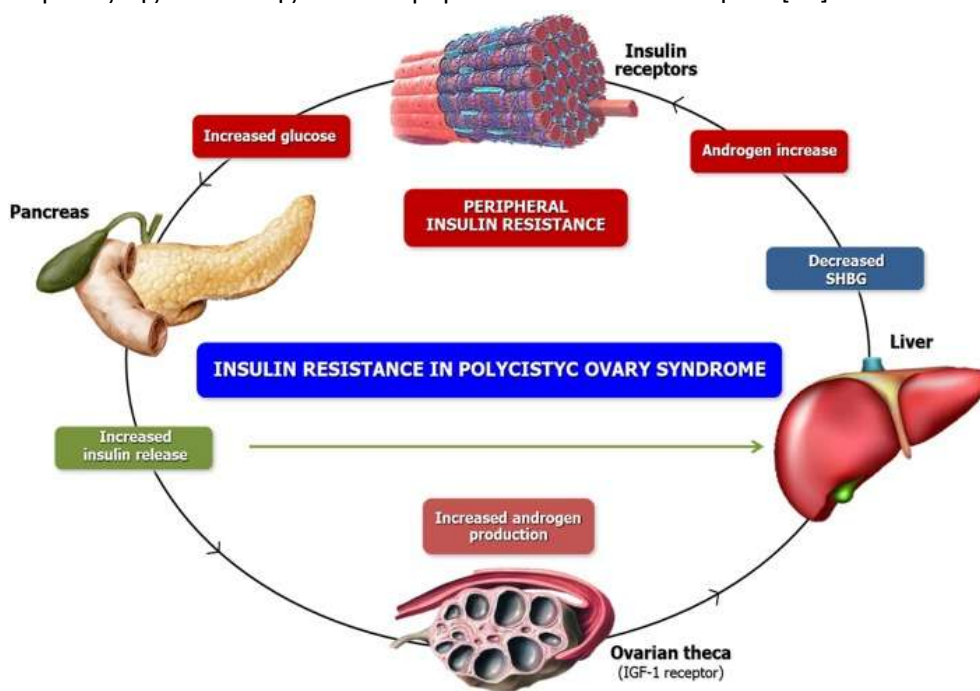
3.1.1. Πρωτεΐνες

Ο ρόλος της πρόσληψης πρωτεϊνών στην αναπαραγωγή είναι πολύπλοκος και δεν είναι ακόμη σαφές πώς η πηγή ή η ποσότητα της κατανάλωσης πρωτεΐνης μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία της ωορρηξίας ή τη γονιμότητα των γυναικών. Ωστόσο, είναι ευρέως γνωστό ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης επηρεάζει την ευαισθησία της ινσουλίνης [44], η οποία εμπλέκεται στη διαδικασία της ωορρηξίας και στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (Εικ. 9). Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες σε υγιείς γυναίκες, η κατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας κατά την ωορρηξία, σε αντίθεση με την πρόσληψη φυτικών πρωτεϊνών οι οποίες φαίνεται ότι βελτιώνουν τη γονιμότητα [45]. Το γεγονός αυτό πιθανά συνδέεται με ορισμένες επιβλαβείς ουσίες που έχουν βρεθεί σε διάφορες ζωικές πρωτεΐνες. Το κόκκινο κρέας αποτελεί πολύ καλή πηγή πρωτεϊνών και λοιπών βασικών θρεπτικών συστατικών, όμως περιέχει σημαντικά ποσοστά κορεσμένων λιπαρών οξέων, ορμονών, αντιβιοτικών και πολυβρωμιούχων διφαινυλαιθέρων [46]. Η αυξημένη κατανάλωση επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος έχει σχετιστεί με προβλήματα κατά την ωορρηξία αλλά και τον σχηματισμό της βλαστοκύστης μετά από ART [47]. Αντίστοιχα, ορισμένα ψάρια και θαλασσινά, ενώ είναι πλούσια στα ευεργετικά μακριάς αλυσίδας ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, αποτελούν απειλή για το έμβρυο και την έγκυο λόγω των διοξινών και των βαρέων μετάλλων όπως ο υδράργυρος [48]. Να σημειωθεί ότι ενώ συνιστάται η μείωση των ζωικών πρωτεϊνών και η αντικατάστασή τους από φυτικές πρωτεΐνες, πολλά υποκατάστατα κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων με βάση τη σόγια έχουν κατηγορηθεί για αρνητικές επιπτώσεις στη γονιμότητα λόγω των των φυτοοιστρογόνων [49]. Όσον αφορά στα γαλακτοκομικά προϊόντα, δεν υπάρχουν σαφείς αναφορές που να συσχετίζουν τη συνολική πρόσληψη με τον πιθανό κίνδυνο

υπογονιμότητας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η κατανάλωση γάλακτος βελτιώνει τη γονιμότητα γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία <30 ετών. Παράλληλα, έχει βρεθεί, ότι η υψηλή πρόσληψη γαλακτοκομικών τροφών χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της ανωοθηλακιορρηξίας ενώ η πρόσληψη γαλακτοκομικών τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μπορεί να μειώσει αυτόν τον κίνδυνο [50]. Ακόμη, έρευνες σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ART έδειξαν ότι η πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων συνδέεται με τη θετική έκβαση της θεραπείας σε γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών, ενώ δε σχετίζεται με κανένα από τα ενδιαμέσως στάδια, δηλαδή την ανταπόκριση στις γοναδοτροπίνες, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, την εμφύτευση και την εγκυμοσύνη [51].

Τα αμινοξέα, οι δομικοί λίθοι των πρωτεϊνών, αποτελούν σημαντική πηγή ενέργειας για το ανθρώπινο κύτταρο και συμβάλλουν στην ανάπτυξη, τον κύκλο του Krebs, το μεταβολισμό και τις ενζυμικές λειτουργίες. Η έλλειψη βασικών αμινοξέων οδηγεί σε εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος και προβλήματα υπογονιμότητας κυρίως κατά την εμφύτευση του εμβρύου στη μήτρα [16]. Πιο συγκεκριμένα, τα αμινοξέα λειτουργούν ως σηματοδοτικά μόρια συμμετέχοντας σε μία σειρά λειτουργιών που συνδέονται με τη γονιμοποίηση και την εμφύτευση του εμβρύου. Τα βακτήρια του εντέρου μεταβολίζουν τα αμινοξέα επηρεάζοντας την είσοδό τους στο κυκλοφορικό σύστημα. Ως αποτέλεσμα, προκαλούνται τροποποιήσεις στις βιοχημικές οδούς και κατ' επέκταση μία σειρά προβλημάτων στην ανάπτυξη του εμβρύου και τη λειτουργία της μήτρας. Συστήνεται, λοιπόν η λήψη ειδικών συμπληρωμάτων διατροφής πλούσιων σε αμινοξέα, προβιοτικά και πρεβιοτικά προκειμένου να προστατευτεί το ενδομήτριο, η διαδικασία της εμφύτευσης αλλά και η ανάπτυξη του πλακούντα [16].

Εικόνα 9. Ο ρόλος της ινσουλίνης στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών [42].



3.1.2. Λιπαρά οξέα

Τα λιπαρά οξέα διακρίνονται σε κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα και παίζουν πρωταρχικό ρόλο στο αναπαραγωγικό σύστημα του ανθρώπου [16, 52-54]. Αποτελούν τη βασική πηγή ενέργειας κατά την ωρίμανση των ωοκυττάρων και την πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ χρησιμεύουν ως πρόδρομα μόρια των προσταγλανδινών και των στεροειδών ορμονών, ενώσεων ζωτικής σημασίας για τη φάση της εμφύτευσης αλλά και τη μετέπειτα πορεία της εγκυμοσύνης [16, 52, 53]. Ειδικότερα, η πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) έχει συσχετιστεί με αυξημένες συγκεντρώσεις προγεστερόνης και μειωμένο κίνδυνο ενδομητρίωσης, αναιμίας και

φλεγμονής, προστατεύοντας την εμφύτευση των εμβρύων στη μήτρα μέσω των προσταγλανδινών [16, 54]. Τα δύο βασικά ωμέγα 3 λιπαρά οξέα δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) και εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA), δε μπορούν να παραχθούν από το ανθρώπινο σώμα και πρέπει να λαμβάνονται από τη διατροφή, κυρίως από λιπαρά ψάρια όπως ο σολωμός ή ιχθυέλαια. Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι τα συμπληρώματα διατροφής με ωμέγα 3 λιπαρά οξέα μπορεί να είναι ευεργετικά για τις γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπείες για την υπογονιμότητα με ART [55]. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη πρόσληψη άλφα-λινολενικού οξέος και DHA κατά το διάστημα πριν τη σύλληψη, φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση και μικρογονιμοποίηση [56]. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες τονίζουν ότι η κατανάλωση trans λιπαρών οξέων έχει αντίθετα αποτελέσματα αφού συνδέεται με διαταραχές στη διαδικασία της ωορρηξίας [57]. Οι Chavarro και συν. [58] μελέτησαν σε διάστημα 8 ετών μια μεγάλη ομάδα 18.555 προεμμηνοπαυσιακών γυναικών χωρίς ιστορικό υπογονιμότητας που είτε επιχείρησαν μια εγκυμοσύνη ή κατάφεραν να καταστούν έγκυες. Διαπίστωσαν ότι η πρόσληψη trans λιπαρών οξέων συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο διαταραχών της ωορρηξίας, ενώ η πρόσληψη κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (ωμέγα-3 και ωμέγα-6 PUFA) δε συσχετίζεται με υπογονιμότητα [58]. Σε ό,τι αφορά στα επίπεδα των ανδρογόνων, έχει παρατηρηθεί ότι η συνολική πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων δε συσχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης αλλά με αύξηση της προγεστερόνης, δηλαδή της ορμόνης που παράγεται φυσιολογικά στο σώμα για να διασφαλίσει την εμφύτευση του εμβρύου στα τοιχώματά της κατά τις πρώτες ημέρες της εγκυμοσύνης [59]. Παρ' όλα αυτά, περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με τον ακριβή ρόλο των λιπαρών οξέων στη γονιμότητα.

3.1.3. Υδατάνθρακες

Η συμβολή των υδατανθράκων στη γυναικεία γονιμότητα αποτελεί έως σήμερα ένα μερικώς μελετημένο επιστημονικό πεδίο, με πολλά ερωτήματα να παραμένουν αδιευκρίνιστα [60]. Προηγούμενες έρευνες έδειξαν ότι η χρόνια πρόσληψη υδατανθράκων μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές της ωορρηξίας [40]. Ο γλυκαιμικός δείκτης (GI) είναι μία αριθμητική τιμή η οποία κατατάσσει τους υδατάνθρακες με βάση το πώς επηρεάζουν τη γλυκόζη του αίματος. Οι τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες τείνουν να μειώνουν τη γλυκόζη του αίματος (χαμηλός γλυκαιμικός δείκτης), ενώ οι απλοί υδατάνθρακες τείνουν να αυξάνουν τη γλυκόζη του αίματος (υψηλός γλυκαιμικός δείκτης). Το γλυκαιμικό φορτίο (GL) είναι ένας πιο ακριβής τρόπος για να εκτιμηθεί η επίδραση της διατροφής στη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, διότι συνεκτιμά την επίδραση τόσο της ποιότητας όσο και της ποσότητας των υδατανθράκων. Σύμφωνα με μελέτες, μία δίαιτα με χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο, δηλαδή χαμηλής περιεκτικότητας σε απλούς υδατάνθρακες και υψηλή σε φυτικές ίνες και ποιοτικούς υδατάνθρακες, μπορεί να βελτιώσει το μεταβολικό προφίλ των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εντός 16 ημερών [61]. Όπως είναι γνωστό, η βάση του συνδρόμου βρίσκεται στην αντοχή στην ινσουλίνη, της ορμόνης που ρυθμίζει τα επίπεδα της γλυκόζης (σακχάρου) στο αίμα. Η πλειονότητα των ασθενών είναι παχύσαρκες και εμφανίζουν αυξημένη αντοχή στην ινσουλίνη, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την απελευθέρωση των ανδρογόνων. Έτσι, το υψηλό γλυκαιμικό φορτίο σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, υπερινσουλιναιμία και ανεκτικότητα στην ινσουλίνη, τα οποία είναι υπεύθυνα για την υψηλότερη απελευθέρωση του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα IGF-I και των ανδρογόνων, συμβάλλοντας σε ενδοκρινικές διαταραχές και προβλήματα στην ωρίμανση των ωοκυττάρων [62]. Ειδικά για την αντιμετώπιση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών συνιστάται χαμηλή κατανάλωση υδατανθράκων, η οποία να πραγματοποιείται κυρίως κατά το μεσημεριανό γεύμα ή να κατανέμεται εξίσου καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας [63]. Ακόμη, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα των Willis και συν. οι οποίοι μελέτησαν ομάδες γυναικών από τη

Δανία και τη Βόρεια Αμερική που επιθυμούν να συλλάβουν. Διαπιστώθηκε ότι οι δίαιτες υψηλού γλυκαιμικού φορτίου, αυξημένης αναλογίας υδατανθράκων : φυτικών ινών και υπέρμετρης προσθήκης ζάχαρης κατά το διάστημα πριν τη σύλληψη οδηγούν σε μειωμένη γονιμοποιητική ικανότητα στη γυναίκα [64]. Αντίστοιχα, κλινικές δοκιμές σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξαν ότι η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες και χαμηλά λιπαρά συνδέεται με μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων, πιθανώς επειδή οι φυτικές ίνες αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου β - γλυκουρονιδάση, μειώνοντας έτσι την απορρόφηση των οιστρογόνων [52]. Τέλος, αξίζει να υπογραμμιστεί η επίδραση των δημητριακών ολικής άλεσης, τα οποία λόγω της αντιοξειδωτικής δράσης των συστατικών τους (φυτικό οξύ, λιγνάνες, σελήνιο, βιταμίνες κ.α.) εμπλέκονται στην αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες που οδηγεί σε υπογονιμότητα [52]. Όλα τα παραπάνω ενισχύουν την αντίληψη ότι οι υδατάνθρακες παίζουν σημαντικό ρόλο στη γυναικεία γονιμότητα, όμως οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης χρήζουν περαιτέρω εξέτασης.

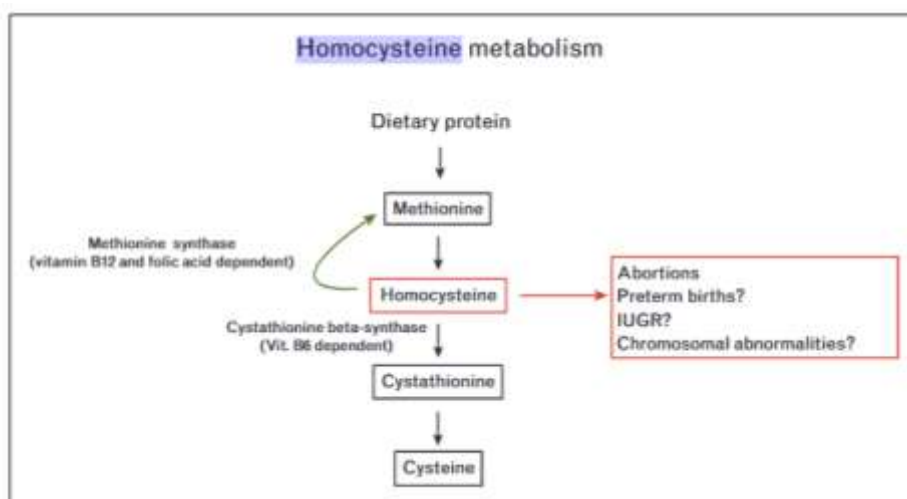
3.1.4. Σύμπλεγμα βιταμινών B

Στο σύμπλεγμα βιταμινών B αποδίδονται μία σειρά από ευεργετικές ιδιότητες για τη γυναικεία γονιμότητα, με τις βιταμίνες B6, B9 ή αλλιώς φυλλικό οξύ και B12 να είναι οι πιο σημαντικές.

3.1.4α. Βιταμίνη B6

Η πυριδοξίνη, γνωστή και ως βιταμίνη B6, είναι ένα συνένζυμο που συμμετέχει στο βιοσυνθετικό μονοπάτι της ομοκυστεΐνης (Εικ. 10). Η B6, μαζί με το φυλλικό οξύ και τη B12, αποσυνθέτουν την ομοκυστεΐνη, η οποία σε υψηλά επίπεδα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εγκυμοσύνη [65; Εικ. 10]. Η χρήση πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων, που μεταξύ άλλων περιέχουν B6, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο διαταραχών της ωορρηξίας και γι' αυτό συνιστάται τουλάχιστον τρεις φορές την εβδομάδα κατά την περίοδο πριν τη σύλληψη [66]. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού οι απαιτήσεις του οργανισμού σε B6 αυξάνονται. Για τον λόγο αυτό συνιστάται αύξηση της ημερήσιας δόσης σε 1,9 mg βιταμίνης B6 αντί για 1,2 mg που προτείνεται για την περίοδο πριν την εγκυμοσύνη [65-66].

Εικόνα 10. Το βιοσυνθετικό μονοπάτι της ομοκυστεΐνης και η συμμετοχή του συμπλέγματος βιταμινών B [65].



3.1.4β. Φυλλικό οξύ (B9)

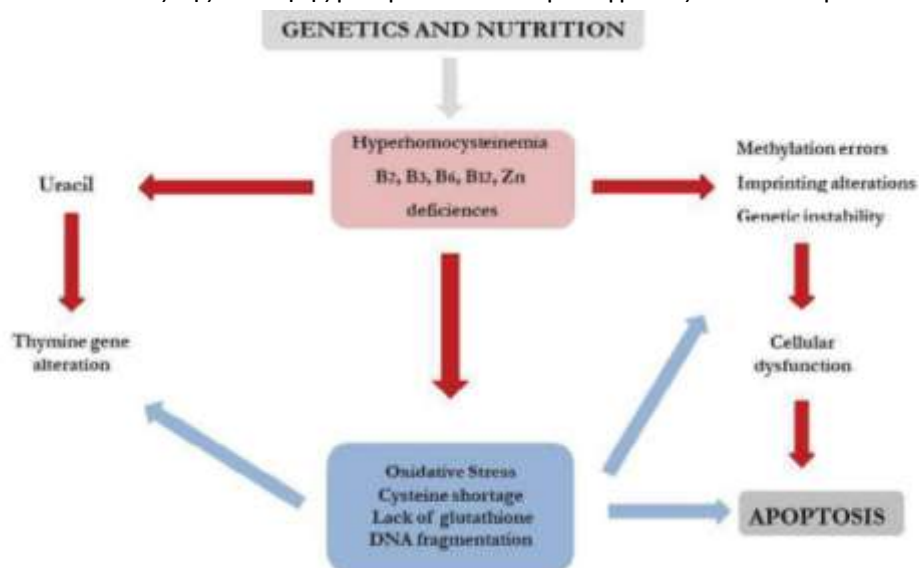
Το φυλλικό οξύ είναι μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος B η οποία συναντάται στα πράσινα λαχανικά, τα δημητριακά και την πατάτα. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μαζί με τις βιταμίνες B6 και B12, εμπλέκεται στον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης (Εικ. 10), καθώς και στη σύνθεση του DNA, τη γαμετογένεση, τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες και την αυθόρμητη αποβολή

κήσης (Εικ. 11). Επομένως, το φυλλικό οξύ (φυσική μορφή βιταμίνης Β9) ή το φολικό οξύ (συνθετική μορφή της βιταμίνης Β9) κατέχει πρωταρχικό ρόλο στην ανθρώπινη αναπαραγωγή [42, 64-67].

Το φυλλικό οξύ συμμετέχει στη σύνθεση, την επιδιόρθωση και τη μεθυλίωση του γενετικού υλικού, αλλά και την πρωτεϊνοσύνθεση. Η έλλειψη φυλλικού οξέος μπορεί να προκαλέσει λάθη στη διαδικασία της μεθυλίωσης του γενετικού υλικού, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση ομοκυστεϊνης (υπερομοκυστεϊναιμία), το οξειδωτικό στρες και τον κατακερματισμό του DNA [67; Εικ. 11]. Η μεθυλίωση του DNA είναι μία πολύ βασική διαδικασία, υπεύθυνη για τη σωστή γονιδιακή λειτουργία, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, την απενεργοποίηση του χρωμοσώματος Χ, τη σταθεροποίηση των χρωμοσωμάτων και την κυτταρική διαίρεση [67]. Γίνεται, λοιπόν, εύκολα αντιληπτή η σημασία του φυλλικού οξέος στη γυναικεία γονιμότητα.

Το φυλλικό οξύ είναι η φυσική μορφή της βιταμίνης Β9. Όμως, έρευνες δείχνουν ότι οι περισσότεροι άνθρωποι δεν καταναλώνουν αρκετές φυσικές πηγές της βιταμίνης ώστε να καλύπτουν επαρκώς τις ημερήσιες ανάγκες τους σε αυτή. Το φολικό οξύ είναι η συνθετική μορφή της βιταμίνης Β9 και παρ' ότι δεν απαντάται φυσικά στη διατροφή μας, μπορεί να καταναλωθεί ως συμπλήρωμα ή πρόσθετο σε τρόφιμα. Ο μέσος ενήλικας χρειάζεται 400 μg φυλλικού οξέος ή διαιτητικών ισοδυνάμων του ημερησίως, ενώ οι έγκυες γυναίκες χρειάζονται 400-800 μg ημερησίως. Έτσι, ήδη από τις αρχές του 1990, η Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας των ΗΠΑ συνιστά σε όλες τις γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν την ημερήσια πρόσληψη τουλάχιστον 400 μg φολικού οξέος, αφού σύμφωνα με μελέτες τα πολυβιταμινούχα συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν φολικό οξύ συνδέονται με πρόληψη προβλημάτων των νευρικών σωλήνων στα βρέφη, όπως οι δυσπλασίες του εγκεφάλου, της σπονδυλικής στήλης ή και του νωτιαίου μυελού, βελτιωμένες πιθανότητες εγκυμοσύνης και μειωμένο κίνδυνο διαταραχών της ωορρηξίας [66]. Η συμπληρωματική πρόσληψη φολικού οξέος κρίνεται πιο αποτελεσματική όταν ξεκινά 6-8 εβδομάδες πριν από την εγκυμοσύνη. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 400-800 μg ημερησίως, ενώ η επίδραση της αυξημένης δόσης στη γονιμότητα δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι οι γυναίκες που αντιμετωπίζουν προβλήματα κατά τη σύλληψη λαμβάνουν συμπληρώματα με φολικό οξύ σε μεγαλύτερο ποσοστό απ' ότι οι γόνιμες, υγιείς γυναίκες [68]. Παρ' όλα αυτά, η αυξημένη πρόσληψη φολικού οξέος δε φαίνεται να συμβάλλει στην αύξηση της πιθανότητας σύλληψης και γέννησης ενός υγιούς παιδιού μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση [68]. Κατά συνέπεια, τα σημερινά δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση συμπληρωμάτων φολικού οξέος πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω της θετικής επίδρασης στη γονιμότητα, όμως το θέμα της δοσολογίας παραμένει υπό διερεύνηση.

Εικόνα 11. Οι επιπτώσεις της έλλειψης βιταμινών του συμπλέγματος Β σε κυτταρικό επίπεδο [67].



3.1.4γ. Βιταμίνη B12

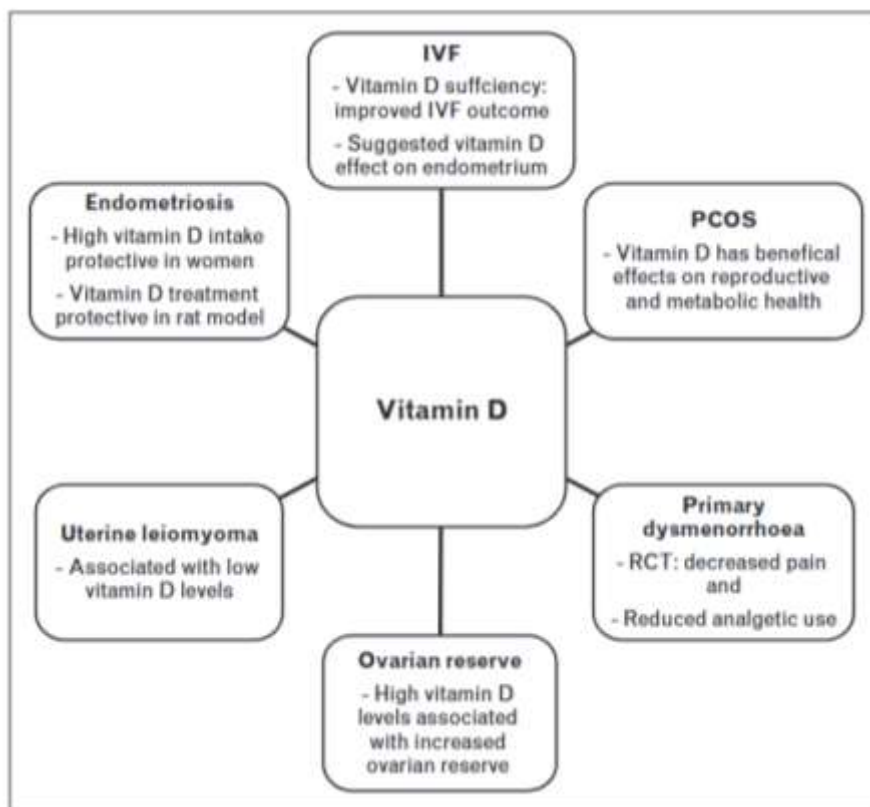
Η βιταμίνη B12 είναι το μεγαλύτερο και πιο πολύπλοκο μόριο βιταμίνης, συντίθεται αποκλειστικά από ορισμένα βακτήρια και βρίσκεται σε αφθονία κυρίως σε μεγάλα αρπακτικά στην κορυφή της τροφικής αλυσίδας. Τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης αποτελούν την κύρια πηγή βιταμίνης B12, γι' αυτό οι αυστηρά χορτοφάγοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ανεπάρκειας B12 [69]. Τα κύρια συμπτώματα της έλλειψης της B12 είναι οι αναπτυξιακές διαταραχές, η μεγαλοβλαστική αναιμία, οι μεταβολικές ανωμαλίες και η νευροπάθεια. Επιπλέον, μαζί με τις B6 και B9, η B12 συμμετέχει στο βιοσυνθετικό μονοπάτι της ομοκυστεΐνης (Εικ. 10, 11), επιδρώντας καταλυτικά στη γυναικεία γονιμότητα. Σημαντικές ενδείξεις υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση της βιταμίνης B12 σε θεραπείες υπογονιμότητας ART [70]. Διαφορετικές συγκεντρώσεις βιταμίνης B12 στον ορό και στο θυλακίωδες υγρό βελτίωσαν την ποιότητα του εμβρύου σε μια ομάδα γυναικών από την Ολλανδία [70]. Ακόμη, διαπιστώθηκε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό γεννήσεων διδυμων σε γυναίκες με υψηλά επίπεδα φολικού οξέος και βιταμίνης B-12. Δεδομένου ότι το 91% των γυναικών σε αυτήν τη μελέτη είχαν πολλαπλές μεταφορές εμβρύων, τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι εν λόγω βιταμίνες B αυξάνουν την πιθανότητα επιβίωσης του εμβρύου [71]. Εκτός από τη συμβολή της σε θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η βιταμίνη B12 υποστηρίζει και τη φυσική διαδικασία σύλληψης, ειδικά κατά τη φάση της εμφύτευσης, προστατεύοντας από τον κίνδυνο αυθόρμητης άμβλωσης [72]. Για όλους τους παραπάνω λόγους, προτείνεται η πρόσληψη πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων διατροφής για την ενίσχυση της γυναικείας γονιμότητας, που να περιέχουν όχι μόνο φολικό οξύ αλλά και τις υπόλοιπες βιταμίνες του συμπλέγματος B, συμπεριλαμβανομένης της B12 [66].

3.1.5. Βιταμίνη D

Υπάρχουν πέντε τύποι βιταμίνης D, εκ των οποίων η εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D2) λαμβάνεται από την τροφή και η χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D3) παράγεται στο δέρμα ύστερα από έκθεση σε ηλιακό φως. Λειτουργούν ως πρόδρομες μορφές ορμονών και ρυθμίζουν την απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου [73, 74]. Η δράση τους ασκείται κυρίως στο έντερο, τα οστά και τον νεφρό [73, 74]. Οι υποδοχείς της βιταμίνης D συναντώνται σε διάφορους ιστούς, μεταξύ των οποίων και σε αυτούς των γυναικείων αναπαραγωγικών οργάνων, όπως στις ωοθήκες και τον πλακούντα [74]. Κατά την τελευταία δεκαετία, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί προς τη μελέτη της πιθανής επίδρασης της βιταμίνης D στη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι ο υποδοχέας της βιταμίνης D εκφράζεται στις ωοθήκες, το ενδομήτριο και τον πλακούντα [75; Εικ. 12]. Λεπτομερέστερα, η επάρκεια βιταμίνης D στον γυναικείο οργανισμό σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα στην εξωσωματική γονιμοποίηση, ενώ η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει συνδεθεί με αποτυχίες κατά την εμφύτευση του εμβρύου στη μήτρα [Εικ. 12; 16, 75]. Ακόμη, έχει βρεθεί ότι η συμπληρωματική πρόσληψη βιταμίνης D μπορεί να βελτιώσει την αναπαραγωγική και μεταβολική υγεία σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, πρωτοπαθή δυσμηνόρροια και ενδομητρίωση [Εικ. 12; 75]. Άλλες έρευνες υποστηρίζουν ότι η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία UVB συμβάλλει στη βελτίωση της γυναικείας γονιμότητας, διότι η χοληκαλσιφερόλη δρα στις ωοθήκες διεγείροντας την παραγωγή προγεστερόνης κατά 13%, οιστραδιόλης κατά 9% και οιστρονής κατά 21% [76]. Παρά τις θετικές ενδείξεις για την επίδραση της βιταμίνης D στη γυναικεία γονιμότητα, η επιστημονική κοινότητα αντιμετωπίζει το θέμα με επιφύλαξη. Αυτό το γεγονός οφείλεται κατά κύριο λόγο σε στοιχεία επιδημιολογικών μελετών τα οποία παρουσιάζουν μηδενική επιρροή της πρόσληψης βιταμίνης D σε διαταραχές της ωορρηξίας ή θεραπείες ART [52]. Συμπερασματικά, οι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη D επιδρά θετικά στη γυναικεία

γονιμότητα, όμως κρίνεται αναγκαία η πραγματοποίηση περισσότερων δοκιμών για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών δράσης.

Εικόνα 12. Οι επιδράσεις της βιταμίνης D στη γονιμότητα των γυναικών. IVF: εξωσωματική γονιμοποίηση (in vitro), PCOS: σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, RCT: τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή [75].



3.1.6. Σίδηρος

Η χαμηλή περιεκτικότητα σε σίδηρο αποτελεί παγκόσμια ανησυχία για την υγεία των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία, με την αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου να προκαλεί σχεδόν το 20% των θανάτων σε μητέρες παγκοσμίως (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2009). Κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών τους χρόνων, οι γυναίκες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας σιδήρου λόγω της απώλειας αίματος από την εμμηνορροία, της χρήσης αντισυλληπτικών μεθόδων και της εγκυμοσύνης [77]. Οι απαιτήσεις σιδήρου αυξάνονται κατά την εγκυμοσύνη. Αυτό εξηγείται εν μέρει από τον αυξημένο όγκο αίματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και από το γεγονός ότι το ίδιο το έμβρυο παράγει αιμοσφαιρίνη στο δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης [77]. Το Γραφείο Συμπληρωμάτων Διατροφής, τμήμα του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Η.Π.Α., συνιστά την ημερήσια πρόσληψη 27 mg σιδήρου σε έγκυες γυναίκες, ενώ κατά τον θηλασμό οι ανάγκες περιορίζονται σε 10 mg σιδήρου ανά ημέρα [Εικ. 13; 78]. Όσον αφορά στην ικανότητα αναπαραγωγής, σύμφωνα με μελέτη κοόρτης σε 18.555 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που επιχείρησαν μια εγκυμοσύνη ή ήταν έγκυες, η πρόσληψη συμπληρωμάτων σιδήρου συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου υπογονιμότητας λόγω διαταραχών της ωορρηξίας [79]. Μια ισορροπημένη διατροφή, όπως η Μεσογειακή διατροφή, διασφαλίζει την επαρκή πρόσληψη σιδήρου, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο κίνδυνος υπογονιμότητας και να αυξάνονται οι πιθανότητες επιτυχούς εξωσωματικής γονιμοποίησης [43]. Ακόμη, σημαντικός είναι ο ρόλος του σιδήρου στην παθοφυσιολογία της θαλασσαιμίας η οποία ευθύνεται για τη μείωση της γυναικείας γονιμότητας. Διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη σιδήρου σε συνδυασμό με αντιοξειδωτικά και ιχνοστοιχεία οδηγεί

στη μείωση της απελευθέρωσης ελεύθερων ριζών και στη βελτίωση της αναπαραγωγικής ικανότητας [80]. Αξίζει να σημειωθεί ότι παρ' ότι οι επιστήμονες υπογραμμίζουν τη σημασία του σιδήρου στη γυναικεία γονιμότητα, τα ποσοστά αναιμίας και ανεπάρκειας σιδήρου παραμένουν υψηλά, ιδίως σε φτωχότερες περιοχές και χώρες του κόσμου [78].

Εικόνα 13. Η συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα σιδήρου σε διάφορες ηλικίες και φάσεις του άνδρα και της γυναίκας σύμφωνα με το Γραφείο Συμπληρωμάτων Διατροφής του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ [78].

	Male (mg)	Female (mg)	Pregnancy (mg)	Lactation (mg)
0-6 months	0.27	0.27		
7-12 months	11	11		
1-3 years	7	7		
4-8 years	10	10		
9-13 years	8	8		
14-18 years	11	15	27	10
19-50 years	8	18	27	9
51+ years	8	8		

3.1.7. Αντιοξειδωτικές ουσίες

Το οξειδωτικό στρες επηρεάζει σημαντικά την αναπαραγωγική ικανότητα τόσο του άνδρα όσο και της γυναίκας [81]. Πρόκειται για μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού. Η ανισορροπία αυτή μπορεί να προκύψει από ανεπαρκή ή υπερβολική πρόσληψη αντιοξειδωτικών, αλλά και από παράγοντες που οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής των ROS, όπως το κάπνισμα, η υπερβολική άθληση και η κατανάλωση αλκοόλ [Εικ. 14; 81]. Στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, οι ROS επιδρούν αρνητικά στις κυτταρικές λειτουργίες, προκαλώντας βλάβες στην ομοιόσταση του κυττάρου. Η υπερβολική παραγωγή ROS μπορεί να επηρεάσει την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη μέσω της τροποποίησης βασικών παραγόντων μεταγραφής και συνεπώς της γονιδιακής έκφρασης. Υψηλές συγκεντρώσεις ROS θα μπορούσαν επίσης να επηρεάσουν αρνητικά τη γονιμοποίηση των ωοκυττάρων και να προκαλέσουν αναστολή της εμβρυϊκής εμφύτευσης [82]. Επιπλέον, προηγούμενες μελέτες ανέφεραν ότι το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται σε ελαττωματική και καθυστερημένη ανάπτυξη εμβρύου που προκαλείται από βλάβες στην κυτταρική μεμβράνη και το DNA και οδηγούν σε απόπτωση [83]. Η απόπτωση οδηγεί στο σχηματισμό κατακερματισμένων εμβρύων που έχουν περιορισμένες πιθανότητες εμφύτευσης και ανάπτυξης [83]. Τα αντιοξειδωτικά, όπως οι βιταμίνες C και E, και οι αντιοξειδωτικοί συμπαράγοντες, όπως το σελήνιο, ο ψευδάργυρος και ο χαλκός, είναι ενώσεις που καταστέλλουν τον σχηματισμό των ROS. Άλλα φυσικά αντιοξειδωτικά με πληθώρα ευεργετικών δράσεων σε διάφορα συστήματα μεταξύ των οποίων και στο αναπαραγωγικό, είναι η ρεσβερατρόλη που συναντάται στο κόκκινο κρασί, το σταφύλι και το φιστίκι, η λουπεόλη που βρίσκεται στο μάνγκο, τις ελιές, τα μαύρα σταφύλια και τις φράουλες, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που λαμβάνονται από το σπανάκι, τα καρύδια, το καλαμπόκι και το ηλιέλαιο, το λυκοπένιο που είναι άφθονο στην ντομάτα, την παπάγια και το γκρέιπφρουτ και η λουτεολίνη που βρίσκεται στην αγκινάρα, το σέλερυ, το πράσινο πιπέρι, το μπρόκολο και τη μέντα [42]. Έχει αποδειχθεί ότι η χρήση πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων που περιέχουν αντιοξειδωτικές ουσίες ενισχύουν τη γονιμότητα, πιθανά αποκαθιστώντας την κανονικότητα του εμμηνορροϊκού κύκλου ή βελτιώνοντας τις διαταραχές της ωορρηξίας [40, 81, 84]. Ωστόσο, η υπέρμετρη πρόσληψη αντιοξειδωτικών μπορεί να οδηγήσει σε αντίθετα αποτελέσματα [84].

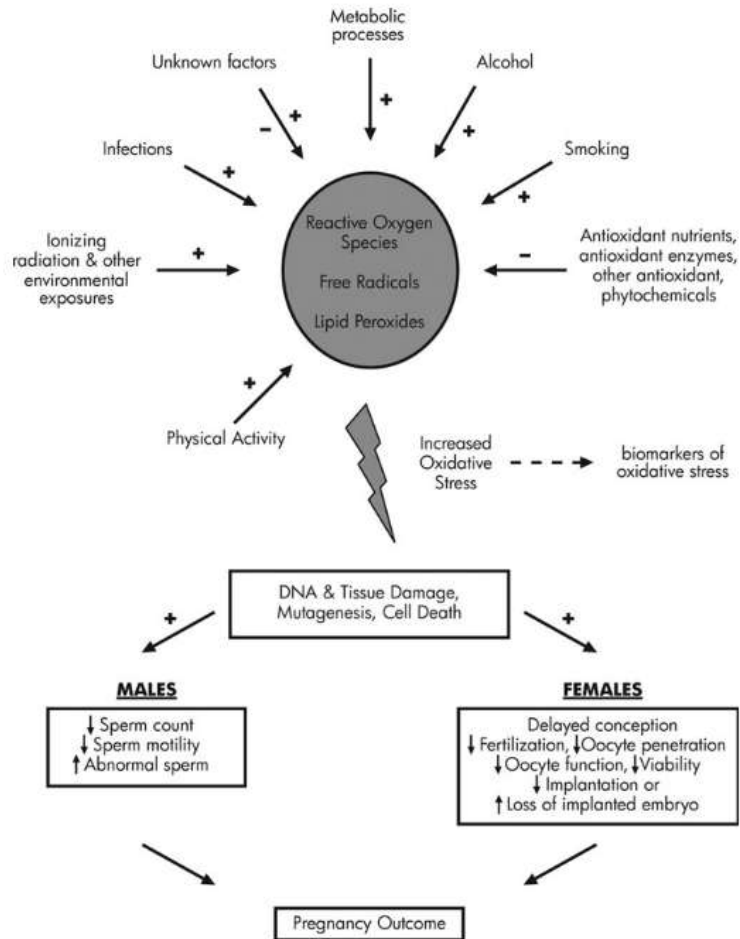
Η βιταμίνη C ή αλλιώς ασκορβικό οξύ είναι ένα πολύ αποτελεσματικό αντιοξειδωτικό, με ισχυρή δράση απέναντι στο κοινό κρυολόγημα, την οστεοπόρωση, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο. Ο ρόλος της στη γονιμότητα είναι τεκμηριωμένος και αποδίδεται στην τριπλή της λειτουργία: τη βιοσύνθεση κολλαγόνου, την έκκριση ορμονών και την αντιοξειδωτική της δράση

[85]. Πράγματι, είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του ωοθυλακίου, την ωορρηξία και την ωχρινική φάση [85]. Σύμφωνα με τη σύγχρονη βιβλιογραφία, η κατανάλωση ασκορβικού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υποστηρίζει τις φυσιολογικές διαδικασίες της κύησης, όπως τη διέγερση του πλακούντα και τη στερογένεση [42]. Ακόμη, σε περιπτώσεις γυναικών με συχνές αυθόρμητες εκτρώσεις λόγω διαταραχών της ωχρινικής φάσης, τα επίπεδα της βιταμίνης C στο αίμα ήταν χαμηλότερα από ό,τι στις γυναίκες με καλύτερα αναπαραγωγικά αποτελέσματα [42].

Η βιταμίνη E ή αλλιώς τοκοφερόλη όχι μόνο προστατεύει τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες, αλλά έχει επίσης ανοσοδιαμορφωτική, αντιφλεγμονώδη και νευροπροστατευτική δράση [86]. Πολλές είναι οι αναφορές που υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη E είναι απαραίτητη για την κανονική και υγιή εγκυμοσύνη [86]. Η πρόσληψη βιταμίνης E έχει δείξει θετικά αποτελέσματα σε διαταραχές που σχετίζονται με την αναπαραγωγή και την εγκυμοσύνη και αποτελεί αντικείμενο σημαντικών κλινικών δοκιμών. Όπως προκύπτει από αυτές, η βιταμίνη E μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα οιστρογόνων, το πάχος του ενδομητρίου, την ανάπτυξη του εμβρύου, καθώς και να μειώσει τις πιθανότητες προεκλαμψίας [86]. Ως εκ τούτου, συνιστάται η τακτική κατανάλωση βιταμίνης E, ειδικά σε όσους βρίσκονται στην αναπαραγωγική τους ηλικία. Ωστόσο, πολλές μελλοντικές μελέτες είναι απαραίτητες για την απόκτηση καλύτερης κατανόησης του αντιοξειδωτικού ρόλου της βιταμίνης E, ειδικά σε σχέση με την υπογονιμότητα.

Το ιχνοστοιχείο σελήνιο είναι σημαντικός καταλύτης για διάφορες μεταβολικές αντιδράσεις του ανθρώπινου οργανισμού. Λειτουργεί ως συμπράγοντας στη μετατροπή της θυροξίνης σε τριιωδοθυρονίνη, έχοντας έτσι έμμεση επίδραση στη λειτουργία του θυρεοειδούς, όπως και το ιώδιο. Κλινικές μελέτες σε γυναίκες με θυρεοειδίτιδα Hashimoto έδειξαν ότι, με την πρόσληψη 200 mg σεληνίου, τα αντισώματα θυρεοειδικής υπεροξειδάσης μειώθηκαν σημαντικά, γεγονός που συνδέεται με μείωση των ποσοστών αποβολής [87]. Ακόμη, σύγχρονες μελέτες τονίζουν τη σημασία του σεληνίου στην ανάπτυξη, την ωρίμανση και τον πολλαπλασιασμό των ωοκυττάρων, αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δεν έχουν ακόμη διευκρινιστεί πλήρως [88]. Η συνιστώμενη δόση για τις έγκυες γυναίκες είναι 55mg σελήνιο ανά ημέρα.

Εικόνα 14. Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στη γονιμότητα [81].



3.2. Δείκτης μάζας σώματος

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ, body mass index-BMI) δημιουργήθηκε το 1832 από τον Adolphe Quetelet και είναι μία αριθμητική τιμή για τον υπολογισμό του βαθμού παχυσαρκίας ενός ατόμου. Χρησιμοποιείται ευρέως ως διαγνωστικό εργαλείο των πιθανών προβλημάτων υγείας ενός ατόμου σε σχέση με το βάρος του και υπολογίζεται από τον τύπο $\Delta\text{Μ}\Sigma = \frac{\text{βάρος (kg)}}{(\text{ύψος})^2 (\text{m}^2)}$. Να σημειωθεί ότι δεν πρέπει να συγχέεται με το ποσοστό λίπους.

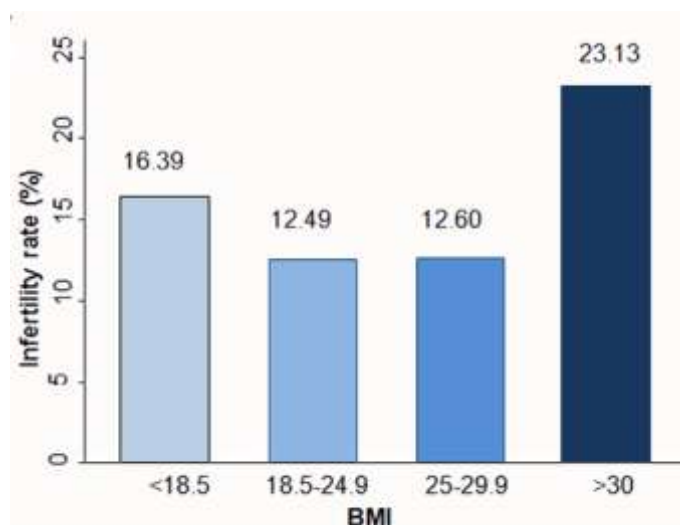
Ανάλογα με τις τιμές του ΔΜΣ οι ενήλικες κατηγοριοποιούνται ως εξής:

- όταν ο $\Delta\text{Μ}\Sigma < 18,5 \text{ kg/m}^2$ δείχνει ότι το άτομο είναι ελλιποβαρές
- όταν ο $\Delta\text{Μ}\Sigma$ είναι μεταξύ $18,5$ και $24,9 \text{ kg/m}^2$ δείχνει ότι το άτομο έχει φυσιολογικό βάρος
- όταν ο $\Delta\text{Μ}\Sigma$ είναι μεταξύ 25 και $29,9 \text{ kg/m}^2$ δείχνει ότι το άτομο είναι υπέρβαρο
- όταν ο $\Delta\text{Μ}\Sigma > 30 \text{ kg/m}^2$ δείχνει ότι το άτομο είναι παχύσαρκο

Ο ΔΜΣ συνδέεται με πληθώρα ασθενειών του ανθρώπινου οργανισμού, μεταξύ των οποίων και με την υπογονιμότητα. Το 2014 πραγματοποιήθηκε μία κλινική έρευνα στη Βόρεια Κίνα και συλλέχθηκαν δεδομένα από 4.232 γυναίκες τα οποία έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της υπογονιμότητας, της φυσικής άσκησης, της ποσότητας της εμμηνορροϊκής ροής, τον αριθμό των κυήσεων και τον αριθμό των αμβλώσεων [89]. Μάλιστα, τα ποσοστά γυναικείας υπογονιμότητας αυξήθηκαν από 12,49% σε άτομα με φυσιολογικό βάρος, σε 16,39% σε ελλιποβαρή άτομα, ενώ σχεδόν διπλασιάστηκαν σε παχύσαρκα άτομα, αγγίζοντας το 23,13% (Εικ. 15).

Παρακάτω θα αναλυθούν οι λόγοι που ο ΔΜΣ φαίνεται να σχετίζεται με την υπογονιμότητα με βιβλιογραφικές αναφορές ανά κατηγορία.

Εικόνα 15. Ποσοστά υπογονιμότητας σε σχέση με τον δείκτη μάζας σώματος γυναικών από τη Βόρεια Κίνα [89].



3.2.1. Παχυσαρκία

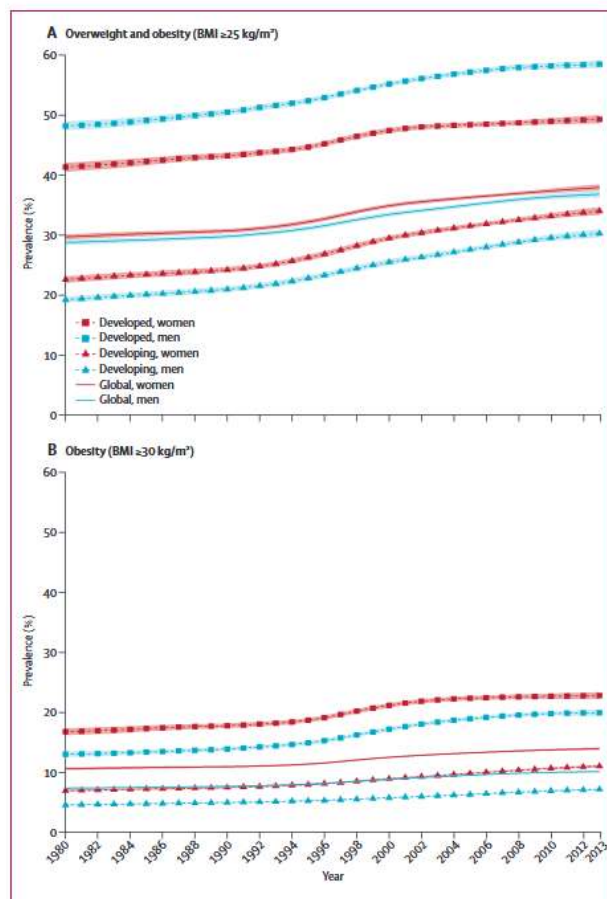
Σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, υπέρβαρο θεωρείται ένα άτομο με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) $> 25 \text{ kg/m}^2$, ενώ παχύσαρκο είναι αυτό με $\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$ [90]. Η παχυσαρκία είναι η υπερβολική συσσώρευση λίπους στον οργανισμό η οποία σχετίζεται με σοβαρές συνέπειες στην ανθρώπινη υγεία και ποικίλες κοινωνικές, ψυχολογικές αλλά και δημογραφικές προεκτάσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης κάποιας ασθένειας λόγω της παχυσαρκίας αυξάνεται ανάλογα με το ποσοστό λίπους και την κατανομή του στο σώμα, με τις πιο συχνές ασθένειες να είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η οστεοαρθρίτιδα και ο καρκίνος, ιδίως του ενδομητρίου, του μαστού και του παχέος εντέρου [91]. Όμως, η παχυσαρκία παίζει σημαντικό ρόλο και στη γονιμότητα, ιδιαίτερα στις γυναίκες, προκαλώντας συχνά διαταραχές. Συνδέεται με την ωοθυλακιόρρηξη, τις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, τη στειρότητα, τις δυσκολίες στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, την αποβολή και τα δυσμενή αποτελέσματα της εγκυμοσύνης [91].

Η παχυσαρκία διακρίνεται σε κεντρική (σπλαχνική), όπου το λίπος κατανέμεται κυρίως στο άνω τμήμα του σώματος και την περιφερική, όπου το λίπος αποτίθεται κατά βάση στους μηρούς και τους γλουτούς [92]. Τα λιποκύτταρα της κάθε περιοχής διαφέρουν ως προς το γενετικό τους προφίλ, το μεταβολισμό, την αυτοφαγική δραστηριότητα και την ικανότητα πλαστικισμού ή υπερπλασίας. Σε αυτές τις διαφοροποιήσεις οφείλονται και οι διαφορές στην παθοφυσιολογία και τη νοσηρότητα των δύο κατηγοριών, με τη σπλαχνική παχυσαρκία να είναι η πιο νοσογόνος [92].

Κατά τα τελευταία χρόνια, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται σημαντικά παγκοσμίως [Εικ. 16; 93]. Σύγχρονες εκτιμήσεις θέλουν 2,1 δισεκατομμύρια ενήλικες να είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και περίπου 3,4 εκατομμύρια ενήλικες να πεθαίνουν κάθε χρόνο λόγω προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος [93, 94]. Παράλληλα, σημαντικά είναι τα ποσοστά της παιδικής παχυσαρκίας στο δυτικό κόσμο, γεγονός που προκαλεί έντονη ανησυχία [93, 94]. Τα αίτια αυτής της σημαντικής αύξησης αποδίδονται στις βαθιές αλλαγές στη διατροφή και τον τρόπο ζωής κατά την πρόσφατη ανθρώπινη ιστορία, καθώς και στην αυξημένη πρόσληψη θερμίδων και τη μειωμένη σωματική δραστηριότητα [95]. Η μετάβαση από την παλαιολιθική διατροφή στη σύγχρονη δυτική δίαιτα, απουσία των αντίστοιχων γενετικών προσαρμογών, προκαλεί σημαντικές διαταραχές στον ανθρώπινο μεταβολισμό οι οποίες περιλαμβάνουν την αυξημένη παραγωγή ROS, το οξειδωτικό στρες, την ανάπτυξη

υπερινσουλιναιμίας και την εμφάνιση φλεγμονών, που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη διαφόρων ασθενειών του σύγχρονου πολιτισμού [95]. Ακόμη, ορισμένοι άλλοι παράγοντες όπως οι ενδοκρινικές διαταραχές, τα ψυχολογικά προβλήματα και η χρήση ορισμένων φαρμάκων όπως τα στεροειδή και τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να οδηγήσουν σε παχυσαρκία.

Εικόνα 16. Ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ενηλίκων από το 1980 έως το 2013 [93].



Η σχέση της παχυσαρκίας και των γυναικείων αναπαραγωγικών λειτουργιών είναι γνωστή εδώ και πολλά χρόνια [91, 96]. Ωστόσο, οι μηχανισμοί επίδρασης της παχυσαρκίας στη γονιμότητα είναι πολύπλοκοι και γι' αυτό η περιγραφή τους δεν είναι πάντα εύκολη. Ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελείται από λιποκύτταρα, βασική λειτουργία των οποίων είναι η αποθήκευση ενέργειας. Παράλληλα, σημαντική είναι η ενδοκρινής δραστηριότητα του οργάνου, διότι μέσω της έκκρισης των λιποκινών ρυθμίζεται μία σειρά από φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως η αναπαραγωγή, ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπιδίων και η ομοιόσταση [97]. Οι λιποκίνες είναι κυτοκίνες, δηλαδή ορμόνες, και εκκρίνονται κυρίως από τα λιποκύτταρα. Μερικές από αυτές είναι η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη, η βισφατίνη, η ομεντίνη και η γκρελίνη. Η παχυσαρκία οδηγεί σε ανωμαλίες στη λειτουργία των λιποκινών προκαλώντας διάφορες γυναικείες αναπαραγωγικές παθολογίες, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης, την προεκλαμψία και την καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης [98-100]. Οι κύριοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν λειτουργικές αλλοιώσεις του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες (HPG), αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερανδρογοναιμία, μεταβολές στη στεροειδογένεση διαταραγμένη έκκριση γοναδοτροπινών και υπερπρωτεϊναιμία, και συνήθως οδηγούν σε εξασθενημένη θυλακιογένεση και δυσλειτουργία της ωορρηξίας [98-100]. Συγκεκριμένα, η λεπτίνη δρά σε όλα τα επίπεδα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες και επηρεάζει τα αναπαραγωγικά όργανα-στόχους, όπως το ενδομήτριο, τον πλακούντα και τον μαστικό αδένα, καθώς και ορισμένες

σημαντικές φυσιολογικές αναπαραγωγικές διεργασίες, όπως την εμμηνόρροια, την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία [100]. Η σύνδεση της λεπτίνης με τον ΔΜΣ έγκειται στο ότι η αύξηση του σωματικού λίπους μεταφράζεται σε αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης στον ορό. Η λεπτίνη λειτουργεί μειώνοντας την όρεξη και αυξάνοντας τις ενεργειακές δαπάνες, κάτι που φυσιολογικά οδηγεί σε απώλεια βάρους. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης στον ορό, γεγονός που υποδηλώνει είτε μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη είτε μειωμένη βιολογική δραστηριότητα της ορμόνης [100]. Επιπλέον, η λεπτίνη λειτουργεί ως δείκτης επάρκειας των ενεργειακών αποθεμάτων του οργανισμού και αλληλεπιδρά με τις γοναδοτροπίνες και την αυξητική ορμόνη προκειμένου να ξεκινήσει η περίπλοκη διαδικασία της εφηβείας και κατ' επέκταση της σεξουαλικής ωρίμανσης του ατόμου [100]. Είναι αποδεδειγμένο ότι η αποθηκευμένη στον λιπώδη ιστό ενέργεια είναι απαραίτητη για την κανονική λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της εφηβικής ανάπτυξης, της παραγωγής αναπαραγωγικών ορμονών και γαμετών και της διατήρησης της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Όμως ο υπερβολικός λιπώδης ιστός προκαλεί αναπαραγωγικές διαταραχές [98-100]. Τέλος, η παχυσαρκία συνδέεται με μειωμένα ποσοστά συλλήψεων, τόσο με φυσικές όσο και με υποβοηθούμενες μεθόδους, καθώς και με αυξημένα ποσοστά αποβολών και επιπλοκών της εγκυμοσύνης [101].

Η παχυσαρκία προκύπτει συνήθως από τον συνδυασμό ενός προδιαθετικού γενετικού προφίλ και διαφόρων επιγενετικών παραγόντων, όπως η έλλειψη σωματικής άσκησης, η υπερβολική θερμιδική πρόσληψη, η κατανάλωση αλκοόλ, η λήψη φαρμάκων και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση [102-104]. Ο σημαντικότερος, όμως, παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση παχυσαρκίας είναι η διατροφή (Diet Induced Obesity- DIO) και ειδικότερα η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (High Fat Diet - HFD) [105]. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι περισσότερες γυναίκες στην Αμερική καταναλώνουν 35% λιπαρών ημερησίως, όταν οι συστάσεις των γιατρών ορίζουν την ημερήσια κατανάλωση λιπαρών σε ποσοστό 20-30% της συνολικής θερμιδικής πρόσληψης [106]. Πράγματι, η διατροφή του σύγχρονου δυτικού κόσμου βασίζεται στην ταχυφαγία (fast food), δηλαδή στο έτοιμο, γρήγορο φαγητό, το οποίο περιλαμβάνει κατά βάση γευστικές αλλά ανθυγιεινές τροφές, όπως μπέργκερς με τηγανιτές πατάτες, συνοδεία αναψυκτικών με ζάχαρη. Η υπερβολική κατανάλωση trans λιπαρών οξέων και χυμών ή αναψυκτικών του εμπορίου συνδέεται άρρηκτα με την παχυσαρκία [107]. Η λευκή επεξεργασμένη ζάχαρη είναι υπεύθυνη για πολλές ανθρώπινες ασθένειες και για τον λόγο αυτόν τα τελευταία χρόνια προωθείται η αντικατάστασή της από άλλες γλυκαντικές ουσίες που χαρακτηρίζονται από χαμηλό θερμιδικό φορτίο και γλυκαιμικό δείκτη. Ωστόσο, σύγχρονες έρευνες αποδεικνύουν ότι και αυτές οι ουσίες συμβάλλουν στην εμφάνιση παχυσαρκίας, ιδίως όταν προσλαμβάνονται από μη ποιοτικά τρόφιμα και σε αυξημένο βαθμό [108].

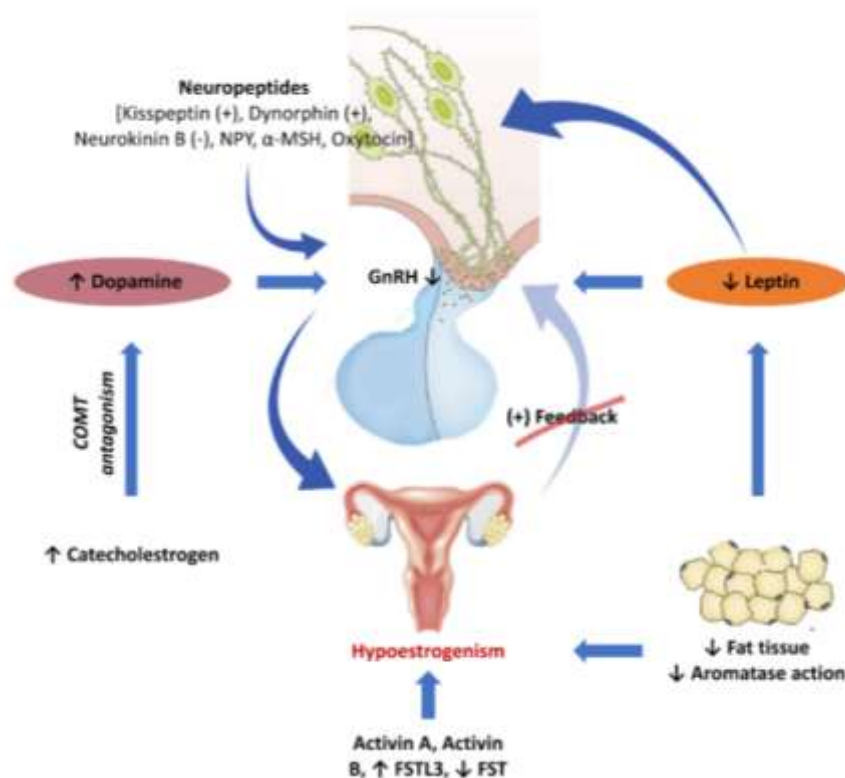
3.2.2. Χαμηλό σωματικό βάρος

Ως ελλιποβαρές χαρακτηρίζεται το άτομο με χαμηλότερο από το φυσιολογικό για την ηλικία και το ύψος του βάρος, το οποίο έχει $\Delta\text{ΜΣ} < 18,5 \text{ kg/m}^2$. Σήμερα, το ποσοστό των ελλιποβαρών ατόμων φτάνει το 10% παγκοσμίως [109]. Το χαμηλό σωματικό βάρος έχει άμεση συνέπεια στην ανθρώπινη υγεία και συνδέεται με διάφορες ασθένειες, όπως καρδιολογικές, γαστρεντερικές και νευρολογικές παθήσεις ή λοιμώξεις του αναπνευστικού [110, 111].

Η διαδικασία της αναπαραγωγής απαιτεί ενέργεια. Η μακροχρόνια περίοδος αρνητικού θερμιδικού ισοζυγίου, η ανεπαρκής πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, η επίπονη άσκηση και η μη ισορροπημένη διατροφή μπορεί να περιορίσουν τα αποθέματα ενέργειας στο ανθρώπινο σώμα, επηρεάζοντας τις φυσιολογικές αναπαραγωγικές λειτουργίες [112]. Η λεπτίνη, ως βασική ορμόνη ρύθμισης του ενεργειακού ισοζυγίου στον οργανισμό, ελέγχει τη νευροενδοκρινική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της αναπαραγωγής [113]. Οι λιποβαρείς γυναίκες, λόγω της μειωμένης

πρόσληψης θερμίδων, χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα λεπτίνης, γεγονός που επηρεάζει τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδας (HPG) μέσω πολύπλοκων μηχανισμών [Εικ. 17; 112, 113]. Λεπτομερέστερα, ο υποθάλαμος εκκρίνει την εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH), η οποία διεγείρει την υπόφυση και προκαλεί έκκριση των γοναδοτροπινών. Με τη σειρά τους, η θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) και η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH) επιδρούν στην ωοθήκη και πυροδοτούν την έναρξη του αναπαραγωγικού κύκλου. Οι διαταραχές του άξονα HPG σε οποιοδήποτε επίπεδο μπορεί να οδηγήσουν σε υπογονιμότητα, η οποία συνήθως οφείλεται σε διαταραχές κατά την ωρίμανση των ωαρίων και την εμφύτευση του εμβρύου στον ενδομήτριο. Η υποθαλαμική αμηνόρροια είναι η πιο μελετημένη διαταραχή, με πληθώρα κλινικών μελετών που επιβεβαιώνουν τον αιτιολογικό ρόλο της λεπτίνης στον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό [113].

Εικόνα 17. Ο μηχανισμός του υποοιστρογονισμού σε καταστάσεις ενεργειακής ανεπάρκειας [112].



3.3. Διατροφικές διαταραχές

Μια φυσιολογική αναπαραγωγική απόδοση σίγουρα απαιτεί υγιεινή διατροφή. Η υπερβολική κατανάλωση φαγητού και ειδικά γρήγορου φαγητού, τα ακραία διαιτητικά διατροφικά σχήματα, οι διατροφικοί περιορισμοί, η αθρεψία, η εμμονική ανησυχία για το σχήμα ή το βάρος του σώματος και η πολύ έντονη άσκηση είναι μερικές από τις συχνότερες εκφάνσεις διατροφικής διαταραχής που συναντώνται σήμερα κυρίως στις ανεπτυγμένες δυτικές κοινωνίες. Οι διατροφικές διαταραχές είναι ψυχογενείς ασθένειες που πλήττουν ολοένα και μεγαλύτερο κομμάτι του πληθυσμού, ιδίως τις νεαρές γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία όπου τα ποσοστά αγγίζουν το 3-5% [114]. Η υπερβολική, ανώμαλη ή ανεπαρκής πρόσληψη τροφής μπορεί να επηρεάσει μόνιμα τη γυναικεία γονιμότητα. Έχει διαπιστωθεί ότι οι διατροφικές διαταραχές συνδέονται στενά με την αναπαραγωγική παθοφυσιολογία των γυναικών. Συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί σοβαρές ανωμαλίες της εμμήνου ρύσεως (διατάραξη του κύκλου ή αμηνόρροια), δυσλειτουργία των γονάδων, διαταραχές στην ωρίμανση των ωαρίων, αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών της εγκυμοσύνης και δυσμενείς επιπτώσεις τόσο στην υγεία της μητέρας όσο και του παιδιού [115, 116]. Επιπλέον, έρευνες αποκαλύπτουν ότι οι ασθενείς με ιστορικό διατροφικής διαταραχής διατρέχουν συνήθως μεγαλύτερο κίνδυνο αδυναμίας σύλληψης, αποβολής και επιπλοκών στην εγκυμοσύνη από ότι οι υγιείς γυναίκες με προβλήματα υπογονιμότητας [117]. Ωστόσο, οι γυναίκες που είτε κατά το παρελθόν ή σήμερα

έπασχαν ή πάσχουν από κάποια διατροφική διαταραχή, ενδέχεται να μην αποκαλύπτουν τις πληροφορίες στο γιατρό τους με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η θεραπεία της υπογονιμότητας και η αποκατάσταση των φυσιολογικών αναπαραγωγικών λειτουργιών [117].

Οι πιο συνήθεις διατροφικές διαταραχές είναι η νευρική ανορεξία (anorexia nervosa), η ψυχογενής ή νευρική βουλιμία (bulimia nervosa) και η διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας (binge eating disorder). Άλλοι τύποι είναι η ορθορεξία-ορθοτροφία, όπου το άτομο παρουσιάζει έντονη ανησυχία για την ποιότητα της τροφής που καταναλώνει, και το νυχτερινό σύνδρομο, όπου πραγματοποιείται υπερκατανάλωση τροφής κατά τη διάρκεια της νύχτας. Παρακάτω γίνεται αναφορά στη σχέση των βασικών διατροφικών διαταραχών με τη γυναικεία γονιμότητα.

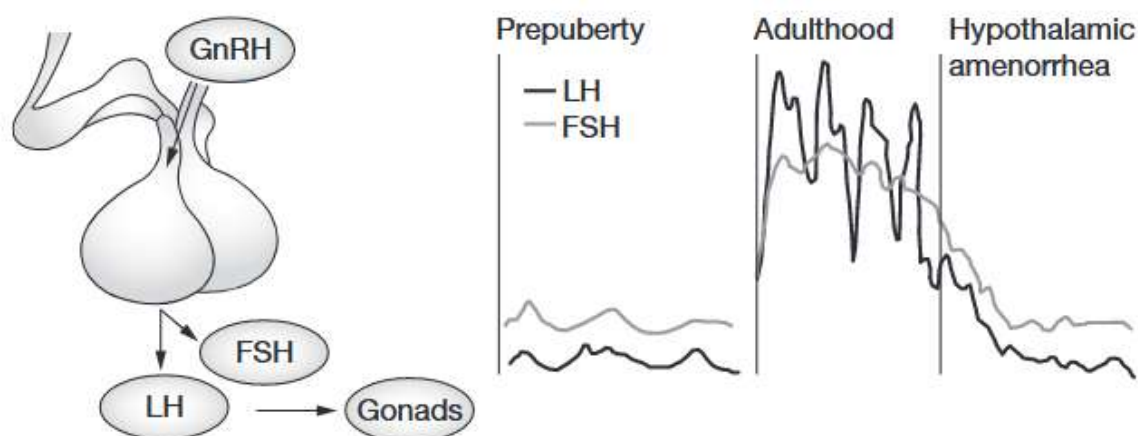
3.3.1. Νευρική ανορεξία

Η νευρική ανορεξία χαρακτηρίζεται από την αυτοεπιβαλλόμενη πείνα ως αποτέλεσμα της αδιάκοπης επιδίωξης αδυνατίσματος και του φόβου της παχυσαρκίας. Πρόκειται περί μίας πολύπλοκης, σοβαρής ψυχοσωματικής διατροφικής διαταραχής που επηρεάζει γυναίκες και άντρες σε αναλογία 10:1, ιδίως έφηβες ή νεαρές γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία [114]. Ο επιπολασμός της ασθένειας ποικίλλει μεταξύ των εθνικοτήτων, από 0,01% στην Αφρική έως 1,05% στην Κίνα [114]. Ορισμένα από τα συμπτώματα της νευρικής ανορεξίας, ως απόρροια της παρατεταμένης πείνας, είναι η δραματική απώλεια σωματικού βάρους, η κόπωση, η βραδυκαρδία, η ζάλη ή λιποθυμία [118]. Περιλαμβάνουν επίσης συναισθηματικά και συμπεριφορικά ζητήματα, όπως σοβαρό περιορισμό της πρόσληψης τροφής έως και αθρεψία, τελετουργικά κατά την κατανάλωση τροφής, τακτικές αποφυγής του φαγητού, ηθελημένη πρόκληση εμέτου, υπερβολική άσκηση, παράλειψη γευμάτων, ικανοποίηση από τη συνεχή απώλεια κιλών, διαστρεβλωμένη εικόνα της κατάστασης του σώματος, κατάθλιψη, απομόνωση και υπερβολικό φόβο αύξησης του βάρους [118]. Δυστυχώς, η θνησιμότητα της νόσου παραμένει υψηλή, με τα ποσοστά των ασθενών που καταλήγουν να κυμαίνονται από 1,7 έως 12,8% [119].

Η νευρική ανορεξία είναι συνώνυμη της μειωμένης ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης, γεγονός που αναπόφευκτα επηρεάζει τις αναπαραγωγικές λειτουργίες. Μια πρόσφατη επισκόπηση μελετών σε γυναίκες με ιστορικό νοσηλείας για νευρική ανορεξία αναφέρει μείωση της γονιμότητας στο ένα τρίτο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [112]. Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (Diagnostic and Statistical Manual IV, DSM-IV-TR), οι ασθενείς της νόσου χαρακτηρίζονται από τουλάχιστον 15% μείωση του βάρους κάτω από το φυσιολογικό και έλλειψη εμμήνου ρύσεως για τρεις μήνες [120]. Το εξαιρετικά χαμηλό βάρος, η ανεπάρκεια σωματικού λίπους αλλά και το ψυχολογικό στρες των ατόμων με νευρική ανορεξία προκαλούν χαρακτηριστικές ενδοκρινικές διαταραχές [121]. Πρόκειται για μία σειρά φυσιολογικών προσαρμογών του οργανισμού στην πείνα, προκειμένου να συντηρηθεί παρά τα μειωμένα ενεργειακά αποθέματα. Έτσι, ο οργανισμός επιλέγει να περιορίσει τις φυσιολογικές άλλα ενεργοβόρες αναπαραγωγικές λειτουργίες του σώματος. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς βιώνουν αμηνόρροια, υπογονιμότητα που σχετίζεται με την ωορρηξία, καθώς και σοβαρή οστεοπενία [121-124]. Το ενδεδειγμένο ποσοστό σωματικού λίπους για να έχει μια γυναίκα κανονική έμμηνο ρύση, ωορρηξία και ενεργειακά αποθέματα για να υποστηρίξει οργανικά μια πιθανή κύηση, είναι 33-35% [121-124]. Μείωση του λίπους κάτω από το κρίσιμο σημείο των 26-28%, προεφηβικά καταλήγει σε πρωτοπαθή αμηνόρροια, δηλαδή μη εμφάνιση αυτόματης περιόδου και μετεφηβικά σε δευτεροπαθή αμηνόρροια, δηλαδή διακοπή της περιόδου, η οποία αποκαθίσταται μόνο με την επανάκτηση λίπους και τη φυσιολογική διατροφή. Σε ασθενείς με νευρική ανορεξία το σωματικό λίπος πέφτει σημαντικά κάτω από το κρίσιμο κατώφλι, με αποτέλεσμα η φύση να προφυλάσσει τη διαδικασία της αναπαραγωγής και τη γέννηση φυσιολογικών εμβρύων, μέσω μίας σειράς ορμονικών διαταραχών, όπως μείωση της λεπτίνης, της γοναδοτροπίνης, των οιστρογόνων και των ορμονών που διεγείρουν την παραγωγή αυτών, όπως την ωχρινότροπο (LH) και την

ωοθυλακιοτρόπο ορμονη (FSH) (Εικ. 18). Η αύξηση βάρους και η αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως είναι οι μόνες γνωστές αποτελεσματικές θεραπείες για την υπογονιμότητα λόγω νευρικής ανορεξίας. Τέλος, σε περιπτώσεις γυναικών με ιστορικό νευρικής ανορεξίας, η περίοδος πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την εγκυμοσύνη συνοδεύεται συχνά από ψυχολογικές διακυμάνσεις [122]. Έρευνες δείχνουν ότι πολλές γυναίκες που αντιμετωπίζουν διατροφικές διαταραχές, μετά τον τοκετό επικεντρώνονται στην απώλεια βάρους, ενώ είναι λιγότερο πιθανό να θηλάσουν [122].

Εικόνα 18. Ρυθμός έκκρισης της ωχρινοτρόπου ορμόνης και της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης στην υποθαλαμική αμηνόρροια. FSH: ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, GnRH: ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης, LH: ωχρινοτρόπος ορμόνη [121].



3.3.2. Ψυχογενής βουλιμία

Η ψυχογενής ή νευρογενής ή νευρική βουλιμία προέρχεται από τις λέξεις βοῦς (βόδι) και λιμός (πείνα), οι οποίες υποδηλώνουν μια παθολογική κατάσταση κατά την οποία κάποιος δύναται να καταναλώσει ακραίες ποσότητες φαγητού, όπως ένα ολόκληρο βόδι. Τα διαγνωστικά κριτήρια της ασθένειας σύμφωνα με την DSM-IV και την αναθεωρημένη έκθεση της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (International Classification of Diseases, ICD 10), περιλαμβάνουν επανειλημμένα επεισόδια υπερφαγίας, όπου το άτομο τρώει σε μικρό χρονικό διάστημα υπερβολική ποσότητα φαγητού, αλλά και αντισταθμιστικής συμπεριφοράς, όπου το άτομο προβαίνει σε πρόκληση εμέτου, χρήση καθαρτικών ή νηστεία προκειμένου να αποφύγει την αύξηση του σωματικού του βάρους. Ο επιπολασμός της ασθένειας είναι μεγαλύτερος από αυτόν της νευρικής ανορεξίας, με ποσοστά που αγγίζουν το 12%, πλήττοντας κυρίως τις γυναίκες [125]. Όπως και στις υπόλοιπες διατροφικές διαταραχές, έτσι και στη βουλιμία οι ασθενείς βιώνουν αδυναμία ελέγχου της συμπεριφοράς, χαμηλή αυτοεκτίμηση, έντονη στεναχώρια ή ακόμη και κατάθλιψη. Έρευνες αποκαλύπτουν ότι ειδικά η συγκεκριμένη νόσος αφήνει ψυχολογικά κατάλοιπα στους ασθενείς εφ' όρου ζωής, ακόμη και μετά το πέρας της θεραπείας [126].

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και τα συστήματα που ρυθμίζουν την όρεξη και τη διατροφική συμπεριφορά είναι στενά συνδεδεμένα. Αυτός είναι και ο λόγος που η ψυχογενής

βουλιμία προκαλεί συχνά προβλήματα υπογονιμότητας, τόσο κατά την περίοδο πριν τη σύλληψη όσο και κατά την εγκυμοσύνη [115, 125-129]. Η κλινική μελέτη των Resch και συν. έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενα δεδομένα επιβεβαιώνοντας την πρόκληση ορμονικών διαταραχών σε ασθενείς που πάσχουν από βουλιμία [125]. Πιο συγκεκριμένα, σε περιπτώσεις κλινικής και υποκλινικής βουλιμίας του δείγματος της εν λόγω μελέτης εντοπίστηκαν παθολογικά χαμηλές τιμές των ορμονών LH και FSH οι οποίες όπως αναφέρθηκε και παραπάνω (Εικ. 17, 18) οδηγούν σε υποοιστρογονισμό και επιδρούν αρνητικά στη φυσιολογική λειτουργία των γονάδων. Ακόμη, βρέθηκε αναλογική σχέση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων της νόσου και των υψηλών τιμών ανδροστενεδιόνης [125]. Συνεπώς, η διατάραξη της ισορροπίας των ορμονών δυσχεραίνει τη διαδικασία σύλληψης, παρ' ότι οι γυναίκες με βουλιμία δεν χαρακτηρίζονται συνήθως από υπερβολικά χαμηλά ποσοστά λίπους όπως εκείνες με νευρική ανορεξία. Επιπλέον, η έντονη εναλλαγή διατροφικών σχημάτων (υπερφαγία-νηστεία) προκαλεί σημαντικά προβλήματα και κατά την εγκυμοσύνη, όπως υπερβολική λήψη βάρους, αποβολή, εμβρυικές ανωμαλίες, χαμηλή βαθμολογία Apgar, προγεννητική θνησιμότητα και πρόωρο τοκετό [127-129]. Ωστόσο, σε ασθενείς με βουλιμία παρατηρούνται υψηλά ποσοστά ατεκνίας λόγω αμβλώσεων καθ' επιλογή, σε αντίθεση με τις ασθενείς με νευρική ανορεξία που η αδυναμία απόκτησης παιδιού οφείλεται σε αποβολές λόγω της σοβαρότητας της νόσου [128]. Αυτό αποδίδεται πιθανά στην έντονη στεναχώρια που βιώνουν οι ασθενείς με βουλιμία. Τέλος, η βουλιμία θέτει σε κίνδυνο τα παιδιά των ασθενών, αφού παρατηρούνται καθυστερήσεις στην ανάπτυξή τους, χαμηλότερη νοημοσύνη και αύξηση των μαθησιακών δυσκολιών [129].

4. Διατροφικές προτάσεις βελτίωσης της γονιμότητας

Η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση της γονιμότητας τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες. Δεν είναι τυχαίο ότι ο Ιπποκράτης χρησιμοποίησε τη φράση «φάρμακό σας ας γίνει η τροφή σας και η τροφή σας ας γίνει φάρμακό σας», θέλοντας να τονίσει τη σημασία της διατροφής στην ανθρώπινη υγεία. Μία επιτυχημένη εγκυμοσύνη κρίνεται από την κατάσταση της υγείας της υποψήφιας μητέρας. Για το λόγο αυτό, σύγχρονες επιστημονικές έρευνες προτρέπουν τη γυναίκα που επιθυμεί να τεκνοποιήσει να ξεκινάει τις προσπάθειες σύλληψης μόνο όταν η υγεία της το επιτρέπει. Οι ανάγκες της αναπαραγωγικής διαδικασίας σε ενέργεια είναι αυξημένες. Σε περιπτώσεις ανεπαρκών αποθεμάτων και παθολογικών ενδείξεων, η φύση επιλέγει να προφυλάσσει αυτή τη λειτουργία εμποδίζοντας την ολοκλήρωσή της. Σήμερα, οι παράγοντες κινδύνου υπογονιμότητας και οι τρόποι βελτίωσης της γονιμότητας είναι πλέον ευρέως γνωστοί. Ωστόσο, το 40% των κυήσεων προκύπτουν χωρίς πρόθεση, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα κατανάλωσης επιβλαβών τροφών ή ουσιών από τη μητέρα πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με δυσμενείς συνέπειες τόσο για την ίδια όσο και για το έμβρυο [130]. Στο κεφάλαιο αυτό συνοψίζονται οι συστάσεις των επιστημόνων για την ενίσχυση της γυναικείας γονιμότητας όπως παρουσιάζονται στη σύγχρονη βιβλιογραφία.

4.1. Η σημασία του νερού

Το νερό είναι το πιο σημαντικό μακροθρεπτικό συστατικό του ανθρώπινου οργανισμού αφού αποτελεί το 60% του σώματος. Η σημασία του στη γονιμότητα έχει υπογραμμιστεί και αφορά τόσο στα αρχικά στάδια της σύλληψης όσο και στη μετέπειτα πορεία της εγκυμοσύνης [16, 131, 132]. Συγκεκριμένα, το νερό συμβάλλει στην ομαλή εμφύτευση του εμβρύου στη μήτρα, ενός από τα σημαντικότερα πρώιμα στάδια της κύησης [16]. Σε περιπτώσεις έντονης αφυδάτωσης το νερό απομακρύνεται ωσμωτικά από τα κύτταρα δια μέσου της ημιπερατής κυτταρικής μεμβράνης και προκαλείται συρρίκνωση του κυττάρου ή και κυτταρικός θάνατος. Το γεγονός αυτό μπορεί να εμποδίσει τη φυσιολογική λειτουργία των ομοιοστατικών μηχανισμών και της ενζυμικής δραστηριότητας του οργανισμού, οδηγώντας σε ανωμαλίες στην εμβρυική ανάπτυξη και αποβολές [16]. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το νερό βοηθά το σώμα της μητέρας να απορροφήσει τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και να τα μεταφέρει στον πλακούντα και τελικά στο έμβρυο. Οι επιστήμονες συνιστούν στις έγκυες γυναίκες να αυξήσουν την ημερήσια κατανάλωση νερού προκειμένου να ανταπεξέλθουν στις απαιτήσεις της κύησης, δηλαδή στην αύξηση του όγκου αίματος, τη δημιουργία αμνιακού υγρού και την εμβρυική κυκλοφορία [131, 132]. Εκτιμάται ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών, όπως τα ελαττώματα του νευρικού σωλήνα, οι σχιστίες χείλους, η γαστροσχισση και τα συγγενή καρδιακά νοσήματα [132]. Διαπιστώθηκε, μάλιστα, ότι η αυξημένη πρόσληψη νερού είναι δείκτης καλής ποιότητας διατροφής, δηλαδή ότι οι γυναίκες που επιδιώκουν αυξημένη πρόσληψη υγρών κατά την εγκυμοσύνη, προσέχουν ιδιαίτερα το σύνολο των τροφών που καταναλώνουν [132].

Ωστόσο, πολλές είναι οι επιστημονικές μελέτες που τονίζουν τους κινδύνους που ελλοχεύουν από την αυξημένη κατανάλωση νερού κατά την εγκυμοσύνη. Το νερό της βρύσης συνήθως φθοριώνεται ή χλωριώνεται για την καταπολέμηση της ανάπτυξης μικροοργανισμών και διέρχεται από τις, ως επί το πλείστον, οξειδωμένες ή ασυντρήρητες υδραυλικές σωληνώσεις, συμπαρασύροντας χημικές ουσίες, όπως το χρώμιο, το νικέλιο, το κάδμιο ή ο χαλκός. Διαπιστώθηκε ότι το φθόριο, το χλώριο και οι λοιπές ουσίες υπάρχουν συχνά σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πόσιμο νερό, γεγονός που τις καθιστά επιβλαβείς και τοξικές για τον ανθρώπινο οργανισμό και ιδίως για την ανθρώπινη γονιμότητα [133-135]. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι οι περισσότερες γυναίκες πίνουν νερό βρύσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [133], η αυξημένη κατανάλωση του οποίου συνδέεται με διαταραχές υπογονιμότητας, προβλήματα της κύησης, αποβολές, χαμηλά ποσοστά γεννήσεων, ακόμη και χαμηλό δείκτη νοσηρότητας των απογόνων [133-135]. Δυστυχώς παρά τις προσπάθειες των κρατών για τήρηση των ασφαλών ορίων, οι συγκεντρώσεις τοξικών χημικών ουσιών είναι συχνά άνω των επιτρεπόμενων, οξύνοντας το πρόβλημα της υπογονιμότητας [134]. Για τους παραπάνω λόγους προτείνεται στις έγκυες η κατανάλωση αυξημένων ποσοτήτων νερού που όμως θα προσλαμβάνονται είτε από εμφιάλωση ή φιλτράρισμα.

4.2. Η «διατροφή της γονιμότητας»

Το 2008, επιστήμονες από το Πανεπιστήμιο του Harvard δημοσίευσαν ένα βιβλίο με τίτλο «η διατροφή της γονιμότητας» (“The fertility diet”), στο οποίο συνοψίζονται στοιχεία κλινικών μελετών και συστάσεις για βελτίωση της γονιμότητας σε ένα ευκολοδιάβαστο κείμενο για επαγγελματίες και καταναλωτές [136]. Η ίδια ερευνητική ομάδα, λίγα χρόνια νωρίτερα, στην προσπάθεια καθιέρωσης μιας διατροφής βελτίωσης της γονιμότητας είχε πραγματοποιήσει μία πολυετή μελέτη κοόρτης σε 17.544 γυναίκες, τα αποτελέσματα της οποίας συγκεντρώθηκαν στη γνωστή Μελέτη της Υγείας των Νοσηλευτριών II (Nurse’s Health Study II) [40]. Η μελέτη ξεκίνησε το 1989 και περιλάμβανε τη συλλογή πληροφοριών υγείας και διατροφής μέσω ερωτηματολογίων που δόθηκαν σε νοσηλεύτριες ηλικίας 25-42 ετών. Ύστερα από στατιστική ανάλυση των δεδομένων προέκυψε ότι οι γυναίκες που ακολουθούσαν συγκεκριμένο τύπο διατροφής εμφάνιζαν 66% χαμηλότερο κίνδυνο

υπογονιμότητας της ωοθυλακιωρρηξίας και 27% χαμηλότερο κίνδυνο υπογονιμότητας λόγω άλλων αιτιών [40, 136]. Ο συγκεκριμένος τύπος διατροφής ονομάστηκε «διατροφή της γονιμότητας» και επιγραμματικά περιλαμβάνει:

- Χαμηλή πρόσληψη trans-λιπαρών σε συνδυασμό με μεγάλη κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων
- Χαμηλή πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών και αντικατάσταση αυτών από φυτικές πηγές πρωτεϊνών
- Υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών και υδατανθράκων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη
- Υψηλή πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων με πλήρη λιπαρά
- Υψηλή πρόσληψη σιδήρου (κυρίως από φυτικές τροφές)

Αν και πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι μία υγιεινή διατροφή δε λειτουργεί απαραίτητα ως θεραπευτικό χάπι ενάντια στην υπογονιμότητα, οι παραπάνω διατροφικές συνήθειες φαίνεται ότι συμβάλλουν στην καλή κατάσταση της υγείας της μητέρας με θετικά αποτελέσματα τόσο για εκείνη όσο και για το έμβρυο [136-138]. Σήμερα, πολλά αξιόπιστα στοιχεία προσφέρουν στις γυναίκες τη βασική καθοδήγηση για μία υγιεινή διατροφή. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης, φυτικών ινών, πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, πρωτεϊνών φυτικής προέλευσης, φρούτων, λαχανικών και γαλακτοκομικών ειδών με πλήρη λιπαρά [139]. Μια δίαιτα που βασίζεται σε αυτές τις αρχές καλύπτει σχεδόν όλα τα στάδια της ζωής, από τη νεαρή ενήλικη ζωή έως τον προγραμματισμό μίας εγκυμοσύνης, την εγκυμοσύνη και τα γηρατειά.

Η μεσογειακή διατροφή (MedDiet) αποτελεί ένα από τα πιο υγιεινά πρότυπα διατροφής. Είναι πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, δημητριακά ολικής αλέσεως, όσπρια, ξηρούς καρπούς, ελαιόλαδο και ψάρι [41; Εικ. 8]. Σύμφωνα με σύγχρονες μελέτες, η μεσογειακή διατροφή αποτελεί τη συνταγή για μακροβιότητα αφού προστατεύει από πολλές ασθένειες, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τον διαβήτη τύπου II, το μεταβολικό σύνδρομο, την κατάθλιψη, τη νεφρολιθίαση, καθώς και την υπογονιμότητα [140]. Έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες που ακολουθούν μία αμιγώς μεσογειακή διατροφή έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες σύλληψης και μικρότερες πιθανότητες εμφάνισης διαταραχών της ωορρηξίας [43, 140]. Κατά συνέπεια, συνιστάται η υιοθέτηση των διατροφικών αρχών της μεσογειακής διατροφής για μία επιτυχή εγκυμοσύνη.

Τα τελευταία χρόνια, το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στη μελέτη της επίδρασης εναλλακτικών μορφών δίαιτας στη γονιμότητα, όπως η διαλειμματική νηστεία (intermittent fasting) ή η κετοξική δίαιτα (keto diet) [141, 142]. Αυτά τα διατροφικά σχήματα συμβάλλουν στην απώλεια βάρους, γεγονός που εν γένει συνδέεται με τη βελτίωση της γονιμότητας [143]. Ωστόσο, οι μηχανισμοί δράσης και τα εμπλεκόμενα μεταβολικά μονοπάτια δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως σε αυτές τις περιπτώσεις. Ταυτόχρονα, οι δίαιτες αυτές δεν περιλαμβάνουν σαφείς οδηγίες ως προς την ποιότητα ή την ποσότητα της τροφής κι έτσι συχνά τα άτομα που τις ακολουθούν αυξάνουν σημαντικά την κατανάλωση των trans-λιπαρών και της ζωικής πρωτεΐνης, με αρνητικές συνέπειες στη γονιμότητα [141, 142]. Για τους λόγους αυτούς, δε συνιστάται η υιοθέτηση τέτοιων διατροφικών τύπων κατά τη διάρκεια της προσπάθειας σύλληψης ή της εγκυμοσύνης.

4.3. Προτεινόμενες αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες

Όπως αναλύθηκε παραπάνω, η γονιμότητα συνδέεται με τον τρόπο ζωής, τη ψυχολογική και σωματική κατάσταση και τις διατροφικές συνήθειες ή διαταραχές ενός ατόμου. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές επισκοπήσεις μελετών που επικεντρώνονται στις τροποποιήσεις ορισμένων καθημερινών συνηθειών στις οποίες μπορούν να προβούν τα ζευγάρια που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν προκειμένου να επιλυθούν τυχόν προβλήματα υπογονιμότητας [144, 145]. Στην εικόνα 19 συνοψίζονται οι βασικοί παράγοντες του τρόπου ζωής και ο βαθμός επίδρασής τους στη

γονιμότητα. Οι επιστήμονες συνιστούν στις γυναίκες που προσπαθούν να καταστούν ή είναι έγκυες τη διατήρηση ενός φυσιολογικού ΔΜΣ, την τακτική αλλά όχι υπερβολική άσκηση, τη διακοπή του καπνίσματος, τη διακοπή κατανάλωσης αλκοόλ, τον περιορισμό της καφεΐνης, καθώς και μία σειρά συγκεκριμένων διατροφικών αλλαγών [Εικ. 19; 144].

Εικόνα 19. Συνοπτικός πίνακας με διατροφικές και λοιπές συνήθειες και του σχετικού κινδύνου υπογονιμότητας [144].

Lifestyle	Risk for Infertility
Weight (2)	
BMI 25–39 or <19	RR- 2.2 (95 % CI 1.6-3.2)
Exercise (8)	
<15 min/day	OR- 0.5 (95 % CI 0.3-0.9)
16-30 or 30–60 min/day	OR- 0.3 (95 % CI 0.2-0.5)
Exercise to exhaustion	OR- 2.3 (95 % CI 1.2-4.5)
Tobacco (18)	
Smokers versus Nonsmokers	OR- 1.6 (95 % CI 1.34-1.91)
Alcohol (27)	
High consumers	RR- 1.59 (95 % CI 1.09-2.31)
Low consumers	RR- 0.64 (95 % CI 0.46-0.90)
Diet and Nutrition (38)	
Red Meats	RR- 1.42 (95 % CI 0.98-2.06)
Chicken/Turkey	RR- 1.53 (95 % CI 1.12-2.09)
Processed Meats	RR- 1.04 (95 % CI 0.67-1.62)
Fish	RR- 1.04 (95 % CI 0.64-1.70)
Low Fat Dairy (41)	
2-4 servings/week	RR- 1.32 (95 % CI 0.83-2.11)
5-6 servings/week	RR- 1.77 (95 % CI 1.06-2.94)
High Fat Dairy	
2-4 servings/week	RR- 0.91 (95 % CI 0.67-1.24)
5-6 servings/week	RR- 0.77 (95 % CI 0.52-1.15)
Caffeine (48)	
(>5 cups coffee/day or >500 mg)	OR- 1.45 (95 % CI 1.03-2.04)

Πιο συγκεκριμένα, σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες, η γενική οδηγία για τη βελτίωση της γονιμότητας είναι η υιοθέτηση μίας υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής. Ειδικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μια υγιεινή, ισορροπημένη διατροφή είναι απαραίτητη για τη στήριξη της βέλτιστης ανάπτυξης του εμβρύου και των φυσιολογικών αλλαγών που συμβαίνουν στη μητέρα. Οι επαγγελματίες υγείας παρέχουν διάφορες διατροφικές συστάσεις για να βοηθήσουν τις γυναίκες να καλύψουν τις αυξημένες θερμιδικές και θρεπτικές τους ανάγκες. Ταυτόχρονα, ζητούν μία σειρά διατροφικών αλλαγών προκειμένου να αποφεύγονται ορισμένες επικίνδυνες για την επιτυχή έκβαση της εγκυμοσύνης τροφές ή να διασφαλίζεται η επαρκής πρόσληψη των ευεργετικών για τη διαδικασία αναπαραγωγής τροφών. Πράγματι, διαπιστώθηκε ότι οι περισσότερες γυναίκες τροποποιούν τη διατροφή τους πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τόσο για να ευθυγραμμιστούν με τις συστάσεις των γιατρών όσο και για να ακολουθήσουν προσωπικές ανάγκες ή επιθυμίες [144, 145].

Αναλυτικά, οι πιο συνηθισμένοι λόγοι που αναφέρονται για τη μείωση ή την εξάλειψη συγκεκριμένων τροφίμων ή ομάδων τροφίμων είναι η υγεία του μωρού, η ανησυχία, η αποστροφή και η ναυτία [145]. Η σφοδρή επιθυμία για φαγητό (λιγούρες), το θρεπτικό περιεχόμενο, η απόλαυση και η μείωση της πιθανότητας ασθένειας είναι οι πιο συχνά αναφερόμενοι λόγοι για την αύξηση της ποσότητας ή την προσθήκη νέων τροφίμων στη διατροφή. Τα τρόφιμα που

καταναλώνονται για κάποια συγκεκριμένη θρεπτική αξία περιλαμβάνουν συνήθως ξηρούς καρπούς και σπόρους για πρωτεΐνες (10,3%), δημητριακά για φυτικές ίνες (9,2%) και ψάρια για ωμέγα 3 λιπαρά οξέα (4,6%). Τροφές όπως το άμυλο (26,8%), τα γλυκά (19,6%) και η σόδα (12,5%), συνήθως αυξάνονται ή προστίθενται στη διατροφή για να βοηθήσουν στη μείωση συμπτωμάτων της εγκυμοσύνης, όπως η δυσκοιλιότητα, η ναυτία, οι στομαχικές διαταραχές και η καούρα. Οι πιο συνηθισμένες αλλαγές που πραγματοποιούν οι μέλλουσες μητέρες είναι η μείωση της πρόσληψης καφεΐνης (77%), η διακοπή κατανάλωσης αλκοόλ (53%), η αποφυγή των μη παστεριωμένων τυριών, η μη κατανάλωση ωμού ψαριού, αυγού και κρέατος (κίνδυνος τροφιμογενών λοιμώξεων) (53%), η αύξηση της ποσότητας γάλακτος και υποκατάστατων γάλακτος (49%) και η αύξηση της κατανάλωσης καλά πλυμένων λαχανικών και φρούτων (40%). Οι πιο συνηθισμένοι λόγοι για τους οποίους οι γυναίκες πραγματοποιούν αυτές τις αλλαγές είναι πρωτίστως η υγεία του μωρού. Επίσης, ο βασικός λόγος για τον οποίο οι γυναίκες επιλέγουν να αυξήσουν την πρόσληψη γάλακτος και των υποκατάστατων γάλακτος είναι η περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά, ακολουθούμενος από την απόλαυση και τη λιγούρα-έντονη επιθυμία. Όσες μειώνουν την πρόσληψη κρέατος αναφέρουν ότι η αλλαγή οφείλεται σε αποστροφή ή ναυτία. Τέλος, πολλές γυναίκες μειώνουν ή αποφεύγουν τα μαγειρεμένα ψάρια λόγω φόβου για τις επιπτώσεις της βιοσυσσώρευσης του υδραργύρου.

Συνοψίζοντας, σήμερα, η συμβολή της διατροφής στη γονιμότητα φαίνεται ότι έχει γίνει αντιληπτή από τις περισσότερες γυναίκες, οι οποίες στην πλειονότητά τους επιλέγουν να ακολουθήσουν τις προτροπές των επαγγελματιών υγείας προκειμένου να διασφαλίσουν τη γέννηση ενός υγιούς παιδιού.

5. Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία επικεντρώθηκε στο ρόλο της διατροφής στη γονιμότητα γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία. Αναλύθηκε η έννοια της γονιμότητας, καθώς και της άλλης όψης του ίδιου νομίσματος, δηλαδή της υπογονιμότητας, με αναφορά στα αίτια και τις θεραπείες του προβλήματος. Επίσης, εστιάστηκε στη σχέση που μπορεί να έχει η γονιμότητα με τον δείκτη μάζας σώματος και τις διατροφικές διαταραχές. Τέλος, προτείνονται ορισμένες αλλαγές του τρόπου ζωής και ιδίως των διατροφικών συνήθειων, οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση της γυναικείας γονιμότητας.

Η βιβλιογραφική μελέτη έδειξε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της διατροφής και της γονιμότητας. Συγκεκριμένες τροφές ή ομάδες τροφίμων, όπως οι πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, οι φυτικές ίνες, οι βιταμίνες, ο σίδηρος και οι αντιοξειδωτικές ουσίες, βελτιώνουν σημαντικά τη γονιμότητα και γι' αυτό οι επαγγελματίες υγείας προτείνουν την τακτική πρόσληψή τους από τις μέλλουσες μητέρες. Όσον αφορά στον δείκτη μάζας σώματος, βρέθηκε ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη γυναικεία γονιμότητα. Συγκεκριμένα, τα

παχύσαρκα ή ελλιποβαρή άτομα αντιμετωπίζουν συνήθως ορμονικές ή μεταβολικές διαταραχές οι οποίες προκαλούν δυσκολίες επίτευξης εγκυμοσύνης. Επίσης, ψυχογενείς διατροφικές διαταραχές όπως η νευρική ανορεξία και η βουλιμία, οδηγούν σε δραματική μείωση του σωματικού βάρους και κατ' επέκταση του δείκτη μάζας σώματος, προκαλώντας σοβαρές διαταραχές στη γονιμότητα της γυναίκας.

Η μελέτη της σύγχρονης βιβλιογραφίας έδειξε ότι τα προβλήματα υπογονιμότητας συνδέονται συχνά με τον τρόπο ζωής και τις διατροφικές συνήθειες της γυναίκας. Μέσα από την εν λόγω εργασία δίνονται ορισμένες προτάσεις για τη βελτίωση της γυναικείας γονιμότητας. Συγκεκριμένα, τονίζεται η σημασία της επαρκούς κατανάλωσης νερού, καθώς και της υιοθέτησης μίας υγιούς, ισορροπημένης διατροφής από τις μέλλουσες μητέρες. Παρουσιάζονται οι βασικές αρχές της «διατροφής της γονιμότητας» και συστήνεται η μεσογειακή διατροφή. Επιπλέον, γίνεται αναφορά στις αλλαγές που πραγματοποιούν οι γυναίκες πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκειμένου να ευθυγραμμιστούν με τις συστάσεις των γιατρών αλλά και να καλύψουν προσωπικές τους ανάγκες και επιθυμίες.

Συνοψίζοντας, η παρούσα βιβλιογραφική μελέτη εστιάζει στο ρόλο της διατροφής στη γυναικεία γονιμότητα, παρουσιάζει τις ευεργετικές ιδιότητες συγκεκριμένων τροφών και εκθέτει τις δυσμενείς επιπτώσεις μίας σειράς επικίνδυνων διατροφικών συνηθειών. Τέλος, δίνει συμβουλές και προτάσεις για τροποποιήσεις στη διατροφή οι οποίες αποδεικνύονται μεγάλης σημασίας για την υγεία τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου.

6. Βιβλιογραφία

1. Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., ... van der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108(3), 393–406.
2. Aghajanova, L., Hoffman, J., Mok-Lin, E., & Herndon, C. N. (2016). Obstetrics and Gynecology Residency and Fertility Needs. *Reproductive Sciences*, 24(3), 428–434.
3. United Nations, D.o.E.a.S.A., Population Division, *World Population Prospects: The 2012 Revision*, (2013) (United Nations. New York p. Paper No. ESA/P/WP.228).
4. Benagiano, G., Bastianelli, C., Farris, M. (2006). Infertility: a global perspective. *Minerva Ginecologica*, 58(6), 445-457.
5. Kelly-Weeder, S., & Cox, C. L. (2007). The Impact of Lifestyle Risk Factors on Female Infertility. *Women & Health*, 44(4), 1–23.
6. Rutstein, S.O. (2004). Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. DHS Comparative Reports No. 9, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2004.

7. Brugo-Olmedo, S., Chillik, C., & Kopelman, S. (2001). Definition and causes of infertility. *Reproductive BioMedicine Online*, 2(1), 41–53.
8. Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62, 2-10.
9. Liu, K. E., & Case, A. (2017). No. 346-Advanced Reproductive Age and Fertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(8), 685–695.
10. Crawford, N. M., & Steiner, A. Z. (2015). Age-related Infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 42(1), 15–25.
11. Eijkemans, M. J., van Poppel, F., Habbema, D. F., Smith, K. R., Leridon, H., te Velde, E. R. (2014). Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Human Reproduction*, 29(6), 1304–1312.
12. Penzias, A., Bendikson, K., Butts, S., Coutifaris, C., Falcone, T., Gitlin, S., ... Vernon, M. (2018). Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 110(4), 611–618.
13. Bai, S., Wan, Y., Zong, L., Li, W., Xu, X., Zhao, Y., ... Guo, T. (2020). Association of Alcohol Intake and Semen Parameters in Men With Primary and Secondary Infertility: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Physiology*, 11
14. Ricci, E., Noli, S., Ferrari, S., La Vecchia, I., Cipriani, S., De Cosmi, V., ... Parazzini, F. (2018). Alcohol intake and semen variables: cross-sectional analysis of a prospective cohort study of men referring to an Italian Fertility Clinic. *Andrology*, 6(5), 690-696.
15. Fan, D., Liu, L., Xia, Q., Wang, W., Wu, S., Tian, G., ... Liu, Z. (2017). Female alcohol consumption and fecundability: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1).
16. Tsantsaridou, A., Tsantsaridou, O., Asprogianni, M., Potamianos, S., Spiliopoulos, K., Tsilimingas, N., Skularigis, I., Kalantaridou, S., Valsamakis, G. (2020). Nutritional Impact on Embryo Implantation. Review of the literature. *Journal of Nutritional Health & Food Science*. 8(2), 1-12.
17. Hayden, R. P., Flannigan, R., & Schlegel, P. N. (2018). The Role of Lifestyle in Male Infertility: Diet, Physical Activity, and Body Habitus. *Current Urology Reports*, 19(7).
18. Gambineri, A., Laudisio, D., Marocco, C., Radellini, S., Colao, A., & Savastano, S. (2019). Female infertility: which role for obesity? *International Journal of Obesity Supplements*. 9, 65-72.
19. Haimovici, F., Anderson, J. L., Bates, G. W., Racowsky, C., Ginsburg, E. S., Simovici, D., & Fichorova, R. N. (2018). Stress, anxiety, and depression of both partners in infertile couples are associated with cytokine levels and adverse IVF outcome. *American Journal of Reproductive Immunology*, 79(4), e12832.
20. Rooney, K.L., Domar, A.D. (2018). The relationship between stress and infertility. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(1), 41-47.
21. Aimagambetova, G., Issanov, A., Terzic, S., Bapayeva, G., Ukybassova, T., Baikoshkarova, S., et al. (2020). The effect of psychological distress on IVF outcomes: Reality or speculations? *PLoS ONE* 15(12), e0242024.
22. Babakhanzadeh, E., Nazari, M., Ghasemifar, S., Khodadadian, A. (2020). Some of the Factors Involved in Male Infertility: A Prospective Review. *International Journal of General Medicine*, 13, 29–41.
23. Muzii, L., Sereni, M.I., Battista, C., Zullo, M.A., Tambone, V., Angioli, R. (2010). Tubo-peritoneal factor of infertility: diagnosis and treatment. *La Clinica Terapeutica*, 161(1), 77-85.
24. La Rosa, V. L., Barra, F., Chiofalo, B., Platania, A., Di Guardo, F., Conway, F., ... Lin, L.-T. (2020). An overview on the relationship between endometriosis and infertility: the impact on sexuality and psychological well-being. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 41(2), 93-97.

25. Abrao, M. S., Muzii, L., & Marana, R. (2013). Anatomical causes of female infertility and their management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 123, S18–S24.
26. Alhathal, N., Maddirevula, S., Coskun, S., Alali, H., Assoum, M., Morris, T., ... Alkuraya, F. S. (2020). A genomics approach to male infertility. *Genetics in Medicine*, 22, 1967–1975.
27. Mallepally, R., Butler, P. R., Herati, A. S., & Lamb, D. J. (2017). Genetic Basis of Male and Female Infertility. *Monographs in Human Genetics*, 21, 1–16.
28. Woad, K. J., Watkins, W. J., Prendergast, D., & Shelling, A. N. (2006). The genetic basis of premature ovarian failure. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 46(3), 242–244.
29. Chen, B., Zhang, Z., Sun, X., Kuang, Y., Mao, X., Wang, X., ... Wang, L. (2017). Biallelic Mutations in *PATL2* Cause Female Infertility Characterized by Oocyte Maturation Arrest. *The American Journal of Human Genetics*, 101(4), 609–615.
30. Gravholt, C. H., Viuff, M. H., Brun, S., Stochholm, K., & Andersen, N. H. (2019). Turner syndrome: mechanisms and management. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(10), 601–614.
31. Gelbaya, T. A., Potdar, N., Jev, Y. B., & Nardo, L. G. (2014). Definition and Epidemiology of Unexplained Infertility. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 69(2), 109–115.
32. Gunn, D. D., & Bates, G. W. (2016). Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertility and Sterility*, 105(6), 1566–1574.e1.
33. Izuka, E., Menuba, I., Sengupta, P., Dutta, S., & Nwagha, U. (2020). Antioxidants, anti-inflammatory drugs and antibiotics in the treatment of reproductive tract infections and their association with male infertility. *Chemical Biology Letters*, 7(2), 156–165.
34. Luciano, A. A., Lanzone, A., & Goverde, A. J. (2013). Management of female infertility from hormonal causes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 123, S9–S17.
35. Leaver, R. B. (2016). Male infertility: an overview of causes and treatment options. *British Journal of Nursing*, 25(18), S35–S40.
36. Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 659–667.
37. Brannigan R. E. (2019). Introduction: Surgical treatment of male infertility: a state-of-the-art overview. *Fertility and sterility*, 111(3), 413–414.
38. Inhorn, M. C., & Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*, 21(4), 411–426.
39. Panth, N., Gavarkovs, A., Tamez, M., & Mattei, J. (2018). The Influence of Diet on Fertility and the Implications for Public Health Nutrition in the United States. *Frontiers in Public Health*, 6, 211.
40. Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2007). Diet and Lifestyle in the Prevention of Ovulatory Disorder Infertility. *Obstetrics & Gynecology*, 110(5), 1050–1058.
41. García-Fernández, E., Rico-Cabanas, L., Rosgaard, N., Estruch, R., & Bach-Faig, A. (2014). Mediterranean Diet and Cardiometabolic Risk: A Review. *Nutrients*, 6(9), 3474–3500.
42. Silvestris, E., Lovero, D., & Palmirotta, R. (2019). Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. *Frontiers in endocrinology*, 10, 346.
43. Karayiannis, D., Kontogianni, M. D., Mendorou, C., Mastrominas, M., Yiannakouris, N. (2018). Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility. *Human Reproduction*, 33(3), 494–502.
44. Gannon, M. C., Nuttall, F. Q., Saeed, A., Jordan, K., Hoover, H. (2008). An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(4), 734–741.

45. Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2008). Protein intake and ovulatory infertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(2), 210.e1–210.e7.
46. Jeong, S.-H., Kang, D.-J., Lim, M.-W., Kang, C.-S., & Sung, H.-J. (2010). Risk Assessment of Growth Hormones and Antimicrobial Residues in Meat. *Toxicological Research*, 26(4), 301–313.
47. Braga, D. P. A. F., Halpern, G., Setti, A. S., Figueira, R. C. S., Iaconelli, A., & Borges, E. (2015). The impact of food intake and social habits on embryo quality and the likelihood of blastocyst formation. *Reproductive BioMedicine Online*, 31(1), 30–38.
48. Choy, C. M. Y., Lam, C. W. K., Cheung, L. T. F., Briton-Jones, C. M., Cheung, L. P., Haines, C. J. (2003). Infertility, Blood Mercury Concentrations and Dietary Seafood Consumption: A Case-Control Study, *Obstetrical & Gynecological Survey*, 58(5), 325–326.
49. Cederroth, C. R., Zimmermann, C., & Nef, S. (2012). Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 355(2), 192–200.
50. Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2007). A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Human Reproduction*, 22(5), 1340–1347.
51. Afeiche, M. C., Chiu, Y. H., Gaskins, A. J., Williams, P. L., Souter, I., Wright, D. L., Hauser, R., Chavarro, J. E. (2016). Dairy intake in relation to in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Human Reproduction*, 31(3), 563–571.
52. Chiu, Y.-H., Chavarro, J. E., & Souter, I. (2018). Diet and female fertility: doctor, what should I eat? *Fertility and Sterility*, 110(4), 560–569.
53. Sturmey, R., Reis, A., Leese, H., & McEvoy, T. (2009). Role of Fatty Acids in Energy Provision During Oocyte Maturation and Early Embryo Development. *Reproduction in Domestic Animals*, 44, 50–58.
54. Lass, A., & Belluzzi, A. (2018). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and in-vitro fertilization treatment. *Reproductive BioMedicine Online*, 38(1), 95–99.
55. Chiu, Y. H., Karmon, A. E., Gaskins, A. J., Arvizu, M., Williams, P. L., Souter, I., Rueda, B. R., Hauser, R., Chavarro, J. E. (2018). Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Human Reproduction*, 33(1), 156–165.
56. Hammiche, F., Vujkovic, M., Wijburg, W., de Vries, J. H., Macklon, N. S., Laven, J. S., & Steegers-Theunissen, R. P. (2011). Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. *Fertility and sterility*, 95(5), 1820–1823.
57. Çekici, H., & Akdevelioğlu, Y. (2019). The association between trans fatty acids, infertility and fetal life: a review. *Human Fertility*, 22(3), 154–163.
58. Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2007). Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 231–237.
59. Mumford, S. L., Chavarro, J. E., Zhang, C., Perkins, N. J., Sjaarda, L. A., Pollack, A. Z., Schliep, K. C., Michels, K. A., Zarek, S. M., Plowden, T. C., Radin, R.G., Messer, L. C., Frankel, R. A., Wactawski-Wende, J. (2016). Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(3), 868–77.
60. Chavarro, J. E. (2020). Carbohydrates and fertility: just the tip of the (fertility) iceberg. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 112(1), 1–2.
61. Douglas, C. C., Gower, B. A., Darnell, B. E., Ovalle, F., Oster, R. A., & Azziz, R. (2006). Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 85(3), 679–688.
62. Frary, J. M., Bjerre, K. P., Glinborg, D., et al. (2016). The effect of dietary carbohydrates in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Minerva Endocrinology*, 41: 57–69.

63. Papavasiliou, K., & Papakonstantinou, E. (2017). Nutritional support and dietary interventions for women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition and Dietary Supplements*, Volume 9, 63–85.
64. Willis, S. K., Wise, L. A., Wesselink, A. K., Rothman, K. J., Mikkelsen, E. M., Tucker, K. L., ... Hatch, E. E. (2020). Glycemic load, dietary fiber, and added sugar and fecundability in 2 preconception cohorts. *The American Journal of Clinical Nutrition*.
65. Buhling, K. J., & Grajecki, D. (2013). The effect of micronutrient supplements on female fertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 25(3), 173–180.
66. Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2008). Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertility and Sterility*, 89(3), 668–676.
67. Sivistris, E., Cohen, M., Menezo, Y. (2016). Oxidative stress (OS) and DNA methylation errors in reproduction. A place for a support of the one carbon cycle (1-C cycle) before conception. *Womens Health and Gynecology*, 2,30.
68. Murto, T., Skoog Svanberg, A., Yngve, A., Nilsson, T. K., Altmäe, S., Wånggren, K., Salumets, A., & Stavreus-Evers, A. (2014). Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. *Reproductive biomedicine online*, 28(6), 766–772.
69. Watanabe, F. (2007). Vitamin B12 sources and bioavailability. *Experimental Biology and Medicine*, 232, 1266–1274.
70. Gaskins, A. J., Chiu, Y.-H., Williams, P. L., Ford, J. B., Toth, T. L., ... Hauser, R. (2015). Association between serum folate and vitamin B-12 and outcomes of assisted reproductive technologies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(4), 943–950.
71. Haggarty, P., McCallum, H., McBain, H., Andrews, K., Duthie, S., McNeill, G., ... Bhattacharya, S. (2006). Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: prospective cohort study. *The Lancet*, 367(9521), 1513–1519.
72. Gaskins, A. J., Rich-Edwards, J. W., Hauser, R., Williams, P. L., Gillman, M. W., Ginsburg, E. S., Missmer, S. A., & Chavarro, J. E. (2014). Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstetrics and gynecology*, 124(1), 23–31.
73. DeLuca, H. F., & Zierold, C. (1998). Mechanisms and Functions of Vitamin D. *Nutrition Reviews*, 56, S4–S10.
74. Lerchbaum, E., & Obermayer-Pietsch, B. (2012). Vitamin D and fertility: a systematic review. *European journal of endocrinology*, 166(5), 765–78.
75. Lerchbaum, E., & Rabe, T. (2014). Vitamin D and female fertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 26(3), 145–150.
76. Garland, C. F., Mohr, S.B., Gorham, E. D., Grant, W., & Garland, F. (2006). Role of Ultraviolet B Irradiance and Vitamin D in Prevention of Ovarian Cancer. *American Journal of Preventive Medicine*, 31(6), 512–514.
77. Scholl, T. O. (2005). Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(5), 1218S–1222S.
78. Miller, E. M. (2016). The reproductive ecology of iron in women. *American Journal of Physical Anthropology*, 159, 172–195.
79. Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2006). Iron Intake and Risk of Ovulatory Infertility. *Obstetrics & Gynecology*, 108(5), 1145–1152.
80. Roussou, P., Tsagarakis, N. J., Kountouras, D., Livadas, S., & Diamanti-Kandarakis, E. (2013). Beta-Thalassemia Major and Female Fertility: The Role of Iron and Iron-Induced Oxidative Stress. *Anemia*, 2013, 1–9.
81. Ruder, E. H., Hartman, T. J., Blumberg, J., & Goldman, M. B. (2008). Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Human Reproduction Update*, 14(4), 345–357.

82. Sharma, R.K., Agarwal, A. (2004). Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. *Reproductive Medicine and Biology*, 3, 177–199.
83. Guerin, P., El Mouatassim, S., Menezo, Y. (2001). Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Human Reproduction Update*, 7, 175–189.
84. Showell, M. G., Brown, J., Clarke, J., & Hart, R. J. (2013). Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5 (8), CD007807.
85. Luck, M. R., Jeyaseelan, I., & Scholes, R. A. (1995). Ascorbic acid and fertility. *Biology of Reproduction*, 52(2), 262–266.
86. Mohd Mutalip, S., Ab-Rahim, S., & Rajikin, M. (2018). Vitamin E as an Antioxidant in Female Reproductive Health. *Antioxidants*, 7(2), 22.
87. Gärtner, R., Gasnier, B. C. H., Dietrich, J. W., Krebs, B., & Angstwurm, M. W. A. (2002). Selenium Supplementation in Patients with Autoimmune Thyroiditis Decreases Thyroid Peroxidase Antibodies Concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(4), 1687–1691.
88. Mintziori, G., Mousiolis, A., Duntas, L. H., & Goulis, D. G. (2020). Evidence for a manifold role of selenium in infertility. *Hormones*, 19, 55-59.
89. Cong, J., Li, P., Zheng, L., & Tan, J. (2016). Prevalence and Risk Factors of Infertility at a Rural Site of Northern China. *PLOS ONE*, 11(5), e0155563.
90. WHO, (2000). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation*; WHO: Geneva, Switzerland.
91. Ozcan Dag, Z., & Dilbaz, B. (2015). Impact of obesity on infertility in women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 16(2), 111–117.
92. Krotkiewski, M., Billing-Marczak, K. (2014). Different types of obesity. Can some types of obesity be protective?. *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 37(219), 175-180.
93. Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., ... Abera, S. F. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384(9945), 766–781.
94. Smith, K. B., & Smith, M. S. (2016). Obesity Statistics. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 43(1), 121–135.
95. Kopp, W. (2019). How Western Diet And Lifestyle Drive The Pandemic Of Obesity And Civilization Diseases. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 12, 2221–2236.
96. Jungheim, E. S., Travieso, J. L., & Hopeman, M. M. (2013). Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutrition Reviews*, 71, S3–S8.
97. Scheja, L., & Heeren, J. (2019). The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *Nature reviews. Endocrinology*, 15(9), 507–524.
98. Estienne, A., Bongrani, A., Reverchon, M., Ramé, C., Ducluzeau, P.-H., Froment, P., & Dupont, J. (2019). Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4431.
99. Tsatsanis, C., Dermizaki, E., Avgoustinaki, P., Malliaraki, N., Mytaras, V., Margioris, A.N. (2015). The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones*, 14(4), 549–562.
100. Moschos, S., Chan, J. L., & Mantzoros, C. S. (2002). Leptin and reproduction: a review. *Fertility and sterility*, 77(3), 433–444.

101. Rittenberg, V., Seshadri, S., Sunkara, S. K., Sobaleva, S., Oteng-Ntim, E., & El-Toukhy, T. (2011). Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*, 23(4), 421–439.
102. Goodarzi, M. O. (2018). Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(3), 223–236.
103. Stettler, N. (2002). Environmental factors in the etiology of obesity in adolescents. *Ethnicity & Disease*, 12(1), S1-41-5.
104. McLaren, L. (2007). Socioeconomic Status and Obesity. *Epidemiologic Reviews*, 29(1), 29–48.
105. Hohos, N. M., & Skaznik-Wikiel, M. E. (2017). High-Fat Diet and Female Fertility. *Endocrinology*, 158(8), 2407–2419.
106. U.S. Department of Agriculture ARS. (2016). Nutrient Intakes from Food and Beverages: Mean Amounts Consumed per Individual, by Gender and Age, What We Eat in America, NHANES.
107. Brunkwall, L., Chen, Y., Hindy, G., Rukh, G., Ericson, U., Barroso, I., ... Renström, F. (2016). Sugar-sweetened beverage consumption and genetic predisposition to obesity in 2 Swedish cohorts. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(3), 809–815.
108. Pearlman, M., Obert, J., & Casey, L. (2017). The Association Between Artificial Sweeteners and Obesity. *Current Gastroenterology Reports*, 19(12), 64.
109. Abarca-Gómez, L., Abdeen, Z. A., Hamid, Z. A., Abu-Rmeileh, N. M., Acosta-Cazares, B., Acuin, C., ... Aguilar-Salinas, C. A. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 390(10113), 2627–2642.
110. Kang, S.-H., Choi, E.-K., Han, K.-D., Lee, S.-R., Lim, W.-H., Cha, M.-J., ... Oh, S. (2016). Underweight is a risk factor for atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *International Journal of Cardiology*, 215, 449–456.
111. Moser, J.-A. S., Galindo-Fraga, A., Ortiz-Hernández, A. A., Gu, W., Hunsberger, S., ... Galán-Herrera, J.-F. (2018). Underweight, overweight, and obesity as independent risk factors for hospitalization in adults and children from influenza and other respiratory viruses. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 13(1), 3–9.
112. Boutari, C., Pappas, P. D., Mintziori, G., Nigdelis, M. P., Athanasiadis, L., Goulis, D. G., & Mantzoros, C. S. (2020). The effect of underweight on female and male reproduction. *Metabolism*, 154229.
113. Chou, S. H., & Mantzoros, C. (2014). 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. *Journal of Endocrinology*, 223(1), T49–T62.
114. Hoek, H. W. (2016). Review of the worldwide epidemiology of eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(6), 336–339.
115. Kimmel, M. C., Ferguson, E. H., Zerwas, S., Bulik, C. M., & Meltzer-Brody, S. (2015). Obstetric and gynecologic problems associated with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 49(3), 260–275.
116. Watson, H. J., Zerwas, S., Torgersen, L., Gustavson, K., Diemer, E. W., Knudsen, G. P., Reichborn-Kjennerud, T., & Bulik, C. M. (2017). Maternal eating disorders and perinatal outcomes: A three-generation study in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(5), 552–564.
117. Freizinger, M., Franko, D. L., Dacey, M., Okun, B., & Domar, A. D. (2010). The prevalence of eating disorders in infertile women. *Fertility and Sterility*, 93(1), 72–78.
118. Kaye, W. H., Fudge, J. L., & Paulus, M. (2009). New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(8), 573–584.

119. Birmingham, C. L., Su, J., Hlynsky, J. A., Goldner, E. M., & Gao, M. (2005). The mortality rate from anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 38(2), 143–146.
120. Hudson, J. I., Hiripi, E., Pope, H. G., & Kessler, R. C. (2007). The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological Psychiatry*, 61(3), 348–358.
121. Lawson, E. A., & Klibanski, A. (2008). Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4(7), 407–414.
122. Hoffman, E. R., Zerwas, S. C., & Bulik, C. M. (2011). Reproductive issues in anorexia nervosa. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 6(4), 403–414.
123. Chou, S. H., & Mantzoros, C. (2018). Bone metabolism in anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. *Metabolism*, 80, 91–104.
124. Germain, N., Fauconnier, A., Klein, J.-P., Wargny, A., Khalfallah, Y., Papastathi-Boureau, C., ... Galusca, B. (2017). Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in persistent amenorrheic weight-recovered anorexia nervosa patients. *Fertility and Sterility*, 107(2), 502–509.
125. Resch, M., Szendei, G., & Haász, P. (2004). Bulimia from a gynecological view: hormonal changes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 24(8), 907–910.
126. Keski-Rahkonen, A., Hoek, H. W., Linna, M. S., Raevuori, A., Sihvola E., Bulik C. M., Rissanen A., and Kaprio, J. (2009). Incidence and outcomes of bulimia nervosa: a nationwide population-based study. *Psychological Medicine*, 39, 823–831.
127. Tabler, J., Utz, R. L., Smith, K. R., Hanson, H. A., & Geist, C. (2018). Variation in reproductive outcomes of women with histories of bulimia nervosa, anorexia nervosa, or eating disorder not otherwise specified relative to the general population and closest-aged sisters. *International Journal of Eating Disorders*, 51(2), 102–111.
128. Linna, M. S., Raevuori, A., Haukka, J., Suvisaari, J. M., Suokas, J. T., & Gissler, M. (2013). *Reproductive health outcomes in eating disorders. International Journal of Eating Disorders*, 46(8), 826–833.
129. James, D. C. (2001). Eating Disorders, Fertility, and Pregnancy. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, 15(2), 36–48.
130. Sedgh, G., Singh, S., & Hussain, R. (2014). Intended and Unintended Pregnancies Worldwide in 2012 and Recent Trends. *Studies in Family Planning*, 45(3), 301–314.
131. Montgomery, K.S. (2002). Nutrition column an update on water needs during pregnancy and beyond. *Journal of Perinatal Education*, 11 :40–42.
132. Alman, B. L., Coffman, E., Siega-Riz, A. M., & Luben, T. J. (2017). Associations between Maternal Water Consumption and Birth Defects in the National Birth Defects Prevention Study (2000–2005). *Birth Defects Research*, 109(3), 193–202.
133. Zender, R., Bachand, A. M., & Reif, J. S. (2001). Exposure to tap water during pregnancy. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 11(3), 224–230.
134. Yousefi, M., Mohammadi, A.A., Yaseri, M., Mahvi, A.H. (2017). Epidemiology of drinking water fluoride and its contribution to fertility, infertility, and abortion: an ecological study in West Azerbaijan Province, Poldasht County, Iran. *Fluoride*, 50, 343–353.
135. Freni, S. C. (1994). Exposure to high fluoride concentrations in drinking water is associated with decreased birth rates. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 42(1), 109–121.
136. Chavarro, J.E., Willett, W.C., Skerrett, P.J. (2008). *The fertility diet*. McGraw Hill, New York.
137. Shaum, K. M., & Polotsky, A. J. (2013). Nutrition and reproduction: Is there evidence to support a “Fertility Diet” to improve mitochondrial function? *Maturitas*, 74(4), 309–312.
138. Barger, M. K. (2010). Maternal Nutrition and Perinatal Outcomes. *Journal of Midwifery & Women’s Health*, 55(6), 502–511.

139. Skerrett, P. J., & Willett, W. C. (2010). Essentials of Healthy Eating: A Guide. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 55(6), 492–501.
140. Carlos, S., De La Fuente-Arrillaga, C., Bes-Rastrollo, M., Razquin, C., Rico-Campà, A., Martínez-González, M., & Ruiz-Canela, M. (2018). Mediterranean Diet and Health Outcomes in the SUN Cohort. *Nutrients*, 10(4), 439.
141. Mazur-Bialy, A. I. (2021). Asprosin—A Fasting-Induced, Glucogenic, and Orexigenic Adipokine as a New Promising Player. Will It Be a New Factor in the Treatment of Obesity, Diabetes, or Infertility? A Review of the Literature. *Nutrients*, 13(2), 620.
142. Kulak, D., & Polotsky, A. J. (2013). Should the ketogenic diet be considered for enhancing fertility? *Maturitas*, 74(1), 10–13.
143. Gesink Law, D. C., Macle hose, R. F., Longnecker, M. P. (2007). Obesity and time to pregnancy. *Human Reproduction*, 22(2), 414–20.
144. Collins, G. G., & Rossi, B. V. (2015). The impact of lifestyle modifications, diet, and vitamin supplementation on natural fertility. *Fertility Research and Practice*, 1(1).
145. Forbes, L., Graham, J., Berglund, C., & Bell, R. (2018). Dietary Change during Pregnancy and Women's Reasons for Change. *Nutrients*, 10(8), 1032.