



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Διερεύνηση του ρόλου των διατροφικών συνηθειών στην επιτυχή έκβαση μιας θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής: μελέτη σε δείγμα Ελληνίδων που ακολουθούν πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Πτυχιακή Εργασία
(ερευνητική)

Ιακωβίδα Σοφία (Α.Μ. 213020)



Αθήνα, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Γιαννακούρης Νίκος (Επιβλέπων)

Αναπληρωτής Καθηγητής Βιολογίας-Φυσιολογίας,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Κοντογιάννη Μερόπη

Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Τέντα Ρωξάνη

Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Ιακωβίδα Σοφία,

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

**Στις γυναίκες που αγωνίζονται
για να αποκτήσουν την ιδιότητα της μητέρας**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή της πτυχιακής μου εργασίας Κ. Γιαννακούρη Νικόλαο, Αναπληρωτή Καθηγητή Βιολογίας-Φυσιολογίας στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την εμπιστοσύνη, τη βοήθεια, την καθοδήγηση, το ενδιαφέρον και τον χρόνο που διέθεσε για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας από την έναρξή της μέχρι και σήμερα. Οι γνώσεις του όσον αφορά στο θέμα, οι συμβουλές του, καθώς και η αμέριστη συμπαράστασή του ήταν καθοριστικές για το τελικό αποτέλεσμα. Επίσης, όχι μόνο κατά το διάστημα της διεκπεραίωσης της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας, αλλά και σε όλη τη διάρκεια της ακαδημαϊκής μου πορείας συνέβαλε με την οπτική του, όσον αφορά στην επιστήμη, τον χαρακτήρα και την προσωπικότητά του στην περιέργεια, την αγάπη και το αμείωτο ενδιαφέρον μου για τον επιστημονικό τομέα.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Κα. Κοντογιάννη Μερόπη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, που συμμετείχε στην καθοδήγησή μου στη συγκεκριμένη πτυχιακή μελέτη και με τον τρόπο της πάντα μου υπενθύμιζε πως η κατανόηση και η γνώση πρέπει να υπάρχουν σε βάθος. Έμπνευση αποτελεί ο τρόπος με τον οποίο ορίζει τις γνώσεις που απαιτεί ο τομέας της κλινικής διατροφής.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον Κ. Καραγιάννη Δημήτρη, Διαιτολόγο και Υποψήφιο Διδάκτορα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την καθοδήγηση, τη συνεργασία, την παροχή των δεδομένων, τις γνώσεις και τον χρόνο που διέθεσε για την υλοποίηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Τέλος, ευχαριστώ ιδιαίτερα την οικογένειά μου και τους ανθρώπους που βρίσκονται πάντα δίπλα μου, με στηρίζουν και μου χαρίζουν τις συμβουλές και την υπομονή τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT.....	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	10
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	11
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : Υπογονιμότητα.....	15
1.1. Ορισμός Υπογονιμότητας.....	15
1.2. Επιπολασμός Υπογονιμότητας.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)	18
2.1. Ορισμός.....	18
2.2. Ιστορικά στοιχεία.....	18
2.3. Επιδημιολογικά - Στατιστικά στοιχεία.....	20
2.4. Παράγοντες που οδηγούν σε IVF/ICSI.....	21
2.5. Διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης.....	22
2.5.1. Προκαταρκτικός έλεγχος.....	22
2.5.2. Ωοθηκική διέγερση.....	22
2.5.3. Ωοληψία.....	23
2.5.4. Γονιμοποίηση ωαρίων και καλλιέργεια εμβρύων.....	23
2.5.5. Εμβρυομεταφορά.....	24
2.5.6. Λήψη κατάλληλης ορμονικής υποστήριξης.....	24
2.6. Πιθανές επιπλοκές.....	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : Διατροφή και εξωσωματική γονιμοποίηση.....	26
3.1. Εξωσωματική γονιμοποίηση και μακροθρεπτικά συστατικά τη διατροφής.....	26
3.1.1. Μακροθρεπτικά συστατικά: εισαγωγή στην έννοια.....	26
3.1.2. Πρωτεΐνες.....	26
3.1.3. Υδατάνθρακες.....	29
3.1.4. Λίπη.....	35
3.2. Εξωσωματική γονιμοποίηση και μικροθρεπτικά συστατικά της διατροφής.....	40
3.2.1. Μικροθρεπτικά συστατικά: εισαγωγή στην έννοια.....	40
3.2.2. Βιταμίνη D.....	41
3.2.3. Βιταμίνη Α.....	44
3.2.4. Βιταμίνη Ε.....	45
3.2.5. Βιταμίνη C.....	46
3.2.6. Βιταμίνες του συμπλέγματος Β.....	47
3.2.7. Πολυβιταμινούχα συμπληρώματα.....	50
3.2.8. Ανόργανα στοιχεία.....	51
3.3. Εξωσωματική γονιμοποίηση και ομάδες τροφίμων.....	53
3.3.1. Ομάδα γάλακτος και γαλακτοκομικών.....	54

3.3.2. Ομάδα φρούτων και λαχανικών.....	58
3.3.3. Ομάδα δημητριακών.....	60
3.3.4. Ομάδα οσπρίων.....	63
3.3.5. Ομάδα κρέατος.....	65
3.3.6. Ομάδα λιπών και ελαίων.....	68
3.3.7. Άλλα.....	69
3.3.7.1. Καφεΐνη και καφεϊνούχα ροφήματα.....	69
3.3.7.2. Αναψυκτικά.....	71
3.3.7.3. Αλκοόλ.....	73
3.4. Εξωσωματική γονιμοποίηση και διατροφικά πρότυπα.....	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο : Εξωσωματική γονιμοποίηση και περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	81
4.1. Ηλικία.....	81
4.2. Σωματικό Βάρος.....	83
4.3. Φυσική δραστηριότητα.....	86
4.4. Καπνιστικές συνήθειες.....	88
4.5. Στρες.....	91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ^ο : Πειραματικό μέρος.....	93
5.1. Σκοπός.....	93
5.2. Μεθοδολογία.....	93
5.2.1. Δείγμα.....	93
5.2.2. Διαδικασία IVF και εκβάσεις.....	94
5.2.3. Ερωτηματολόγια.....	96
5.2.3.1. Γενικό ερωτηματολόγιο.....	96
5.2.3.2. Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ)	98
5.2.3.3. Ερωτηματολόγιο STAI-Gr. X-1 (State-Trait anxiety inventory)	99
5.2.4. Στατιστική ανάλυση.....	100
5.3. Αποτελέσματα.....	102
5.3.1. Χαρακτηριστικά δείγματος.....	102
5.3.2. Ομάδες τροφίμων και ενδιάμεσες εκβάσεις.....	108
5.3.3. Ομάδες τροφίμων και τελικές εκβάσεις.....	109
5.3.4. Κατανάλωση ομάδων τροφίμων/ 1000 kcal ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης και τελικές εκβάσεις.....	111
5.3.5. Μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης.....	112
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ^ο : Συζήτηση –Συμπεράσματα.....	116
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	122
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	130

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Στην παρούσα πτυχιακή μελέτη διερευνήθηκε ο ρόλος των διατροφικών συνηθειών στην επιτυχή έκβαση μιας θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, σε ένα δείγμα Ελληνίδων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Ειδικότερα, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης διαφορετικών ομάδων τροφίμων και των εκβάσεων της IVF.

Μεθοδολογία: Το δείγμα αποτελούνταν από 221 γυναίκες που υποβλήθηκαν για πρώτη φορά σε θεραπεία IVF, σε μία κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Αθήνα.. Πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις (σωματικό βάρος, ύψος) και συμπληρώθηκαν 3 ερωτηματολόγια από τις γυναίκες. Το πρώτο αξιολογούσε τα γενικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών του δείγματος, τα αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά, τον τρόπο ζωής, καθώς και τη φυσική τους δραστηριότητα, ενώ το δεύτερο το άγχος ως κατάσταση αλλά και ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (State-Trait anxiety inventory). Οι διατροφικές συνήθειες εκτιμήθηκαν μέσα από ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ), σταθμισμένο για τον ελληνικό πληθυσμό. Οι συσχετίσεις αξιολογήθηκαν με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman και πραγματοποιήθηκε μη-παραμετρικός έλεγχος (Mann-Whitney U τεστ) για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και τελικών εκβάσεων της IVF (επιτυχής εμφύτευση, κλινική εγκυμοσύνη, ζώσα γέννηση), καθώς και πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, μετά από έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Αποτελέσματα: Οι γυναίκες του δείγματος είχαν διάμεση ηλικία τα 36 έτη (εύρος 33-38 έτη). Στην πλειονότητά τους είχαν φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος ($\Delta.M.S.= 18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$) (76.6%) και χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας (61.7%). Αναφορικά με τις ενδιάμεσες εκβάσεις, το ποσοστό των ωαρίων καλής ποιότητας (ωάρια στο στάδιο Μετάφαση-II), συσχετίστηκε θετικά με την κατανάλωση λαχανικών, καθώς και με την κατανάλωση λαχανικών σε σαλάτες, ενώ αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος (σε όλες τις περιπτώσεις $p < 0.05$). Επίσης, αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της κατανάλωσης ξηρών καρπών και του συνολικού αριθμού των εμβρύων που σχηματίστηκαν ($p < 0.05$). Όσον αφορά στις γυναίκες που πέτυχαν κλινική εγκυμοσύνη και σε εκείνες που είχαν τελικά ζώσα γέννηση, παρατηρήθηκε ότι κατανάλωναν σημαντικά μικρότερες ποσότητες επεξεργασμένων δημητριακών και μεγαλύτερες ποσότητες φρούτων, λαχανικών και σαλάτας λαχανικών, συγκριτικά με αυτές που δεν πέτυχαν κλινική εγκυμοσύνη και ζώσα γέννηση ($p < 0.05$). Στα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης φάνηκε πως μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, ο $\Delta.M.S.$, το κάπνισμα, η φυσική δραστηριότητα, τα επίπεδα άγχους κ.ά., η κατά 1 μερίδα/ ημέρα μεγαλύτερη κατανάλωση λαχανικών ως σαλάτα σχετίζεται με υπερδιπλάσια αύξηση της πιθανότητας επίτευξης ζώσας γέννησης [$\Sigma\Lambda$ (95% $\Delta\epsilon$): 2.04 (1.21, 3.42)], ενώ η μεγαλύτερη πρόσληψη φρούτων κατά 1 μερίδα/ ημέρα σχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας αυτής κατά ~40% [$\Sigma\Lambda$ (95% $\Delta\epsilon$): 1.39 (1.05, 1.84)].

Συμπέρασμα: Η αυξημένη πρόσληψη φρούτων σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα επίτευξης ζώσας γέννησης, ενώ η αυξημένη πρόσληψη λαχανικών ως σαλάτα με μεγαλύτερο ποσοστό ωαρίων καλής ποιότητας αλλά και με μεγαλύτερη πιθανότητα ζώσας γέννησης, σε γυναίκες που ακολουθούν θεραπεία IVF.

Λέξεις κλειδιά: υπογονιμότητα, εξωσωματική γονιμοποίηση, διαιτητικές συνήθειες, ομάδες τροφίμων, ζώσα γέννηση

ABSTRACT

Purpose: In this thesis, the role of habitual dietary intake on assisted reproduction outcome was investigated, in a sample of Greek infertile women undergoing in vitro fertilization (IVF) treatment. In particular, potential associations between food group consumption and IVF clinical outcomes was explored.

Methodology: The study sample consisted of 221 women who underwent a first IVF in an Assisted Conception Unit in Athens, Greece. Anthropometric measurements (body weight, height) were performed in all study participants and detailed questionnaires were used to collect data on demographics, reproductive health and lifestyle (including smoking, physical activity and anxiety levels). Habitual dietary intake was assessed through a validated for the Greek population food frequency questionnaire (FFQ). Associations between food group consumption and IVF intermediate outcomes (number/ quality of oocytes and embryos produced) and final outcomes (implantation, clinical pregnancy and live birth) were tested using Spearman correlation analysis and non-parametric Mann-Whitney U tests, as well as multiple logistic regression, after adjusting for several potential confounders.

Results: Womens' median age was 36 years (range: 33-38 years). The majority of women had a body mass index within the normal range (BMI= 18.5-24.9 kg/m²) (76.6%) and low levels of physical activity (61.7%). With regard to intermediate outcomes, the percentage of good-quality oocytes, (Metaphase-II oocytes) was positively correlated with the consumption of vegetables, as well as the consumption of vegetable salads, while a negative correlation was observed with red meat consumption (all $p < 0.05$). In addition, a negative correlation was observed between nut consumption and the total number of embryos produced ($p < 0.05$). Compared with women without a clinical pregnancy or live birth, women who achieved a clinical pregnancy and live birth, had statistically significantly higher consumption of fruit, vegetables and vegetable salads, and lower consumption of refined cereals (all $p < 0.05$). In the multiple logistic regression, after adjusting for age, BMI, physical activity, smoking, anxiety, etc., an increased consumption of vegetables as salad (by 1 serving/ day) resulted in a two-fold increase in the chance of live birth [OR (95% CI): 2.04 (1.21, 3.42)], whereas an increased intake of fruits (by 1 serving/ day) resulted in an increase in the likelihood of live birth by ~40% [OR (95% CI): 1.39 (1.05, 1.84)].

Conclusion: Increased fruit intake is associated with an increased chance of achieving live birth, while an increased intake of vegetable salad is positively associated with the percentage of good-quality oocytes produced and with a higher probability of achieving live birth, among women undergoing IVF.

Keywords: infertility, in vitro fertilization, dietary habits, food groups, live birth

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI ανάλογα με την επίτευξη ή όχι ζώσας γέννησης.....	103
Πίνακας 2. Διατροφικά χαρακτηριστικά των γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI ανάλογα με την επίτευξη ή όχι ζώσας γέννησης.....	104
Πίνακας 3. Αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά και παράμετροι εξωσωματικής γονιμοποίησης των γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI ανάλογα με την επίτευξη ή όχι ζώσας γέννησης.....	106
Πίνακας 4. Συσχετίσεις μεταξύ εκβάσεων του κύκλου IVF/ICSI και ομάδων τροφίμων.....	108
Πίνακας 5. Σχέση ομάδων τροφίμων και εκβάσεων του κύκλου IVF/ICSI (n= 221)	110
Πίνακας 6. Σχέση κατανάλωσης ομάδων τροφίμων/ 1000 kcal και εκβάσεων του κύκλου IVF/ICSI (n= 221)	111
Πίνακας 7. Μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης που διερευνούν τη σχέση μεταξύ ομάδων τροφίμων και εκβάσεων της IVF/ICSI (n= 221)	114

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

IVF	Εξωσωματική γονιμοποίηση (in vitro fertilization)
ICSI	Μικρογονιμοποίηση (intra cytoplasmic sperm injection)
ET	Εμβρυομεταφορά (Embryo transfer)
GIFT	Ενδοσαλπινγική μεταφορά γαμετών (Gamete Intra-Fallopian Transfer)
ART	Τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproductive Technology)
ROS	Ελεύθερες ρίζες (Reactive Oxygen Species)
IGF-I	Ινσουλινομημιτικός παράγοντας Ι (Insulin like growth factor I)
GnRH	Ορμόνη που διεγείρει την έκκριση την έκκριση γοναδοτροπινών (Gonadotropin-releasing hormone)
FSH	Ωοθυλακιότροπος ορμόνη (Follicle-stimulating hormone)
LH	Ωχρινότροπος ορμόνη (Luteinizing hormone)
hCG	Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (human Chorionic Gonadotropin)
HMG	Ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη (Human Menopausal Gonadotropin)
HPG	Υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικός άξονας (Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis)
SHGB	Σφαιρίνη που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες (Sex Hormone Binding Globulin)
VDR	Υποδοχέας βιταμίνης D (Vitamin D Receptor)
VDBP	Πρωτεΐνη πρόσδεσης βιταμίνης D (Vitamin D Binding Protein)
AGE	Τελικά προϊόντα προχωρημένης μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products)
EDC	Ενώσεις που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (Endocrine Disrupting Compounds)
BPA	Δισφαινόλη-α (Bisphenol A)
B.M.I./ Δ.Μ.Σ.	Body Mass Index/ Δείκτης Μάζας Σώματος
GI	Γλυκαιμικός δείκτης (Glycemic index)
GL	Γλυκαιμικό φορτίο (Glycemic load)
SFA	Κορεσμένο λιπαρό οξύ (Saturated fatty acid)
MUFA	Μονοακόρεστο λιπαρό οξύ (Monounsaturated fatty acid)
PUFA	Πολυακόρεστο λιπαρό οξύ (Polyunsaturated fatty acid)
ALA	α-λινολενικό οξύ (alpha-linolenic acid)
EPA	Εικοσαπεντανοϊκό οξύ (Eicosapentaenoic acid)
DHA	Δοκοσαεξανοϊκό οξύ (Docosahexaenoic acid)
LA	Λινελαϊκό οξύ (Linoleic acid)
HDL	Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (High-density lipoprotein)
FFQ	Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Food Frequency Questionnaire)
K.N.Σ.	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
W.H.O./ Π.Ο.Υ.	World Health Organization/ Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ICMART	International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
AHA	American Heart Association
USDA	United States Department of Agriculture
PR	Ρυθμός επίτευξης εγκυμοσύνης (Pregnancy rate)
DR	Ρυθμός γέννησης (Delivery rate)
OHSS	Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (Ovarian Hyperstimulation Syndrome)
PCOS	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Syndrom)
ΣΔτ2	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

ΣΛ	Σχετικός Λόγος
ΔΕ	Διάστημα Εμπιστοσύνης
iPAQ	Διεθνές ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας (international Physical Activity Questionnaire)
MET	Μεταβολικό ισοδύναμο δραστηριότητας (Metabolic Equivalent of Task)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γυναικεία και η ανδρική υπογονιμότητα αποτελούν πρόβλημα υγείας και κοινωνικό ζήτημα, το οποίο εξακολουθεί να υφίσταται. Ο επιπολασμός τους φαίνεται να σημειώνει άνοδο σε ανεπτυγμένες αλλά και σε αναπτυσσόμενες χώρες στον κόσμο. Οι άνθρωποι τους οποίους επηρεάζει η υπογονιμότητα μπορούν να προβούν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), απευθυνόμενοι σε κατάλληλες μονάδες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με στόχο να αποκτήσουν απογόνους.

Ωστόσο, η διαδικασία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, με όποια μέθοδο και εάν αυτή πραγματοποιείται (IVF, ICSI, GIFT κ.ά.), οδηγεί το ζευγάρι σε μεγάλο οικονομικό και ψυχολογικό κόστος, ενώ η επιτυχία της δεν είναι εγγυημένη. Υπάρχει μεγάλο περιθώριο βελτίωσης αναφορικά με τις τεχνικές αυτές, αλλά μια επιτυχής έκβαση δεν εξαρτάται μόνο από τη διαδικασία αυτή καθαυτή, αλλά και από άλλους παράγοντες. Μερικοί από αυτούς, που έχουν αναφερθεί συχνά στη βιβλιογραφία, είναι η ηλικία της μητέρας, η φυσική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, το στρες, καθώς και η διατροφή. Συγκεκριμένα, σχετικά με τη διατροφή υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που υποδεικνύουν τη σημασία της για την επιτυχία όλων των σταδίων μιας τεχνικής υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Μάλιστα, τονίζουν πως δεν παίζουν ρόλο μόνο οι ξεχωριστές προσλήψεις μακρο- και μικρο- θρεπτικών συστατικών, αλλά και η πρόσληψη συγκεκριμένων τροφίμων και η ισορροπία της διατροφής συνολικά. Όλοι οι προαναφερόμενοι παράγοντες, με εξαίρεση την ηλικία, καθώς και κάποιοι άλλοι λιγότερο μελετημένοι μπορούν να τροποποιηθούν με αποτέλεσμα τόσο την αύξηση της πιθανότητας επίτευξης μίας θετικής έκβασης των ART (δηλαδή, ζώσα γέννηση) όσο και τη μείωση των χρημάτων που δαπανώνται τελικά σε αυτές.

Καθώς οι διαδικασίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής χρησιμοποιούνται όλο και συχνότερα, κρίνεται σκόπιμο να μελετηθούν οι τροποποιήσιμοι αυτοί παράγοντες και να προκύψουν συγκεκριμένες συστάσεις που θα εγγυώνται αν όχι μια επιτυχή έκβαση, τουλάχιστον την αύξηση της πιθανότητας επίτευξής της. Σε αυτό το πλαίσιο κινείται και η συγκεκριμένη πτυχιακή μελέτη τόσο κάνοντας μια ανασκόπηση των ήδη διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με τις συνιστώσες της διατροφής, όσο και εξετάζοντας την επίδραση της κατανάλωσης διαφορετικών ομάδων τροφίμων στις εκβάσεις της IVF.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Υπογονιμότητα

1.1. Ορισμός Υπογονιμότητας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ), η υπογονιμότητα ορίζεται ως μία ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από αδυναμία επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης μετά από 12 ή περισσότερους μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς τη χρήση κάποιας μεθόδου αντισύλληψης (Zegers-Hochschild et al., 2009).

Ένας πιο πρόσφατος ορισμός, από την Επιτροπή Πρακτικών της Αμερικανικής Εταιρίας για την Αναπαραγωγική Ιατρική, αναφέρει την υπογονιμότητα ως την αδυναμία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από 12 ή περισσότερους μήνες κατάλληλης σεξουαλικής επαφής, στον κατάλληλο χρόνο, χωρίς τη χρήση κάποιας μεθόδου αντισύλληψης ή θεραπευτικής σπερματέγχυσης. Το παραπάνω χρονικό διάστημα μπορεί να είναι και μικρότερο εάν υπάρχει συγκεκριμένο ιατρικό ιστορικό ή κάποια φυσικά ευρήματα και μάλιστα μπορεί να φτάσει στους 6 μήνες εάν η γυναίκα είναι άνω των 35 ετών. (PCASRM, 2013 ; CDC, 2017)

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. μπορεί να γίνει διαχωρισμός της υπογονιμότητας σε δύο μεγάλες κατηγορίες: την πρωτογενή και τη δευτερογενή. Ο όρος πρωτογενής υπογονιμότητα αναφέρεται στην περίπτωση που μια γυναίκα δεν έχει ποτέ καταφέρει να γεννήσει ένα παιδί, είτε εξαιτίας ανικανότητας να μείνει έγκυος, είτε αδυναμίας να έχει ζωντανή γέννηση ως έκβαση της κύησης. Αιτίες μπορεί να είναι για παράδειγμα περιπτώσεις αυτόματων αποβολών και θνησιγένειας. Η δευτερογενής υπογονιμότητα αναφέρεται σε περιπτώσεις που έχει προηγηθεί επιτυχής κύηση και γέννηση παιδιού αλλά δεν ήταν δυνατή νέα επιτυχής κύηση μετά τις νέες προσπάθειες του ζευγαριού (WHO^a, 2017 ; Mascarenhas et al., 2012).

Παράλληλα, σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι δυνατή η διάγνωση της αιτίας της υπογονιμότητας που έχει ως αποτέλεσμα τη μη επίτευξη κύησης μετά από δωδεκάμηνη περίοδο ελεύθερων σεξουαλικών επαφών στο ζευγάρι. Η κατάσταση αυτή ορίζεται ως ανεξήγητη υπογονιμότητα. (Seibel et al., 2012)

1.2. Επιπολασμός Υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, αφού αφορά ένα σημαντικό μέρος του πληθισμού σε όλο τον κόσμο. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. το 2017, το ζήτημα της υπογονιμότητας αφορά πάνω από το 10% των γυναικών που έκαναν προσπάθειες για απόκτηση παιδιού για τουλάχιστον 5 έτη, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται κατά 2.5 φορές εάν

οριστούν ως χρόνος προσδιορισμού τα 2 έτη προσπαθειών. (WHO^b, 2017) Το ποσοστό αυτό υπολογίζεται σε παγκόσμια κλίμακα περίπου στα 80-90 εκατομμύρια ζευγάρια, τα οποία αυξάνονται ανά έτος κατά 2 εκατομμύρια περίπου. Παρατηρείται λοιπόν πως το πρόβλημα της υπογονιμότητας αφορά ένα διόλου ευκαταφρόνητο κομμάτι του πληθυσμού και μάλιστα χαρακτηρίζεται από αυξητική τάση. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι μόνο το 15% των υπογόνιμων αυτών ζευγαριών αναζητούν κάποια ιατρική βοήθεια, ενώ τελικά μόνο το 6% θα λάβει την ιατρική θεραπεία που απαιτείται. (YY, 2017)

Η συνολική επιβαρυνση της υπογονιμότητας είναι ιδιαίτερα σημαντική, αν και συχνά υποτιμάται, ενώ ο επιπολασμός της έχει μείνει περίπου σταθερός τα τελευταία 20 χρόνια. (WHO^b, 2017)

Ειδικότερα, η έρευνα των Mascarenhas et al. , η οποία αναφέρεται στον παγκόσμιο αλλά και στον ανά περιοχή επιπολασμό της υπογονιμότητας, επισημαίνει ότι, σε γυναίκες 20-44 ετών, ο επιπολασμός της πρωτογενούς υπογονιμότητας είχε παραμείνει σχεδόν σταθερός από το 1990 έως το 2010 με τη μικρή μόνο μείωση από 1.6% [με 95% διάστημα εμπιστοσύνης: (1.5% , 1.7%)] σε 1.5% (1.3% , 1.7%). Αντίστοιχα, ο επιπολασμός της δευτερογενούς υπογονιμότητας σημείωσε μικρή πτώση από 3.9% (3.6% , 4.3%) σε 3.0% (2.7% , 3.3%). Σε παγκόσμια κλίμακα, λοιπόν, το 2010 48.5 εκατομμύρια (45.0 , 52.6) ζευγάρια αδυνατούσαν να αποκτήσουν απογόνους. Από αυτά, 19.2 εκατομμύρια (17.0 , 21.5) δεν κατάφεραν να αποκτήσουν κανένα παιδί, επομένως πρόκειται για πρωτογενή υπογονιμότητα, ενώ 29.3 εκατομμύρια (26.3 , 32.6) δεν κατάφεραν να αποκτήσουν επιπλέον παιδί. Συγκριτικά με το 1990 που 42.0 εκατομμύρια (39.6 , 44.8) ζευγάρια είχαν δυσκολίες στην τεκνοποίηση, παρατηρείται μία αύξηση στον αριθμό των ζευγαριών που πάσχουν από υπογονιμότητα. Αιτία αυτής της αύξησης μπορεί να είναι η αύξηση του παγκόσμιου πληθυσμού σε αυτή την εικοσαετία, αφού ο επιπολασμός της υπογονιμότητας δεν έχει εμφανίσει ιδιαίτερη μεταβολή.

Παρόλο που ο αριθμός των υπογόνιμων ζευγαριών έχει αυξηθεί τόσο σε παγκόσμιο επίπεδο, όσο και στις περισσότερες περιοχές, έχει μειωθεί από 4.4 εκατομμύρια σε 3.8 στις περιοχές της Κεντρικής/Ανατολικής Ευρώπης και της Κεντρικής Ασίας. Αναλυτικότερα, όσον αφορά στον επιπολασμό της πρωτογενούς υπογονιμότητας ανά περιοχή, στην πλειονότητα των περιοχών υπήρξαν μη στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις την περίοδο 1990-2010, όπως στις περιοχές της Βόρειας Αφρικής/ Μέσης Ανατολής, Κεντρικής/Ανατολικής Ευρώπης, Λατινικής Αμερικής. Η μεγαλύτερη πτώση σημειώθηκε στην Υποσαχάρια Αφρική, όπου από 2.7% (2.5% , 3.0%) έφτασε στο 0.8% (0.5% , 1.0%). Το 2010 το χαμηλότερο επιπολασμό για την πρωτογενή υπογονιμότητα είχαν η Λατινική Αμερική, η Πολωνία, η Κένυα και η Κορέα, ενώ τον

υψηλότερο είχαν χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, Βόρειας Αφρικής/Μέσης Ανατολής, Ωκεανίας και της Υποσαχάριας Αφρικής.

Παράλληλα, ο επιπολασμός της δευτερογενούς υπογονιμότητας σημείωσε αντίθετο μοτίβο. Ειδικότερα, χώρες με υψηλό επιπολασμό πρωτογενούς υπογονιμότητας είχαν αρκετά χαμηλό επιπολασμό δευτερογενούς και αντίστροφα, χώρες με μέτριο ή υψηλό επιπολασμό πρωτογενούς είχαν τον υψηλότερο επιπολασμό δευτερογενούς υπογονιμότητας. Όσον αφορά στη μεταβολή του επιπολασμού μέσα στην εικοσαετία, στις περισσότερες περιοχές σημειώθηκαν μη στατιστικά σημαντικές μεταβολές, με εξαίρεση την Υποσαχάρια Αφρική όπου μειώθηκε από 13.5% (12.5% , 14.5%) σε 11.6% (10.6% , 12.6%). Τόσο στον επιπολασμό της πρωτογενούς όσο και στον επιπολασμό της δευτερογενούς, υπήρχαν διακυμάνσεις στις επιμέρους χώρες που αποτελούσαν την κάθε περιοχή. (Mascarenhas et al., 2012)

Βέβαια είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της υπογονιμότητας είναι δύσκολο να υπολογισθεί με μεγάλη ακρίβεια λόγω της ύπαρξης τόσο του γυναικείου όσο και του ανδρικού παράγοντα. Μάλιστα, εκτιμάται ότι αιτία της υπογονιμότητας είναι στο 40% των περιπτώσεων κάποιος ανδρικός παράγοντας, στο άλλο 40% κάποιος γυναικείος παράγοντας και στο υπόλοιπο 20% τόσο ανδρικός όσο και γυναικείος παράγοντας. (Seibel et al., 2012) Το γεγονός αυτό περιπλέκει κάθε εκτίμηση η οποία μπορεί να αναφέρεται μόνο στη γυναίκα και ως εκβάσεις να ορίζει την επιτυχή εγκυμοσύνη ή τη γέννηση παιδιού (WHO^c, 2017). Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μελέτη οι ερευνητές όρισαν την υπογονιμότητα ως αδυναμία επίτευξης γέννησης ζώντος παιδιού μετά από πενταετείς προσπάθειες σύλληψης. Ο ορισμός αυτός διαφέρει από τον ορισμό που δίνει ο Π.Ο.Υ. και αναφέρθηκε στην παράγραφο 1.1. , ο οποίος κάνει λόγο για αδυναμία επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης σε διάστημα 12 μηνών. Οι συγγραφείς της μελέτης δικαιολόγησαν την επιλογή τους καθώς αυτή επέτρεπε τον υπολογισμό του επιπολασμού της υπογονιμότητας από εκατοντάδες έρευνες που συγκέντρωσαν δεδομένα σχετικά με τις γεννήσεις, την κατάσταση των ζευγαριών, τις προτιμήσεις γονιμότητας και τη χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων. Λίγες έρευνες έθεταν ως ερώτημα το για πόσο χρονικό διάστημα μια γυναίκα προσπαθούσε να μείνει έγκυος, ενώ εξίσου λίγες συνέλεξαν αξιόπιστα δεδομένα σχετικά με αποβολές, τερματισμούς κήσεων ή ιατρικό ιστορικό.

Όσον αφορά στην ελληνική πραγματικότητα, δεν υπάρχουν πλήρεις επιδημιολογικές μελέτες, όμως εκτιμάται, σύμφωνα με δεδομένα του Υπουργείου Υγείας, ότι το πρόβλημα της υπογονιμότητας απασχολεί περίπου 300.000 ζευγάρια. Μάλιστα, σύμφωνα με δεδομένα από την Ένωση Μαιευτήρων-Γυναικολόγων Ελλάδας, 1 στα 6 ζευγάρια αναπαραγωγικής ηλικίας αντιμετωπίζει κάποιο πρόβλημα αναπαραγωγής (YY, 2017). Επιπλέον, τα στοιχεία της Eurostat

αναφέρουν ότι η Ελλάδα παρουσιάζει από τα μικρότερα ποσοστά γονιμότητας στην ΕΕ. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα, το 2015 κάθε Ελληνίδα γεννούσε κατά μέσο όρο 1.33 παιδιά. Ως ανασκόπηση, ο δείκτης ολικής γονιμότητας στην Ελλάδα εμφάνισε μείωση το χρονικό διάστημα 1960-2000 από 2.23 σε 1.25, ανέκαμψε το 2010 όπου ανερχόταν σε 1.48 και ακολούθως, έως και το 2015, κατέγραψε καθοδική πορεία με τελική διαφορά από την τιμή του το 1960 κατά 0,9 μονάδες (Eurostat, 2017). Με τα δεδομένα αυτά συμφωνούν και τα δεδομένα της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής (ΕΣΑ, 2015). Συνεπώς, από τα παραπάνω στοιχεία είναι λογικό να υποθέσουμε ότι και στην Ελλάδα όπως και στον υπόλοιπο πλανήτη, σε συμφωνία με τα δεδομένα του Π.Ο.Υ. , ο αριθμός των ζευγαριών που εμφανίζουν σημεία υπογονιμότητας έχει εμφανίσει αύξουσα πορεία τα τελευταία χρόνια.

Συνοψίζοντας, παρόλο που η υπογονιμότητα ως επιπολασμός σε παγκόσμιο επίπεδο έχει μείνει σχεδόν σταθερή, ως απόλυτος αριθμός έχει παρουσιάσει κάποια αύξηση και αφορά αρκετά σημαντικό μέρος του πληθυσμού, ενώ η συχνότητά της διαφοροποιείται από περιοχή σε περιοχή και από πληθυσμό σε πληθυσμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)

2.1. Ορισμός

Ο όρος τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) περιλαμβάνει όλες τις θεραπείες ή διαδικασίες που αφορούν σε *in vitro* διαχείριση ανθρώπινων ωαρίων, σπερματοζωαρίων ή και εμβρύων με τελικό στόχο την επίτευξη εγκυμοσύνης. Περιλαμβάνει διάφορες μεθόδους, με εξαίρεση την υποβοηθούμενη ή τεχνητή σπερματέγχυση χρησιμοποιώντας σπέρμα είτε από τον σύντροφο μιας γυναίκας, είτε από δότη σπέρματος. Σύμφωνα με το αναθεωρημένο γλωσσάριο των ICMART και WHO, ως εξωσωματική γονιμοποίηση (*in vitro fertilization*, IVF) ορίζεται μία διαδικασία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής η οποία περιλαμβάνει γονιμοποίηση του ωαρίου σε περιβάλλον εξωτερικό του σώματος (Zegers-Hochschild et al., 2009).

2.2. Ιστορικά στοιχεία

Η ανάπτυξη της τεχνικής της IVF ήταν μία μεγάλη πρόοδος και έχει οδηγήσει μέχρι σήμερα σε περισσότερες από 4 εκατομμύρια γεννήσεις. Φυσικά, η δημιουργία και η επιτυχής λειτουργία

μίας τέτοιας τεχνικής δεν συνέβη εν μία νυκτί, αλλά χρειάστηκαν πολλά χρόνια έμπνευσης, δοκιμής και βελτίωσης στα πεδία της αναπαραγωγικής ενδοκρινολογίας και ανάπτυξης.

Η IVF απαιτεί απομόνωση μεγάλου αριθμού ώριμων ωαρίων, γονιμοποίησή τους *in vitro*, καλλιέργεια των εμβρύων πριν από την εμφύτευση και ύστερα εμφύτεσή τους στη μητέρα. Αρχικά, όλα τα παραπάνω μελετήθηκαν ξεχωριστά και αργότερα έγινε σύνδεσή τους για την ανάπτυξη της τεχνικής IVF με τη μορφή που είναι σήμερα γνωστή. Οι πρώτες μελέτες και προσπάθειες IVF έγιναν σε ζωικά μοντέλα γύρω στο 1930, όμως οι περισσότερες απέτυχαν. Το 1934 ο Enzmann και ο Pincus ανέφεραν ότι κατάφεραν να παράξουν νεογέννητα κουνέλια μετά από εξωσωματική διαδικασία. Ακόμα, το 1939 ο Pincus μαζί με τον Saunders κατάφεραν να δείξουν πως απομονωμένα ανθρώπινα ωάρια μπορούν να ολοκληρώσουν τη διαδικασία της μείωσης *in vitro*. Σε ένα ακόμα άρθρο του ο Pincus περιέγραψε πώς κατάφερε να αυξήσει τον αριθμό των ώριμων ωοθυλακίων, των ωαρίων και των πρώιμων εμβρύων. Αργότερα, ο γυναικολόγος John Rock μελέτησε τα αρχικά στάδια της ανάπτυξης του ανθρώπου, ενώ σε συνεργασία με τον Menkin απομόνωσαν ~800 ωοθυλάκια από γυναίκες που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο και τα εξέθεσαν σε σπερματοζωάρια με αποτέλεσμα, όπως ειπώθηκε, την IVF. Ωστόσο, το 1951 ανακαλύφθηκε ότι τα σπερματοζωάρια δεν μπορούν αμέσως να γονιμοποιήσουν το ωάριο, καθώς έπρεπε να προηγηθεί μία διαδικασία ωρίμανσης στο γυναικείο γεννητικό σύστημα, οδηγώντας έτσι σε αμφισβήτηση των προηγούμενων ισχυρισμών περί επίτευξης εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Η πρώτη περίπτωση που είναι σήμερα αποδεκτή για το γεγονός ότι πράγματι επιτεύχθηκε IVF είναι εκείνη του Chang το 1959 και αφορούσε κουνέλια. Ταυτόχρονα, λάμβαναν χώρα και μελέτες σχετικά με τα κατάλληλα καλλιεργητικά μέσα που θα παρείχαν τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξη των εμβρύων, ενώ το 1969 οι Kennedy και Donahue παρατήρησαν σε ποια θρεπτικά μέσα μπορούσε να ολοκληρωθεί το στάδιο της μείωσης από τα ωάρια. Επομένως, όταν ο Robert Edwards ξεκίνησε τη μελέτη του είχε ήδη γίνει αρκετή πρόοδος, ενώ ήταν διαθέσιμες οι ουσίες για τη διέγερση της ανάπτυξης των ωοθυλακίων καθώς και η λαπαροσκοπική μέθοδος για την απομόνωση ωαρίων.

Ο Edwards ξεκίνησε τις πρώτες του μελέτες όσον αφορά στην ωρίμανση των ανθρώπινων ωαρίων ακολουθώντας το πρωτόκολλο των Pincus και Saunders, με επώαση των ωαρίων για 12 ώρες. Αυτό το χρονικό διάστημα ήταν ανεπαρκές και τελικά ο Edwards ανέφερε στο άρθρο του «*In vitro* ωρίμανση ανθρώπινων ωαρίων» πως ο απαιτούμενος χρόνος επώασης είναι 36-43 ώρες. Στη συνέχεια, οι πρώτες προσπάθειες για γονιμοποίηση ώριμων ωαρίων *in vitro* ήταν συχνά άκαρπες και οι επιτυχίες ήταν λίγες. Ωστόσο, αυτό άλλαξε όταν ο Edwards μαζί με τους

συνεργάτες του έδειξαν ότι η ανάπτυξη ανθρώπινου ζυγωτού ήταν δυνατή στο τροποποιημένο μέσο καλλιέργειας του Bavister καθώς και σε κάποια άλλα μέσα (όπως αυτό που είχε προταθεί από τους Whitten και Biggers), μέσω διαδοχικών μιτωτικών διαιρέσεων φτάνοντας στο στάδιο της βλαστοκύστης.

Ένα πρόβλημα που προέκυψε ήταν ότι τα ωάρια που απομονώνονταν βρίσκονταν σε διαφορετικά στάδια ωρίμανσης. Οι Steptoe και Edwards σε ένα άρθρο τους περιέγραψαν πώς η χρήση δύο γοναδοτροπινών που χορηγούνται διαδοχικά, των HMG (human menopausal gonadotropin) και hCG (human chorionic gonadotropin), μπορούσε να συγχρονίσει τα ωάρια στο κατά τα φυσιολογικά αναμενόμενο στάδιο πριν την ωορρηξία. Τα ωάρια στη συνέχεια, συλλέγονταν με διάτρηση των ωοθυλακίων, λαπαροσκοπικά, και αναρροφόνταν με ειδικό εξοπλισμό. Παρόλα αυτά, χρειάστηκε ένα χρονικό διάστημα 8 ετών περίπου μέχρι την πρώτη γέννηση παιδιού που είχε συλληφθεί με IVF, αφού δεν μπορούσε να επιτευχθεί εγκυμοσύνη μετά τη μεταφορά των γονιμοποιημένων ωαρίων. Μετά από πολλές προσπάθειες, οι Edwards και Steptoe προσέφυγαν σε απομόνωση ενός μόνο ωαρίου από φυσικό κύκλο παρακολουθώντας το κύμα LH κοντά στην ωορρηξία. Με αυτό τον τρόπο έγινε η σύλληψη του πρώτου «Μωρού του δοκιμαστικού σωλήνα» («Test-tube baby»), της Louise Brown τον Ιούλιο του 1978. Οι πρώτες γεννήσεις παιδιών μετά από ωοθηκική διέγερση με κλομιφαίνη και hCG αναφέρθηκαν το 1981 από τον Carl Wood και τους συνεργάτες του (Biggers, 2012). Από τότε η επιστήμη έχει προχωρήσει αρκετά καθώς έχουν προταθεί, δοκιμασθεί, απορριφθεί αλλά και υιοθετηθεί νέες μέθοδοι και τεχνικές πάνω στον συγκεκριμένο τομέα.

2.3. Επιδημιολογικά - Στατιστικά στοιχεία

Δεδομένα για τη συχνότητα χρήσης αλλά και τα ποσοστά επιτυχίας των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής υπάρχουν στις διαδυσκτακές σελίδες των εκάστοτε κέντρων εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ωστόσο, οι πληροφορίες αυτές ίσως να μην αντικατοπτρίζουν την πραγματικότητα και να παραθέτονται για σκοπούς διαφήμισης και μάρκετινγκ. Περισσότερη αξιοπιστία έχουν τα δεδομένα που προκύπτουν από πιστοποιημένους οργανισμούς, όπως είναι η European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).

Τα τελευταία δημοσιοποιημένα δεδομένα της ESHRE είναι από το 2013 και αναφέρονται σε 38 ευρωπαϊκές χώρες. Περιλαμβάνουν δεδομένα όσον αφορά στην IVF, τη μικρογονιμοποίηση (intra cytoplasmic sperm injection, ICSI) καθώς και άλλες ART. Οι χώρες που είχαν τα μεγαλύτερα ποσοστά χρήσης τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ήταν η Γαλλία, η

Ισπανία, η Γερμανία, η Ρωσία, η Ιταλία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Συνολικά, 686271 κύκλοι καταγράφηκαν το 2013, σημειώνοντας μια αύξηση κατά 7.2% από εκείνους του προηγούμενου έτους, ενώ από τους κύκλους που έγιναν με έμβρυα που δεν ήταν κρυοσυντηρημένα, στο 30.4% πραγματοποιήθηκε IVF και στο 69.6% ICSI. Στην Ελλάδα συγκεκριμένα, το 2013 λειτουργούσαν 44 κέντρα εξωσωματικής γονιμοποίησης από τα οποία τα 41 περιλαμβάνονταν στα δεδομένα της ESHRE, και πραγματοποίησαν 2395 κύκλους IVF και 9812 κύκλους ICSI. Το ποσό των κύκλων που πραγματοποιήθηκαν αυξήθηκε κατά 130% σε σχέση με τα δεδομένα του 2012.

Οι μέσοι όροι του ρυθμού επίτευξης εγκυμοσύνης (PR) και του ρυθμού γεννήσεων (DR) υπολογίστηκαν τόσο συνολικά, όσο και για κάθε χώρα ξεχωριστά. Όσον αφορά στην IVF, ο συνολικός PR ήταν 29.6% και ο DR: 22.2%. Αντίστοιχα, οι ρυθμοί αυτοί για την ICSI ήταν 27.8% και 20.1%. Ειδικά για την Ελλάδα, οι PR ανέρχονταν στο 32.2% για την IVF και στο 31.4% για την ICSI, ενώ οι DR στο 17.6% και 13.7% αντίστοιχα. Για 13 χώρες υπήρχαν και στοιχεία αναφορικά με τις αποβολές, έτσι ο μέσος όρος για τους κύκλους χωρίς κρυοσυντηρημένα έμβρυα υπολογίστηκε στο 14.7%. Οι PR και DR, όπως ήταν φυσικό, ήταν χαμηλότεροι στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Ακόμα, από τα δεδομένα παρατηρήθηκε πως η Ελλάδα ήταν από τις χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά γυναικών ≥ 40 ετών που υποβάλλονταν σε IVF/ICSI.

Επίσης, στην Ελλάδα έλαβαν χώρα κατά το 2013, συνολικά 9591 εμβρυομεταφορές, μετά από IVF/ICSI, από τις οποίες στο 14.9% έγινε μεταφορά ενός μόνο εμβρύου, στο 32.3% δύο εμβρύων, στο 44.8% τριών και στο 8.0% τουλάχιστον τεσσάρων εμβρύων. Οι συνολικές γεννήσεις ανέρχονταν σε 1684, με 20.7% να έχουν γεννηθεί δίδυμα και 1.3% να έχουν γεννηθεί τρίδυμα (EIM, 2017). Όσον αφορά στην υπεροχή κάποιου από τα μέσα καλλιέργειας για την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας της IVF και ICSI, δεν υπάρχουν ακόμα σαφή δεδομένα (Mantikou et al., 2013).

2.4. Παράγοντες που οδηγούν σε IVF/ICSI

Οι παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν μία γυναίκα στο να υποβληθεί σε IVF ή ICSI, είναι ουσιαστικά οι διάφορες αιτίες υπογονιμότητας. Συνήθως, η αιτιολογία διαχωρίζεται σε διαταραχές ωορρηξίας, ανωμαλίες στη μήτρα, απόφραξη σαλπίγγων, περιτοναϊκούς παράγοντες και παράγοντες του τραχήλου της μήτρας. Οι τελευταίοι θεωρείται ότι μπορεί να προκαλέσουν

υπογονιμότητα αλλά σπάνια ως η μοναδική αιτία. Ωστόσο, υπάρχουν και περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατός ο εντοπισμός της αιτίας της υπογονιμότητας.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) διαχωρίζει τις διαταραχές ωορρηξίας σε τρεις επιμέρους κατηγορίες. Οι διαταραχές της πρώτης κατηγορίας προκαλούνται από υποθαλαμο-υποφυσιακή βλάβη (10%), της δεύτερης από δυσλειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσιογοναδικού άξονα (85%) και εκείνες που ανήκουν στην τρίτη κατηγορία προκαλούνται από ωοθηκική ανεπάρκεια (5%). Οι γυναίκες των οποίων η υπογονιμότητα ανήκει στην πρώτη κατηγορία εμφανίζουν συνήθως αμηνόρροια και χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και η υπερπρολακτιναιμία, ενώ οι γυναίκες που πάσχουν από ωοθηκική ανεπάρκεια μπορούν να συλλάβουν μόνο με δωρεά ωαρίων και IVF (Lindsay et al., 2015).

2.5. Διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης

Τα στάδια της IVF είναι ο προκαταρτικός έλεγχος, η διέγερση των ωοθηκών, η συλλογή των ωαρίων, η γονιμοποίηση των ωαρίων, η καλλιέργεια των παραγόμενων εμβρύων, η εμβρυομεταφορά και η φαρμακολογική υποστήριξη της μήτρας για την εμφύτευση. Όλα τα στάδια είναι σημαντικά και η αποτυχία ενός έχει ως αποτέλεσμα τη μη πραγματοποίηση των επόμενων.

2.5.1. Προκαταρτικός έλεγχος

Κατά την Ελληνική νομοθεσία, τόσο ο άνδρας όσο και η γυναίκα πριν από την έναρξη της εξωσωματικής γονιμοποίησης πρέπει να κάνουν συγκεκριμένες αιματολογικές και ορμονολογικές εξετάσεις, των οποίων τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα σε χρονικό διάστημα 2 ημερών. Βέβαια, εάν συνυπάρχουν και κάποια άλλα προβλήματα υγείας χρειάζονται περαιτέρω εξειδικευμένες εξετάσεις. Μετά τα αποτελέσματα των εξετάσεων και εάν αυτά είναι ευνοϊκά, τότε μπορεί το ζευγάρι να ξεκινήσει τη διαδικασία.

2.5.2. Ωοθηκική διέγερση

Η επιτυχία της IVF κατά ένα μεγάλο μέρος εξαρτάται από την ταυτόχρονη ωρίμανση πολλών ωαρίων, η οποία επιτυγχάνεται με τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών. Η χρονική διάρκεια της διέγερσης διαφέρει ανάλογα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο επιλογής και ελέγχεται μέσω υπερηχογραφήματος των ωοθηκών καθώς και ορμονικών αιματολογικών εξετάσεων. Υπό

φυσιολογικές συνθήκες, η GnRH εκκρίνεται από τον υποθάλαμο και επιδρά στην υπόφυση, οδηγώντας σε έκκριση των FSH και LH. Ακολουθεί η ωρίμανση 8 με 12 ωοθυλακίων, μόνο 1 από τα οποία θα επικρατήσει και θα γίνει το κυρίαρχο ωοθυλάκιο την 8^η ημέρα του κύκλου, το οποίο τελικά, υπό την επίδραση της LH, θα φτάσει στην ωορρηξία. Τα φάρμακα που χορηγούνται έχουν ως αποτέλεσμα την ωρίμανση πολλών ωοθυλακίων και όχι μόνο του κυρίαρχου. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα είναι ίδιες ορμόνες με αυτές που εκκρίνονται από τον εγκέφαλο της γυναίκας και είναι παρασκευασμένες συνθετικά.

Τα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών είναι αρκετά και διαφέρουν μεταξύ τους. Ένα από τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα σκευάσματα για αυτά είναι οι αγωνιστές της GnRH, οι οποίοι λαμβάνονται σε ενέσιμη μορφή. Ο πρωταρχικός τους ρόλος στη διαδικασία της IVF είναι η πρόληψη ενός πρόιμου κύματος LH που θα είχε ως αποτέλεσμα την ωορρηξία προτού τα ωάρια να είναι έτοιμα για συλλογή, με την κατασταλτική δράση που ασκούν στην υπόφυση και τις ωοθήκες. Όμως, επειδή μπορούν να προκαλέσουν έκλυση FSH και LH από την υπόφυση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά την έναρξη της ανάπτυξης των ωοθυλακίων ή κατά τα τελικά στάδια της ωρίμανσής τους. Χρησιμοποιούνται συνήθως στο μακρύ και στο βραχύ πρωτόκολλο. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν και ανταγωνιστές της GnRH για την πρόληψη πρόιμης ωορρηξίας, αλλά για μικρά χρονικά διαστήματα στα τελικά στάδια της ωοθηκικής διέγερσης. Επίσης, χρησιμοποιείται σε όλα τα πρωτόκολλα ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) για την τελική ωρίμανση των ωαρίων, ώστε αυτά να είναι έτοιμα για γονιμοποίηση. Η χρονική στιγμή που πραγματοποιείται η χορήγηση της hCG είναι κρίσιμη για την απομόνωση ώριμων ωαρίων.

2.5.3. Ωοληψία

Τα ωάρια συλλέγονται από την ωοθήκη μέσω παρακέντησης με καθοδήγηση από υπερηχογράφημα. Χορηγείται ενδοφλέβια αναισθησία μικρής διάρκειας, ~10-15 λεπτά, για να είναι ανώδυνη η διαδικασία, ενώ επιπλοκές είναι σπάνιες. Την ημέρα της ωοληψίας λαμβάνεται και το σπέρμα από τον άνδρα.

2.5.4. Γονιμοποίηση ωαρίων και καλλιέργεια εμβρύων

Μετά τη συλλογή των ωαρίων, αυτά διατηρούνται σε συνθήκες κατάλληλες για την ανάπτυξή τους. Τοποθετούνται σε τριβλύα ή δοκιμαστικούς σωλήνες με καλλιεργητικό μέσο το οποίο προσομοιάζει με το περιβάλλον των σαλπίνγων ή της μήτρας. Στη συνέχεια, μπαίνουν σε εκκολαπτήριο όπου ελέγχονται η θερμοκρασία, η υγρασία και το φως. Υπό αυτές τις ελεγχόμενες συνθήκες, προστίθεται μέσα στο τριβλύο ή στο δοκιμαστικό σωλήνα με τα ωάρια,

και το σπέρμα, και αφήνονται ώστε να γίνει φυσικά η γονιμοποίηση. Εναλλακτικά, ένα μοναδικό σπερματοζωάριο εγχύεται μέσα στο κάθε ώριμο ωάριο, μία τεχνική που ονομάζεται μικρογονιμοποίηση (ICSI). Τα τρυβλία ή οι δοκιμαστικοί σωλήνες ελέγχονται περιοδικά και αξιολογείται η ανάπτυξη των εμβρύων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι κάποια ωάρια και έμβρυα μπορεί να μην είναι φυσιολογικά και επομένως είναι αναμενόμενο να μην γονιμοποιηθούν όλα τα ωάρια αλλά και να μην αναπτύσσονται όλα τα έμβρυα με τον φυσιολογικό ρυθμό.

2.5.5. Εμβρυομεταφορά

Λίγες ημέρες μετά τη γονιμοποίηση τα έμβρυα με την καλύτερη ποιότητα διαλέγονται για μεταφορά στη μήτρα, με απώτερο σκοπό την εμφύτευσή τους. Ο αριθμός των εμβρύων που μεταφέρεται επηρεάζει τον ρυθμό γονιμοποίησης καθώς και την πιθανότητα πολλαπλής κύησης.

Η μεταφορά των εμβρύων στην κοιλότητα της μήτρας γίνεται με καθετήρα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και υπερηχογράφημα για την καθοδήγηση του καθετήρα ή για την επιβεβαίωση της σωστής τοποθέτησης των εμβρύων. Εάν υπάρχουν και άλλα έμβρυα που δεν μεταφέρθηκαν και έχουν την απαιτούμενη ποιότητα μπορούν να τοποθετηθούν σε κατάψυξη.

Αυτή η διαδικασία διαρκεί κατά μέσο όρο 15 λεπτά και δεν απαιτείται νάρκωση. Η ασθενής πρέπει να παραμείνει κλινήρης για περίπου 15-30 λεπτά μετά το πέρας της διαδικασίας και για τις επόμενες 2-3 ημέρες να ελαττώσει τη δραστηριότητά της, χωρίς να συνίσταται πλήρης ακινητοποίηση.

2.5.6. Λήψη κατάλληλης ορμονικής υποστήριξης

Η επιτυχής εμφύτευση των εμβρύων στην κοιλότητα της μήτρας εξαρτάται από την επάρκεια της ορμονικής αγωγής που χορηγείται, συνήθως προγεστερόνη, και σε κάποιες περιπτώσεις, και οιστραδιόλη. Η προγεστερόνη χορηγείται ενδομυικά ή ενδοκολπικά και η οιστραδιόλη ενδοκολπικά, διαδερμικά, ενδομυικά ή από του στόματος. Η διάρκεια της αγωγής αυτής κειμνένεται από 2 έως και 10 εβδομάδες (Hoeger et al., 2013; EMBRYOGENESIS, 2014).

Κατά το τέλος της διαδικασίας, περίπου 14 ημέρες μετά την ωοληψία, πραγματοποιείται το τεστ κύησης με αιμοληψία για τη μέτρηση των επιπέδων της β-χοριακής γοναδοτροπίνης. Εάν αυτό είναι θετικό, μετά από δύο εβδομάδες προγραμματίζεται υπερηχογράφημα για τον έλεγχο κλινικής εγκυμοσύνης (EMBRYOGENESIS, 2014).

2.6. Πιθανές επιπλοκές

Μία εγκυμοσύνη που προκύπτει από κάποια τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θεωρείται υψηλού κινδύνου και σχετίζεται με επιπλοκές που εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε μία φυσιολογική εγκυμοσύνη (Zollner et al., 2013).

Συγκεκριμένα, η κύηση μπορεί να είναι έκτοπη, δηλαδή το έμβρυο να βρίσκεται εξωτερικά της μήτρας, ή και να είναι ετερότοπη, δηλαδή το έμβρυο να βρίσκεται τόσο εξωτερικά όσο και εσωτερικά της μήτρας, ενώ δεν είναι σπάνια και η περίπτωση αποβολής. Άλλες επιπλοκές που έχουν αναφερθεί είναι η αιμορραγία και η μόλυνση μετά την απομόνωση των ωαρίων (Klemetti et al., 2005). Η συχνότητα αναφοράς κάποιων επιπλοκών, με βάση τα δεδομένα της ESHRE για το 2013, ήταν για την αιμορραγία 793 και για τη μόλυνση 78 περιπτώσεις. Ακόμα, σημειώθηκαν και κάποιες πολύδυμες κυήσεις σε κάποιες από τις οποίες έγινε μείωση των εμβρύων (416 περιπτώσεις). Επίσης, αναφέρθηκαν και τρεις περιπτώσεις μητρικού θανάτου (EIM et al., 2017). Ακόμα, πολλές γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF ίσως να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών ή της μήτρας, εξ αιτίας της απαιτούμενης φαρμακοθεραπείας. Ωστόσο, η επίπτωση των καρκίνων αυτών είναι μεγαλύτερη σε υπογόνιμες γυναίκες σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, επομένως η ερμηνεία των επιδημιολογικών μελετών δεν είναι τόσο απλή (Hoeger et al., 2013).

Η πιο σοβαρή επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διαδικασία της IVF/ICSI είναι το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (Klemetti et al., 2005). Σύμφωνα με το γλωσσάριο των WHO και ICMART, ως σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS) ορίζεται η υπερβολική συστηματική απόκριση στη διαδικασία διέγερσης ωοθηκών, η οποία χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων. Μπορεί να παρατηρηθεί σε ήπια, μέτρια ή σοβαρή μορφή ανάλογα με τον βαθμό της κοιλιακής διάτασης, της μεγένθυσης των ωοθηκών και τις αιμοδυναμικές, αναπνευστικές και μεταβολικές επιπλοκές (Zegers-Hochschild et al., 2009). Το σύνδρομο αυτό μπορεί να εμφανιστεί είτε αμέσως μετά τη χορήγηση hCG, είτε αργότερα (Klemetti et al., 2005). Με βάση τα δεδομένα της ESHRE, το 2013 καταγράφηκαν 1845 περιπτώσεις OHSS σε 26 από τις 38 ευρωπαϊκές χώρες που συμμετείχαν στη μελέτη (EIM et al., 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Διατροφή και εξωσωματική γονιμοποίηση

3.1. Εξωσωματική γονιμοποίηση και μακροθρεπτικά συστατικά της διατροφής

3.1.1. Μακροθρεπτικά συστατικά: εισαγωγή στην έννοια

Στα μακροθρεπτικά συστατικά συγκαταλέγονται οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και τα λίπη. Σε αυτά ανήκει και το αλκοόλ, το οποίο όμως θα αναλυθεί σε επόμενη ενότητα. Τα μακροθρεπτικά αυτά συστατικά τα προσλαμβάνουμε από τα τρόφιμα, δίνουν ενέργεια στον οργανισμό, αλλά παράλληλα συμμετέχουν και σε πολλές λειτουργίες του. Τα θρεπτικά συστατικά δεν απαντώνται μεμονωμένα, αλλά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, τόσο μέσα στο ίδιο το τρόφιμο όσο και μέσα στον οργανισμό κατά τη διάρκεια της πέψης και της απορρόφησης, στο αίμα κατά τη διάρκεια της μεταφοράς και στα κύτταρα κατά τον μεταβολισμό. Για τον λόγο αυτό, δεν πρέπει να μελετώνται μεμονωμένα αλλά σε συνδυασμό με τα υπόλοιπα θρεπτικά συστατικά και στα πλαίσια της συνολικής λειτουργίας του οργανισμού (Gibney et al., 2007). Ωστόσο, στο παρόν κεφάλαιο τα θρεπτικά συστατικά θα μελετηθούν κατά κύριο λόγο ξεχωριστά με στόχο την ευκολότερη ανάλυση και όχι την ξεχωριστή κατανόηση της δράσης τους στη γυναικεία υπογονιμότητα. Στην πραγματικότητα, για να αποδώσουμε στα θρεπτικά συστατικά της διατροφής την πραγματική τους δράση και τους μηχανισμούς μέσω των οποίων επιδρούν στην υπογονιμότητα πρέπει να τα εξετάσουμε σε συνδυασμό τόσο μεταξύ τους όσο και με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που μπορεί να έχουν κάποια επίδραση σε αυτή, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σε σχέση με τη συνολική επίδρασή τους.

3.1.2. Πρωτεΐνες

Όσον αφορά στη φυσιολογική κύηση, οι ανάγκες της γυναίκας σε πρωτεΐνη είναι αυξημένες σε σχέση με αυτές το χρονικό διάστημα πριν από την κύηση. Συγκεκριμένα, αντιστοιχούν στις ανάγκες της μη εγκύου συν την ποσότητα που είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της κύησης ακολουθώντας τη διαφοροποίηση στον ρυθμό σύνθεσης νέων ιστών (Ζαμπέλας, 2003).

Έρευνες για την επίδραση της πρωτεϊνικής πρόσληψης στις εκβάσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν έχουν ακόμα πραγματοποιηθεί. Ωστόσο, υπάρχει κάποια βιβλιογραφία σχετικά με την πρόσληψη πρωτεϊνών και την υπογονιμότητα. Η έρευνα των Chavarro et al., χρησιμοποιώντας δεδομένα από την έρευνα Nurses' Health Study II (NHS II), εξετάζει την επίδραση της πρωτεϊνικής πρόσληψης, μη υπογόνιμων αρχικά γυναικών, στην πιθανότητα εμφάνισης υπογονιμότητας εξ αιτίας διαταραχών ωορρηξίας. Στο πρώτο μοντέλο ανάλυσης, όπου έγινε προσαρμογή για την ηλικία και την ολική ενεργειακή πρόσληψη ανά ημέρα, δεν

βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης υπογονιμότητας που οφείλεται σε διαταραχή ωορρηξίας και της ολικής πρόσληψης πρωτεϊνών ή της πρόσληψης πρωτεϊνών ζωικής ή φυτικής προέλευσης. Ωστόσο, μετά από προσαρμογή και για άλλους παράγοντες (Δ.Μ.Σ., καπνιστικές συνήθειες, επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, πρόσληψη λιπαρών οξέων, προηγούμενες γέννες, προηγούμενη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων, πρόσληψη καφεΐνης, αλκοόλ, ρετινόλης και σιδήρου) προέκυψε ότι οι γυναίκες που είχαν μεγαλύτερη ολική πρωτεϊνική πρόσληψη είχαν κατά 41% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας, ενώ παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και όσον αφορά στην πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης. Αντιθέτως, σημειώθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης πρωτεΐνης από φυτικές πηγές και την πιθανότητα εμφάνισης υπογονιμότητας λόγω διαταραχής ωορρηξίας, η οποία όμως δεν έφτασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0.07$).

Επίσης, μελετήθηκε η επίδραση της αντικατάστασης υδατανθράκων της δίαιτας από ζωϊκή και φυτική πρωτεΐνη. Προέκυψε πως αντικατάσταση του 5% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης από υδατάνθρακες με ζωϊκή πρωτεΐνη οδήγησε σε αύξηση του κινδύνου υπογονιμότητας κατά 19% ($p = 0.03$), ενώ αντίθετα κατά την αντικατάσταση με φυτική πρωτεΐνη ο κίνδυνος μειώθηκε κατά 43% ($p = 0.05$). Όταν έγινε αντικατάσταση του 5% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης από πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης με πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης, ο κίνδυνος εμφάνισης υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας μειώθηκε περισσότερο από 50% ($p = 0.007$). Ακολούθως, ελέγχθηκε εάν οι παραπάνω συσχετίσεις διαφοροποιούνταν ανάλογα με κάποια ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος, όπως ο Δ.Μ.Σ., προηγούμενες γέννες κ.α. Βρέθηκε, λοιπόν, πως η ηλικία ήταν ένας παράγοντας που επηρέαζε τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πρωτεϊνών και της εμφάνισης υπογονιμότητας. Πιο συγκεκριμένα, για τις γυναίκες ηλικίας μικρότερης ή ίσης από 32 έτη, η προαναφερόμενη αντικατάσταση υδατανθράκων με φυτικές πρωτεΐνες δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας, σε αντίθεση με εκείνες πάνω από 32 ετών όπου είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% ($p = 0.01$). Αντίστοιχα, αντικατάσταση του 5% της ολικής ενέργειας με φυτική αντί για ζωϊκή πρωτεΐνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική ελάττωση του κινδύνου [Σχετικός Κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης): 0.27 (0.14-0.51), $p < 0.001$] στις γυναίκες ηλικίας άνω των 32 ετών και όχι σε εκείνες μικρότερης ηλικίας [0.95 (0.50-1.78), $p = 0.87$] (Chavarro^A et al., 2008).

Δύο μελέτες που έγιναν σε υπέρβαρες γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έδειξαν πως μία δίαιτα για απώλεια βάρους υψηλή σε πρωτεΐνες, δηλαδή με ποσοστό ~30% της ολικής ενέργειας να παρέχεται από πρωτεΐνες, οδήγησε σε βελτίωση του καταμήνιου κύκλου σε αντίθεση με μία αντίστοιχη δίαιτα με 15% πρωτεΐνες. Η βελτίωση αυτή φάνηκε να οφείλεται σε

μείωση της συγκέντρωσης των ανδρογόνων στην κυκλοφορία καθώς και στην ελάττωση της αντίστασης στην ινσουλίνη λόγω της απώλειας σωματικού βάρους. Ωστόσο, δεν υπήρξαν αλλαγές στην ίδια την αναπαραγωγική ικανότητα και μάλιστα η μικρή βελτίωση της εμμήνου ρύσεως ίσως να οφείλεται σε γενικευμένη βελτίωση ευαισθησίας στην ινσουλίνη εξ αιτίας της αντικατάστασης των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων από πρωτεΐνες και όχι στην αύξηση της πρόσληψης πρωτεϊνών καθαυτή (Fontana et al., 2016). Παρ' όλα αυτά, δεδομένου ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη και η ομοιόσταση της γλυκόζης επηρεάζουν τη γονιμότητα των γυναικών, οποιοσδήποτε μηχανισμός και αν υπάρχει πίσω από τη θετική επίδραση της υψηλής πρόσληψης πρωτεϊνών σε αυτές, ίσως να έχει ευεργετικό ρόλο στην ενίσχυση της γονιμότητας (Chavarro^A et al., 2008).

Επιπλέον, οι Gorna et al. μελέτησαν τις διατροφικές συνήθειες σε σχέση με την πρωτεϊνική πρόσληψη σε γυναίκες που ήταν διαχωρισμένες σε δύο ομάδες. Στη μία ομάδα κατατάσσονταν γυναίκες που είχαν διαγνωστεί ως υπογόνιμες, δεν λάμβαναν κάποια φαρμακολογική θεραπεία για την υπογονιμότητά τους ενώ επιθυμούσαν να τεκνοποιήσουν. Η άλλη ομάδα αποτελούνταν από γυναίκες με φυσιολογική γονιμότητα, με επιτυχείς εγκυμοσύνες στο παρελθόν που επιθυμούσαν και εκείνες να τεκνοποιήσουν. Σκοπός της έρευνας ήταν η σύγκριση των πρωτεϊνικών προσλήψεων ανάμεσα στις δύο ομάδες και η συσχέτισή τους με την εμφάνιση υπογονιμότητας μετά από προσαρμογή για άλλους παράγοντες που αποτελούν αίτια υπογονιμότητας (Gorna et al., 2016). Παρατηρήθηκε πως οι υπογόνιμες γυναίκες είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ολική ενεργειακή πρόσληψη σε σχέση με τις μη-υπογόνιμες (1880 και 1647 kcal/ημέρα, αντίστοιχα, $p=0.01$) αλλά και μεγαλύτερη μέση ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών (72.2 και 57.2 g/ημέρα, αντίστοιχα, $p<0.001$), κάτι που είναι και αναμενόμενο δεδομένης της μεγαλύτερης ενεργειακής πρόσληψης. Ωστόσο, όταν η πρωτεϊνική πρόσληψη εκφράστηκε ως ποσοστό της ολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, ήταν για τις υπογόνιμες γυναίκες 15% και για τις μη-υπογόνιμες 14%. Και στις δύο ομάδες η πρόσληψη πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης ήταν μεγαλύτερη από εκείνη των πρωτεϊνών φυτικής προέλευσης, ενώ στην ομάδα των υπογόνιμων γυναικών η κατανάλωση σε γραμμάρια τόσο ζωικών όσο και φυτικών πρωτεϊνών ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με την άλλη ομάδα.

Ύστερα, έγινε προσαρμογή για παράγοντες- αίτια υπογονιμότητας που μεταξύ άλλων ήταν η ηλικία, ο Δ.Μ.Σ., ο λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχύου, η φυσική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η κατανάλωση καφεΐνης και αλκοόλ, η παλαιότερη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών και η έκθεση σε επιβλαβείς χημικούς ή φυσικούς παράγοντες στο περιβάλλον εργασίας. Το αποτέλεσμα τόσο μετά την ανάλυση των αρχικών δεδομένων όσο και μετά την παραπάνω προσαρμογή, ήταν πως η αυξημένη πρόσληψη ολικής, ζωικής καθώς και

φυτικής πρωτεΐνης, σε γραμμάρια, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας. Επίσης, πρέπει να τονισθεί πως στην αρχική ανάλυση, η πρόσληψη ολικής πρωτεΐνης ως ποσοστό της συνολικής ενέργειας δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στον κίνδυνο υπογονιμότητας ενώ αντίθετα, μετά την προσαρμογή, εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου αυτού (Gorna et al., 2016).

Πιθανοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί από τους ερευνητές για τις επιδράσεις της πρωτεϊνικής πρόσληψης στην υπογονιμότητα είναι αρκετοί. Αρχικά, αποδεκτή από πολλούς είναι η υπόθεση πως οι πρωτεΐνες φυτικής και ζωικής προέλευσης έχουν διαφορετικές επιδράσεις στα επίπεδα του ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα - I (IGF-I) στην κυκλοφορία. Συγκεκριμένα, έρευνα των Holmes et al. έχει δείξει πως στις γυναίκες η πρόσληψη πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα του IGF-I στην κυκλοφορία, ενώ οι φυτικές πρωτεΐνες δεν έχουν καμία συσχέτιση με την ορμόνη αυτή. Σύμφωνα με τους Gorna et al., ο IGF-I έχει πιθανώς ανασταλτική επίδραση στην ωορρηξία και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ανδρικών ορμονών, οι οποίες με τη σειρά τους εμποδίζουν την ωοθυλακική ωρίμανση (Gorna et al., 2016). Μία άλλη υπόθεση από τους Chavarro et al., αναφέρει πως η πρωτεϊνική πρόσληψη επηρεάζει τις μεταγευματικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης διαφορετικά, ανάλογα με την πηγή της πρωτεΐνης. Ειδικότερα, σε διαβητικούς ασθενείς έχει φανεί πως μετά από κατανάλωση φυτικής πρωτεΐνης ή πρωτεΐνης από αυγό, η μεταγευματική ινσουλίνη ήταν μικρότερη σε σχέση με τη μέτρησή της μετά από κατανάλωση κόκκινου κρέατος ή γαλοπούλας. Αντίστοιχα, και σε υγιή άτομα έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα μεταγευματικής ινσουλίνης είναι χαμηλότερα μετά από κατανάλωση πρωτεϊνών φυτικής προέλευσης σε σχέση με εκείνα μετά από κατανάλωση πρωτεϊνών από ζωικές πηγές (Chavarro^A et al., 2008).

Ακόμα, έχει προταθεί πως λόγω της μεγάλης περιεκτικότητας των φυτικών πρωτεϊνών σε αργινίνη, που είναι υπόστρωμα για τη σύνθεση νιτρικού οξέως, η κατανάλωσή τους οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση νιτρικού οξέως, το οποίο δρά ως αγγειοδιασταλτικός παράγοντας βελτιώνοντας την αιματική κυκλοφορία προς τα αναπαραγωγικά όργανα. Ως αποτέλεσμα, αυξάνεται η ανάπτυξη των θυλακίων και διευκολύνεται η εμφύτευση του εμβρύου (Gorna et al., 2016).

3.1.3. Υδατάνθρακες

Η κυριότερη πηγή ενέργειας στη διατροφή του μέσου ανθρώπου είναι οι υδατάνθρακες καταλαμβάνοντας το 40-80% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης στους διάφορους πληθυσμούς. Η επαρκής πρόσληψη υδατανθράκων είναι απαραίτητη αφού σχετίζεται με την καλή υγεία, μέσω της επίδρασής τους στο ενεργειακό ισοζύγιο, τις λειτουργίες της πέψης, τον έλεγχο της

γλυκόζης του αίματος και άλλους παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν στην ανάπτυξη πολλών χρόνιων νοσημάτων (Gibney et al., 2007). Μία επαρκής πρόσληψη είναι σημαντική και κατά την περίοδο της σύλληψης αλλά και της εγκυμοσύνης. Τουλάχιστον 100g πρέπει να προσλαμβάνονται καθημερινά, ενώ οι υδατάνθρακες πρέπει να παρέχουν πάνω από το ήμισυ της καθημερινής ενεργειακής πρόσληψης (Ζαμπέλας, 2003). Το μεγαλύτερο μέρος τους στη διαίτα προέρχεται από φυτικές τροφές, ενώ όταν καταναλώνονται γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα προσλαμβάνεται και μεγάλο μέρος με τη μορφή λακτόζης (Gibney et al., 2007). Οι διαιτητικές οδηγίες του United States Department of Agriculture (USDA) συνιστούν την πρόσληψη υδατανθράκων από τρόφιμα, όπως φρούτα, λαχανικά και δημητριακά, με στόχο την παράλληλη πρόσληψη και ποσοτήτων φυτικών ινών (Mahan et al., 2014).

Ένας άλλος τρόπος κατάταξης των υδατανθράκων της διαίτας είναι με βάση την ευκολία απορρόφησής τους και την επίδραση που έχουν στην αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα. Ο γλυκαιμικός δείκτης (GI) ενός τροφίμου είναι ένας τρόπος ποσοτικής σύγκρισης των απαντήσεων της γλυκόζης στο αίμα μετά την κατανάλωση υδατανθρακούχων τροφίμων και ορίζεται ως η αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα, κατά τη διάρκεια δύο ωρών και για συγκεκριμένη ποσότητα υδατανθράκων, συγκρινόμενη με την ίδια ποσότητα υδατανθράκων που βρίσκεται σε ένα τρόφιμο αναφοράς. Συνήθως, ως τρόφιμο αναφοράς χρησιμοποιείται η γλυκόζη ή το λευκό ψωμί. (Gropner et al., 2007) Ο γλυκαιμικός δείκτης με τρόφιμο αναφοράς τη γλυκόζη κατηγοριοποιείται ως υψηλός όταν είναι > 70, μέτριος στο 55-70 και χαμηλός όταν είναι < 55. (Ζαμπέλας, 2003) Ένας άλλος σχετικός όρος που χρησιμοποιείται συχνά στη βιβλιογραφία είναι το γλυκαιμικό φορτίο (GL). Με τον όρο γλυκαιμικό φορτίο γίνεται αναφορά στον σταθμικό μέσο όρο των γλυκαιμικών δεικτών όλων των τροφών που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας (Gropner et al., 2007). Μελέτες δείχνουν ότι ο γλυκαιμικός δείκτης της διαίτας βοηθά στην πρόβλεψη της επίδρασής της στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και πιθανόν να αποτελεί σημαντικό εργαλείο στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και του διαβήτη (Mahan et al., 2014).

Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη και την εμφάνιση υπογονιμότητας, η οποία έχει παρατηρηθεί σε μελέτες που αναφέρονταν σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Έτσι, δόθηκε το έναυσμα για την μελέτη της ποιότητας αλλά και της ποσότητας των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων και τη σχέση τους με την αναπαραγωγική ικανότητα των γυναικών (Fontana et al., 2016).

Οι Chavarro et al., χρησιμοποιώντας δεδομένα από την έρευνα Nurses' Health Study II (NHS II), εξέτασαν την επίδραση τόσο της ποσότητας όσο και της ποιότητας των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων, σε μη υπογόνιμες αρχικά γυναίκες, στην πιθανότητα εμφάνισης υπογονιμότητας εξ αιτίας διαταραχών ωορρηξίας. Μετά την ανάλυση των δεδομένων, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ολικής ημερήσιας πρόσληψης υδατανθράκων και της ωορρηκτικής υπογονιμότητας, όταν η ποσότητα των υδατανθράκων ήταν αυξημένη τόσο σε βάρος της πρόσληψης των πρωτεϊνών όσο και του λίπους ταυτόχρονα, με περίπου ισότιμη μείωση σε κάθε ένα. Ωστόσο, προέκυψε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτισή τους όταν η αυξημένη ποσότητα πρόσληψης υδατανθράκων αντικαθιστούσε μόνο την πρόσληψη λιπαρών που βρίσκονται φυσικά στα τρόφιμα, και επομένως η πρόσληψη των λιπαρών αυτών μειωνόταν κατά ένα πολύ μεγάλο ποσοστό.

Μετά από προσαρμογή για την ηλικία, την ολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, τον Δ.Μ.Σ., τις προηγούμενες γέννες, τις καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, την προηγούμενη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων, τη συχνότητα λήψης πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων, την πρόσληψη αλκοόλ, καφέ, σιδήρου, trans λιπαρών, ζωικών και φυτικών πρωτεϊνών, βρέθηκε πως οι γυναίκες στο μεγαλύτερο πεμπτημόριο κατανάλωσης υδατανθράκων είχαν κατά 78% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας σε σχέση με εκείνες στο μικρότερο πεμπτημόριο [Σχετικός Κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης): 1.78 (1.14-2.78)]. Μάλιστα, σημειώθηκε και στατιστικά σημαντική γραμμική τάση μεταξύ της αύξησης της ποσότητας υδατανθράκων που καταναλώνεται και της αύξησης του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας ($p=0.005$). Ύστερα από περαιτέρω προσαρμογή για την πρόσληψη φυτικών ινών από δημητριακά, η παραπάνω σχέση έγινε ακόμα πιο ισχυρή.

Στην ίδια έρευνα έγινε προσπάθεια εύρεσης της σχέσης του γλυκαιμικού φορτίου και του γλυκαιμικού δείκτη της δίαιτας με τη συχνότητα εμφάνισης υπογονιμότητας. Αρχικά, στο μοντέλο όπου είχε γίνει προσαρμογή για την ηλικία και την ολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ τους. Όμως, μετά από προσαρμογή και για την πρόσληψη πρωτεϊνών, τόσο από φυτικές όσο και από ζωικές πηγές, το υψηλό γλυκαιμικό φορτίο της δίαιτας φάνηκε να συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας. Όσον αφορά στον γλυκαιμικό δείκτη, δεν υπήρξε κάποια συσχέτιση.

Έλεγχος για την ολική πρόσληψη φυτικών ινών καθώς και για την πρόσληψή τους από διαφορετικές πηγές ξεχωριστά (όπως δημητριακά, λαχανικά και φρούτα), δεν φανέρωσε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση σε κανένα από τα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν για την

ανάλυση. Τέλος, έγιναν επιπλέον στατιστικοί έλεγχοι για να διαπιστωθεί τυχόν αλλαγή στις προαναφερόμενες συσχετίσεις ανάλογα με την ηλικία, τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, τον Δ.Μ.Σ. και την ύπαρξη ή μη προηγούμενης γέννας. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, διαφοροποίηση στη σχέση της πρόσληψης φυτικών ινών με την εμφάνιση υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας ανάλογα με την ηλικία των γυναικών της μελέτης. Ειδικότερα, αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών από δημητριακά κατά 10 g/ημέρα, διατηρώντας σταθερή την ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, συσχετίστηκε με ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης υπογονιμότητας κατά 44% σε γυναίκες μεγαλύτερες από 32 ετών ($p= 0.02$), ενώ κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε για τις νεότερες γυναίκες ($p= 0.78$). Επίσης, ενώ στα αρχικά μοντέλα ο γλυκαιμικός δείκτης δεν είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση υπογονιμότητας, στις επιπλέον αναλύσεις παρατηρήθηκε θετική συσχέτισή του με τον κίνδυνο εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας στις γυναίκες που δεν είχαν κάποια προηγούμενη γέννα, αλλά όχι στις γυναίκες που είχαν τουλάχιστον μία γέννα στο ιστορικό τους ($p= 0.02$) (Chavarro et al., 2009).

Όσον αφορά στη μελέτη της επίδρασης των υδατανθράκων της δίαιτας σε γυναίκες με ήδη διεγνωσμένη υπογονιμότητα που επιθυμούν να ξεκινήσουν διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης, η υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι ελλιπής. Η κλινική μελέτη των Becker et al., αναφέρεται σε υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με ήδη διεγνωσμένη υπογονιμότητα, ανεξαρτήτως αιτίας, που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι 26 γυναίκες που αποτελούσαν το δείγμα της μελέτης χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, την ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα παρέμβασης ακολούθησε μία μετρίως υποθερμιδική διαίτα για απώλεια βάρους, με μέτρια προς υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών, τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη (γλυκαιμικός δείκτης < 55) και συνολικό χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο (γλυκαιμικό φορτίο ανα ημέρα < 80). Το θερμιδικό περιεχόμενο της δίαιτας ήταν εξατομικευμένο με περίπου 20 kcal/ kg παρόντος σωματικού βάρους και προσλήψεις μακροθρεπτικών συστατικών ως εξής: 50% της συνολικής ημερήσιας ενέργειας από υδατάνθρακες, 20% από πρωτεΐνες και 30% από λίπη. Οι γυναίκες της ομάδας ελέγχου διατήρησαν τη συνήθη διατροφή τους. Η παρέμβαση διήρκησε 12 εβδομάδες και κατά τη διάρκειά της συλλέχθηκαν ανθρωπομετρικά δεδομένα, δείγματα αίματος και τρία τριήμερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων.

Τα αποτελέσματα σχετικά με τις εκβάσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης ήταν πως οι γυναίκες στις οποίες έγινε η παρέμβαση είχαν καλύτερα αποτελέσματα στη διαδικασία ανάκτησης ωαρίων. Συγκεκριμένα, ανακτήθηκαν κατά 85.4% περισσότερα ωάρια σε σύγκριση με εκείνες στην ομάδα ελέγχου (7.75 ± 1.44 και 4.18 ± 0.87 ωάρια, αντίστοιχα, $p= 0.039$). Ακόμα, σε 3 από τις 14 γυναίκες της ομάδας παρέμβασης έγινε διάγνωση κλινικής εγκυμοσύνης

μετά από αυθόρμητη σύλληψη, με αποτέλεσμα 3 γεννήσεις. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου δεν επιτεύχθηκε καμία εγκυμοσύνη.

Σύμφωνα με τους ερευνητές, υπήρξε μεγάλη συμμόρφωση στη δίαιτα που δόθηκε στις γυναίκες της ομάδας παρέμβασης ενώ δεν υπήρξαν αποκλίσεις από τη συνήθη δίαιτα στις γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Παρόλο που τα ποσοστά των μακροθρεπτικών συστατικών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες, το ποσοστό πρόσληψης πρωτεϊνών ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με τις συνήθειες προσλήψεως της ομάδας ελέγχου (Becker et al., 2015). Ως αποτέλεσμα, η ευεργετική επίδραση που παρατηρήθηκε ίσως να οφείλεται πέρα από την απώλεια σωματικού βάρους και την κατανάλωση μίας δίαιτας χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου και τροφίμων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, και στην αύξηση της πρόσληψης πρωτεϊνών. Ωστόσο, η πιθανότητα αυτή είναι μικρή, αφού σύμφωνα με τα δεδομένα που παρατέθηκαν στο υποκεφάλαιο 3.1.2, αύξηση της ολικής πρωτεϊνικής πρόσληψης φαίνεται να οδηγεί μάλλον σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υπογονιμότητας.

Ακόμα, μία παρόμοια διατροφική παρέμβαση έγινε στην έρευνα των Marsh et al., όπου από 96 γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, οι 50 υποβλήθηκαν σε δίαιτα μειωμένου ενεργειακού περιεχομένου, για απώλεια 4-5% του σωματικού τους βάρους, χαμηλή σε λίπος, ειδικά σε κορεσμένα λιπαρά, μέτρια προς υψηλή σε φυτικές ίνες, με μέτριο ποσοστό της ολικής ενέργειας να προέρχεται από υδατάνθρακες και που αποτελούνταν από τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη. Οι υπόλοιπες 46 ακολούθησαν μία αντίστοιχη δίαιτα με τη μοναδική διαφορά ότι τα τρόφιμα δεν είχαν απαραίτητα χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη. Στα αποτελέσματα φάνηκε πως η δίαιτα με τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη οδήγησε σε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας ($p < 0.01$) και της σταθερότητας του έμμηνου κύκλου σε αντίθεση με την περισσότερο συμβατική υγιεινή δίαιτα (Marsh et al., 2010).

Παράλληλα, στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες στις οποίες δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες έχουν δοκιμασθεί σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Οι υδατάνθρακες είχαν αντικατασταθεί είτε από πρωτεΐνες είτε από μονοακόρεστα λιπαρά, με θετικά αποτελέσματα όσο αφορά στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, των επιπέδων ελεύθερης τεστοστερόνης και της αναπαραγωγικής λειτουργίας (O' Connor et al., 2010 ; Douglas et al., 2006).

Ένας πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου η αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων, και ιδιαίτερα τροφίμων με αυξημένο γλυκαιμικό δείκτη, μπορεί να ελαττώνει την αναπαραγωγική ικανότητα στις γυναίκες είναι η εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη που οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση IGF-I καθώς και σε αυξημένη σύνθεση ανδρογόνων (Fontana et al.,

2016 ; Chavarro et al., 2009). Η ινσουλινοαντίσταση έχει συνδεθεί με ορμονικές διαταραχές, όπως αλλαγές στην έκκριση της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), καταστολή της ηπατικής σύνθεσης της σφαιρίνης που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες (SHGB) και υπερανδρογοναιμία. Οι αλλαγές αυτές έχουν επιπτώσεις στα ωάρια, στα ωοθυλάκια, στο ενδομήτριο και κατά συνέπεια στην αναπαραγωγική ικανότητα (Becker et al., 2015). Ακόμα, έχει προταθεί πως οι υδατάνθρακες επηρεάζουν τον υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικό άξονα. Συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης μπορούν να οδηγήσουν σε αντίσταση σε αυτή, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει στη δυσλειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικού άξονα και της ωοθηκικής στεροειδογένεσης, ελαττώνοντας τα επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης. Έτσι, δυσχεραίνεται η λειτουργία των ωοθηκών και μειώνεται η πιθανότητα επιτυχούς γονιμοποίησης. Ειδικότερα, σύμφωνα με την έρευνα των Boyd et al., μία δίαιτα χαμηλή σε λίπος και υψηλή σε υδατάνθρακες φάνηκε να οδηγεί σε στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων οιστραδιόλης και προγεστερόνης στο αίμα, αύξηση των επιπέδων της FSH καθώς και του λόγου FSH/οιστραδιόλη, ανεξαρτήτως ηλικίας και σωματικού βάρους (Boyd et al., 1997). Ωστόσο, οι παρατηρήσεις αυτές ίσως να οφείλονταν στη μεγαλύτερη ηλικία των γυναικών της συγκεκριμένης μελέτης, ενώ υπάρχουν και μελέτες στις οποίες δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης υδατανθράκων και των επιπέδων αυτών των στεροειδών στο πλάσμα (Fontana et al., 2016).

Όμως, υπάρχουν και μελέτες στις οποίες η πρόσληψη υδατανθράκων δεν φαίνεται να επηρεάζει την ινσουλινοευαισθησία. Για παράδειγμα, η έρευνα των Sjaarda et al. εξέτασε εάν η διαιτητική πρόσληψη υδατανθράκων σχετίζεται με τα ενδοκρινικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, όπως είναι τα αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης και αντιμυλλερίου ορμόνης και η ινσουλινοαντίσταση, σε ένα δείγμα 259 υγιών γυναικών ηλικίας 18 έως 44 ετών, που ήταν κυρίως μη-παχύσαρκες. Κατά την ανάλυση των δεδομένων, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αυξανόμενης κατανάλωσης υδατανθράκων (τόσο ως g/ημέρα, όσο και ως ποσοστό της ολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης) και των προαναφερόμενων ενδοκρινικών παραμέτρων, αλλά ούτε και με τη συχνότητα εμφάνισης του φαινοτύπου του συγκεκριμένου συνδρόμου. Εξαίρεση αποτέλεσε η θετική συσχέτιση που παρατηρήθηκε ανάμεσα στην πρόσληψη φυτικών ινών και στην πιθανότητα εμφάνισης του φαινοτύπου του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών [Σχετικός Λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης): 1.18 (1.03-1.34), $p = 0.01$]. Η απουσία συσχέτισης αποδόθηκε είτε στο ότι η σύσταση της δίαιτας επηρεάζει την ινσουλινοαντίσταση που έχει παρατηρηθεί στο πλαίσιο του συνδρόμου μόνο σε γυναίκες που ήδη είχαν κάποια ινσουλινοαντίσταση και όχι σε εκείνες χωρίς εμφανή αντίσταση στην ινσουλίνη, είτε στο

σχετικά στενό εύρος τιμών των ορμονικών συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν στο δείγμα της μελέτης, οι οποίες θα ήταν αρκετά πιο ευρείες εάν το δείγμα έπασχε από κάποια κλινική ασθένεια (Sjaarda et al., 2015). Τέλος, έχει προταθεί πως η ελάττωση της γονιμότητας δεν οφείλεται στην αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων αυτή καθαυτή, αλλά στην αντικατάσταση των λιπών της δίαιτας από αυτούς (Fontana et al., 2016).

3.1.4. Λίπη

Τα λίπη και τα λιπίδια αποτελούν περίπου το 34% της ενέργειας που προσλαμβάνει ο άνθρωπος από την τροφή. Καθώς είναι πλούσια σε ενέργεια παρέχοντας 9 kcal/g, η απαιτούμενη ενέργεια λαμβάνεται με μικρές σχετικά ποσότητες λιπιδίων στην καθημερινή τροφή (Mahan et al., 2014). Τα λιπαρά οξέα διαχωρίζονται σε κορεσμένα (SFAs), μονοακόρεστα (MUFAs) και πολυακόρεστα (PUFAs) ανάλογα με τους διπλούς δεσμούς που διαθέτουν και με βάση τη θέση των διπλών δεσμών, υπάρχουν τα ω-3 και ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία μάλιστα δεν μπορούν να συντεθούν από τον ανθρώπινο οργανισμό και επομένως είναι απαραίτητα σε αυτόν (Mahan et al., 2014). Αναφορικά με την αναπαραγωγή, τα ω-3 ειδικά έχει αποδειχθεί πως παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορες πτυχές της αναπαραγωγικής λειτουργίας, όπως η γονιμοποίηση των ωαρίων, η εμβρυϊκή και βρεφική ανάπτυξη (O'Connor et al., 2010). Ακόμα, σημαντικός είναι ο λόγος ω-6/ ω-3, ο οποίος όταν είναι πολύ αυξημένος, εμποδίζεται η επιμήκυνση των ω-3 λιπαρών αποτρέποντας τη μετατροπή του ALA στα απαραίτητα EPA και DHA. Η ιδανική αναλογία είναι από 2:1 έως 3:1, που είναι πολύ μακριά από τη συνήθη πρόσληψη στις μέρες μας. Τέλος, υπάρχει μία ακόμα κατηγορία λιπαρών οξέων που είναι τα υδρογονωμένα ή trans λιπαρά, που έχουν επιβλαβή επίδραση στην υγεία λόγω της δράσης τους στη λειτουργία των μεμβρανών και έχει αποδειχθεί πως δρουν ανασταλτικά στον αποκορεσμό και στην επιμήκυνση του ALA προς σχηματισμό EPA και DHA (Mahan et al., 2014).

Αρκετή βιβλιογραφία είναι διαθέσιμη αναφορικά με την επίδραση της πρόσληψης λίπους και επιμέρους λιπαρών οξέων, με ιδιαίτερη έμφαση στον ρόλο των ω-3 και ω-6 PUFAs, στη γυναικεία υπογονιμότητα, ενώ ορισμένες μελέτες εξετάζουν τις παραπάνω προσλήψεις σε σχέση με τις εκβάσεις της διαδικασίας IVF. Ειδικότερα, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν πως η αντικατάσταση μέρους των προσλαμβανόμενων μονο- ή πολυ- ακόρεστων λιπαρών οξέων από trans λιπαρά, συσχετίζεται θετικά με την εμφάνιση υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε ανεξαρτήτως ηλικίας, Δ.Μ.Σ., χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής και των επιπέδων των ορμονών στο αίμα των γυναικών του δείγματος (Fontana et al., 2016). Ακόμα, στην ίδια μελέτη βρέθηκε πως η αντικατάσταση των trans λιπαρών από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα οδηγεί σε ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής

υπογονιμότητας. Ωστόσο, το τελευταίο εύρημα ίσως να ήταν αποτέλεσμα και άλλων διατροφικών παραγόντων, όπως η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών ή τροφίμων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, και όχι αποκλειστικά της αντικατάστασης των trans από τα MUFA (Fontana et al., 2016).

Μία ακόμα ενδιαφέρουσα έρευνα είναι αυτή των Chavarro et al., στην οποία χρησιμοποιώντας δεδομένα από την Nurses' Health Study II (NHS II), μελετήθηκε η συσχέτιση της πρόσληψης λίπους, χοληστερόλης αλλά και των διάφορων τύπων λιπαρών οξέων, με τον κίνδυνο εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας σε δείγμα 438 αρχικά υγιών γυναικών. Για τη στατιστική ανάλυση οι προσλήψεις των λιπαρών χωρίστηκαν σε πεμπτημόρια.

Σε μοντέλα όπου έγινε προσαρμογή για την ηλικία και την ολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη των γυναικών του δείγματος, η ολική πρόσληψη λίπους συσχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας ($p = 0.02$). Για τη συγκεκριμένη συσχέτιση φάνηκε να ευθύνονται κατά κύριο λόγο η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων με σχετικό κίνδυνο (95% διάστημα εμπιστοσύνης): 0.69 (0.52-0.94), $p < 0.01$ και η πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων με σχετικό κίνδυνο (95% διάστημα εμπιστοσύνης): 0.82 (0.62-1.08), $p = 0.03$. Ωστόσο, μετά από προσαρμογή και για τον Δ.Μ.Σ., την ύπαρξη προηγούμενης γέννας, τις καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, την προηγούμενη χρήση αντισυλληπτικών και πολυβιταμινών, την πρόσληψη αλκοόλ, καφέ, ρετινόλης, σιδήρου και α-καροτενίου, οι προαναφερόμενες συσχετίσεις έπαψαν να είναι στατιστικά σημαντικές. Παρατηρήθηκε μία μη στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της αυξημένης πρόσληψης trans λιπαρών και της πιθανότητας εμφάνισης υπογονιμότητας, ενώ οι προσλήψεις χοληστερόλης και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων δεν σχετίστηκαν με την εμφάνιση υπογονιμότητας σε κανένα στατιστικό μοντέλο.

Επίσης, πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι σε διάφορες αντικαταστάσεις μακροθρεπτικών συστατικών για την εύρεση πιθανής σχέσης με την εμφάνιση υπογονιμότητας. Ειδικότερα, όταν έγινε αύξηση κατά 5% της πρόσληψης ολικού λίπους σε βάρος της πρόσληψης των υπόλοιπων θρεπτικών συστατικών που προσφέρουν ενέργεια (η μείωση μεταξύ των υπόλοιπων πηγών ενέργειας έγινε σε περίπου ίδιο ποσοστό), με σταθερές τις ολικές θερμίδες/ ημέρα, αυτή η αντικατάσταση φάνηκε να σχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας στο μοντέλο που είχε γίνει προσαρμογή για την ηλικία και την ολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη. Παρομοίως, αρνητική συσχέτιση σημειώθηκε με αύξηση κατά 5% της πρόσληψης MUFAs ή SFAs. Ωστόσο, και αυτές οι συσχετίσεις έχασαν τη στατιστική σημαντικότητά τους όταν έγινε προσαρμογή και για τους υπόλοιπους συγχετιζόμενους παράγοντες. Ακόμα, η

αντικατάσταση του 2% της ενέργειας που παρέχεται από υδατάνθρακες με trans λιπαρά, συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υπογονιμότητας κατά 94% ($p < 0.01$) στο μοντέλο με προσαρμογή για την ηλικία και την ολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, ενώ μετά από προσαρμογή και για τους υπόλοιπους συγχρητικούς παράγοντες αυτή η συσχέτιση παρέμεινε σημαντική ($p = 0.02$), με μία μικρότερη αύξηση του κινδύνου, στο 73%. Αντίστοιχη αντικατάσταση του 5% της πρόσληψης υδατανθράκων από τους υπόλοιπους τύπους λιπαρών οξέων δεν εμφάνισε καμία συσχέτιση με την εμφάνιση υπογονιμότητας εξ αιτίας διαταραχών ωορρηξίας. Τέλος, όταν έγινε ισοθερμιδική αντικατάσταση των MUFAs από trans λιπαρά κατά 2% της συνολικής ενέργειας, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας, με σχετικό κίνδυνο (95% διάστημα εμπιστοσύνης): 2.31 (1.09-4.87), $p = 0.028$. Αντίστοιχη συσχέτιση σημειώθηκε με όμοια αντικατάσταση των ω-6 PUFAs από trans με σχετικό κίνδυνο (95% διάστημα εμπιστοσύνης): 1.79 (1.11-2.89), $p = 0.02$ (Chavarro^A et al., 2007).

Αρκετές έρευνες έχουν δείξει πως μία υψηλότερη πρόσληψη PUFAs, σε βάρος είτε των trans, είτε των κορεσμένων, είτε ακόμα και των MUFAs, συσχετίζεται με βελτίωση μεταβολικών και ορμονικών χαρακτηριστικών (κυρίως ελάττωση της τεστοστερόνης) και επομένως βελτίωση της γονιμότητας, όσο αφορά σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Ωστόσο, υπάρχουν και έρευνες όπου η παραπάνω συσχέτιση παρατηρήθηκε μετά από αντικατάσταση μέρους της πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών με μονοακόρεστα (Fontana et al., 2016). Οι Hammiche et al. διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της ολικής πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, αλλά και των ω-3 και ω-6 PUFAs ξεχωριστά, στα επίπεδα οιστραδιόλης και στην έκβαση της IVF. Η προοπτική αυτή μελέτη είχε ως δείγμα 235 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε διαδικασία IVF. Στη στατιστική ανάλυση, τα επίπεδα οιστραδιόλης κατά τη δεύτερη ημέρα του κύκλου συσχετίστηκαν θετικά με την αυξημένη πρόσληψη α-λινολενικού οξέως ($p = 0.02$), ενώ τα επίπεδα οιστραδιόλης κατά την ημέρα χορήγησης της χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) συσχετίστηκαν αρνητικά με την πρόσληψη εικοσαπεντανοϊκού οξέως (EPA) ($p = 0.03$) και δοκοσαεξανοϊκού οξέως (DHA) ($p = 0.03$) και μάλιστα παρατηρήθηκε γραμμική συσχέτιση με το DHA. Αρνητική συσχέτιση προέκυψε μεταξύ του αριθμού ωοθυλακίων και της ολικής πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων ($p < 0.01$), EPA ($p < 0.01$) και DHA ($p < 0.01$). Οι συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν σε σχέση με τις προσλήψεις EPA και DHA, αποδόθηκαν από τους ερευνητές στη μείωση της προσταγλανδίνης $F_{2\alpha}$, από τα λιπαρά αυτά οξέα, η οποία παίζει ρόλο στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων και στην ωορρηξία και κατ' επέκταση μειώνει τον αριθμό των ωοθυλακίων ελαττώνοντας ταυτόχρονα την ποσότητα οιστραδιόλης που συντίθεται από τα κοκκιώδη κύτταρα. Όσον αφορά στην οιστραδιόλη κατά την έναρξη της IVF και στον αριθμό

ωοθυλακίων, στα στατιστικά μοντέλα προς ανάλυση είχε γίνει προσαρμογή για την εθνικότητα, την ηλικία, τον Δ.Μ.Σ., τις καπνιστικές συνήθειες, την πρόσληψη αλκοόλ, την ολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, τη χρήση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέως, το πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών και το θεραπευτικό σχήμα της IVF. Αντίστοιχα, για την εξέταση των επιπέδων της οιστραδιόλης την ημέρα χορήγησης hCG έγινε προσαρμογή για όλα τα παραπάνω και επιπλέον για τα επίπεδα οιστραδιόλης κατά την έναρξη. Ως ένα καταληκτικό σημείο της IVF χρησιμοποιήθηκε η μορφολογία των εμβρύων και στα στατιστικά μοντέλα έγινε προσαρμογή για την ηλικία, τον Δ.Μ.Σ., την εθνικότητα, την ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, το πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών και το θεραπευτικό σχήμα της IVF. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, θετική συσχέτισή της με την ολική πρόσληψη ω-3 λιπαρών ($p= 0.05$), αλλά και με την πρόσληψη α-λινολενικού οξέως ($p= 0.03$) και DHA ($p= 0.04$). Τέλος, καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη μεταξύ της πρόσληψης ω-6 και των υπό εξέταση μεταβλητών, ενώ ο αυξημένος λόγος ω-6:ω-3 συσχετίστηκε θετικά μόνο με τον αριθμό των ωοθυλακίων ($p= 0.03$) (Hammiche et al., 2011).

Μία άλλη έρευνα που μελέτησε τη σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης PUFAs και των εκβάσεων της IVF είναι εκείνη των Moran et al. Η συγκεκριμένη έρευνα αφορούσε 46 υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες, ηλικίας 18 έως 40 ετών, που υποβλήθηκαν σε διαδικασία IVF. Το δείγμα χωρίστηκε σε δύο ομάδες, μία ομάδα παρέμβασης με δίαιτα μειωμένου ενεργειακού περιεχομένου και μία ομάδα ελέγχου. Τελικά, η παρέμβαση ολοκληρώθηκε από 38 γυναίκες, 18 στην ομάδα παρέμβασης και 20 στην ομάδα ελέγχου. Λόγω του ότι πριν την έναρξη της διαδικασίας IVF δεν υπήρχε στατιστική σημαντική διαφορά σε σχεδόν κανένα από τα χαρακτηριστικά της δίαιτας των γυναικών των δύο ομάδων, η ανάλυση των διατροφικών συνηθειών έως και 12 μήνες πριν την παρέμβαση έγινε για ολόκληρο το δείγμα. Μετά από προσαρμογή για τον Δ.Μ.Σ. και τις καπνιστικές συνήθειες των γυναικών, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της ολικής πρόσληψης PUFAs και της πιθανότητας επίτευξης εγκυμοσύνης, η οποία ήταν στα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p= 0.05$). Αυτή η συσχέτιση φάνηκε να οφείλεται κυρίως στην μεγαλύτερη πρόσληψη λινελαϊκού οξέως (LA) από τις γυναίκες που έμειναν τελικά έγκυες σε σχέση με εκείνες που δεν έμειναν ($p= 0.04$) και όχι στις προσλήψεις άλλων επιμέρους ω-3 ή ω-6 λιπαρών οξέων. Κατά τους συγγραφείς, αυτό ίσως υποδεικνύει πως το λινελαϊκό οξύ αποτελεί πρόδρομο μόριο για τα εικοσανοειδή και τις προσταγλανδίνες βελτιώνοντας έτσι τη δεκτικότητα του ενδομητρίου. Επίσης, σε κανένα από τα στατιστικά μοντέλα δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ολικού λίπους, επιμέρους λιπαρών οξέων, ω-3 ή ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών, με την επίτευξη ζώσας γέννησης. Οι εγκυμοσύνες

που προέκυψαν τελικά ήταν συνολικά 20 και οι γεννήσεις 12, ενώ δεν υπήρξε κάποια διαφορά στη συχνότητά τους ανάμεσα στις δύο ομάδες (Moran et al., 2016).

Ακόμα, οι Kasim-Karakas et al. μελέτησαν την επίδραση μίας δίαιτας εμπλουτισμένης με καρύδια, τα οποία παρέχουν μεγάλες ποσότητες τόσο α-λινολενικού οξέως όσο και λινελαϊκού οξέως, σε ορμονικές και μεταβολικές παραμέτρους σε ένα δείγμα γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Μετά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, προέκυψαν αύξηση της γλυκόζης νηστείας και διώρου, καμία αλλαγή της ινσουλίνης και της ινσουλινοευαισθησίας, μη στατιστικά σημαντικές αλλαγές στα τριγλυκερίδια, την ολική και την HDL χοληστερόλη, ενώ δεν ανιχνεύθηκε καμία αλλαγή στα ανδρογόνα (Kasim-Karakas et al., 2004).

Επίσης, δεν παίζει ρόλο μόνο η ολική πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ή οι μεμονωμένες προσλήψεις ω-3 και ω-6 λιπαρών, αλλά και η σχέση της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων με εκείνη των ω-6, αφού ο λόγος ω-6:ω-3 φαίνεται να έχει μεγάλη σημασία. Ειδικότερα, το περιεχόμενο μίας «Δυτικού τύπου» δίαιτας προσδίδει από 10:1 έως 25:1 ποσότητες ω-6:ω-3 λιπαρών οξέων, σε μεγάλη αντιδιαστολή με την ιδανική αναλογία, που όπως αναφέρθηκε παραπάνω είναι 2:1 – 3:1. Αυτή η διαφορά στη σύσταση της δίαιτας έχει συσχετιστεί με τη μείωση της γονιμότητας στις γυναίκες άνω των 35 ετών. Ο μηχανισμός που έχει προταθεί για τη συσχέτιση αυτή είναι πως η αναλογία ω-6:ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών της δίαιτας επηρεάζει τις διαδικασίες σύνθεσης προσταγλανδινών και στεροειδογένεσης, που έχουν εξέχοντα ρόλο στην αναπαραγωγική λειτουργία των γυναικών. Επομένως, μία δίαιτα με αυξημένη περιεκτικότητα σε ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να βελτιώσει την αναπαραγωγική λειτουργία αντισταθμίζοντας την περίσσεια των ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών (Fontana et al., 2016).

Ωστόσο, υπάρχουν στη βιβλιογραφία και μελέτες στις οποίες δεν βρέθηκε κάποια ευεργετική επίδραση της αυξημένης πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στη γυναικεία υπογονιμότητα, ενώ άλλες ανέφεραν και προβλήματα υγείας εξ αιτίας μακροχρόνιας αγωγής (Fontana et al., 2016).

Οι μηχανισμοί που φαίνεται να αιτιολογούν τη σχέση των λιπαρών με τη γυναικεία υπογονιμότητα είναι αρκετοί και διαφέρουν ανάλογα με το εκάστοτε είδος λιπαρών οξέων. Συγκεκριμένα, για τα PUFAs έχει προταθεί πως επηρεάζουν τη διαδικασία της στεροειδογένεσης, έχοντας άμεση επίδραση σε ένζυμα όπως το STAR και το CYP11A1, ενώ παράλληλα επηρεάζουν και τη ρύθμιση της σύνθεσης προσταγλανδινών. Ακόμα, έχει προταθεί ότι μεταβάλλουν τη λειτουργία των πυρηνικών υποδοχέων, όπως ο LXRα και οι PPARs, επηρεάζοντας τη μεταγραφή γονιδίων-στόχων τους, που παίρνουν μέρος στην ωοθηκική στεροειδογένεση και στη σύνθεση προσταγλανδινών. Όσο αφορά στα trans λιπαρά οξέα, οι

δυσμενείς επιπτώσεις της αυξημένης πρόσληψής τους στη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία φαίνεται να σχετίζονται με την ικανότητά τους να προσδένουν τους PPARγ υποδοχείς και να ασκούν αρνητική ανατροφοδότηση στην έκφρασή τους (Fontana et al., 2016), μειώνοντάς την κατά περίπου 40% (Chavarro^A et al., 2007). Επίσης, υψηλή πρόσληψη trans λιπαρών έχει συσχετιστεί με αλλαγές σε μεταβολικές παραμέτρους, όπως είναι η ινσουλινοαντίσταση, και σε δείκτες φλεγμονής καθώς και με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, τα οποία μάλλον επιδρούν αρνητικά στην αναπαραγωγική ικανότητα (Fontana et al., 2016).

3.2. Εξωσωματική γονιμοποίηση και μικροθρεπτικά συστατικά της διατροφής

3.2.1. Μικροθρεπτικά συστατικά: εισαγωγή στην έννοια

Όταν αναφερόμαστε στα μικροθρεπτικά συστατικά που περιέχονται στη διατροφή, ουσιαστικά κάνουμε λόγο για τις βιταμίνες και τα ανόργανα στοιχεία. Τα συστατικά αυτά δεν δίνουν ενέργεια στον οργανισμό, αλλά είναι απαραίτητα σε μικρές ποσότητες για τη σωστή λειτουργία του.

Κατά τη διάρκεια του εικοστού αιώνα ξεκίνησε η ανακάλυψη των βιταμινών ή «βοηθητικών αυξητικών παραγόντων». Ερευνητές ανακάλυψαν ότι για την ύπαρξη της ζωής και της ανάπτυξης οι ζωικοί οργανισμοί απαιτούν περισσότερα συστατικά από τους καθαρούς υδατάνθρακες, τις πρωτεΐνες, τα λίπη, τα ανόργανα συστατικά και το νερό (Groppe et al., 2007). Οι βιταμίνες δεν συντίθενται σε επαρκείς ποσότητες από τον ανθρώπινο οργανισμό, αλλά είναι απαραίτητες, σε ελάχιστες ποσότητες, σ' αυτόν για τις φυσιολογικές του λειτουργίες, όπως είναι η αναπαραγωγή, η ανάπτυξη και ο μεταβολισμός, ενώ έλλειψη ή απουσία τους προκαλεί διάφορα σύνδρομα (Mahan et al., 2014). Συγκεκριμένα, είναι απαραίτητες σε ποσότητες της τάξης των χιλιογραμμαρίων ή μικρογραμμαρίων την ημέρα, σε αντίθεση με τα απαραίτητα λιπαρά οξέα και τα απαραίτητα αμινοξέα που απαιτούνται σε ποσότητες γραμμαρίων ανά ημέρα, που είναι αρκετά μεγαλύτερες. Παραδόξως, υπάρχουν δύο συστατικά τα οποία παρόλο που συντίθενται στο σώμα σε επαρκείς υπό φυσιολογικές συνθήκες ποσότητες, ώστε να καλύπτουν τις ανάγκες, ταξινομούνται στις βιταμίνες. Αυτά είναι η βιταμίνη D, η οποία συντίθεται από την 7-δεϋδροχοληστερόλη στο δέρμα κατά την έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, και η νιασίνη, που μπορεί να συντεθεί από το απαραίτητο αμινοξύ τρυπτοφάνη (Gibney et al., 2007).

Τα ανόργανα συστατικά έχουν συγκεκριμένους ρόλους σε πολλές λειτουργίες του οργανισμού και, παρά το γεγονός ότι αποτελούν μόνο το 4% του συνολικού σωματικού βάρους, έχουν

ιδιαίτερη σημασία στη φυσιολογική διατροφή και τον μεταβολισμό. Τα στοιχεία αυτά πρέπει να παρέχονται μέσω της δίαιτας και οι ποσότητες στις οποίες απαιτούνται αποτελούν καθοριστικό παράγοντα για τον διαχωρισμό τους (Gropper et al., 2008). Πιο συγκεκριμένα, διαχωρίζονται παραδοσιακά σε μακρο-ανόργανα στοιχεία (όπως το ασβέστιο, ο φώσφορος, το μαγνήσιο, το θείο), που είναι απαραίτητα σε ποσότητες ≥ 100 mg ανά ημέρα και σε μικροστοιχεία ή αλλιώς ιχνοστοιχεία (όπως ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος, ο χαλκός, το φθόριο), τα οποία είναι απαραίτητα σε ποσότητες < 15 mg ανά ημέρα. Από πιο πρόσφατες έρευνες σχετικά με την ολική παρεντερική διατροφή, έχει προκύψει ο καθορισμός της αναγκαιότητας των υπερ-ιχνοστοιχείων (όπως το ιώδιο, το σελήνιο, το χρώμιο και μερικά άλλα) που είναι απαραίτητα σε ποσότητες μg ανά ημέρα. Τα ανόργανα αυτά στοιχεία έχουν αναγνωριστεί ως απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για τη σωστή λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού, τη βέλτιστη αύξηση, υγεία και ανάπτυξη του ανθρώπου, παρόλο που για ορισμένα από αυτά δεν έχουν οριστεί συγκεκριμένες ημερήσιες ανάγκες (Mahan et al., 2014).

Όλα τα μικροθρεπτικά συστατικά παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην επίτευξη εγκυμοσύνης όσο και στην τελική γέννηση παιδιού χωρίς κάποιο πρόβλημα υγείας και πρέπει να προσλαμβάνονται σε επαρκείς ποσότητες στη βραχυπρόθεσμη περίοδο πριν τη σύλληψη αλλά και κατά την περίοδο της κύησης (Ζαμπέλας, 2003). Ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δίνεται στην επαρκή πρόσληψη βιταμινών και ανόργανων στοιχείων των υπογόνιμων γυναικών, εφόσον έχει φανεί στη βιβλιογραφία ότι μπορεί να ενισχύσουν την ικανότητα του οργανισμού να συλλάβει και να αυξήσουν τα ποσοστά θετικών εκβάσεων σε περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση και η μικρο-γονιμοποίηση.

3.2.2. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D είναι γνωστή και ως βιταμίνη της ηλιοφάνειας, αφού συντίθεται κυρίως από το δέρμα μετά την έκθεση σε υπεριώδες φως, όπως αυτό του ήλιου και προσλαμβάνεται σε μικρό ποσοστό από την τροφή. Μοιάζει περισσότερο με στεροειδή ορμόνη αφού μπορεί να συντεθεί από το σώμα και δρα σε συγκεκριμένα κύτταρα-στόχους. Οι κυριότερες δράσεις της αφορούν την ομοιοστάση του ασβεστίου και του φωσφόρου, ωστόσο η παρουσία ειδικών υποδοχέων για αυτή σε πολλούς ιστούς υποδεικνύει ότι δρα σε μία ευρεία ποικιλία ιστών (Mahan et al., 2014 ; Gropper et al., 2008). Ειδικότερα, ο υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR), που είναι μέλος της οικογενείας των πυρηνικών υποδοχέων για στεροειδείς και θυρεοειδικές ορμόνες, έχει δείχθει πως εκφράζεται σε πολλά όργανα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, όπως είναι οι ωοθήκες, η μήτρα, ο πλακούντας, ο υποθάλαμος και η υπόφυση (Iraní et al., 2014). Ένα ακόμα στοιχείο που υποδεικνύει τη σημασία της βιταμίνης αυτής για τον αναπαραγωγικό άξονα της

γυναίκας είναι πως η ενεργός μορφή της, η καλσιτριόλη, δρα ως μεταγραφικός παράγοντας για τη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου CYP19, το οποίο κωδικοποιεί την αρωματάση, βασικό ένζυμο για την παραγωγή των οιστρογόνων. Οι συγκεντρώσεις της καλσιτριόλης και της οιστραδιόλης στον ορό φαίνεται να μεταβάλλονται με τον ίδιο τρόπο τόσο στον φυσιολογικό έμμηνο κύκλο όσο και στον κύκλο γυναικών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (Rudick et al., 2012).

Τα τελευταία χρόνια, αρκετές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί όσον αφορά στη σχέση των επιπέδων βιταμίνης D στον οργανισμό και τις εκβάσεις του κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης. Οι έρευνες αυτές αναφέρονται κυρίως στο ρυθμό επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης ως έκβαση και έχουν αντιφατικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, η έρευνα των Ozkan et al. περιλάμβανε 84 υπογόνιμες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης και υποθέτοντας ότι τα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό και στο ωοθυλακικό υγρό αντανακλούν τα επίπεδά της στον οργανισμό, μελέτησε τη σχέση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D στον οργανισμό με διάφορες παραμέτρους του κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης, καθώς και με την επίτευξη ή μη κλινικής εγκυμοσύνης. Σύμφωνα με τα ευρήματα, οι ασθενείς που είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις 25-OH-Βιταμίνης D στον ορό και στο ωοθυλακικό υγρό εμφάνισαν μεγαλύτερο ρυθμό εμφύτευσης ($p=0.04$) αλλά και ρυθμό επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης ($p=0.02$). Ειδικότερα, οι γυναίκες που είχαν επίπεδα βιταμίνης D στο μεγαλύτερο τριτημόριο (Βιταμίνη $D_{\text{ορού}} > 30 \text{ ng/ml}$) είχαν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης [Σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης): 3.83 (1.20-12.28), $p=0.02$], σε σύγκριση με εκείνες στο μικρότερο τριτημόριο (Βιταμίνη $D_{\text{ορού}} < 20 \text{ ng/ml}$). Ωστόσο, δεν εμφανίστηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης και των παραγόντων ωοθηκικής απόκρισης, όπως ο αριθμός ωαρίων που παράχθηκαν. Επίσης, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το Δείκτη Μάζας Σώματος, την εθνικότητα και τον αριθμό εμβρύων στην εμβρυομεταφορά, φάνηκε πως για κάθε 1 ng/ml αύξηση της βιταμίνης D στο ωοθυλακικό υγρό η πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης αυξανόταν κατά 6% ($p=0.03$). Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να εξηγηθούν πιθανότατα, καθώς δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τους παράγοντες ωοθηκικής απόκρισης, από τη θετική επίδραση της βιταμίνης D στην δεκτική ικανότητα του ενδομητρίου, αφού έχει προταθεί ότι η βιταμίνη D δρα ως ρυθμιστής της έκφρασης του γονιδίου HOXA10, που είναι καθοριστικής σημασίας για την διαδικασία της εμφύτευσης (Ozkan et al, 2010). Παρομοίως, τα αποτελέσματα άλλης έρευνας ανέφεραν ότι φυσιολογικές τιμές 25-OH-Βιταμίνης D στον ορό, δηλαδή $\geq 30 \text{ ng/ml}$, σχετίστηκαν με αυξημένο ρυθμό επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης σε γυναίκες που ήταν αποδέκτες ωαρίων από δωρεά, σε σύγκριση με εκείνες που είχαν έλλειψη ή

ανεπάρκεια στη βιταμίνη αυτή. Και αυτή η έρευνα απέδωσε τα αποτελέσματά της στην δράση της βιταμίνης D στο ενδομήτριο (Irani et al., 2014).

Η αναδρομική μελέτη των Rudick et al. περιλάμβανε 188 υπογόνιμες γυναίκες που πήραν μέρος σε διαδικασία εξωσωματικής γονιμοποίησης και μελέτησε τη σχέση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό και τις εκβάσεις του κύκλου, αφού οι γυναίκες αυτές διαχωρίστηκαν με κριτήριο την εθνικότητά τους. Δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό και των παραμέτρων του σχήματος διέγερσης ωοθηκών (όπως ο αριθμός ωαρίων που παράχθηκαν), του ρυθμού γονιμοποίησης ή της ποιότητας των εμβρύων. Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της επάρκειας της βιταμίνης D, δηλαδή βιταμίνη D ορού > 30 ng/ml, και του ρυθμού επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης στις λευκές γυναίκες μη ισπανικής εθνικότητας ($p = 0.04$), ενώ αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε σε αυτές που είχαν ασιατική εθνικότητα, δηλαδή με αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D στον ορό ελαττωνόταν ο ρυθμός επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης ($p = 0.01$). Και οι δύο αυτές συσχετίσεις παρέμειναν στατιστικά σημαντικές μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τον αριθμό εμβρύων στην εμβρυομεταφορά, την ποιότητα των εμβρύων καθώς και το ωοθηκικό απόθεμα. Ειδικότερα, η πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης στις λευκές γυναίκες μη ισπανικής εθνικότητας ήταν μεγαλύτερη κατά 4 φορές σε εκείνες που είχαν επάρκεια σε σύγκριση με εκείνες που είχαν ανεπάρκεια (βιταμίνη D ορού < 20 ng/ml) βιταμίνης D. Αντίστοιχες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν και όσον αφορά στη ζώσα γέννηση, με την ελάττωση της βιταμίνης D να σηματοδοτεί μικρότερη πιθανότητα ζώσας γέννησης για τις λευκές γυναίκες μη ισπανικής εθνικότητας ($p = 0.03$) και μεγαλύτερη πιθανότητα για τις γυναίκες ασιατικής εθνικότητας ($p = 0.01$). Και σε αυτή την περίπτωση οι ερευνητές στηρίχθηκαν στις θεωρίες για την επίδραση της βιταμίνης D στο ενδομήτριο, για να ερμηνεύσουν τα αποτελέσματά τους όσον αφορά στις λευκές γυναίκες μη ισπανικής εθνικότητας, ενώ για τις γυναίκες με ασιατική εθνικότητα πρότειναν αρκετές εναλλακτικές αιτιολογήσεις (Rudick et al., 2012).

Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν και έρευνες που εμφανίζουν αρνητική ή καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και των εκβάσεων της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η έρευνα των Anifandis et al., όπου σε 101 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε κύκλο IVF/ICSI μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις βιταμίνης D και γλυκόζης (ως πηγή ενέργειας για τα ωάρια) τόσο στον ορό όσο και στο ωοθυλακικό υγρό. Τα αποτελέσματα ήταν μη αναμενόμενα. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων της βιταμίνης D στο ωοθυλακικό υγρό (> 30 ng/ml) και της ποιότητας των εμβρύων ($r = -0.27$, $p < 0.05$). Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση της πιθανότητας επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης με την αύξηση των επιπέδων της βιταμίνης D στο

ωοθυλακικό υγρό. Ωστόσο, υπήρχε μία θετική σχέση μεταξύ του αριθμού των ωαρίων που παράχθηκαν και των υψηλών επιπέδων της βιταμίνης στο ωοθυλακικό υγρό, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι ερευνητές, λαμβάνοντας υπόψιν και την τελευταία σχέση, πρότειναν πως τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D, μέσω της επίδρασής τους στη δράση της ινσουλίνης και στον ενδο-ωοθυλακικό μεταβολισμό της γλυκόζης, ίσως επηρεάζουν αρνητικά τις αναπτυξιακές ικανότητες των εμβρύων και ως εκ τούτου οδηγούν σε αρνητικές εκβάσεις των κύκλων της εξωσωματικής γονιμοποίησης και μικρο-γονιμοποίησης (Anifandis et al., 2010). Μια άλλη έρευνα, χρησιμοποιώντας πρωτεϊνική ανάλυση του ωοθυλακικού υγρού σε 1344 νέες γυναίκες (≤ 32 ετών) πριν τον πρώτο τους κύκλο IVF, μελέτησε τα επίπεδα της 25-OH-Βιταμίνης D στο ωοθυλακικό υγρό των γυναικών αυτών, αφού τις διαχώρισε σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα απαρτιζόταν από τις γυναίκες που παρήγαγαν μεγάλο αριθμό ωαρίων (≥ 11 ωάρια) και είχαν τελικά ζώσα γέννηση, ενώ η δεύτερη από εκείνες που παρήγαγαν λιγότερα ωάρια (< 11 ωάρια) και δεν πέτυχαν σύλληψη. Ως αποτέλεσμα, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που είχαν ως έκβαση της IVF ζώσα γέννηση εμφάνιζαν μικρότερη έκφραση της πρωτεΐνης πρόσδεσης της βιταμίνης D (VDBP) στο ωοθυλακικό υγρό. Ωστόσο, δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της βιταμίνης D, ούτε στον ορό ούτε στο ωοθυλακικό υγρό και των εκβάσεων της IVF. Τέλος, οι Firouzabadi et al. μελέτησαν 221 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση και δεν παρατήρησαν καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της επίτευξης εγκυμοσύνης και των επιπέδων βιταμίνης D είτε στον ορό είτε στο ωοθυλακικό υγρό.

Συνοψίζοντας, η σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και των εκβάσεων της εξωσωματικής γονιμοποίησης και μικρο-γονιμοποίησης δεν είναι ξεκάθαρη. Πιθανή αιτία για αυτή τη σύγχυση στη βιβλιογραφία είναι πως οι περισσότερες μελέτες εξετάζουν τη σχέση των επιπέδων της βιταμίνης D με την επίτευξη εγκυμοσύνης και την ποιότητα των εμβρύων, τα οποία επηρεάζονται από πολλούς άλλους παράγοντες, όπως είναι η ποιότητα και ποσότητα του σπέρματος αλλά και η δεκτική ικανότητα του ενδομητρίου (Irani et al, 2014).

3.2.3. Βιταμίνη A

Η βιταμίνη A είναι απαραίτητη για την φυσιολογική όραση, την αναπαραγωγή, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, την ανοσοποιητική λειτουργία, καθώς και την ακεραιότητα του επιθηλιακού ιστού. Ωστόσο, πολύ μεγάλη πρόσληψή της έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη συχνότητα αποβολών και τερατογενέσεις, με εξαίρεση την πρόσληψή της ως β -καροτένιο (Gardiner et al., 2008).

Η έρευνα των Ruder et al. πραγματοποιήθηκε σε 437 γυναίκες, ηλικίας 21 έως 39 ετών, που υποβλήθηκαν σε IVF και εξέτασε τη σχέση της πρόσληψης βιταμινών με αντιοξειδωτική δράση

(A, E, C) με τις εκβάσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Δεν φάνηκε κάποια διαφορά στην πιθανότητα επίτευξης ζώσας γέννησης ανάλογα με τις ποσότητες πρόσληψης β-καροτενίου από την διατροφή, από συμπληρώματα αλλά και συνολικά. Όταν τα αποτελέσματα εξετάστηκαν ανάλογα με την ηλικία και τον Δ.Μ.Σ., προέκυψαν κάποιες συσχετίσεις με το χρονικό διάστημα που χρειάστηκε για την επίτευξη εγκυμοσύνης. Συγκεκριμένα, στις γυναίκες που είχαν Δ.Μ.Σ. $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ φάνηκε ότι η μεγαλύτερη πρόσληψη β-καροτενίου από συμπληρώματα οδηγούσε σε μείωση του χρόνου μέχρι την επίτευξη εγκυμοσύνης, ενώ κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε σχετικά με την πρόσληψή του από τη διατροφή ή συνολικά. Ακόμα, στις γυναίκες κάτω των 35 ετών παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη β-καροτενίου από συμπληρώματα αλλά και συνολικά σχετίζεται θετικά με την μείωση του χρόνου μέχρι την επίτευξη εγκυμοσύνης, ενώ αντίθετη συσχέτιση παρατηρήθηκε αναφορικά με την πρόσληψη β-καροτενίου από τη δίαιτα και συνολικά στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (Ruder et al., 2014).

Επίσης, μια άλλη έρευνα μέτρησε τις συγκεντρώσεις καροτενοειδών και ρετινόλης στο πλάσμα και στο ωοθυλακικό υγρό 77 γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF. Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις αυτές στις γυναίκες που είχαν επιτυχή και σε εκείνες που δεν είχαν επιτυχή έκβαση, όμως μεγαλύτερη μεταβλητότητα φάνηκε να υπάρχει στις γυναίκες που δεν κατάφεραν να έχουν ζώσα γέννηση (Schweigert et al., 2003).

Η βιταμίνη Α καθώς και τα καροτενοειδή φαίνεται να ασκούν την επίδρασή τους στη γυναικεία γονιμότητα μέσω της αντιοξειδωτικής τους δράσης, καταπολεμώντας το σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και το οξειδωτικό στρες. Ωστόσο, τα υψηλά επίπεδά τους επηρεάζουν αρνητικά τη γονιμότητα, αφού κάποιες μικροποσότητες ROS είναι απαραίτητες για την ωρίμανση των ωαρίων, την ωορρηξία και τη γονιμοποίηση (Ruder et al., 2014 ; Boxmeer et al., 2009). Επιπλέον, η υπερβολική συγκέντρωση καροτενοειδών στο αίμα έχει συσχετιστεί με ανωοθυλακιωρρηξία και αμηνόρροια, πιθανώς λόγω αλλαγών στην έκκριση προγεστερόνης (Ruder et al., 2014).

3.2.4. Βιταμίνη Ε

Όσον αφορά στη βιταμίνη Ε, έχει φανεί από μελέτες σε θηλυκά τρωκτικά πως είναι απαραίτητος διατροφικός παράγοντας για την αναπαραγωγική υγεία, ενώ σε ποντίκια η α-τοκοφερόλη μοιάζει να είναι απαραίτητη για το σχηματισμό του πλακούντα. Παρόλα αυτά, δεν έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες σε ανθρώπους για τη σχέση της με την αναπαραγωγική λειτουργία (Vitamin E., 2007).

Οι Ruder et al. στη μελέτη που αναφέρθηκε παραπάνω δεν βρήκαν κάποια διαφορά στην πιθανότητα επίτευξης ζώσας γέννησης ανάλογα με την ποσότητα πρόσληψης βιταμίνης E από τη διατροφή, τα συμπληρώματα ή συνολικά. Ωστόσο, στις γυναίκες ηλικίας ≥ 35 ετών η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης E από συμπληρώματα και συνολικά φάνηκε να σχετίζεται με μικρότερο χρονικό διάστημα μέχρι την επίτευξη εγκυμοσύνης (Ruder et al., 2014). Ακόμα, οι Schweigert et al. δεν παρατήρησαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις βιταμίνης E, αίματος και ωοθυλακικού υγρού, ανάμεσα στις γυναίκες που είχαν επιτυχία και σε εκείνες που δεν είχαν επιτυχία έκβαση IVF (Schweigert et al., 2003).

Σε μια άλλη μελέτη, μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών ουσιών του πλάσματος σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI και διερευνήθηκε η σχέση τους με τις εκβάσεις. Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης βιταμίνης E και του αριθμού ώριμων και ολικών ωαρίων που συλλέχθηκαν, καθώς και της πιθανότητας επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης. Επίσης, οι γυναίκες με κλινική εγκυμοσύνη είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης E και στο ωοθυλακικό υγρό, σε σχέση με εκείνες που δεν πέτυχαν εγκυμοσύνη (Palini et al., 2014).

Οι επιδράσεις αυτές στη γυναικεία υπογονιμότητα αποδίδονται στην αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης E, ενώ έχει προταθεί και ότι μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη βλάβης του επιθηλίου των ωοθηκών (Ruder et al., 2014 ; Palini et al, 2014).

3.2.5. Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C είναι ακόμα μια βιταμίνη με αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Έχει φανεί πως επιβραδύνει τη διάδοση της υπεροξειδωτικής διαδικασίας και την παραγωγή ελευθέρων ριζών, συμβάλλοντας ταυτόχρονα στην ανακύκλωση της βιταμίνης E και της οξειδωμένης γλουταθειόνης. Συστήνεται αύξηση της ημερήσιας πρόσληψής της κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, σε σχέση με τις άλλες φάσεις της ζωής (Ruder et al., 2014).

Όσον αφορά στη σχέση της με τις εκβάσεις της IVF, σε μια προοπτική μελέτη όπου από 76 υπογόνιμες γυναίκες οι μισές έλαβαν συμπλήρωμα βιταμίνης C (σε δόση 500 mg/ ημέρα), δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στο ρυθμό επίτευξης εγκυμοσύνης ανάμεσα στις γυναίκες που λάμβαναν συμπλήρωμα και σε εκείνες που δεν λάμβαναν. Ωστόσο, στην υποομάδα των μη καπνιστών παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση της λήψης συμπληρωμάτων με την κλινική εγκυμοσύνη (Ρυθμός κλινικής εγκυμοσύνης: 57.9% και 31.6%, σε εκείνες που έπαιρναν και σε εκείνες που δεν έπαιρναν συμπληρώματα βιταμίνης C, αντίστοιχα) (Crha et al., 2003). Ομοίως, στην έρευνα των Ruder et al. δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στην πιθανότητα επίτευξης

ζώσας γέννησης ανάλογα με την πρόσληψη βιταμίνης C από τη διατροφή, τα συμπληρώματα ή συνολικά. Στην ίδια έρευνα παρατηρήθηκε μείωση του χρονικού διαστήματος μέχρι την επίτευξη εγκυμοσύνης, στις γυναίκες με Δ.Μ.Σ. < 25 kg/m² με την αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης C από συμπληρώματα και στις γυναίκες < 35 ετών με την αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης C από συμπληρώματα και συνολικά (Ruder et al., 2014).

Σε μια άλλη έρευνα, 619 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF χωρίστηκαν σε 4 ομάδες ανάλογα με τη δόση ασκορβικού οξέος που τους χορηγήθηκε ως συμπλήρωμα. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε συμπλήρωμα 1 g/ ημέρα, στη δεύτερη 5 g/ ημέρα, στην τρίτη 10 g/ ημέρα και στην τέταρτη placebo. Μετά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν προέκυψε καμία διαφορά στο ρυθμό επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης, ούτε στο ρυθμό εμφύτευσης ανάμεσα στις παραπάνω ομάδες. Ακόμα και μετά από προσαρμογή για την ηλικία και των αριθμό εμβρύων στην εμβρυομεταφορά, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Griesinger et al., 2002).

Παρόλο που δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια ευεργετική επίδραση της πρόσληψης βιταμίνης C, κυρίως με τη μορφή συμπληρωμάτων, στις εκβάσεις της IVF, είναι πολύ πιθανό η βιταμίνη αυτή να ενισχύει τη γονιμότητα εξ αιτίας της αντιοξειδωτικής της δράσης, καθώς οι ROS επηρεάζουν αρνητικά τη γονιμότητα και την εμβρυϊκή ανάπτυξη και μπορεί να σχετίζονται με την αυξημένη συχνότητα αποβολών (Griesinger et al., 2002 ; Ruder et al., 2014).

3.2.6. Βιταμίνες του συμπλέγματος B

Στις βιταμίνες του συμπλέγματος B ανήκουν η θειαμίνη (B₁), η ριβοφλαβίνη (B₂), η νιασίνη (B₃), το παντοθενικό οξύ, η πυριδοξίνη (B₆), η βιοτίνη, το φυλλικό οξύ και η κυανοκοβαλαμίνη (B₁₂) (Groppe et al., 2007). Κάθε μία από αυτές συμμετέχει σε διαφορετικές λειτουργίες και έχει ξεχωριστά οφέλη για τον οργανισμό.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, όσον αφορά στη σχέση τους με τη γονιμότητα, έχει αποδοθεί στις βιταμίνες B₆, B₁₂, καθώς και στο φυλλικό οξύ. Οι τρεις αυτές βιταμίνες συμμετέχουν στη μεταβολική οδό της μεθειονίνης, επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο τα επίπεδα ομοκυστεΐνης (Vujkovic et al., 2010). Συγκεκριμένα, αυξημένες συγκεντρώσεις φυλλικού και βιταμίνης B₁₂ στο αίμα φαίνεται να οδηγούν σε μείωση της συγκέντρωσης ολικής ομοκυστεΐνης τόσο στο αίμα όσο και στο ωοθυλακικό υγρό. Χαμηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο ωοθυλακικό υγρό έχουν συσχετιστεί με βελτίωση στη διαδικασία ωρίμανσης των ωαρίων και στην ποιότητα των εμβρύων (Boxmeer^A et al., 2008). Επίσης, η πρόσληψη φυλλικού οξέως πιστεύεται πως επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα των ωαρίων, τη διαδικασία ωρίμανσής τους, τη διαδικασία

εμφύτευσης και την πορεία της εγκυμοσύνης, ενώ αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B₁₂ έχουν σχετιστεί με μεγαλύτερη πιθανότητα αποβολής, καθώς και εμφάνισης επιπλοκών της κύησης τόσο στη μητέρα όσο και στο παιδί (Boxmeer et al., 2009). Στις περισσότερες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με την επίδραση της πρόσληψης ή της συγκέντρωσης στο αίμα βιταμινών του συμπλέγματος Β στη γυναικεία γονιμότητα και τις εκβάσεις της IVF, έχουν εξετασθεί διάφορες βιταμίνες μαζί.

Αρχικά, πλήθος μελετών έχουν ασχοληθεί με τη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο ωοθυλακικό υγρό γυναικών που υποβάλλονται σε IVF και τη σχέση της με τη λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος. Έχει δειχθεί ότι οι γυναίκες που λάμβαναν συμπληρώματα φυλλικού οξέος είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις φυλλικού και χαμηλότερες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στο ωοθυλακικό υγρό (Boxmeer^B et al., 2008 ; Ebisch et al., 2007). Μία από τις μελέτες αυτές είναι εκείνη των Boxmeer et al., στην οποία 181 γυναίκες υποβλήθηκαν σε IVF/ ICSI. Αναφορικά με τις συγκεντρώσεις φυλλικού και ομοκυστεΐνης στο ωοθυλακικό υγρό αλλά και στο αίμα, δεν παρατηρήθηκε κάποια επίδρασή τους στην ποιότητα του εμβρύου, ούτε στην πιθανότητα επίτευξης βιοχημικής εγκυμοσύνης. Ωστόσο, όταν έγινε στατιστική ανάλυση μόνο για τις γυναίκες που λάμβαναν συμπληρώματα φυλλικού, η αυξημένη συγκέντρωση ολικής ομοκυστεΐνης φάνηκε να οδηγεί σε βελτίωση της εμβρυϊκής ποιότητας. Αντίθετα, η ίδια ανάλυση για τις γυναίκες που δεν λάμβαναν συμπληρώματα φυλλικού έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης και της ποιότητας του εμβρύου. Τα παραπάνω ευρήματα οδήγησαν τους συγγραφείς στο συμπέρασμα πως μάλλον υπάρχει κάποια βέλτιστη τιμή της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης, καθώς τα υψηλά επίπεδά της συμβάλλουν στο σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και έτσι στην αύξηση του οξειδωτικού στρες, ενώ όταν βρίσκεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα εξαντλούνται οι ελάχιστες ποσότητες ROS που είναι απαραίτητες για την ωρίμανση των ωαρίων, την ωορρηξία και τη γονιμοποίηση (Boxmeer et al., 2009).

Επίσης, στην έρευνα των Murto et al., η οποία πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 180 γυναικών με ανεξήγητη υπογονιμότητα που υποβλήθηκαν σε IVF, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στο ρυθμό επίτευξης εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης ανάλογα με τη λήψη ή μη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος. Φάνηκε όμως μία τάση αύξησης στη συχνότητα των αποβολών ανάμεσα στις γυναίκες που έπαιρναν συμπληρώματα σε σχέση με εκείνες που δεν έπαιρναν (Murto et al., 2014). Οι Szymanski et al. παρατήρησαν πως οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF και λάμβαναν συμπληρώματα φυλλικού είχαν περισσότερα ωάρια καλής ποιότητας σε σύγκριση με εκείνες που δεν λάμβαναν. Σε μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια, φάνηκε πως το φυλλικό οξύ το οποίο υπήρχε στα έμβρυά τους είναι απαραίτητο για την αρχική τους

ανάπτυξη, εξαιτίας του ρόλου του στον σχηματισμό θυμιδίνης, η οποία είναι απαραίτητη για τη σύνθεση και την επιδιόρθωση του DNA (Ebisch et al., 2007).

Αναφορικά με την επίδραση της βιταμίνης B₁₂ στις εκβάσεις της IVF/ ICSI, αυτή εξετάστηκε στην μελέτη των Boxmeer et al. που αναφέρθηκε παραπάνω. Ειδικότερα, η συγκέντρωση βιταμίνης B₁₂ στο ωοθυλακικό υγρό δεν φάνηκε να έχει κάποια σχέση με την ποιότητα των εμβρύων. Όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις γυναίκες που δεν έπαιρναν συμπληρώματα φυλλικού, εντοπίστηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης βιταμίνης B₁₂ στο αίμα αλλά και στο ωοθυλακικό υγρό και της ποιότητας των εμβρύων. Ωστόσο, οι συσχετίσεις αυτές παρατηρήθηκαν μόνο όταν και το φυλλικό οξύ ήταν σε σχετικά χαμηλά επίπεδα (Boxmeer et al., 2009). Η επαρκής συγκέντρωση της πυριδοξίνης στο πλάσμα υπογόνιμων γυναικών, στην έρευνα των Ronnenberg et al., φάνηκε να οδηγεί σε αύξηση της πιθανότητας σύλληψης κατά 40% και σε μείωση της πιθανότητας αποβολής κατά 30%, σε σύγκριση με τις γυναίκες που είχαν έλλειψη στη βιταμίνη αυτή (Ronnenberg et al., 2007). Επίσης, οι Vujkovic et al. απέδωσαν τη θετική επίδραση του μεσογειακού προτύπου διατροφής στις εκβάσεις της IVF, στην αύξηση της συγκέντρωσης πυριδοξίνης αίματος και ωοθυλακικού υγρού που παρατηρήθηκε με την αύξηση της προσκόλλησης σε αυτό (Vujkovic et al., 2010).

Τέλος, στην έρευνα των Chavarro et al., όπου διερευνήθηκε η επίδραση της πρόσληψης πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων στον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας εξαιτίας διαταραχών ωορρηξίας, εξετάσθηκε ξεχωριστά και η μακροχρόνια λήψη συμπληρωμάτων με βιταμίνες του συμπλέγματος Β. Μετά από προσαρμογή για την ηλικία και την ολική ενεργειακή πρόσληψη, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της θειαμίνης ($p= 0.005$), της ριβοφλαβίνης ($p= 0.002$), της πυριδοξίνης ($p= 0.001$), της βιταμίνης B₁₂ ($p= 0.002$), του φυλλικού οξέως ($p < 0.001$) και της νιασίνης ($p= 0.05$) με την πιθανότητα εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας, και καμία συσχέτιση με το παντοθενικό οξύ ($p= 0.79$). Ωστόσο, μετά από προσαρμογή για τον Δ.Μ.Σ., τις καπνιστικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα και άλλους συγχρητικούς παράγοντες, μόνο η λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($p= 0.04$) (Chavarro et al., 2008).

Οι μηχανισμοί που συνδέουν την πρόσληψη βιταμινών του συμπλέγματος Β με τη γυναικεία γονιμότητα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Όσον αφορά στο φυλλικό οξύ, έχει προταθεί ότι ασκεί την επίδρασή του μέσω της ωοθηκικής απόκρισης στην FSH. Συγκεκριμένα, σε συνθήκες έλλειψης φυλλικού φαίνεται να μειώνεται η απόκριση των ωοθηκών στα κύματα της FSH (Chavarro et al., 2008).

3.2.7. Πολυβιταμινούχα συμπληρώματα

Βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν πως η λήψη πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων έχει περισσότερα πλεονεκτήματα από ό,τι μειονεκτήματα, εάν οι ποσότητες των βιταμινών που περιέχουν δεν ξεπερνούν τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη του μέσου ενήλικου ατόμου, και μάλιστα ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικά για συγκεκριμένες ομάδες ανθρώπων, στις οποίες ανήκουν και οι γυναίκες που πρόκειται να μείνουν έγκυες (Gardiner et al., 2008). Ακόμα, υπάρχουν αρκετές μελέτες που έδειξαν μεγαλύτερο ρυθμό επίτευξης εγκυμοσύνης ανάμεσα σε γυναίκες που έπαιρναν συμπληρώματα, είτε αυτές ήταν υπογόνιμες είτε όχι (Chavarro^B et al., 2008). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τη χορήγησή τους.

Όσον αφορά στην λήψη πολυβιταμινούχων σκευασμάτων και την επίδρασή της στη γονιμότητα, έχουν πραγματοποιηθεί λίγες μελέτες. Ειδικότερα, οι Chavarro et al. διερεύνησαν τη σχέση τους με τον κίνδυνο εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας και παρατήρησαν μια δοσοεξαρτώμενη μείωση του κινδύνου εμφάνισης υπογονιμότητας με τη λήψη πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων, μετά από προσαρμογή για την ηλικία. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες που λάμβαναν τα συμπληρώματα αυτά είχαν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης υπογονιμότητας κατά 1/3 σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν τα λάμβαναν. Μάλιστα, παρατηρήθηκε γραμμική ελάττωση του κινδύνου με την αύξηση της συχνότητας λήψης των συμπληρωμάτων. Οι συγγραφείς υπολόγισαν ότι περίπου το 20% των περιπτώσεων ωορρηκτικής υπογονιμότητας θα είχε αποφευχθεί εάν λαμβάνονταν τουλάχιστον 3 δισκία από πολυβιταμινούχα συμπληρώματα/εβδομάδα. Τα αποτελέσματα αυτά παρέμειναν στατιστικά σημαντικά μετά από περαιτέρω προσαρμογή για συγχητικούς παράγοντες, όπως η ολική ενεργειακή πρόσληψη, ο Δ.Μ.Σ., οι καπνιστικές συνήθειες, η φυσική δραστηριότητα, η πρόσληψη αλκοόλ, καφέ και άλλων (Chavarro et al., 2008). Ακόμα, μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς γυναίκες, οι οποίες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τη λήψη ή μη πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων, έδειξε ότι μετά από χρονικό διάστημα ενός έτους το 71% των γυναικών που έπαιρναν συμπληρώματα κατάφεραν να μείνουν έγκυες σε σύγκριση με το 68% των γυναικών της άλλης ομάδας ($p < 0.01$), ενώ στις πρώτες παρατηρήθηκε και βελτίωση στη συχνότητα της εμμήνου ρύσης (Czeizel et al., 1996).

Οι Agrawal et al. διερεύνησαν την επίδραση των πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων (τα οποία περιείχαν και κάποια ανόργανα στοιχεία) σε σχέση με την επίδραση των συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος στην αναπαραγωγική λειτουργία υπογόνιμων γυναικών. Το δείγμα αποτελούνταν από 56 γυναίκες 19-40 ετών και διαχωρίστηκε σε δύο ομάδες. Στη μία ομάδα οι γυναίκες έλαβαν πολυβιταμινούχα συμπληρώματα ($n = 29$) και στη δεύτερη συμπληρώματα

φυλλικού (n= 27). Μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων, ο συνολικός ρυθμός σύλληψης μετά από 3 κύκλους ήταν 69.0% για τις γυναίκες της πρώτης ομάδας και 40.7% για τις γυναίκες της δεύτερης ($p < 0.01$). Επιπλέον, ο ρυθμός κλινικής εγκυμοσύνης έφτασε το 66.6% και το 39.3% για τις γυναίκες που λάμβαναν πολυβιταμινούχα συμπληρώματα και συμπληρώματα φυλλικού αντίστοιχα ($p= 0.013$), ενώ οι γυναίκες της πρώτης ομάδας χρειάστηκαν λιγότερους κύκλους για την επίτευξη εγκυμοσύνης σε σχέση με τις υπόλοιπες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στον αριθμό των γυναικών με έκτοπη κύηση ή αποβολή, ανάλογα με τη λήψη συμπληρωμάτων (Agrawal et al., 2011).

Όσον αφορά στην αιτιολόγηση των παραπάνω ευρημάτων, έχει προταθεί πως η λήψη πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων οδηγεί σε μείωση της εμφάνισης διαταραχών ωορρηξίας (Chavarro^B et al., 2008), καθώς και ότι οδηγούν σε βελτίωση του αντιοξειδωτικού προφίλ των γυναικών που υποβάλλονται σε IVF (Ozkaya et al., 2010).

3.2.8. Ανόργανα στοιχεία

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, όλα τα ανόργανα στοιχεία είναι απαραίτητα για τη σωστή λειτουργία του οργανισμού. Σε σχέση με τη γονιμότητα, έχει δοθεί ιδιαίτερο βάρος στον ψευδάργυρο, τον σίδηρο, το ασβέστιο και το ιώδιο.

Όσον αφορά στον ψευδάργυρο, είναι συμπαράγοντας ενζύμων που παίρνουν μέρος στη μεταγραφή του DNA και τον σχηματισμό των γαμετών και έχει αντιαποπτωτικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τον ρόλο του στη γονιμότητα αφορούν κυρίως ζωικά πρότυπα. Οι Shaw et al. έδειξαν πως η έλλειψη ψευδαργύρου σε θηλυκά κουνέλια οδήγησε σε ανωοθυλακιωρηξία και ανικανότητα σύλληψης, ενώ σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε πιθήκους φάνηκε πως η έλλειψη ψευδαργύρου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού επίτευξης εγκυμοσύνης λόγω διακοπής της εμμήνου ρύσης.

Οι Jameson et al. παρατήρησαν σε 7 γυναίκες με κοιλιοκάκη και εξαιρετικά χαμηλή συγκέντρωση ψευδαργύρου στον ορό μακροχρόνια υπογονιμότητα. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες η συγκέντρωση ψευδαργύρου δεν φάνηκε να διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε υπογόνιμες και μη-υπογόνιμες γυναίκες. Ακόμα, σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Σιγκαπούρη και προσδιορίστηκε η συγκέντρωση ψευδαργύρου στο ωοθυλακικό υγρό 33 γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης αυτής και του ωοθυλακικού όγκου, αλλά ούτε και του ρυθμού γονιμοποίησης (Ebisch et al., 2007).

Σε πολλές μελέτες, η συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου, τόσο σε γυναίκες που πάσχουν από αναιμία όσο και σε υγιείς, φαίνεται να οδηγεί σε φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου και καλύτερο βάρος γέννησης σε σύγκριση με γυναίκες που δεν λάμβαναν συμπληρώματα σιδήρου. Ωστόσο, σε μία μεγάλη μελέτη ανασκόπησης της συνεργασίας Cochrane προέκυψε το συμπέρασμα πως η συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου δεν έχει σημαντική επίδραση στην έκβαση της εγκυμοσύνης ούτε για τη μητέρα ούτε για το παιδί στις φυσιολογικές γυναίκες (Gardiner et al., 2008). Επιπλέον, αναφορικά με την επίδραση του σιδήρου στην υπογονιμότητα, μια έρευνα που βασίστηκε σε δεδομένα από την Nurses' Health Study II εξέτασε την πιθανότητα εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας σε δείγμα 438 αρχικά υγιών γυναικών, σε σχέση με την πρόσληψη σιδήρου. Μετά από προσαρμογή για την ηλικία, φάνηκε πως η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου μείωνε τον κίνδυνο κατά 50% σε σχέση με την μη λήψη τους ($p < 0.001$). Επίσης, όταν έγινε έλεγχος ανάλογα με την ημερήσια δόση φάνηκε πως οι γυναίκες που έπαιρναν συμπληρώματα με χαμηλότερη περιεκτικότητα σιδήρου είχαν περίπου ίδιο κίνδυνο με τις γυναίκες που δεν λάμβαναν καθόλου συμπληρώματα, ενώ εκείνες που λάμβαναν μεγάλες ποσότητες σιδήρου από τα συμπληρώματα είχαν μείωση του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας κατά 70%. Μετά από προσαρμογή για άλλους συγχρητικούς παράγοντες, όπως ο Δ.Μ.Σ., το κάπνισμα, η φυσική δραστηριότητα, η ολική ενεργειακή πρόσληψη, η πρόσληψη άλλων βιταμινών, λίπους, πρωτεϊνών και άλλοι, χάθηκε η στατιστική σημαντικότητα αλλά υπήρχε ακόμα η τάση αυτή. Επιπλέον, φάνηκε πως η πρόσληψη αιμικού σιδήρου σχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας εξαιτίας διαταραχών ωορρηξίας, ενώ η πρόσληψη μη αιμικού αλλά και ολικού σιδήρου σχετίστηκε αρνητικά με αυτόν, μετά από προσαρμογή για την ηλικία και την ενεργειακή πρόσληψη. Μετά από περαιτέρω προσαρμογή για συγχρητικούς παράγοντες, η συσχέτιση του αιμικού σιδήρου έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0.17$), ενώ οι άλλες δύο διατήρησαν τη στατιστική τους σημαντικότητα ($p = 0.003$ και 0.005 για τον ολικό και τον μη αιμικό σίδηρο αντίστοιχα). (Chavarro et al., 2006)

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη και διατήρηση υγιών οστών. Κατά την εγκυμοσύνη το έμβρυο προσλαμβάνει, ανάμεσα στα άλλα θρεπτικά συστατικά ασβέστιο από τη μητέρα, το οποίο, εάν δεν υπάρχει επαρκής διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου, προέρχεται από τον σκελετό της μητέρας. Επίσης, το ιώδιο φαίνεται να είναι σημαντικό θρεπτικό συστατικό, αφού έλλειψή του έχει σχετιστεί με αποβολή, θνησιγένεια, μη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρυϊκού Κ.Ν.Σ. και άλλες ανωμαλίες του εμβρύου. Παρόλη τη γνωστή σημασία των ανόργανων αυτών συστατικών στο πλαίσιο της αναπαραγωγικής λειτουργίας, δεν έχουν πραγματοποιηθεί ακόμα μελέτες για τη σχέση τους με την εξωσωματική γονιμοποίηση (Gardiner et al., 2008).

3.3. Εξωσωματική γονιμοποίηση και ομάδες τροφίμων

Οι ομάδες τροφίμων που μπορεί να απαρτίζουν μία διατροφή είναι πολυάριθμες. Τα τρόφιμα ανάλογα με τις ποσότητες μακροθρεπτικών συστατικών που περιέχουν χωρίζονται σε έξι βασικές ομάδες. Αυτές είναι: το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα αμυλούχα τρόφιμα, το κρέας, τα λίπη και έλαια. Στην ομάδα του γάλακτος και των γαλακτοκομικών ανήκουν όλα τα διαφορετικά είδη γάλακτος και γιαουρτιού (Kontogianni et al., 2015), καθώς και όλα τα είδη τυριού (Ε.Δ.Ο., 2014), ενώ στην ομάδα των φρούτων συμπεριλαμβάνονται και οι φυσικοί χυμοί. Στην ομάδα των αμυλούχων τροφίμων συμπεριλαμβάνονται και τα αμυλούχα λαχανικά, όπως ο αρακάς, τα φασολάκια, οι πατάτες και το καλαμπόκι. Σε αυτή κατατάσσονται και το ψωμί με τα διάφορα είδη του, οι φρυγανιές, τα παξιμάδια, τα μπισκότα, τα όσπρια, τα δημητριακά προϊόντα, το ρύζι και τα μακαρόνια. Στην παρούσα πτυχιακή μελέτη τα αμυλούχα τρόφιμα θα αναλυθούν σε δύο επιμέρους ομάδες, σε αυτή των δημητριακών και αυτή των οσπρίων, αφού κατά αυτό τον τρόπο μελετώνται συνήθως, ενώ με αυτόν τον διαχωρισμό υπάρχουν και οι συστάσεις κατανάλωσης τους στον εθνικό διατροφικό οδηγό. Στην ομάδα του κρέατος πέρα από τα κόκκινα και τα λευκά κρέατα ανήκουν και τα ψάρια, τα θαλασσινά, τα αλλαντικά, το αυγό αλλά και τα τυριά. Τέλος, στην ομάδα των λιπών και των ελαίων συμπεριλαμβάνονται τα διάφορα είδη ελαίων, το βούτυρο, η μαργαρίνη, οι ξηροί καρποί, οι ελιές, η μαγιονέζα καθώς και διάφορες σάλτσες για σαλάτες.

Τα τρόφιμα κάθε ομάδας έχουν παρόμοια σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά και σε ορισμένες περιπτώσεις και σε κάποια μικροθρεπτικά συστατικά (Kontogianni et al., 2015). Όλες οι προαναφερόμενες ομάδες τροφίμων περιέχουν απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για τη σωστή λειτουργία του οργανισμού και τη διατήρηση της υγείας και συνεπώς, καμία από τις ομάδες αυτές δεν θα πρέπει να παραλείπεται από την καθημερινή διατροφή. Ωστόσο, δεν θα πρέπει να γίνεται υπερκατανάλωση τροφίμων των διάφορων ομάδων, τόσο συνολικά, αφού κάτι τέτοιο θα οδηγούσε σε μεγάλη αύξηση της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, όσο και σε βάρος μίας άλλης ομάδας τροφίμων, γιατί στην περίπτωση αυτή θα χάνονταν ποσότητες απαραίτητων θρεπτικών συστατικών αλλά και η ισορροπία της διατροφής.

Μία ισορροπημένη διατροφή που περιέχει όλες τις ομάδες τροφίμων στις κατάλληλες αναλογίες είναι απαραίτητη σε όλα τα στάδια της ζωής, πόσο μάλλον κατά την περίοδο πριν τη σύλληψη και κατά την εγκυμοσύνη.

3.3.1. Ομάδα γάλακτος και γαλακτοκομικών

Το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν πλούσιες πηγές ασβεστίου, πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας, πλήθους βιταμινών αλλά και ανόργανων στοιχείων. Συγκεκριμένα, περιέχουν ριβοφλαβίνη, βιταμίνη B₁₂, βιταμίνες A και D, κάλιο, μαγνήσιο και ψευδάργυρο. Καθώς είναι πλούσια σε ασβέστιο συμβάλλουν στην υγεία των οστών (Ε.Δ.Ο., 2014). Ωστόσο, περιέχουν και πολλά κορεσμένα λιπίδια τα οποία έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι τόσο ευεργετικά για την υγεία σε πολύ μεγάλες ποσότητες. Στην αγορά υπάρχουν και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλά σε λιπαρά, αλλά τα θεωρητικά πλεονεκτήματα από την κατανάλωσή τους δεν έχουν εμπειρικά τεκμηριωθεί. Όσο αφορά στους ενήλικες, η πρόσληψη 2 μερίδων την ημέρα αρκούν (Ζαμπέλας, 2003). Σύμφωνα με τον Εθνικό Διατροφικό Οδηγό για ενήλικες, μία μερίδα ισοδυναμεί με 250 mL γάλα ή 125 mL εβαπορέ γάλα ή 200 g γιαούρτι ή 30 g τυρί ή 60 g μαλακό τυρί (Ε.Δ.Ο., 2014).

Οι Afeiche et al. μελέτησαν τη σχέση της πρόσληψης γαλακτοκομικών προϊόντων με την έκβαση της IVF σε ένα δείγμα 232 γυναικών. Αρχικά, συλλέχθηκαν δεδομένα για τη διατροφική πρόσληψη από τη συμπλήρωση ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) το οποίο αντανάκλα την κατανάλωση διάφορων ομάδων τροφίμων κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους. Ακόμα, συμπληρώθηκε ένα γενικό ερωτηματολόγιο και έγιναν ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Οι γυναίκες της μελέτης είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 35.2 χρόνια, μέσο όρο δείκτη μάζας σώματος 24.2 kg/ m², με μόλις το 9% να είναι παχύσαρκες, ήταν κυρίως Καυκάσιες, μη-καπνίστριες, και φάνηκε να ακολουθούν κυρίως δύο διαιτητικά πρότυπα. Ένα «Συνετό πρότυπο» (Prudent pattern), που χαρακτηριζόταν από αυξημένη πρόσληψη σε ψάρια, φρούτα, σταυροειδή λαχανικά, λαχανικά κίτρινου χρώματος, τομάτα, πράσινα φυλλώδη λαχανικά και όσπρια, και ένα «Δυτικό πρότυπο» (Western pattern) το οποίο χαρακτηριζόταν από υψηλές προσλήψεις σε επεξεργασμένο κρέας, πλήρη γαλακτοκομικά, τηγανητές πατάτες, επεξεργασμένα δημητριακά, πίτσα και μαγιονέζα.

Η ολική πρόσληψη γαλακτοκομικών συσχετίστηκε θετικά με την ολική ενεργειακή πρόσληψη/ημέρα, την πρόσληψη λίπους και πρωτεϊνών από γαλακτοκομικά και τη δυτικού τύπου διαίτα, ενώ αρνητική συσχέτιση είχε με την πρόσληψη αλκοόλ. Κατά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, η ολική πρόσληψη γαλακτοκομικών εμφάνισε θετική συσχέτιση με τη ζώσα γέννηση στο μοντέλο που είχε γίνει προσαρμογή για την ηλικία και την ενεργειακή πρόσληψη. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο της κατανάλωσης γαλακτοκομικών είχαν 21% περισσότερες πιθανότητες να γεννήσουν μετά το πέρας της IVF σε σχέση με εκείνες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο (p= 0.02). Η συσχέτιση αυτή φάνηκε να

επηρεάζεται από την ηλικία (p -αλληλεπίδρασης=0.04), καθώς βρέθηκε στις γυναίκες ≥ 35 ετών ($p=0.02$) αλλά όχι στην υποομάδα των νεαρότερων γυναικών ($p=0.69$). Οι γυναίκες <35 ετών φάνηκε πως κατανάλωναν και μικρότερες ποσότητες γαλακτοκομικών. Ωστόσο, μετά από προσαρμογή και για άλλους συγχητικούς παράγοντες, όπως τον Δ.Μ.Σ., την εθνικότητα, τις καπνιστικές συνήθειες, τη διάγνωση υπογονιμότητας, το σχήμα διέγερσης ωοθηκών, την πρόσληψη αλκοόλ και το διαιτητικό πρότυπο, η συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης γαλακτοκομικών και της ζώσας γέννησης σε όλο το δείγμα έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική. Ακόμα, όταν έγινε ανάλυση μόνο για τον πρώτο κύκλο εξωσωματικής της κάθε γυναίκας, τα ολικά γαλακτοκομικά δεν συσχετίστηκαν με την επίτευξη γέννησης.

Στη μελέτη αυτή δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ολικής πρόσληψης γαλακτοκομικών και της πιθανότητας επιτυχούς εμφύτευσης ή κλινικής εγκυμοσύνης, ενώ καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε και μεταξύ ζώσας γέννησης και κατανάλωσης γαλακτοκομικών που ήταν είτε πλήρη είτε χαμηλά σε λιπαρά. Επίσης, η ολική πρόσληψη γαλακτοκομικών δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον ρυθμό γονιμοποίησης και την ποιότητα των εμβρίων. Όταν έγινε ξεχωριστή ανάλυση των διαφορετικών τροφίμων που ανήκουν σε αυτή την ομάδα (τυρί, κρέμα, πλήρες γάλα, γάλα χαμηλό σε λιπαρά, παγωτό, γιαούρτι, γιαούρτι με εξαίρεση το παγωτό-γιαούρτι) κανένα από αυτά δεν φάνηκε να σχετίζεται με την επιτυχή εμφύτευση, την κλινική εγκυμοσύνη ή τη ζώσα γέννηση. Τέλος, οι προσλήψεις πρωτεϊνών, λίπους, λακτόζης, Ca^{++} και βιταμίνης D από τα γαλακτοκομικά δεν σχετίστηκαν με καμία έκβαση (Afeiche et al., 2016).

Μία ακόμα έρευνα που έδειξε θετική επίδραση της πρόσληψης γαλακτοκομικών στην αναπαραγωγική ικανότητα είναι αυτή των Greenlee et al., που πραγματοποιήθηκε σε αγροτική περιοχή των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής. Σε αυτή έλαβαν μέρος 322 γυναίκες, ηλικίας από 18 έως 35 ετών, όπου το 53% είχε διαγνωσθεί με πρωτογενή και το 47% με δευτερογενή υπογονιμότητα. Επίσης, υπήρχε και μία ομάδα ελέγχου με 322 γυναίκες από τον ίδιο πληθυσμό, οι οποίες δεν ήταν υπογόνιμες. Συλλέχθηκαν στοιχεία, μέσω τηλεφωνικής συνέντευξης, σχετικά με δημογραφικά χαρακτηριστικά, ιατρικό ιστορικό, ιστορικό αναπαραγωγικής λειτουργίας, σωματικό βάρος, ύψος, καπνιστικές συνήθειες, πρόσληψη αλκοόλ, γάλακτος και άλλα. Στα αποτελέσματα, προέκυψε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης τουλάχιστον τριών ποτηριών γάλακτος/ ημέρα και της υπογονιμότητας. Επομένως, η αυξημένη πρόσληψη γάλακτος φάνηκε να προστατεύει από την υπογονιμότητα (Greenlee et al., 2003).

Ωστόσο, δεν είναι όλα τα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία ευνοϊκά όσον αφορά στην επίδραση των γαλακτοκομικών στην επίπτωση της υπογονιμότητας. Συγκεκριμένα, μία μελέτη για τη σχέση μεταξύ της ολικής πρόσληψης γαλακτοκομικών, αλλά και ξεχωριστά ανάλογα με την

περιεκτικότητά τους σε λίπος, και του κινδύνου εμφάνισης υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας δεν κατέληξε στα ίδια συμπεράσματα (Chavarro^B et al., 2007). Το δείγμα αποτελούνταν από 438 γυναίκες, ηλικίας 24 - 42 ετών που είχαν λάβει μέρος στην Nurses' Health Study II (NHS II) και ήταν αρχικά υγιείς. Για τη συλλογή των διατροφικών στοιχείων χρησιμοποιήθηκε FFQ και ως γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλά σε λιπαρά θεωρήθηκαν το αποβουτυρωμένο-χαμηλού λίπους γάλα, τα sherbet, τα γιαούρτια και το τυρί cottage, ενώ ως πλήρη γαλακτοκομικά το πλήρες γάλα, οι κρέμες, το παγωτό, το τυρί σε μορφή κρέμας καθώς και άλλα τυριά.

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων δημιουργήθηκαν δύο μοντέλα. Στο πρώτο έγινε προσαρμογή για την ηλικία και την ολική ενεργειακή πρόσληψη και στο δεύτερο έγινε περαιτέρω προσαρμογή και για τον Δ.Μ.Σ., την ύπαρξη ή μη προηγούμενης γέννας, τις καπνιστικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα, την προηγούμενη λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων, πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων, την πρόσληψη αλκοόλ, καφέ και σιδήρου. Η ολική πρόσληψη γαλακτοκομικών δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας σε κανένα από τα δύο μοντέλα, η πρόσληψη γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά είχε θετική συσχέτιση μόνο στο δεύτερο μοντέλο ($p = 0.002$) και για την πρόσληψη γαλακτοκομικών που ήταν πλήρη σημειώθηκε αρνητική συσχέτιση τόσο στο πρώτο ($p < 0.001$) όσο και στο δεύτερο μοντέλο ($p = 0.01$). Συγκεκριμένα, αύξηση της πρόσληψης χαμηλών σε λιπαρά γαλακτοκομικών κατά 1 μερίδα/ ημέρα, με τις συνολικές θερμίδες να διατηρούνται σταθερές, οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας κατά 11%, ενώ αντίστοιχη αύξηση της πρόσληψης στα πλήρη, οδηγεί σε σχετικό κίνδυνο 0.78 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.64 – 0.95). Όταν συμπεριλήφθηκαν ταυτόχρονα και τα πλήρη και τα χαμηλά σε λιπαρά στο ίδιο μοντέλο, οι συσχετίσεις αυτές δεν μεταβλήθηκαν πολύ, αφού ο σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης) για την ίδια αύξηση ήταν 1.09 (1.01 – 1.19) για τα γαλακτοκομικά χαμηλά σε λιπαρά και 0.80 (0.65 – 0.97) για τα πλήρη.

Επιπλέον, έγινε έλεγχος για τη σχέση των διάφορων τροφίμων που ανήκουν στην ομάδα αυτή με την εμφάνιση ωορρηκτικής υπογονιμότητας. Ειδικότερα, αύξηση κατά μία μερίδα/ ημέρα της πρόσληψης γιαουρτιού ή sherbet/παγωτό-γιαούρτι, με σταθερή την ολική ενεργειακή πρόσληψη, οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου και στα δύο μοντέλα ($p < 0.001$). Όσον αφορά στο αποβουτυρωμένο/χαμηλό σε λιπαρά γάλα, παρόλο που δεν υπήρξε γραμμική συσχέτιση με την υπογονιμότητα, η πρόσληψη ≥ 1 μερίδας/ εβδομάδα οδήγησε σε μεγάλη αύξηση του κινδύνου σε σύγκριση με την πρόσληψη < 1 μερίδας [Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης): 1.40 (1.04 – 1.88)]. Ακόμα, η προσθήκη μίας μερίδας/ ημέρα

γάλακτος που είναι πλήρες σε λιπαρά, διατηρώντας σταθερές τις ημερήσιες θερμίδες, συσχετίστηκε με ελάττωση του κινδύνου κατά περισσότερο από 50% και στα δύο μοντέλα ($p=0.002$ και $p=0.01$, αντίστοιχα). Παρόμοια μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας παρατηρήθηκε και με την αύξηση πρόσληψης παγωτού, αφού ο σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης) ήταν 0.62 (0.43 – 0.89) για τις γυναίκες που κατανάλωναν παγωτό 2 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα σε σύγκριση με εκείνες που το κατανάλωναν λιγότερο από 1 φορά/ εβδομάδα ($p=0.01$).

Όσον αφορά στο λίπος, το ασβέστιο και τη βιταμίνη D που προέρχονταν από την κατανάλωση γαλακτοκομικών, συσχετίστηκαν αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας στο πρώτο μοντέλο, ενώ μετά από προσαρμογή για τους υπόλοιπους συγχετιζόμενους παράγοντες μόνο η συσχέτιση για το λίπος παρέμεινε στατιστικά σημαντική. Η λακτόζη και ο φώσφορος των γαλακτοκομικών δεν παρουσίασαν καμία απολύτως συσχέτιση με την υπογονιμότητα. Τέλος, δεν υπήρξαν αξιόλογες διαφορές στη συσχέτιση της πρόσληψης χαμηλών σε λιπαρά γαλακτοκομικών με την υπογονιμότητα ανάλογα με την πρόσληψη γαλακτοκομικών που ήταν πλήρη σε λιπαρά, ενώ αντίστοιχα δεν υπήρξαν διαφορές στη συσχέτιση των γαλακτοκομικών που ήταν πλήρη ανάλογα με την πρόσληψη γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά (Chavarro^B et al., 2007)..

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και στην έρευνα των Adebamowo et al., η οποία ωστόσο πραγματοποιήθηκε σε μαθητές. Η έρευνα αυτή συσχέτισε την πρόσληψη γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά και των τροφίμων που τα περιέχουν με κλινικές εκδηλώσεις υπερβολικής έκκρισης ανδρογόνων, κάτι που χαρακτηρίζει το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά όχι και τα πλήρη γαλακτοκομικά (Chavarro^B et al., 2007). Σε μία ακόμα έρευνα, αυτή των Cramer et al. που ήταν οικολογική μελέτη η οποία περιλάμβανε 31 χώρες, σε χώρες με μεγαλύτερη κατά κεφαλήν πρόσληψη γάλακτος παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά υπογονιμότητας ανάλογα με την ηλικία.

Όσον αφορά στους μηχανισμούς που συνδέουν την πρόσληψη γαλακτοκομικών με την υπογονιμότητα, οι Afeiche et al. απέδωσαν τα ευρήματά τους στο ότι η πρόσληψη γαλακτοκομικών, και ειδικά του γάλακτος, επηρεάζει τα επίπεδα του IGF-I στην κυκλοφορία και φαίνεται να έχει επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου, αφού έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο μέγεθος πλακούντα, μεγαλύτερο μέγεθος και βάρος του νεογνού στη γέννα. Μία άλλη τους ερμηνεία ήταν ότι τα ευρήματά τους οφείλονταν στην τύχη. Ακόμα, τόνισαν πως η πρόσληψη γαλακτοκομικών ίσως έχει διαφορετική επίδραση στην έκβαση της IVF σε σύγκριση με την επίδρασή της στον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας (Afeiche et al., 2015).

Σύμφωνα με τους Chavarro et al, η παρατηρούμενη θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών που είναι χαμηλά σε λιπαρά και του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας (Chavarro^B et al., 2007), ίσως να μην ισχύει πραγματικά. Ωστόσο, βρέθηκε ότι η παραπάνω συσχέτιση ήταν περισσότερο ισχυρή ανάμεσα στις γυναίκες που δεν είχαν χαρακτηριστικά του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) παρά σε εκείνες που είχαν, επομένως δεν θα μπορούσε το αποτέλεσμα αυτό να οφείλεται στην υψηλότερη πρόσληψη αποβουτυρωμένων γαλακτοκομικών μεταξύ των γυναικών με PCOS, και άρα η υπόθεση αυτή απορρίφθηκε. Τότε, απέδωσαν τη συσχέτιση είτε στο ότι η σύσταση των γαλακτοκομικών αλλάζει μετά την απομάκρυνση του λίπους, για παράδειγμα με την προσθήκη πρωτεϊνών ορού γάλακτος, και αυτή η αλλαγή έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των ανδρογόνων, είτε στο ότι αυξάνονται τα επίπεδα IGF-I, οδηγώντας σε εμφάνιση χαρακτηριστικών τυπικών του συνδρόμου PCOS.

Από την άλλη, η ευεργετική επίδραση των γαλακτοκομικών με πλήρη λιπαρά στην υπογονιμότητα που σχετίζεται με διαταραχές ωορρηξίας ήταν πιθανό να οφείλεται σε συγκεκριμένα λιπαρά οξέα που βρίσκονται σε αυτά και βελτιώνουν την ωοθηκική λειτουργία. Ωστόσο, το πιθανότερο είναι να υπάρχει κάποια λιποδιαλυτή ουσία στα πλήρη γαλακτοκομικά που ευθύνεται για αυτό το αποτέλεσμα. Ακόμα, είναι γνωστό πως τα πλήρη γαλακτοκομικά περιέχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις οιστρογόνων τα οποία ελαττώνουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα του IGF-I που ίσως οδηγεί, όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 3.1.3., σε αύξηση των ανδρογόνων και εμφάνιση φαινοτύπου του συνδρόμου PCOS. Ένας άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί είναι πως η αυξημένη κατανάλωση γαλακτοκομικών με πλήρη λιπαρά, οδηγεί σε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας έχοντας ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της αναπαραγωγικής λειτουργίας (Chavarro^B et al., 2007).

3.3.2. Ομάδα φρούτων και λαχανικών

Τόσο τα φρούτα όσο και τα λαχανικά είναι πολύ σημαντικά στοιχεία της καθημερινής διατροφής. Έχει αποδειχθεί ότι είναι άκρως ευεργετικά για την υγεία καθώς περιέχουν πλήθος βιταμινών, μετάλλων και άλλων ωφέλιμων ουσιών. Συγκεκριμένα, είναι πλούσια σε φυλλικό οξύ, βιταμίνη C, βιταμίνη E, καροτενοειδή, κάλιο, ασβέστιο, μαγνήσιο, φυτικές ίνες, πολυφαινόλες και φυτοοιστρογόνα. Αυτές οι βιταμίνες και οι φυτοχημικές ουσίες έχουν σημαντική αντιοξειδωτική δράση. Είναι σημαντικό να τονισθεί πως ανάλογα με το χρώμα του, το κάθε φρούτο και λαχανικό περιέχει διαφορετικά θρεπτικά συστατικά, έτσι πρέπει να καταναλώνονται σε ποικιλία καθημερινά. Λόγω της σύστασής τους σε μικροθρεπτικά συστατικά, η συχνή κατανάλωσή τους αποτελεί ασπίδα προστασίας του οργανισμού, ενώ

συμβάλλει στην πρόληψη και κατά ένα μέρος στη θεραπεία πολλών ασθενειών, όπως υπέρταση, στεφανιαία νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, παχυσαρκία, άνοια, σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και πολλών μορφών καρκίνου (Ε.Δ.Ο., 2014 ; Ζαμπέλας, 2003).

Σύμφωνα με τον Εθνικό Διατροφικό Οδηγό, ο μέσος ενήλικος άνθρωπος πρέπει να καταναλώνει 4 μερίδες λαχανικών και 3 μερίδες φρούτων καθημερινά. Μία μερίδα λαχανικών ισοδυναμεί με περίπου 150-200 g ωμών ή μαγειρεμένων λαχανικών, ή 2 μέτρια καρότα ή 1 μέτριο αγγούρι ή 1 μεγάλη ντομάτα. Μία μερίδα φρούτων ισοδυναμεί με περίπου 120-200 g φρούτου. Αυτή η ποσότητα μπορεί να είναι για παράδειγμα 1 μέτριο μήλο, ροδάκινο, πορτοκάλι, αχλάδι ή 2 μανταρίνια, βανίλιες, ακτινίδια ή 8 φράουλες ή 15 κεράσια ή 30 ρώγες από σταφύλι ή 1 φέτα από καρπούζι ή από πεπόνι ή 4 αποξηραμένα φρούτα ή ½ ποτήρι φυσικός χυμός πορτοκάλι (Ε.Δ.Ο., 2014).

Είναι φανερό πως η αυξημένη πρόσληψη ποικιλίας φρούτων και λαχανικών έχει ευεργετική επίδραση στη συνολική υγεία του ανθρώπου. Ωστόσο, η ακριβής σχέση τους με τη γυναικεία υπογονιμότητα, πόσο μάλλον με τις εκβάσεις τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι ελάχιστα μελετημένη. Ειδικότερα, η έρευνα των Firms et al. αφορά 351 ζευγάρια που ξεκίνησαν διαδικασία IVF. Δεδομένα τόσο για τη διατροφική πρόσληψη φρούτων και λαχανικών όσο και για άλλα χαρακτηριστικά συλλέχθηκαν από ερωτηματολόγια τα οποία συμπληρώθηκαν από τους ίδιους τους εθελοντές. Μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων, δεν προέκυψε συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας πρόσληψης φρούτων και λαχανικών από τις γυναίκες και του ρυθμού γονιμοποίησης, αλλά ούτε και της αποτυχίας εγκυμοσύνης μέσα στο πρώτο τρίμηνο. Αυτό, κατά τους συγγραφείς, φάνηκε να υποδεικνύει πως ίσως η ευεργετική επίδραση των φρούτων και των λαχανικών έγγυται σε παραμέτρους που σχετίζονται με το χρονικό διάστημα πριν την εμφύτευση ή και με τη βελτίωση της ποιότητας των παραγόμενων ωαρίων (Firms et al., 2015). Ακόμα, οι Braga et al. μελέτησαν την πρόσληψη διάφορων ομάδων τροφίμων σε σχέση με την ποιότητα του εμβρύου, την πιθανότητα δημιουργίας βλαστοκύστης, την ποιότητα της βλαστοκύστης και την κλινική εγκυμοσύνη, σε ένα δείγμα 269 ζευγαριών που υποβλήθηκαν σε μικρογονιμοποίηση (ICSI). Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση τόσο με την πρόσληψη φρούτων όσο και λαχανικών και την ποιότητα των εμβρύων [ΣΛ (95% ΔΕ): 1.38 (1.07 – 1.71), $p=0.018$ και 1.25 (1.06 – 1.38), $p=0.025$ αντίστοιχα]. Μεγαλύτερη πιθανότητα δημιουργίας βλαστοκυττάρων παρατηρήθηκε με μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων [1.32 (1.08 – 1.63), $p=0.008$], ενώ δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με την πιθανότητα κλινικής εγκυμοσύνης και με την ποιότητα των βλαστοκυττάρων (Braga et al., 2015). Παράλληλα, σε άλλες μελέτες που συσχέτισαν διατροφικά πρότυπα με την υπογονιμότητα και τις εκβάσεις της IVF, η επι μέρους

κατανάλωση φρούτων και λαχανικών δεν φάνηκε να έχει ιδιαίτερη επίδραση στα αποτελέσματα (Twigt et al., 2012 ; Toledo et al., 2011).

Τα φρούτα και τα λαχανικά, όπως προαναφέρθηκε, είναι πλούσια σε ουσίες με αντιοξειδωτική δράση και έχουν συσχετιστεί με ελάττωση του οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες φαίνεται πως εμποδίζει την ανάπτυξη του εμβρύου *in vitro*, ενώ μεγάλες ποσότητες αντιοξειδωτικών είναι απαραίτητες στα ωάρια, ώστε να πραγματοποιηθεί γονιμοποίηση και εμβρυϊκή ανάπτυξη (Braga et al., 2015). Μέσω αυτής της λειτουργίας, ίσως τα φρούτα και τα λαχανικά να έχουν θετική επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα.

3.3.3. Ομάδα δημητριακών

Τα τρόφιμα της ομάδας των δημητριακών βρίσκονται στη βάση της διατροφής της πλειονότητας των ανθρώπων στον κόσμο. Παρέχουν πολλούς υδατάνθρακες, οι οποίοι προσφέρουν ενέργεια στον οργανισμό, καθώς και πολλές βιταμίνες και ανόργανα στοιχεία, με αποτέλεσμα να πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά σε επαρκείς ποσότητες. Η σύσταση για την κατανάλωσή τους, σύμφωνα με τον Εθνικό Διατροφικό Οδηγό, ανέρχεται στις 5-8 μερίδες ποικιλίας δημητριακών ανά ημέρα. Σημαντικό είναι να μην καταναλώνονται πολύ μεγάλες ποσότητες, ειδικά επεξεργασμένων δημητριακών και αρτοσκευασμάτων, αφού τα περισσότερα αποτελούν κρυφές πηγές αλατιού, ζάχαρης, κορεσμένων και *trans* λιπαρών.

Στην ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνονται και οι πατάτες, οι οποίες είναι πλούσια πηγή υδατανθράκων, βιταμίνης C, βιταμίνης B₆ και καλίου (Ε.Δ.Ο., 2014). Ωστόσο, επειδή η κατανάλωσή τους έχει συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2, η κατανάλωσή τους περιορίζεται από τις συστάσεις στις 3 μερίδες/ εβδομάδα (Ζαμπέλας, 2003 ; Ε.Δ.Ο., 2014). Επίσης, στην ομάδα των δημητριακών συγκαταλέγονται και όλα τα δημητριακά ολικής αλέσεως. Τα μη-επεξεργασμένα δημητριακά, όπως το ψωμί και τα μακαρόνια ολικής αλέσεως, το καστανό ρύζι και άλλα, είναι πλούσια σε φυτικές ίνες, βιταμίνες του συμπλέγματος Β, βιταμίνη Ε, σελήνιο, ψευδάργυρο, χαλκό, μαγνήσιο και διάφορες φυτοχημικές ουσίες, όπως ενώσεις πολυφαινόλων. Τα θρεπτικά αυτά συστατικά συχνά απουσιάζουν από την ευρύτατα υιοθετημένη σήμερα Δυτικού τύπου διατροφή και φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη ή αντιμετώπιση νοσημάτων και στη συνολική υγεία του οργανισμού. Συγκεκριμένα, η αυξημένη κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης εκκολπωμάτωσης, δυσκοιλιότητας και στεφανιαίας νόσου (Ζαμπέλας, 2003). Για τον λόγο αυτό, σύμφωνα με τις συστάσεις οι περισσότερες από τις 5-8 μερίδες/ ημέρα πρέπει να προέρχονται από δημητριακά ολικής αλέσεως.

Παραδείγματα μίας μερίδας όσο αφορά στη συγκεκριμένη ομάδα τροφίμων είναι: 30 g ψωμί, 2 φρυγανιές ή 1 παξιμάδι μεσαίου μεγέθους, $\frac{1}{2}$ φλιτζάνι μαγειρεμένα ζυμαρικά ή ρύζι ή πλιγούρι, 30 g δημητριακά πρωινού, $\frac{1}{2}$ κουλούρι Θεσσαλονίκης, 1 πατάτα μέτριου μεγέθους (Ε.Δ.Ο., 2014).

Η σχέση της πρόσληψης αυτών των τροφίμων με την γυναικεία υπογονιμότητα ή τις εκβάσεις της IVF δεν είναι ιδιαίτερα μελετημένη. Ειδικότερα, στην μελέτη των Chavarro et al. σχετικά με την πρόσληψη υδατανθράκων και την εμφάνιση ωορρηκτικής υπογονιμότητας, της οποίας ο σχεδιασμός έχει αναλυθεί στο υποκεφάλαιο 3.1.3., έγινε ξεχωριστή ανάλυση σχετικά με κάποια τρόφιμα της ομάδας των δημητριακών. Κατά τη στατιστική ανάλυση, φάνηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης δημητριακών πρωινού, ρυζιού και πατάτας (η σχέση παρατηρήθηκε για τις πατάτες που ήταν είτε τηγανητές, είτε βραστές, ψητές ή σε μορφή πουρέ) και του κινδύνου εμφάνισης υπογονιμότητας εξ αιτίας διαταραχών ωορρηξίας. Ωστόσο, αυτή η θετική συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική μόνο για τα δημητριακά πρωινού ($p = 0.02$, στο μοντέλο που έγινε προσαρμογή για διάφορους συχνητούς παράγοντες, όπως η ηλικία, η ολική ενεργειακή πρόσληψη, ο Δ.Μ.Σ. κ.ά). Στην ίδια μελέτη, η πρόσληψη ζυμαρικών, καστανού ρυζιού και ψωμιού ολικής άλεσης φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο, χωρίς όμως να φτάνει σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (Chavarro et al., 2009).

Μία άλλη έρευνα, η οποία είχε ως σκοπό τη σύγκριση των διατροφικών συνηθειών μεταξύ γυναικών με σύνδρομο PCOS και υγιών γυναικών, κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα. Σε αυτή συμμετείχαν 30 γυναίκες με PCOS και 27 υγιείς που εξομοιώθηκαν για την ηλικία, την εθνικότητα και τον Δ.Μ.Σ.. Τα διατροφικά δεδομένα συλλέχθηκαν μέσω FFQ και 4ήμερων ημερολόγιων καταγραφής τροφίμων. Οι γυναίκες που είχαν διαγνωσθεί με PCOS κατανάλωναν στατιστικά σημαντικά περισσότερο λευκό ψωμί σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες της ομάδας ελέγχου (μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση: 7.9 ± 4.4 και 5.5 ± 2.9 αντίστοιχα, $p = 0.02$), ενώ υπήρξε και μία τάση για μεγαλύτερη κατανάλωση τηγανητής πατάτας (1.0 ± 1.5 για τις γυναίκες με το σύνδρομο και 0.4 ± 0.7 για τις υγιείς, $p = 0.07$) (Douglas et al., 2006).

Οι Gaskins et al. μελέτησαν τη σχέση της πρόσληψης τροφίμων ολικής αλέσεως με τις εκβάσεις της IVF σε ένα δείγμα 273 γυναικών, ηλικίας 18-46 ετών. Χρησιμοποιήθηκαν FFQ για τη συλλογή των διατροφικών παραμέτρων, ερωτηματολόγια για τη συλλογή δεδομένων αναφορικά με δημογραφικά χαρακτηριστικά, τον τρόπο ζωής, ιατρικό ιστορικό, αναπαραγωγική υγεία και αιτία υπογονιμότητας, ενώ μετρήθηκαν το ύψος και το βάρος προς υπολογισμό του Δ.Μ.Σ.. Επίσης, ανιχνεύθηκαν δύο διατροφικά πρότυπα για τα οποία έγινε προσαρμογή κατά την ανάλυση. Το ένα ήταν το «Συνετό πρότυπο» με μεγάλες προσλήψεις σε φρούτα, λαχανικά,

ψάρια, όσπρια και καρπούς και το άλλο το «Δυτικό πρότυπο» με μεγάλη κατανάλωση σε κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα, βούτυρο, γλυκά και επεξεργασμένα δημητριακά.

Η πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως συσχετίστηκε θετικά με την επιτυχή εμφύτευση ($p=0.02$) αλλά και με τη ζώσα γέννηση ($p=0.03$), μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τον Δ.Μ.Σ., την εθνικότητα, το διατροφικό πρότυπο, την ολική ενεργειακή πρόσληψη, την πρόσληψη φυλλικού και αλκοόλ. Πιο συγκεκριμένα, από τις γυναίκες που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο της πρόσληψης ανεπεξέργαστων δημητριακών, το 70% είχε επιτυχή εμφύτευση και το 53% ζώσα γέννηση, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για εκείνες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο ήταν 51% και 35%. Επίσης, η αύξηση της πρόσληψης δημητριακών ολικής αλέσεως κατά μία μερίδα/ ημέρα, οδήγησε σε αύξηση της πιθανότητας εμφύτευσης κατά 33% και της πιθανότητας γέννησης κατά 27%. Παρόμοια σχέση, αν και μη-στατιστικά σημαντική ($p=0.08$), βρέθηκε και για την επίτευξη κλινικής εγκυμοσύνης.

Ωστόσο, η πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως δεν συσχετίστηκε σχεδόν με καμία από τις ενδιάμεσες εκβάσεις, όπως τα ανώτατα επίπεδα οιστραδιόλης, τον αριθμό και την ποιότητα των παραγόμενων ωαρίων, τον ρυθμό γονιμοποίησης και τον αριθμό των ωαρίων που γονιμοποιήθηκαν. Η μοναδική ενδιάμεση έκβαση με την οποία παρατηρήθηκε συσχέτιση, και μάλιστα θετική, ήταν το πάχος του ενδομητρίου την ημέρα της εμβρυομεταφοράς. Συγκεκριμένα, αυξημένη πρόσληψη δημητριακών ολικής άλεσης κατά 28 g/ημέρα συσχετίστηκε με αύξηση του πάχους κατά 0.4 mm με (95% ΔΕ): 0.1-0.7, $p=0.02$.

Στη μελέτη αυτή εξετάστηκε ξεχωριστά και η επίδραση που είχε η πρόσληψη πίτουρου και φύτρου. Παρατηρήθηκε, θετική συσχέτιση της πρόσληψης πίτουρου με την επιτυχή εμφύτευση ($p=0.003$), την κλινική εγκυμοσύνη ($p=0.007$) και τη ζώσα γέννηση ($p=0.005$). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν όταν συγκρίθηκε η πρόσληψη πίτουρου που βρίσκεται φυσικά στα τρόφιμα σε σχέση με την πρόσληψη προστιθέμενου, όσον αφορά την επίδρασή τους στις εκβάσεις της IVF. Αντίθετα, δεν σημειώθηκε καμία συσχέτιση με την κατανάλωση φύτρου. Επίσης, απουσία συσχέτισης υπήρξε ανάμεσα στην ολική πρόσληψη φυτικών ινών και στις εκβάσεις της IVF (Gaskins et al., 2016). Επομένως, η ευεργετική επίδραση που φαίνεται να ασκούν τα δημητριακά ολικής άλεσης μάλλον οφείλεται στα υπόλοιπα συστατικά, στα οποία είναι πλουσιότερα από τα επεξεργασμένα δημητριακά, όπως βιταμίνες και μέταλλα, και όχι τόσο στην περιεκτικότητά τους σε φυτικές ίνες.

Οι ερευνητές απέδωσαν τις παραπάνω συσχετίσεις με τη ζώσα γέννηση, ως ένα βαθμό, στη θετική επίδραση που φάνηκε να έχουν τα δημητριακά ολικής άλεσης στο πάχος του ενδομητρίου, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στη δεκτικότητα του ενδομητρίου για την

εμφύτευση και κατ' επέκταση οδηγεί σε μεγαλύτερες πιθανότητες εμφύτευσης και ζώσας γέννησης. Οι πιθανοί μηχανισμοί που προτάθηκαν είναι δύο. Πρώτον, όπως είναι ήδη γνωστό, τα μη-επεξεργασμένα δημητριακά είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά (βιταμίνες, μέταλλα και φυτοοιστρογόνα) τα οποία δρώντας συνεργιστικά οδηγούν σε ελάττωση των παραγόμενων ελευθέρων ριζών, οι οποίες έχειδειχθεί ότι επηρεάζουν αρνητικά τη γυναικεία γονιμότητα. Ο δεύτερος πιθανός μηχανισμός έχει σχέση με τη μεγάλη περιεκτικότητα του πίτουρου (που βρίσκεται σε αυτά τα δημητριακά) σε λιγνάνες. Οι λιγνάνες είναι φυτοοιστρογόνα τα οποία έχουν την ικανότητα να προσδένονται στους υποδοχείς των οιστρογόνων και να τα ανταγωνίζονται, επομένως θα μπορούσαν να έχουν άμεση δράση στο ενδομήτριο. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός σχετίζεται με την ευεργετική επίδρασή τους στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης αλλά και της ινσουλίνης, οδηγώντας σε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας (Gaskins et al., 2016).

Στη μελέτη των Braga et al. σε ένα δείγμα ζευγαριών που υποβλήθηκαν σε μικρογονιμοποίηση παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση δημητριακών και την ποιότητα των εμβρύων [ΣΛ (95% ΔΕ: 1.34 (1.09–1.59), $p=0.016$] (Braga et al., 2015). Ωστόσο, στη μελέτη των Twigt et al. όπου εξετάστηκε ο ρόλος διατροφικών προτύπων, η κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως δεν φάνηκε να συσχετίζεται με τις εκβάσεις της IVF (Twigt et al., 2012).

3.3.4. Ομάδα οσπρίων

Τα όσπρια έχουν μεγάλη διατροφική αξία ως τρόφιμα αφού περιέχουν πρωτεΐνες μέτριας βιολογικής αξίας αλλά είναι ταυτόχρονα και χαμηλά σε λιπίδια. Ακόμα, είναι πλούσια σε φυτοχημικές ουσίες, διάφορες βιταμίνες και μέταλλα, όπως σίδηρο, ασβέστιο, μαγνήσιο και ψευδάργυρο. Όλες οι παραπάνω ουσίες, σε συνδυασμό με τις φυτικές ίνες που περιέχονται στα όσπρια, έχουν ευεργετική επίδραση στη ρύθμιση του σακχάρου και των λιπιδίων του αίματος, στην αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας, την πρόληψη εμφάνισης εκκολπωμάτων, καθώς και σε άλλες νοσηρές καταστάσεις (Ζαμπέλας, 2003 ; Ε.Δ.Ο., 2014). Σύμφωνα με τον Εθνικό Διατροφικό Οδηγό, ένας μέσος ενήλικος πρέπει να καταναλώνει τουλάχιστον 3 μερίδες οσπρίων ανά εβδομάδα, με την κάθε μερίδα να ισοδυναμεί με ένα φλιτζάνι (240 mL) ή περίπου 150-200 g μαγειρεμένων οσπρίων (Ε.Δ.Ο., 2014).

Για τη σχέση των οσπρίων ως ομάδα τροφίμων με τη γονιμότητα, δεν υπάρχει παρά μία μελέτη στη βιβλιογραφία. Όπως προαναφέρθηκε, η μελέτη των Braga et al. αναφέρεται στη σχέση της κατανάλωσης διαφόρων ομάδων τροφίμων με τις εκβάσεις της IVF/ISCI. Όσον αφορά στα όσπρια, η κατανάλωσή τους δεν συσχετίστηκε με ενδιάμεσες παραμέτρους της IVF, όπως η

ποιότητα των εμβρύων και η ποιότητά των βλαστοκυττάρων, αλλά ούτε και με την πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης (Braga, 2015).

Η σόγια είναι ένα τρόφιμο της ομάδας των οσπρίων, η σχέση του οποίου με τη γυναικεία υπογονιμότητα έχει μελετηθεί αρκετά. Ο λόγος που υπήρξε ενδιαφέρον για το συγκεκριμένο τρόφιμο είναι πως έχει φανεί να ελαττώνει τις αρνητικές επιδράσεις της δισφαινόλης-α (BPA) στη γονιμότητα (Chavarro et al., 2016). Ωστόσο, το τρόφιμο αυτό δεν είναι σύνηθες να καταναλώνεται στον Ελληνικό πληθυσμό.

Συγκεκριμένα, οι Chavarro et al., βασισμένοι στα στοιχεία της μελέτης «EARTH study», μελέτησαν τη σχέση της πρόσληψης τροφίμων που έχουν ως βάση τη σόγια στις εκβάσεις της IVF, σε 239 γυναίκες ηλικίας 18-45 ετών. Δεδομένα για την κατανάλωση σόγιας προέκυψαν από ερωτηματολόγια για τη συχνότητα κατανάλωσης 15 τροφίμων που έχουν ως βάση τη σόγια. Οι 176 γυναίκες από τις 239 κατανάλωναν τα τρόφιμα αυτά σε κάποια ποσότητα, ενώ οι υπόλοιπες είχαν μηδενική πρόσληψη. Μετά τη στατιστική ανάλυση, φάνηκε ότι η πρόσληψη σόγιας διαφοροποιούσε τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης BPA στα ούρα και των εκβάσεων της IVF, αφού οι γυναίκες που είχαν μηδενική πρόσληψη τροφίμων με βάση τη σόγια είχαν και λιγότερες πιθανότητες να έχουν επιτυχή εμφύτευση ($p=0.02$), κλινική εγκυμοσύνη ($p=0.04$) και ζώσα γέννηση ($p=0.03$), στα τεταρτημόρια της αυξανόμενης συγκέντρωσης BPA. Αντίθετα, ανάμεσα στις γυναίκες που κατανάλωναν σόγια, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις BPA στα ούρα και τις εκβάσεις. Επίσης, δεν φάνηκε να επηρεάζονται ο αριθμός των παραγόμενων ωαρίων και η ποιότητά τους, ο ρυθμός γονιμοποίησης και η ποιότητα των παραγόμενων εμβρύων. Τα αποτελέσματα δεν διαφοροποιούνταν μετά από προσαρμογή για τα επίπεδα FSH της τρίτης ημέρας, τα επίπεδα οιστραδιόλης και τον αριθμό των εμβρύων στην εμβρυομεταφορά, ωστόσο, μετά από περαιτέρω προσαρμογή και για την πρόσληψη φυλλικού οξέως και βιταμίνης B₁₂ χάθηκε η στατιστική τους σημαντικότητα (Chavarro et al., 2016).

Μία ακόμα μελέτη που ασχολήθηκε με το θέμα αυτό είχε ως δείγμα 315 γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI. Από αυτές, 104 είχαν μηδενική πρόσληψη και οι υπόλοιπες κατηγοριοποιήθηκαν σε τριτημόρια ανάλογα με την ποσότητα πρόσληψης. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο με προσαρμογή για την ηλικία και ένα μοντέλο με προσαρμογή για την ηλικία, τον Δ.Μ.Σ., την αιτία υπογονιμότητας, το θεραπευτικό πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε, την πρόσληψη φυλλικού και βιταμίνης B₁₂, το διατροφικό πρότυπο και την εθνικότητα.

Η πρόσληψη τροφίμων σόγιας δεν φάνηκε να σχετίζεται με τα επίπεδα οιστραδιόλης, το πάχος του ενδομητρίου και την ποιότητα των παραγόμενων ωαρίων και εμβρύων. Παρατηρήθηκε

αύξηση κατά 6% του ρυθμού γονιμοποίησης στις γυναίκες που κατανάλωναν σόγια σε σύγκριση με εκείνες που είχαν μηδενική κατανάλωση ($p=0.004$), με τη σχέση αυτή να είναι περισσότερο ισχυρή στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε κλασσική IVF σε σχέση με εκείνες που υποβλήθηκαν σε ICSI. Ακόμα, οι πιθανότητες επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης ανά κύκλο θεραπείας ήταν μεγαλύτερες (κατά 11-13%, $p\leq 0.03$) στις γυναίκες που κατανάλωναν σόγια συγκριτικά με εκείνες που δεν κατανάλωναν. Τα προαναφερόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη ζώσα γέννηση δεν διαφοροποιήθηκαν ούτε όταν έγινε προσαρμογή για άλλες διατροφικές συνήθειες που έχειδειχθεί ότι επηρεάζουν τη γονιμότητα, ούτε μετά από προσαρμογή για την πρόσληψη σόγιας από τους συντρόφους των γυναικών (Vanegas et al., 2015).

Κατά κύριο λόγο, οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την επίδραση της σόγιας στο αποτέλεσμα της IVF/ICSI δεν έχουν γίνει ακόμα κατανοητοί. Κατά τους Vanegas et al., είτε ευθύνεται η οιστρογονική δράση των ισοφλαβονών που περιέχει η σόγια στο ενδομήτριο, οδηγώντας σε βελτίωση της διαδικασίας εμφύτευσης και της επιβίωσης του εμβρύου που έχει εμφυτευθεί, είτε σε βελτιώσεις στην αλληλεπίδραση των γαμετών. Ακόμα, πρότειναν ότι τα φυτοοιστρογόνα ασκούν προστατευτική δράση ενάντια στον τερματισμό της εγκυμοσύνης (Vanegas et al., 2015). Οι Chavarro et al. πρότειναν πως ίσως για τα ευρήματά τους ευθύνεται η επίδραση της σόγιας στη μεθυλίωση του DNA (Chavarro et al., 2016).

3.3.5. Ομάδα κρέατος

Τα τρόφιμα της ομάδας του κρέατος μπορούν να διαχωρισθούν σε κόκκινο κρέας (όπως μοσχάρι, χοιρινό, αρνί), λευκό κρέας (όπως κοτόπουλο, γαλοπούλα, πάπια, κουνέλι), αυγά και ψάρια και θαλασσινά.

Τόσο το κόκκινο κρέας όσο και το λευκό παρέχουν πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας, σίδηρο, βιταμίνες του συμπλέγματος B, βιταμίνη E, μαγνήσιο και ψευδάργυρο. Το λευκό κρέας σε σύγκριση με το κόκκινο, έχει μικρότερη περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά. Η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένων προϊόντων τόσο κόκκινου όσο και λευκού κρέατος είναι επιβλαβής για την υγεία και έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέως εντέρου, ίσως και με άλλες μορφές καρκίνου, ΣΔτ2 και στεφανιαίας νόσου (Ζαμπέλας, 2003 ; Ε.Δ.Ο., 2014). Σύμφωνα με τον Εθνικό Διατροφικό Οδηγό, η μέση πρόσληψη για έναν ενήλικο πρέπει να είναι έως και μία μερίδα άπαχου κόκκινου κρέατος την εβδομάδα και 1-2 μερίδες λευκού κρέατος/ εβδομάδα, όπου η μία μερίδα ισοδυναμεί με 120-150 g μαγειρεμένου κρέατος. Συνίσταται επίσης η αποφυγή των επεξεργασμένων προϊόντων τους (Ε.Δ.Ο., 2014).

Τα αυγά είναι και αυτά πλούσια σε πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας, ενώ είναι πηγές βιταμίνης A, D, B₁₂, θειαμίνης, ριβοφλαβίνης, χολίνης αλλά και χοληστερόλης. Η σύσταση για την κατανάλωση αυγών ανέρχεται έως και τα 4 αυγά σε εβδομαδιαία βάση, μαζί με εκείνα που περιέχονται σε φαγητά και γλυκίσματα (Ε.Δ.Ο., 2014).

Όσον αφορά στα ψάρια και στα θαλασσινά, είναι πηγές πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας, βιταμίνης D, ψευδαργύρου, σεληνίου, σιδήρου, ενώ ταυτόχρονα έχουν και χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά. Ειδικά τα λιπαρά ψάρια έχουν πολύ υψηλή περιεκτικότητα σε ω-3 PUFA. Η κατανάλωση ψαριών έχει συσχετιστεί με πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και άλλων χρόνιων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων (Ζαμπέλας, 2003 ; Ε.Δ.Ο., 2014). Σύμφωνα με τον Εθνικό Διατροφικό Οδηγό, πρέπει να καταναλώνονται 2-3 μερίδες από ποικιλία ψαριών και θαλασσινών την εβδομάδα, με τουλάχιστον τις μισές να προέρχονται από λιπαρά ψάρια, όπως η σαρδέλα, ο γαύρος, ο κολιός και άλλα. Η μία μερίδα ορίζεται ως 150 g μαγειρεμένου τροφίμου (Ε.Δ.Ο., 2014).

Σχετικά με τη γυναικεία υπογονιμότητα, σε μία έρευνα με σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης της πρωτεϊνικής πρόσληψης με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας, μελετήθηκε και η επίδραση συγκεκριμένων τροφίμων της ομάδας του κρέατος. Ειδικότερα, η πρόσληψη κρέατος συσχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας, με την αύξηση της πρόσληψης κατά 1 μερίδα/ ημέρα (κόκκινου κρέατος, κοτόπουλου, γαλοπούλας, επεξεργασμένου κρέατος ή ψαριού) να οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου κατά 32% ($p=0.01$), διατηρώντας την ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη σταθερή. Αυτή η αύξηση του κινδύνου φάνηκε, απρόσμενα, να οφείλεται κυρίως στην πρόσληψη γαλοπούλας ή κοτόπουλου και λιγότερο στην πρόσληψη κόκκινου κρέατος, ενώ η πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος, αυγών και ψαριών δεν φάνηκε να συσχετίζεται με την ωορρηκτική υπογονιμότητα (Chavarro^A et al., 2008).

Αντίθετα, η έρευνα των Braga et al. έδειξε ξεκάθαρη αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος τόσο με την πιθανότητα δημιουργίας βλαστοκύστης όσο και με την πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης [$\Sigma\Lambda$ (95% ΔΕ): 0.81 (0.65 – 0.99), $p=0.049$ και 0.68 (0.48 – 0.89), $p=0.042$, αντίστοιχα]. Στην ίδια μελέτη, η κατανάλωση ψαριού φάνηκε να σχετίζεται θετικά με την πιθανότητα σχηματισμού βλαστοκύστης [1.31 (1.05 – 1.66), $p=0.018$] (Braga et al., 2015). Επίσης, στη μελέτη των Toledo et al., παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πουλερικών και της πιθανότητας εμφάνισης υπογονιμότητας σε γυναίκες ηλικίας 20-45 ετών (Toledo et al., 2011).

Μία άλλη έρευνα μελέτησε την επίδραση της πρόσληψης λίπους και των πηγών του, οι οποίες ήταν κυρίως τρόφιμα της ομάδας των κρεάτων, στις παραμέτρους της IVF. Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 240 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF, στις οποίες υπολογίστηκε ο Δ.Μ.Σ. και εκτιμήθηκε η διαιτητική πρόσληψη μέσω FFQ. Στο μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση έγινε προσαρμογή για την ηλικία, τη φυσική δραστηριότητα, τον Δ.Μ.Σ. και τα αίτια υπογονιμότητας. Από τα αποτελέσματα προέκυψε πως η κατανάλωση λουκάνικου ή ζαμπόν γαλοπούλας σχετίζεται αρνητικά με τον αριθμό και την ποιότητα των παραγόμενων ωαρίων ($p < 0.05$). Μάλιστα, στις γυναίκες που κατανάλωναν λουκάνικο ή ζαμπόν γαλοπούλας σε ποσότητα ≤ 50 g/ εβδομάδα, απομονώθηκαν περισσότερα ωάρια σε σύγκριση με εκείνες που κατανάλωναν ποσότητα > 50 g/ εβδομάδα (12.3 ± 9.6 και 9.8 ± 8.2 ωάρια, αντίστοιχα, $p = 0.03$). Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, κοτόπουλου και ψαριού δεν σχετίστηκε με καμία έκβαση, ενώ η πρόσληψη λουκάνικου ή ζαμπόν γαλοπούλας δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την ποιότητα των εμβρύων (Kazemi et al., 2014).

Στη βιβλιογραφία έχει φανεί πως υπάρχει μεγάλος κίνδυνος για αρνητική επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα από την επαφή με τοξικά χημικά στοιχεία, όπως ο υδράργυρος, ο μόλυβδος, το κάδμιο και το αρσενικό, τα οποία ανευρίσκονται κυρίως στα ψάρια (Braga et al., 2015). Ειδικά ο υδράργυρος επηρεάζει τη λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος και θα μπορούσε να οδηγήσει σε ελάττωση της ωοθηκικής λειτουργίας και μείωση της γονιμότητας (Hsi et al., 2016). Οι Wright et al. έδειξαν πως η συγκέντρωση υδραργύρου στα μαλλιά εξαρτάται από τη διατροφική πρόσληψη ψαριών ($p = 0.0001$). Επίσης, παρατήρησαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης αυτής και του αριθμού και της ποιότητας των παραγόμενων ωαρίων, και θετική συσχέτιση με τη μείωση του ποσοστού των εμβρύων καλής ποιότητας, οι οποίες δεν ήταν όμως στατιστικά σημαντικές. Η συγκέντρωση υδραργύρου δεν συσχετίστηκε με καμία άλλη έκβαση της IVF (Wright et al., 2015). Σε μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ταϊβάν, βρέθηκε πως οι συγκεντρώσεις υδραργύρου είναι υψηλότερες στον ξιφία και τον τόνο, το οποίο όμως μπορεί να διαφέρει από χώρα σε χώρα. Επίσης, σημειώθηκε μεγαλύτερη συγκέντρωση υδραργύρου στα μαλλιά γυναικών που ήταν υπογόνιμες σε σχέση με εκείνες που ήταν έγκυες ($p = 0.01$) αλλά και μεγαλύτερη πρόσληψή του ($p < 0.01$). Επειδή όμως τα ψάρια έχουν ωφέλιμα για την υγεία αλλά και τη γονιμότητα ω-3 λιπαρά οξέα, οι συγγραφείς πρότειναν τη μεγαλύτερη πρόσληψη ψαριών που περιέχουν χαμηλές ποσότητες υδραργύρου και ταυτόχρονα υψηλές ποσότητες EPA και DHA ω-3 λιπαρών (Hsi et al., 2016).

Όσον αφορά στους προτεινόμενους μηχανισμούς που μπορεί να συνδέουν την κατανάλωση λευκού και κόκκινου κρέατος με την υπογονιμότητα, αυτοί είναι δύο. Αρχικά, έχει προταθεί πως ίσως τα κρέατα αυτά, ειδικά στις επεξεργασμένες τους μορφές, περιέχουν ξενοοιστρογόνα και

ενώσεις που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDC) (Braga et al., 2015). Μία άλλη πρόταση είναι πως περιέχουν μεγάλες ποσότητες τελικών προϊόντων προχωρημένης μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία παρουσιάζουν επιπτώσεις στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων, των ωαρίων και των εμβρύων και μειώνουν την πιθανότητα επιτυχούς εγκυμοσύνης (Kazemi, 2014 ; Braga, 2015). Τέλος, τα EDC φαίνεται να αυξάνουν το οξειδωτικό στρες προκαλώντας μακρομοριακές καταστροφές στα ωοθηλάκια (Kazemi et al., 2014).

3.3.6. Ομάδα λιπών και ελαίων

Τα τρόφιμα της ομάδας αυτής είναι πηγές ενέργειας, βιταμινών και πολλών ακόμα θρεπτικών συστατικών και ταυτόχρονα βοηθούν στην απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D, E και K. Το καθένα περιέχει διαφορετικά λιπαρά οξέα και για το λόγο αυτό έχει άλλες επιδράσεις στον οργανισμό (Ε.Δ.Ο., 2014). Για παράδειγμα, το ελαιόλαδο περιέχει μονοακόρεστα λιπαρά και μειώνει την LDL χοληστερόλη χωρίς να επιδρά στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, ενώ τα υπόλοιπα φυτικά έλαια, όπως το ηλιέλαιο, περιέχουν πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που ελαττώνουν και τα δύο αυτά είδη χοληστερόλης (Ζαμπέλας, 2003). Τα ζωικά λίπη, που περιέχουν πολλά κορεσμένα λιπαρά, και κάποια άλλα τρόφιμα αυτής της ομάδας που περιέχουν trans λιπαρά, όπως οι μαργαρίνες, πιστεύεται πως είναι επιβλαβή για την υγεία. Σε αυτή την ομάδα ανήκουν επιπλέον οι ξηροί καρποί, που είναι πηγές μονοακόρεστων λιπαρών, φυτικών ινών και βιταμίνης E, (Ζαμπέλας, 2003) αλλά και οι ελιές που περιέχουν επίσης βιταμίνες, ανόργανα στοιχεία και αντιοξειδωτικά (Ε.Δ.Ο., 2014).

Η σύσταση του Εθνικού Διατροφικού Οδηγού για τους ενήλικες είναι η κατανάλωση 4-5 μερίδων/ ημέρα, με την κάθε μερίδα να αντιστοιχεί σε 1 κουταλιά της σούπας ελαιόλαδο ή άλλο σπορέλαιο, 1 χούφτα ξηρών καρπών, 10-12 ελιές, 25 γραμμάρια ταχίνι, 1 κουταλιά της σούπας βούτυρο ή μαργαρίνη (Ε.Δ.Ο., 2014).

Παρά τη σημασία των λιπών και των ελαίων στη γενική υγεία, η σχέση τους με τη γυναικεία γονιμότητα δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα. Μία έρευνα που μελέτησε τη σχέση της πρόσληψης ελαίων από φυτικές πηγές με τις εκβάσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης, έδειξε πως αύξηση της κατανάλωσης των ελαίων αυτών οδήγησε σε μείωση του αριθμού των ωαρίων που βρίσκονταν στο στάδιο της μετάφασης II ($p < 0.05$) και σε μείωση της ποιότητας των εμβρύων. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες που κατανάλωναν σπορέλαια σε ποσότητα > 50 g/ εβδομάδα, είχαν μικρότερο αριθμό εμβρύων καλής ποιότητας σε σχέση με εκείνες που κατανάλωναν μικρότερη ποσότητα (39.6 ± 34.9 και 50.37 ± 38.77 αντίστοιχα, $p = 0.04$). Οι συγγραφείς απέδωσαν αυτή τη συσχέτιση στο ότι η κατανάλωση των ελαίων μπορεί να προερχόταν από τηγανητά ή άλλα τρόφιμα όπου τα έλαια μαγειρεύονταν σε υψηλές θερμοκρασίες για μικρό χρονικό διάστημα

αυξάνοντας έτσι την περιεκτικότητά τους σε τελικά προϊόντα προχωρημένης μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) (Kazemi et al., 2014).

Αντίθετα, οι Vujkovic et al., που μελέτησαν τη σχέση της μεσογειακής διατροφής με την επιτυχία της IVF/ICSI, απέδωσαν τη θετική επίδραση που είχε η δίαιτα αυτή στις υψηλές ποσότητες φυτικών ελαίων που περιείχε (Vujkovic et al., 2010). Ωστόσο, άλλες μελέτες που συσχέτισαν διατροφικά πρότυπα με την υπογονιμότητα και τις εκβάσεις της IVF, δεν παρατήρησαν κάποια επίδραση της κατανάλωσης λιπών και ελαίων στα αποτελέσματα (Twigt, 2012 ; Toledo, 2011).

3.3.7. Άλλα

Άλλα συστατικά της διατροφής τα οποία δεν εντάσσονται σε κάποια ομάδα αλλά είναι σημαντικά συστατικά της καθημερινής διαίτας είναι η καφεΐνη και τα καφεϊνούχα ροφήματα, τα αλκοολούχα ποτά και τα αναψυκτικά.

3.3.7.1. Καφεΐνη και καφεϊνούχα ροφήματα

Η καφεΐνη είναι μία ουσία με διεγερτικές ιδιότητες, η οποία βρίσκεται στον καφέ, το τσάι, τα αναψυκτικά αλλά και σε κάποια τρόφιμα, όπως η σοκολάτα (Ε.Δ.Ο., 2014). Έχει συχνά συνδεθεί με αρκετά προβλήματα υγείας, όπως η στεφανιαία νόσος και η υπέρταση, καθώς και προβλήματα στη γονιμότητα. Συγκεκριμένα, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την πρόσληψη καφεΐνης με μεγαλύτερο διάστημα έως τη σύλληψη, αυτόματες αποβολές και άλλες δυσλειτουργίες της αναπαραγωγής (Al-Saleh et al., 2010). Για τον ελληνικό πληθυσμό, σύμφωνα με τον Εθνικό Διατροφικό Οδηγό, η πρόσληψη καφεΐνης πρέπει να περιορίζεται στα 400 mg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε 3-4 φλιτζάνια καφέ (Ε.Δ.Ο., 2014).

Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την πρόσληψη καφεΐνης με την υπογονιμότητα στο γενικό πληθυσμό. Αρχικά, μία προοπτική μελέτη με 104 γυναίκες κατέληξε στο συμπέρασμα πως οι γυναίκες που κατανάλωναν < 1 φλιτζάνι καφέ/ ημέρα είχαν διπλάσιες πιθανότητες να μείνουν έγκυες σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν μία μέτρια κατανάλωση καφέ. Η σχέση αυτή φάνηκε να γίνεται μεγαλύτερη με την αύξηση της πρόσληψης καφέ. Αντίστοιχα, μία άλλη μελέτη πέντε ευρωπαϊκών χωρών, έδειξε πως η κατανάλωση καφέ που ξεπερνά τα επίπεδα των συστάσεων, δηλαδή > 500 mg/ημέρα, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας, ακόμη και κατόπιν προσαρμογής για άλλους συγχρητικούς παράγοντες. Ακόμα, η καφεΐνη έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση υπογονιμότητας λόγω δυσλειτουργίας των σαλπίγγων, με την εμφάνιση ενδομητρίωσης, τον κίνδυνο αυτόματης αποβολής (σε μέτρια προς υψηλή πρόσληψη

κατά την εγκυμοσύνη) και με τη θνησιγένεια (σε υψηλή πρόσληψη κατά την εγκυμοσύνη). Ωστόσο, υπάρχουν και έρευνες στις οποίες δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση της πρόσληψης καφεΐνης με τη γονιμότητα, ούτε και με την πιθανότητα αυτόματης αποβολής στο γενικό πληθυσμό.

Όσον αφορά στην επίδραση της καφεΐνης στις εκβάσεις της IVF, μία προοπτική μελέτη με 221 ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική ή ενδοσαλπιγγική μεταφορά γαμετών στις Η.Π.Α. έδειξε πως η πρόσληψη καφεΐνης κατά το διάστημα του θεραπευτικού κύκλου δεν επηρέασε τον αριθμό των παραγόμενων ωαρίων, τον ρυθμό γονιμοποίησης, την εμβρυομεταφορά και την πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η μακροχρόνια πρόσληψη φάνηκε να σχετίζεται αρνητικά με την επίτευξη ζώσας γέννησης ακόμα και μετά από προσαρμογή για διάφορους συγχρητικούς παράγοντες (Homan et al., 2007).

Οι Al-Saleh et al. μελέτησαν την πρόσληψη καφεΐνης από καφέ, τσάι και αναψυκτικά, σε μία μελέτη 581 γυναικών, 19-50 ετών, που υποβλήθηκαν σε IVF. Η κατανάλωση καφέ, τσαγιού και αναψυκτικών ξεχωριστά δεν διέφερε ανάμεσα στις γυναίκες που είχαν ζώσα γέννηση και σε εκείνες που δεν είχαν. Δεν διέφεραν ούτε οι συγκεντρώσεις καφεΐνης στο αίμα ($p=0.548$) και στο ωοθυλακικό υγρό ($p=0.443$), αλλά στις γυναίκες που δεν γέννησαν υπήρχε μία τάση αυξημένης συγκέντρωσης. Ακόμα, η επίτευξη εγκυμοσύνης δεν συσχετίστηκε με την πρόσληψη καφέ ή τσαγιού ακόμα και μετά από προσαρμογή για συγχρητικούς παράγοντες, οι προσλήψεις αυτές οδήγησαν όμως σε αύξηση της συγκέντρωσης καφεΐνης στο ωοθυλακικό υγρό, η οποία σχετίστηκε θετικά με τη συγκέντρωση καφεΐνης στο αίμα ($p < 0.0001$), που φάνηκε να οδηγεί σε μείωση του αριθμού των παραγόμενων ωαρίων ($p=0.011$). Τέλος, η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε θετικά με τον αριθμό των αποβολών που σημειώθηκαν ($p=0.007$) και η κατανάλωση τσαγιού αρνητικά με τον αριθμό εμβρύων καλής ποιότητας ($p=0.015$) (Al-Saleh et al., 2010).

Μια άλλη έρευνα εξέτασε την πρόσληψη καφέ, τσαγιού, καφέ χωρίς καφεΐνη (decaffeinated), τσαγιού decaffeinated και αναψυκτικών, σε 2474 ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε διαδικασία IVF. Από τη στατιστική ανάλυση δεν βρέθηκε γραμμική σχέση μεταξύ πρόσληψης καφεΐνης και ζώσας γέννησης ($p=0.08$), ιδιαίτερα δε μετά από προσαρμογή για συγχρητικούς παράγοντες ($p=0.74$). Σημειώθηκε μία τάση προς μειωμένη πιθανότητα γέννησης στις γυναίκες που είχαν μέτρια πρόσληψη ($> 800-1400$ mg/εβδομάδα) σε σχέση με εκείνες που είχαν μηδενική, η οποία όμως μετά την προσαρμογή εξασθένησε. Επίσης, όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά η πρόσληψη καφέ, τσαγιού και αναψυκτικών κανένα δεν φάνηκε να επηρεάζει τη ζώσα γέννηση ($p=0.95$, 0.99 και 0.68 , αντίστοιχα), ενώ δεν υπήρχε και διαφορά στην πιθανότητα γέννησης ανάμεσα

στις γυναίκες με κατανάλωση 1 φορά/ημέρα ή ανά εβδομάδα σε σύγκριση με εκείνες με μηδενική. Αναφορικά με τις ενδιάμεσες εκβάσεις, η πρόσληψη καφεΐνης συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα οιστραδιόλης ($p=0.03$), ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση με τον αριθμό ωαρίων που παράχθηκαν, τον ρυθμό γονιμοποίησης και τον ρυθμό εμφύτευσης (Choi et al., 2011).

Ανάλυση των δεδομένων 438 γυναικών από την NHS II έδειξε ότι η πρόσληψη καφέ, τσαγιού, decaffeinated καφέ και ολικής καφεΐνης δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας. Μετά από ανακατηγοριοποίηση της πρόσληψης καφέ και καφεΐνης, επειδή παρατηρήθηκε συσχέτιση με την πρόσληψη αναψυκτικών αλλά όχι των υπόλοιπων καφεϊνούχων ροφημάτων, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση της πρόσληψης καφέ με την εμφάνιση υπογονιμότητας. Συγκεκριμένα, μετά από προσαρμογή για συγχητικούς παράγοντες, ο σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ) ήταν 0.45 (0.21–0.97) για τις γυναίκες που κατανάλωναν καφέ >4 φορές/ημέρα σε σχέση με εκείνες που κατανάλωναν <1 φορά/ εβδομάδα ($p=0.05$) (Chavarro et al., 2009).

Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για τη σχέση της καφεΐνης με την αναπαραγωγική λειτουργία είναι αρκετοί. Πρώτον, ίσως η καφεΐνη να επηρεάζει τα επίπεδα ενδογενών ορμονών μέσα από αλλαγές στη λειτουργία των ωοθηκών ή στο μεταβολισμό των ορμονών. Επίσης, ειδικά για το τσάι έχει προταθεί πως ίσως κάποιο άλλο χημικό συστατικό του, και όχι η καφεΐνη, ευθύνεται για τη βελτίωση που έχει παρατηρηθεί στη γονιμότητα, καθώς τα πολυφαινολικά συστατικά του μπορούν να αναστείλουν τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες βελτιώνοντας την αναπαραγωγική λειτουργία (Choi et al., 2011). Άλλες μελέτες έχουν αποδώσει τα ευρήματά τους σε σφάλματα κατά το σχεδιασμό της έρευνας ή και στην τύχη, ενώ οι Klonoff-Cohen είτε στην επίδραση της καφεΐνης στα επίπεδα των ορμονών (οιστραδιόλης κατά την εγκυμοσύνη και προλακτίνης σε μη-εγκυμονούσες), είτε στην ανασταλτική της δράση αναφορικά με την ωορρηξία ή και τη λειτουργία του ωχρού σωματίου (Al-Saleh et al., 2010).

3.3.7.2. Αναψυκτικά

Τα αναψυκτικά αποτελούν πλέον μέρος της καθημερινής διατροφής πολλών ατόμων. Περιέχουν, ανθρακούχα και μη, πολλή ζάχαρη και δεν πρέπει να γίνεται ατικατάσταση του νερού από αυτά (Ζαμπέλας, 2003). Πολλές πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες τα έχουν συσχετίσει με την αύξηση του σωματικού βάρους, το μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ σε μελέτες και σε ζώα αλλά και σε ανθρώπους η κατανάλωσή τους έχει συσχετιστεί με πρόκληση δυσλιπιδαιμιών και αύξηση της ινσουλινοαντίστασης, που επηρεάζουν την ορμονική

και αναπαραγωγική λειτουργία. Σύμφωνα με την American Heart Association (AHA), η πρόσληψη προστιθέμενων σακχάρων, τα οποία υπάρχουν στα αναψυκτικά, για τις γυναίκες ηλικίας 19-30 ετών που έχουν μέτρια φυσική δραστηριότητα, πρέπει να περιορίζεται σε 32-48 g/ημέρα, που ισοδυναμούν με 355 mL αναψυκτικού.

Παρόλα αυτά, η πρόσληψη των διάφορων τύπων αναψυκτικών και η σχέση της με την υπογονιμότητα στις γυναίκες δεν είναι ιδιαίτερα μελετημένη. Στις περισσότερες μελέτες συμπεριλαμβάνονται μαζί με τα υπόλοιπα καφεϊνούχα ροφήματα και έτσι δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για τα αναψυκτικά ξεχωριστά. Αρχικά, μια μελέτη σε 259 υγιείς γυναίκες ηλικίας 18-44 ετών διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης αναψυκτικών και χυμών και της ωοθηκικής λειτουργίας. Η συλλογή των διατροφικών δεδομένων έγινε από 4 ανακλήσεις 24ώρου και βρέθηκε πως το 69% του δείγματος κατανάλωνε αναψυκτικά και το 81% χυμούς. Όλοι οι τύποι αναψυκτικών (με ζάχαρη, με γλυκαντικά, με cola, χωρίς cola), οι χυμοί, η πρόσληψη προστιθέμενων σακχάρων και η πρόσληψη φρουκτόζης δεν φάνηκε να επηρεάζουν την ωοθηκική λειτουργία και να σχετίζονται με την έλλειψη ωορρηξίας. Επίσης, η κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη φάνηκε να αυξάνει τα επίπεδα τόσο της ελεύθερης, όσο και της ολικής οιστραδιόλης στο ωοθυλακικό υγρό, ακόμα και μετά από προσαρμογή για συγχρητικούς παράγοντες. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο ότι οι μηχανισμοί που οδήγησαν σε αυτά τα αποτελέσματα δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί, αλλά μάλλον ευθύνεται, τουλάχιστον μερικώς, η φρουκτόζη που περιέχεται στα αναψυκτικά (Schliep et al., 2013).

Οι Chavarro et al., στην ίδια έρευνα που αναφέρθηκε στο υποκεφάλαιο 3.3.7.1., εξέτασαν ξεχωριστά και την επίδραση των αναψυκτικών στον κίνδυνο εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας. Η πρόσληψη αναψυκτικών σχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας εξ αιτίας διαταραχών ωορρηξίας, με τις γυναίκες που κατανάλωναν ≥ 2 αναψυκτικά/ ημέρα να διατρέχουν κατά 47% μεγαλύτερο κίνδυνο από εκείνες που κατανάλωναν < 1 / εβδομάδα, μετά από προσαρμογή και για συγχρητικούς παράγοντες. Μάλιστα, στο μοντέλο ανάλυσης που εισήγαγαν και την ποσότητα πρόσληψης καφεΐνης, η αύξηση του κινδύνου ανήλθε στο 60% ($p= 0.003$), επομένως κατά πάσα πιθανότητα δεν ευθύνεται η καφεΐνη που περιέχεται στα αναψυκτικά για την παρατηρούμενη αυτή σχέση. Ακόμα, η πρόσληψη 2 φορές την ημέρα σε σύγκριση με ≤ 1 φορά/ εβδομάδα αναψυκτικών χωρίς καφεΐνη, δεν είχε σημαντική επίδραση στον κίνδυνο, όπως και η πρόσληψη φρουκτόζης. Ωστόσο, ανάμεσα στις ίδιες προσλήψεις, σημειώθηκε αύξηση του κινδύνου κατά 54% ($p= 0.02$) από την πρόσληψη αναψυκτικών με ζάχαρη, κατά 41% ($p= 0.01$) από την πρόσληψη αναψυκτικών διαίτης και κατά 33% ($p= 0.02$) από την πρόσληψη όλων των τύπων αναψυκτικών. Οι συγγραφείς απέδωσαν τα παραπάνω ευρήματα σε κάποια συστατικά κοινά σε όλα τα αναψυκτικά ή στην προσκόλληση σε

κάποιο διατροφικό πρότυπο το οποίο χαρακτηρίζεται από μεγάλη πρόσληψή τους (Chavarro et al., 2009).

3.3.7.3. Αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών έχει συχνά συσχετιστεί με επιπτώσεις στην υγεία, όπως είναι η εμφάνιση παχυσαρκίας, η κίρρωση του ήπατος, διάφορες μορφές καρκίνου, οι καρδιαγγειακές νόσοι, καθώς και ο ΣΔτ2. Ωστόσο, έχει φανεί ότι η βαρύτητα των επιπτώσεων αυτών καθορίζεται από την ποσότητα που καταναλώνεται και τη συχνότητα της κατανάλωσης αυτής, ενώ η μικρή καθημερινή πρόσληψη, ιδιαίτερα κρασιού, σε συνδυασμό με το φαγητό προστατεύει από την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Έτσι, οι συστάσεις για τις γυναίκες καταλήγουν σε ένα ποτήρι κρασί ή 330 mL μύρας ή 40-45 mL άλλου υψηλόβαθμου ποτού (βότκα, τζίν, ούισκι) την ημέρα (Ε.Δ.Ο., 2014).

Η επίδραση της πρόσληψης αλκοόλ στη γυναικεία γονιμότητα και υπογονιμότητα έχει μελετηθεί αρκετά, όμως χωρίς ξεκάθαρα αποτελέσματα. Οι Chavarro et al., βασιζόμενοι στα δεδομένα της Nurses' Health Study II, σε δείγμα 438 υγιών γυναικών ηλικίας 24-42 ετών, παρατήρησαν ότι η ολική πρόσληψη αλκοόλ σχετιζόταν θετικά με την πιθανότητα εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας σε μοντέλο όπου είχε γίνει προσαρμογή για την ηλικία και την ολική ενεργειακή πρόσληψη ($p=0.03$). Πιο συγκεκριμένα, η κατανάλωση τουλάχιστον 10 g αιθυλικής αλκοόλης/ ημέρα σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας κατά 50% σε σύγκριση με τη μηδενική κατανάλωση. Μάλιστα, η πρόσληψη υψηλόβαθμων ποτών ($p=0.01$), και όχι μύρας ή κρασιού ($p=0.16$ και $p=0.27$ αντίστοιχα), φάνηκε να ευθύνεται για αυτή τη συσχέτιση. Ωστόσο, μετά από περαιτέρω προσαρμογή για άλλους συγχρητικούς παράγοντες, όπως ο Δ.Μ.Σ., οι καπνιστικές συνήθειες, η φυσική δραστηριότητα και άλλοι, οι συσχετίσεις αυτές έπαψαν να είναι στατιστικά σημαντικές (Chavarro et al., 2009). Ομοίως, μια μελέτη της επίδρασης διατροφικών προτύπων στην πιθανότητα εκδήλωσης υπογονιμότητας σε γυναίκες σημείωσε θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης αλκοόλ και της εμφάνισης δυσχέρειας στη σύλληψη, όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά τα διάφορα τρόφιμα που αφορούσαν τα διατροφικά αυτά πρότυπα (Toledo et al., 2011).

Αναφορικά με την επίδραση της πρόσληψης αλκοόλ στις εκβάσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης, οι Braga et al. αναφέρουν αρνητική συσχέτιση αυτής με την ποιότητα των εμβρύων αλλά και με την πιθανότητα σχηματισμού βλαστοκύστης [ΣΛ (95% ΔΕ): 0.75 (0.62–0.95), $p=0.032$ και για τις δύο εκβάσεις]. Τα ευρήματα αυτά αποδόθηκαν στην πιθανή αύξηση

των οιστρογόνων λόγω του αλκοόλ, οδηγώντας σε αναστολή της έκκρισης FSH και καταστολή της ωοθυλακιογένεσης (Braga et al., 2015). Ακόμα, σε μια προοπτική έρευνα στις ΗΠΑ, σε δείγμα 2545 ζευγαριών που υποβλήθηκαν σε IVF, οι γυναίκες που κατανάλωναν τουλάχιστον 4 ποτά/ εβδομάδα, που αντιστοιχούσαν σε ~50 g αλκοόλ, είχαν κατά 16% μειωμένη πιθανότητα να επιτύχουν ζώσα γέννηση σε σύγκριση με εκείνες που είχαν χαμηλότερη πρόσληψη. Ειδικότερα, η κατανάλωση λευκού κρασιού (1-7 μερίδες/ εβδομάδα, με την κάθε μερίδα να περιέχει 12.5 g αλκοόλ) φάνηκε να οδηγεί σε μείωση κατά 17% της πιθανότητας γέννησης. Ωστόσο, όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις γυναίκες στις οποίες έγινε εμβρυομεταφορά, οι παραπάνω συσχετίσεις έχασαν τη στατιστική σημαντικότητά τους. Στον στατιστικό έλεγχο για τις ενδιάμεσες εκβάσεις, παρατηρήθηκε πως οι γυναίκες με κατανάλωση > 4 ποτά/ εβδομάδα, είχαν κατά 48% μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχίας της γονιμοποίησης και εκείνες με κατανάλωση 1-7 ποτά/ εβδομάδα, κατά 18% μεγαλύτερη πιθανότητα να μην πραγματοποιηθεί η εμφύτευση. Επιπλέον, και οι γυναίκες που έπιναν λευκό κρασί, (1-7 μερίδες/ εβδομάδα) είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο, κατά 22%, αποτυχίας της εμφύτευσης. Γενικώς, οι γυναίκες που είχαν κάποια πρόσληψη αλκοόλ είχαν χαμηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης συγκριτικά με εκείνες που είχαν μηδενική κατανάλωση. Τέλος, οι γυναίκες που είχαν εβδομαδιαία κατανάλωση λευκού κρασιού, δηλαδή 1-7 μερίδες/ εβδομάδα, παρήγαγαν λιγότερα ωάρια (κατά 1, $p=0.04$) σε σύγκριση με εκείνες που δεν έπιναν καθόλου λευκό κρασί (Rossi et al., 2011).

Μία ακόμα έρευνα που πραγματοποιήθηκε για την πρόσληψη οινόπνευματων ποτών σε σχέση με την έκβαση της IVF είναι η προοπτική μελέτη των Klonoff-Cohen et al.. Το δείγμα της μελέτης αυτής αποτελούνταν από 221 ζευγάρια και οι πληροφορίες για την πρόσληψη αλκοόλ ανακτήθηκαν από γενικά ερωτηματολόγια. Μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων, προέκυψε πως μία αύξηση κατά 12 g/ ημέρα στην πρόσληψη αλκοόλ τον μήνα που προηγούνταν της έναρξης της διαδικασίας IVF οδηγούσε σε πάνω από διπλάσια αύξηση της πιθανότητας μη-επίτευξης ζώσας γέννησης, αποτέλεσμα που ήταν ωστόσο οριακά στατιστικά σημαντικό ($p=0.05$). Αντίστοιχη αύξηση της κατανάλωσης αλκοόλ μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της IVF θα οδηγούσε σε τετραπλασιασμό του κινδύνου μη-γέννησης, χωρίς ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά να είναι στατιστικά σημαντικά. Ακόμα, φάνηκε πως η πρόσληψη αλκοόλ μία εβδομάδα πριν από την έναρξη της IVF είχε την τάση να οδηγεί σε αύξηση της πιθανότητας αποβολής του εμβρύου ($p=0.03$), η οποία όμως μετά την προσαρμογή για συγχρητικούς παράγοντες δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική. Η αύξηση της πρόσληψης αλκοόλ κατά 12 g/ ημέρα, συσχετίστηκε με μείωση του αριθμού των παραγόμενων ωαρίων κατά 13% ($p=0.02$) σε σύγκριση με τις γυναίκες που κατανάλωναν αλκοόλ κατά 12 g λιγότερα/ ημέρα, ενώ η συσχέτιση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά από προσαρμογή για την ηλικία, την εθνικότητα, τις καπνιστικές

συνήθειες και άλλους συγχετιτικούς παράγοντες (Klonoff-Cohen et al., 2003). Παρόλα αυτά, υπάρχουν στη βιβλιογραφία και μελέτες που δεν βρήσκουν συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης αλκοόλ και της επιτυχίας ή αποτυχίας της IVF, όπως η έρευνα PIVET όπου η κατανάλωση αλκοόλ δεν σχετίστηκε με τον αριθμό των παραγόμενων ωαρίων ή τον ρυθμό γονιμοποίησης ή με την επίτευξη εγκυμοσύνης, αλλά ούτε και με την αποβολή, ακόμα και μετά από προσαρμογή για συγχετιτικούς παράγοντες (Firms et al., 2015).

Ο μηχανισμός που συνδέει την αιθυλική αλκοόλη με την αναπαραγωγική λειτουργία δεν έχει ακόμα ταυτοποιηθεί. Με βάση μελέτες σε ζωικά μοντέλα, έχει προταθεί ότι το αλκοόλ μπορεί να μεταβάλλει την υποθαλαμική και γοναδική έκκριση ορμονών, είτε να επιφέρει αλλαγές στον καταμήνιο κύκλο, είτε να έχει επίδραση στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων, είτε να εμποδίζει τον χρωμοσωμικό διαχωρισμό, είτε ακόμα να δυσχεραίνει την εμφύτευση και να διευκολύνει τον εκφυλισμό του εμβρύου (Rossi et al., 2011; Nicolau et al., 2014). Άλλες θεωρίες που έχουν προταθεί είναι ή ότι οι γυναίκες που ξεκινούν τη διαδικασία της IVF μειώνουν συνειδητά την πρόσληψη αλκοόλ με σκοπό να έχουν καλύτερη έκβαση (Firms et al., 2015) ή ότι δίνουν συνειδητά υποεκτιμημένες πληροφορίες για την κατανάλωσή τους σε αλκοόλ, καθώς αυτή δεν συνίσταται κατά την εγκυμοσύνη (Rossi et al., 2011).

3.4. Εξωσωματική γονιμοποίηση και διατροφικά πρότυπα

Πέρα από την κατανάλωση τροφίμων από τις διάφορες ομάδες, που σαφώς παίζει ρόλο στην εμφάνιση υπογονιμότητας αλλά και άλλων νοσημάτων, σημαντικό ρόλο έχει και η ολική ισορροπία της δίαιτας. Τα διάφορα τρόφιμα που συνιστούν μία δίαιτα, αλλά και τα μικρο και μακροθρεπτικά συστατικά τους αλληλεπιδρούν συνεχώς και με διάφορους τρόπους. Μία ισορροπημένη και πλήρης δίαιτα μπορεί να συντελέσει στην πρόληψη ή και την αντιμετώπιση πολλών χρόνιων ασθενιών, όπως ο ΣΔτ2, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η παχυσαρκία, οι νεφρικές και πνευμονικές νόσοι και άλλα χρόνια μη-μεταδιδόμενα νοσήματα, τα οποία έχουν πολύ μεγάλο επιπολασμό σήμερα.

Ένα από τα συνηθέστερα διατροφικά πρότυπα, ειδικά στην Ελλάδα, είναι το «Μεσογειακό», το οποίο χαρακτηρίζεται από αυξημένη πρόσληψη όσο το δυνατό λιγότερο επεξεργασμένων φυτικών τροφίμων, χρήση ελαιολάδου, χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, πουλερικών, ψαριών και κρασιού, ως συνοδευτικό στα γεύματα, και χαμηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος. Ακόμα, ευρύτατα υιοθετημένη είναι η δίαιτα DASH, η οποία περιέχει καθημερινά μεγάλο αριθμό μερίδων από φρούτα, λαχανικά και γαλακτοκομικά χαμηλά σε λιπαρά, περιέχει αρκετά ολικής άλεσης προϊόντα, πουλερικά, ψάρια και ξηρούς καρπούς, ενώ

είναι μειωμένης περιεκτικότητας σε κορεσμένο λίπος, νάτριο, κόκκινο κρέας, γλυκά και ροφήματα με ζάχαρη. Μία μερίδα ανθρώπων έχει υιοθετήσει κάποιον τύπο χορτοφαγικής ή απόλυτα χορτοφαγική διαίτα. Το απόλυτα χορτοφαγικό πρότυπο δεν περιέχει καθόλου προϊόντα ζωικής προέλευσης, ενώ τύποι χορτοφαγικής διαίτας είναι η λακτο-όβο (που περιέχει γαλακτοκομικά και αυγά), η πέσκο (όπου καταναλώνονται ψάρια, αυγά ή/ και γαλακτοκομικά) και η ήμι (όπου δεν καταναλώνονται κόκκινα κρέατα και πουλερικά). Επίσης, ένα συχνά απαντώμενο και ευεργετικό για την υγεία διατροφικό πρότυπο είναι το «Συνετό», το οποίο είναι πλούσιο σε φρούτα, λαχανικά, προϊόντα ολικής αλέσεως, φυτικά έλαια και έχει χαμηλή περιεκτικότητα σε κόκκινο κρέας, επεξεργασμένα δημητριακά, καθώς και αναψυκτικά που περιέχουν ζάχαρη (Ley et al., 2014).

Αρχικά, όσον αφορά στην επίδραση των διατροφικών προτύπων στην εμφάνιση υπογονιμότητας σε γυναίκες, οι Toledo et al., σε ένα δείγμα 485 γυναικών, αποφοίτων πανεπιστημίου ηλικίας 20-45 ετών, αναγνώρισαν δύο κύρια διατροφικά πρότυπα. Το πρώτο ονομάστηκε «Δυτικό διατροφικό πρότυπο» και χαρακτηριζόταν από αυξημένη πρόσληψη σε επεξεργασμένο και μη-επεξεργασμένο κόκκινο κρέας, τρόφιμα από ταχυφαγεία, πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα, αρτοσκευάσματα του εμπορίου, πατάτες, αυγά, επεξεργασμένα δημητριακά, διάφορες σάλτσες, επεξεργασμένα γεύματα και αναψυκτικά. Το δεύτερο πρότυπο αποτελούνταν από αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών, πουλερικών, γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά, και ελαιόλαδο, το οποίο ονομάστηκε «Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο». Για τη συλλογή των διατροφικών δεδομένων των γυναικών χρησιμοποιήθηκε ένα σταθμισμένο FFQ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του «Δυτικού» προτύπου και της πιθανότητας επίσκεψης σε ιατρό λόγω προβλήματος υπογονιμότητας. Η προσκόλληση στο «Μεσογειακό» πρότυπο φάνηκε να έχει ευεργετική επίδραση στη γονιμότητα, αφού οι γυναίκες με τη μεγαλύτερη συμμόρφωση σε αυτό το διατροφικό πρότυπο είχαν λιγότερες πιθανότητες να αναφερθούν στον ιατρό για τη διερεύνηση του προβλήματος της υπογονιμότητας συγκριτικά με αυτές με τη χαμηλότερη συμμόρφωση ($p=0.002$). Αυτή η συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά την προσαρμογή για τον Δ.Μ.Σ., τις καπνιστικές συνήθειες, την πρόσληψη αλκοόλ, την ολική ενεργειακή πρόσληψη και τη χρήση πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων ($p=0.03$), καθώς και μετά από περαιτέρω προσαρμογή για την πρόσληψη πρωτεϊνών ζωικής και φυτικής προέλευσης, trans λιπαρών και φυτικών ινών ($p=0.01$). Ανάμεσα στα διαφορετικά τρόφιμα του «Μεσογειακού» προτύπου διαίτας, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση με την υψηλή πρόσληψη αλκοολούχων ποτών και την εμφάνιση υπογονιμότητας, και αρνητική συσχέτιση με την κατανάλωση πουλερικών (Toledo et al., 2011).

Επίσης, ένα άλλο διατροφικό πρότυπο που μελετήθηκε για τη σχέση του με την υπογονιμότητα, είναι αυτό του «Χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη». Όπως αναφέρθηκε και στην υποενότητα 3.1.3.,

στην έρευνα όπου αναλύθηκε το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο, συμμετείχαν γυναίκες ηλικίας 18-40 ετών με διαγνωσμένο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες όπου και οι δύο ακολούθησαν μία υποθερμιδική δίαιτα για απώλεια βάρους με μοναδική διαφορά την ποιότητα των υδατανθράκων. Στη μία δίαιτα που ονομάστηκε «Χαμηλό σε λίπος - Συμβατικό υγιές» πρότυπο τα υδατανθρακούχα τρόφιμα ήταν μέτριου προς υψηλού γλυκαιμικού δείκτη ενώ στο «Χαμηλό σε λίπος – Χαμηλό σε γλυκαιμικό δείκτη» πρότυπο ήταν απαραίτητα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη.

Αρχικά, παρατηρήθηκε βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη στις γυναίκες που ακολουθούσαν το χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη πρότυπο ($p < 0.01$), αλλά όχι στις υπόλοιπες ($p = 0.2$). Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά από προσαρμογή για τις διαφορές σε κάποια χαρακτηριστικά κατά την έναρξη, τη χρήση μετορμίνης και την απώλεια σωματικού βάρους ($p = 0.03$). Ωστόσο, η χρήση διαφορετικών μεθόδων δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική αλλαγή στην ινσουλινοαντίσταση και την ινσουλινοευαισθησία. Επίσης, καμία από τις δύο δίαιτες δεν φάνηκε να επηρεάζει τα επίπεδα λιπιδίων, LH και FSH του αίματος. Ένα σημαντικό ποσοστό των γυναικών που ακολουθούσαν το χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη πρότυπο και είχαν ακανόνιστο έμμηνο κύκλο κατά την έναρξη, εμφάνισε βελτίωση στη συχνότητα του έμμηνου κύκλου, σε αντιδιαστολή με τις γυναίκες που ακολουθούσαν το συμβατικό πρότυπο (95% στο χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και 63% στο συμβατικό, $p = 0.03$). Ακόμα, οι γυναίκες που εμφάνισαν αυτή τη βελτίωση είχαν χαμηλότερο γλυκαιμικό δείκτη δίαιτας σε σχέση με τις υπόλοιπες γυναίκες της ίδιας ομάδας ($p = 0.01$). Αυτή η βελτίωση στη συχνότητα του έμμηνου κύκλου ίσως να οδηγούσε και σε βελτίωση της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Τα παραπάνω ευρήματα αποδόθηκαν στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη από το χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη πρότυπο. Αναφορικά με την ποιότητα ζωής, και οι δύο ομάδες εμφάνισαν παρόμοια βελτίωση (Marsh et al., 2010).

Αρκετές μελέτες έχουν γίνει και όσον αφορά στο χορτοφαγικό πρότυπο διατροφής και το πώς αυτό επηρεάζει τη γονιμότητα των γυναικών. Οι περισσότερες έχουν συσχετίσει αυτό το πρότυπο με εμμηνορρυσιακές διαταραχές, αλλά οι μελέτες αυτές είτε είχαν γίνει σε αθλήτριες είτε δεν λάμβαναν υπόψιν τους ότι οι χορτοφάγοι έχουν κατά κανόνα λιγότερο σωματικό βάρος και λίπος και επομένως αυτή η ανεπαρκής αποθήκη ενέργειας ευθύνεται για τα αποτελέσματα. Λίγες έρευνες έδειξαν δυσχέρεια άμεσα στην αναπαραγωγική λειτουργία είτε στην ικανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης και γέννησης, ενώ σε άλλες δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση. Τα αποτελέσματα σχετικά με αυτό το πρότυπο δεν είναι ξεκάθαρα και για αυτό ευθύνεται το ότι πολλές μελέτες δεν έλαβαν υπόψιν τους τις πιθανές επιδράσεις των αλλαγών στα μακροθρεπτικά συστατικά, όπως το λίπος και οι φυτικές ίνες, αλλά ούτε και τον γενικότερο τρόπο ζωής των χορτοφάγων (Fontana et al., 2016).

Οι Chavarro et al., μετά από τις πολλαπλές μελέτες τους στα επι μέρους θρεπτικά συστατικά, συνέθεσαν τα ευρήματά τους για να δημιουργήσουν το διαιτητικό πρότυπο της «Γονιμότητας». Η διαίτα της «Γονιμότητας», λοιπόν, χαρακτηρίζεται από αυξημένο λόγο πρόσληψης μονοακόρεστων/ trans λιπαρών οξέων, αυξημένες προσλήψεις φυτικών πρωτεϊνών, γαλακτοκομικών προϊόντων που είναι πλήρη σε λιπαρά, σιδήρου και πολυβιταμινών, αλλά και χαμηλή πρόσληψη σε ζωικές πρωτεΐνες, γαλακτοκομικά χαμηλά σε λιπαρά και συνολικό χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο διαίτας. Σκοπός της μελέτης τους ήταν η διερεύνηση της επίδρασης αυτής της διαίτας, του σωματικού βάρους και της φυσικής δραστηριότητας στη γυναικεία γονιμότητα, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη μελέτη Nurses' Health Study II (NHS II), οι οποία περιλάμβανε αρχικά υγιείς γυναίκες ηλικίας 25-42 ετών, στοιχεία των οποίων συλλέχθηκαν από γενικά ερωτηματολόγια καθώς και από ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων.

Στην ανάλυση συμπεριλήφθησαν 416 γυναίκες. Από τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων προέκυψε ότι μεγαλύτερη προσκόλληση στο πρότυπο της «Γονιμότητας» σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας ($p < 0.001$) και υπογονιμότητας από άλλα αίτια, σε μικρότερο ωστόσο βαθμό. Ειδικότερα, οι γυναίκες στο υψηλότερο πεμπτημόριο της συμμόρφωσης είχαν κατά 66% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας και κατά 27% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας λόγω κάποιας άλλης αιτίας, σε σύγκριση με εκείνες στο χαμηλότερο πεμπτημόριο. Οι παραπάνω συσχετίσεις ανάμεσα στη συμμόρφωση στο συγκεκριμένο πρότυπο και στην υπογονιμότητα δεν παρουσίασαν κάποια διαφοροποίηση ανάλογα με την ηλικία, την ύπαρξη ή μη προηγούμενης γέννησης και τον Δ.Μ.Σ..

Επίσης, η υιοθέτηση μίας από τις συνήθειες που οι συγγραφείς θεώρησαν χαμηλού-κινδύνου (δηλαδή οι διατροφικές συνήθειες όπως αναφέρονται παραπάνω και η έντονη σωματική δραστηριότητα για τουλάχιστον 30 λεπτά/ ημέρα) οδήγησαν σε ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας κατά 30% ($p = 0.02$). Με την υιοθέτηση όλο και περισσότερων χαμηλού-κινδύνου συνηθειών ο κίνδυνος φάνηκε να μειώνεται ($p < 0.001$), έως και κατά 80% σε γυναίκες που υιοθέτησαν τουλάχιστον 5 από τις συνήθειες αυτές.

Οι συγγραφείς απέδωσαν αυτές τις συσχετίσεις στο γεγονός ότι το συγκεκριμένο διαιτητικό πρότυπο περιλαμβάνει χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη τρόφιμα, ενώ ταυτόχρονα ελαχιστοποιεί την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών που μπορεί να αυξήσουν την ινσουλινοαντίσταση. Επομένως, ο μηχανισμός φαίνεται να σχετίζεται με τη ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης και τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας που επηρεάζουν σημαντικά την ωοθηκική λειτουργία και κατ'επέκταση τη γονιμότητα (Chavarro^C et al., 2007).

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης όσον αφορά στον Δ.Μ.Σ. και στα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας θα αναλυθούν σε επόμενο κεφάλαιο.

Στη μελέτη των Twigt et al. συμμετείχαν 199 ζευγάρια στα οποία έγινε συμβουλευτική σχετικά με τη διατροφή και τον τρόπο ζωής, δόθηκε ένα φυλλάδιο με πληροφορίες και ένα ερωτηματολόγιο και έγινε μέτρηση του ύψους και του βάρους προς υπολογισμό του Δ.Μ.Σ.. Επίσης, αναγνωρίστηκαν οι ανθυγιεινοί παράγοντες του τρόπου ζωής και της διατροφής, οι οποίοι σχετίζονταν με την υπογονιμότητα, δόθηκαν συμβουλές για την αντικατάστασή τους και σε επόμενη συνάντηση αξιολογήθηκε η συμμόρφωση με τις νέες οδηγίες.

Στη συγκεκριμένη μελέτη εξετάστηκε η σχέση του σκορ «Προ-σύλληψης διατροφικού κινδύνου» με τις εκβάσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Το σκορ αυτό υπολογίστηκε με βάση τις Ολλανδικές διατροφικές συστάσεις, οι οποίες ήταν κατανάλωση τουλάχιστον 4 μερίδων από ψωμί ολικής αλέσεως, 200 γραμμαρίων λαχανικών και 2 μερίδων φρούτων καθημερινά, τουλάχιστον 3 μερίδων κρέατος ή αντικαταστατών κρέατος και 1 μερίδας ψαριών την εβδομάδα, καθώς και χρήση PUFAs ή MUFAs ελαίων. Τελικά, από τα 199 ζευγάρια στο 35% επιτεύχθηκε εγκυμοσύνη, η οποία διατηρήθηκε στο 26%, το 62% δεν κατάφερε να έχει εγκυμοσύνη και για το 3% τα αποτελέσματα ήταν άγνωστα. Οι γυναίκες στις οποίες διατηρήθηκε η εγκυμοσύνη έτειναν να είναι νεότερες σε ηλικία ($p=0.06$) και μη-καπνίστριες ($p=0.03$). Χωρίς προσαρμογή για κάποιον συγχρητικό παράγοντα, η προσκόλληση στο πρότυπο των ολλανδικών συστάσεων δεν φάνηκε να διαφέρει ανάμεσα στις γυναίκες που έμειναν έγκυες και σε εκείνες που δεν έμειναν ($p=0.28$). Ωστόσο, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τον Δ.Μ.Σ. και τις καπνιστικές συνήθειες των γυναικών, το θεραπευτικό σχήμα που ακολούθησαν κατά τη διαδικασία της IVF, τον Δ.Μ.Σ. και την προσκόλληση στις ολλανδικές συστάσεις του συζύγου τους, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης στο συγκεκριμένο πρότυπο και της πιθανότητας επίτευξης συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης [ΣΛ (95% ΔΕ): 1.65 (1.08 - 2.52), $p=0.02$]. Επειδή αυτή η έρευνα έλαβε υπόψιν για τη στατιστική ανάλυση τους κύκλους που είχαν ως αποτέλεσμα έμβρυα καλής ποιότητας τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την εμβρυομεταφορά, τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν παραπάνω αποδόθηκαν στα επαρκή θρεπτικά συστατικά που προσδίδει το διατροφικό αυτό πρότυπο στο έμβρυο.

Μία έρευνα έχει ασχοληθεί με το «Μεσογειακό» πρότυπο διατροφής και την επίδρασή του στις εκβάσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Έλαβε χώρα στην Ολλανδία, όπου 161 υπογόνιμα ζευγάρια ξεκίνησαν διαδικασία IVF/ICSI. Για τις ανάγκες της μελέτης, χορηγήθηκαν ένα γενικό ερωτηματολόγιο το οποίο είχε ερωτήματα σχετικά με την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, το ιατρικό ιστορικό, τον Δ.Μ.Σ., την εθνικότητα, τη λήψη φαρμάκων, τις καπνιστικές συνήθειες, τη λήψη φυλλικού οξέως και βιταμινών σε μορφή συμπληρωμάτων καθώς και ένα ερωτηματολόγιο

συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ). Επίσης, συλλέχθηκαν δείγματα αίματος και ωοθυλακικού υγρού. Αναγνωρίστηκαν δύο διατροφικά πρότυπα, το «Υγιεινής συνείδησης-Χαμηλό σε επεξεργασμένα τρόφιμα» και το «Μεσογειακό». Το πρώτο χαρακτηρίζεται από αυξημένη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, ψαριών και οσπρίων, και χαμηλές προσλήψεις μαγιονέζας, σνακ και προϊόντων κρέατος, ενώ το «Μεσογειακό» από μεγάλη πρόσληψη φυτικών ελαίων, ψαριών, οσπρίων και λαχανικών και μικρή πρόσληψη διάφορων σνακ.

Για τη στατιστική ανάλυση, έγινε προσαρμογή για συγχητικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, ο Δ.Μ.Σ., οι καπνιστικές συνήθειες, η πρόσληψη αλκοόλ, το θεραπευτικό σχήμα και το σχήμα διέγερσης ωοθηκών. Παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της συμμόρφωσης στο διατροφικό πρότυπο «Υγιεινής συνείδησης-Χαμηλό σε επεξεργασμένα τρόφιμα» και της συγκέντρωσης φυλλικού στο αίμα ($p = 0.05$). Παρόμοια συσχέτιση παρατηρήθηκε και για το «Μεσογειακό» διατροφικό πρότυπο ($p < 0.01$), για το οποίο παράλληλα παρατηρήθηκε και θετική συσχέτιση με τη συγκέντρωση βιταμίνης B₆ στο αίμα ($p = 0.04$) και στο ωοθυλακικό υγρό ($p = 0.02$). Κανένα από τα δύο διατροφικά πρότυπα δεν σχετίστηκε με ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF, όπως ο ρυθμός γονιμοποίησης ($p = 0.44$ και $p = 0.31$, αντίστοιχα) και η ποιότητα των εμβρύων ($p = 0.95$ και $p = 0.35$, αντίστοιχα). Ωστόσο, παρότι τα δύο διατροφικά πρότυπα παρουσιάζαν αξιοσημείωτη αλληλεπικάλυψη αναφορικά με τα τρόφιμα/ ομάδες τροφίμων που τα χαρακτήριζαν, μόνο η προσκόλληση στο «Μεσογειακό» διατροφικό πρότυπο βρέθηκε να συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης, αν και οριακά στατιστικώς σημαντικά [ΣΛ (95% ΔΕ): 1.4 (1.0–1.9)]. Η παραπάνω συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από τα χαρακτηριστικά των ανδρών, όπως η ηλικία, ο Δ.Μ.Σ., οι καπνιστικές συνήθειες και η πρόσληψη αλκοόλ.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς, επειδή τα δύο πρότυπα είχαν πολλές ομοιότητες με εξαίρεση τη υψηλή πρόσληψη φυτικών ελαίων στο «Μεσογειακό», η ευεργετική επίδραση του «Μεσογειακού» πιθανώς οφείλεται στην αυξημένη πρόσληψη λινελαϊκού οξέως που περιέχεται σε αυτά τα έλαια. Οι μηχανισμοί δράσης του λινελαϊκού έχουν αναλυθεί στο κεφάλαιο 3.1.4., όπου φαίνεται πώς επιδρά θετικά στην εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Ακόμα, στηριζόμενοι και σε ευρήματα από άλλες έρευνες, όπου η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης B₆ σε υπογόνιμες γυναίκες οδήγησε σε αύξηση της πιθανότητας σύλληψης κατά 40% και μείωση της πιθανότητας αποβολής κατά 30%, πρότειναν πως αυτή ακριβώς η αύξηση των επιπέδων βιταμίνης B₆, τόσο στο αίμα όσο και στο ωοθυλακικό υγρό, που παρατηρήθηκε κατά την υψηλή προσκόλληση στο «Μεσογειακό» πρότυπο, ευθύνεται για τα παρατηρούμενα αποτελέσματα (Vujkovic et al., 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Εξωσωματική γονιμοποίηση και περιβαλλοντικοί παράγοντες

4.1. Ηλικία

Τα τελευταία χρόνια οι γυναίκες καθυστερούν σημαντικά την απόκτηση απογόνων σε σχέση με παλαιότερα. Οι κοινωνικές συνθήκες αλλά και ο τρόπος ζωής έχουν αλλάξει δραστικά οδηγώντας τις γυναίκες, προκειμένου να απολαύσουν άλλα κοινωνικά αγαθά, να μεταθέσουν την απόκτηση παιδιού μετά τα 30. Είναι κοινώς γνωστό πως μετά τα 35 έτη η γονιμότητα των γυναικών μειώνεται. Μάλιστα, ακόμα και σε μικρότερη ηλικία ο αριθμός και η ποιότητα των ωαρίων αρχίζουν να φθίνουν και περίπου στα 35 έτη γίνονται κλινικά αντιληπτές οι αλλαγές αυτές.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα στη βιβλιογραφία όσον αφορά στην ελάττωση της γονιμότητας με την πάροδο της ηλικίας κατά τα φυσιολογικά, σε υγιείς δηλαδή γυναίκες. Σε μια μελέτη παρατήρησης που συμμετείχαν 1000 έγκυες γυναίκες, το 71% εκείνων που είχαν ηλικία < 30 έτη κατάφεραν να επιτύχουν εγκυμοσύνη μέσα σε τρεις μήνες, με αντίστοιχο ποσοστό το 41% για τις γυναίκες που ήταν μεγαλύτερες από 36 ετών. Ακόμα μια έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο που περιλάμβανε 2112 έγκυες γυναίκες, μετά από προσαρμογή για συγχρητικούς παράγοντες, όπως η συχνότητα συνεύρεσης, ο Δ.Μ.Σ., οι καπνιστικές συνήθειες και άλλοι παράγοντες του τρόπου ζωής, κατέληξε στο ότι η αυξημένη ηλικία, τόσο για τους άντρες όσο και για τις γυναίκες, έχει αρνητική επίδραση στη γονιμότητα. Συγκεκριμένα για τις γυναίκες, εκείνες με ηλικία > 35 έτη είχαν πάνω από δύο φορές περισσότερες πιθανότητες να χρειαστούν πάνω από 2 χρόνια για να μείνουν έγκυες σε σύγκριση με τις γυναίκες ≤ 35 ετών. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η μελέτη των Dunson et al., που εξέτασε 782 γυναίκες σε ευρωπαϊκές χώρες, με τις γυναίκες 19-26 ετών να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες επίτευξης εγκυμοσύνης σε σχέση με εκείνες ηλικίας 35-39 ετών.

Αναφορικά με τις γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, φαίνεται να υπάρχει ένα παρόμοιο πρότυπο, με την πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης να μειώνεται με την πάροδο των ετών. Πιο συγκεκριμένα, μία έρευνα που έγινε το 2002 σε γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε ART στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία έδειξε πως οι γυναίκες ηλικίας 25-29 ετών είχαν υψηλότερο ρυθμό ζώσας γέννησης σε σύγκριση με τις γυναίκες 40-44 ετών (25.9% και 6.1%, αντίστοιχα). Ακόμα, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ολλανδία φάνηκε πως ο ρυθμός ζώσας γέννησης ανά κύκλο IVF μειωνόταν κατά 2% για κάθε ένα έτος αύξησης της ηλικίας της γυναίκας ($p = 0.03$). Επιπλέον, μετά από 821 κύκλους

μικρογονιμοποίησης σε νοσοκομείο της Νέας Υόρκης, σημειώθηκε συσχέτιση μεταξύ της μείωσης του ρυθμού επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης, του ρυθμού εμφύτευσης καθώς και του ρυθμού ζώσας γέννησης και της μεγαλύτερης ηλικίας των γυναικών που συμμετείχαν. Η παρατηρούμενη μείωση της πιθανότητας ζώσας γέννησης με την πάροδο της ηλικίας, με βάση τη βιβλιογραφία, ίσως να οφείλεται σε αυτόματη αποβολή. Ειδικότερα, μια έρευνα σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και πέτυχαν κλινική εγκυμοσύνη, 201 κυήσεις συνολικά, έδειξε πως υπήρχε κίνδυνος 2.1% αυτόματης αποβολής στις γυναίκες ηλικίας ≤ 35 ετών, ενώ στις μεγαλύτερες ο κίνδυνος έφτασε το 16.1% [Σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης): 8.72 (2.3-32.9)] (Homan et al., 2007).

Οι Yan et al. χώρισαν 10268 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF-ET κύκλους σε τέσσερις ομάδες με βάση την ηλικία. Στην πρώτη ομάδα ανήκαν γυναίκες ηλικίας 21-30 ετών (με 4549 κύκλους συνολικά), στη δεύτερη 31-35 ετών (με 4424 κύκλους), στην τρίτη 36-40 ετών (με 2429 κύκλους) και στην τέταρτη γυναίκες μεγαλύτερες από 40 ετών (με 428 κύκλους). Μετά τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων προέκυψε ότι ο μέσος αριθμός ωαρίων που συλλέχθηκαν μειωνόταν με την αύξηση της ηλικίας ($p < 0.01$), ενώ και ο ρυθμός εμφύτευσης ελαττωνόταν ($p < 0.01$), με ποσοστά 35.88%, 30.75%, 21.22% και 8.83% από την ομάδα με τις μικρότερες ηλικίες προς εκείνη με τις γυναίκες άνω των 40 ετών. Ακόμα, παρατηρήθηκε μείωση του ρυθμού επίτευξης βιοχημικής εγκυμοσύνης ($p < 0.01$), με ποσοστά 59.79%, 56.53%, 47.47% και 26.87% από την πρώτη στην τέταρτη ομάδα, αλλά και του ρυθμού κλινικής εγκυμοσύνης ($p < 0.01$), με ποσοστά 52.14%, 48.44%, 40.02% και 19.39% από την πρώτη στην τελευταία ομάδα. Σε αντίθεση ο ρυθμός αποβολών αυξανόταν με την πάροδο της ηλικίας ($p < 0.01$), με ποσοστά 9.27%, 13.21%, 20.27% και 36.14% από την πρώτη στην τέταρτη ομάδα. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε με την ποιότητα των εμβρύων και την ηλικία της γυναίκας (Yan et al., 2012).

Ωστόσο, σε μια άλλη έρευνα όπου οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες με βάση την ηλικία τους (< 35 ετών, 35-39 ετών και > 39 ετών), δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στο ρυθμό γονιμοποίησης και την ποιότητα των εμβρύων ανάμεσα στις ομάδες. Η πιθανότητα σχηματισμού βλαστοκύστης έτεινε να είναι μικρότερη με την αύξηση της ηλικίας, χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική, αλλά η πιθανότητα σχηματισμού καλής ποιότητας βλαστοκύστης ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες < 35 ετών σε σχέση με τις γυναίκες > 39 ετών ($p < 0.05$). Όσον αφορά στην επίτευξη σύλληψης και κλινικής εγκυμοσύνης, παρατηρήθηκε μια μείωση με την αύξηση της ηλικίας, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Όταν εξετάστηκαν οι παραπάνω εκβάσεις σε γυναίκες που είχε μεταφερθεί ίδιος αριθμός εμβρύων, παρουσιάστηκε μεγαλύτερη πιθανότητα επίτευξης σύλληψης και

εγκυμοσύνης στις γυναίκες ηλικίας κάτω από 35 ετών σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες ($p < 0.05$), ενώ μεταξύ των άλλων δύο ομάδων δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά. Ξεκάθαρη θετική συσχέτιση της ηλικίας παρατηρήθηκε με την πιθανότητα αποβολής (Yin et al., 2015).

4.2. Σωματικό Βάρος

Μια σειρά μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία έτη υποδεικνύει πως τόσο το αυξημένο όσο και το μειωμένο σωματικό βάρος επηρεάζουν αρνητικά την αναπαραγωγική λειτουργία προκαλώντας ορμονικές διαταραχές και δυσλειτουργία των ωοθηκών.

Αρχικά, όσον αφορά στις υγιείς γυναίκες έχει φανεί πως ο αυξημένος Δ.Μ.Σ. αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπογονιμότητας. Σύμφωνα με τη Nurses' Health Study που πραγματοποιήθηκε σε 2527 γυναίκες με υπογονιμότητα λόγω διαταραχών ωορρηξίας, οι γυναίκες που είχαν στα 18 τους χρόνια Δ.Μ.Σ. $24-25.9 \text{ kg/m}^2$ είχαν σχετικό κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας μελλοντικά 1.3 (95% ΔΕ: 1.2-1.6), ενώ σε εκείνες με Δ.Μ.Σ. $\geq 32 \text{ kg/m}^2$ ο σχετικός κίνδυνος ανερχόταν στο 3.7 (2.0-3.7), σε σύγκριση με τις γυναίκες οι οποίες είχαν Δ.Μ.Σ. $20-21.9 \text{ kg/m}^2$. Σε συμφωνία με τα ευρήματα αυτά, μια άλλη μελέτη που έγινε σε δείγμα 2112 γυναικών οι οποίες ήταν έγκυες έδειξε πως οι γυναίκες με Δ.Μ.Σ. ≥ 25 ή $< 19 \text{ kg/m}^2$ χρειάστηκαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι τη σύλληψη σε σύγκριση με εκείνες με φυσιολογικό Δ.Μ.Σ. [Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ): 2.2 (1.6-3.2), $p < 0.0001$], μετά από προσαρμογή για παράγοντες του τρόπου ζωής, την ηλικία και τα χαρακτηριστικά της εμμήνου ρύσεως.

Ο πάνω από τα φυσιολογικά όρια Δ.Μ.Σ., δηλαδή $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ φαίνεται να οδηγεί και σε αρνητικές εκβάσεις των διάφορων τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Συγκεκριμένα, μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 372 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF έδειξε πως, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τον αριθμό και την ποιότητα των εμβρύων, οι υπέρβαρες γυναίκες είχαν κατά 50% λιγότερες πιθανότητες επίτευξης ζώσας γέννησης σε σύγκριση με τις νορμοβαρείς. Ακόμα, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ολλανδία και συμμετείχαν όλες οι κλινικές εξωσωματικής γονιμοποίησης της χώρας, παρατηρήθηκε πως οι γυναίκες που είχαν Δ.Μ.Σ. μεγαλύτερο από 27 kg/m^2 είχαν μικρότερο ρυθμό επίτευξης ζώσας γέννησης κατά 33% σε σχέση με τις νορμοβαρείς (Homan et al., 2007). Η θεραπεία της υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας σε γυναίκες με υπερβάλλον βάρος φαίνεται να απαιτεί μεγαλύτερες δόσεις κλομιφαίνης και γοναδοτροπινών, ενώ ταυτόχρονα αναμένεται σημαντικά χαμηλότερος

ρυθμός επίτευξης εγκυμοσύνης μετά την IVF. Μάλιστα, ακόμα και σε εξωσωματική γονιμοποίηση με χρήση ωαρίων από δότριες, ο Δ.Μ.Σ. της γυναίκας που θα κυοφορήσει το έμβρυο φαίνεται να έχει σημαντικότερο ρόλο στην έκβαση, καθώς ο κίνδυνος αποβολής είναι έως και 4 φορές μεγαλύτερος στις παχύσαρκες γυναίκες (Crosignani, 2006). Ακόμα, σύμφωνα με τους Fontana et al., η πιθανότητα αυθόρμητης σύλληψης μειώνεται κατά 5% για κάθε kg/m^2 αύξησης του Δ.Μ.Σ. πάνω από τα 29 kg/m^2 , ενώ τόσο το υπερβάλλον βάρος όσο και η παχυσαρκία φαίνεται να οδηγεί σε ελάττωση της ποιότητας των ωαρίων και της δεκτικότητας της μήτρας για την εμφύτευση, μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (Fontana et al., 2016). Οι Chavarro et al., στην έρευνά τους για τη διερεύνηση της σχέσης του διατροφικού προτύπου «Γονιμότητας» με την πιθανότητα εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας, σε σχέση με τον Δ.Μ.Σ., παρατήρησαν πως οι γυναίκες με Δ.Μ.Σ. $< 20 \text{ kg/m}^2$ και οι υπέρβαρες (Δ.Μ.Σ. = $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας σε σχέση με τις γυναίκες με υγιές βάρος και φυσιολογικό Δ.Μ.Σ.. Όσον αφορά στις παχύσαρκες γυναίκες, εκείνες είχαν πάνω από διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας λόγω διαταραχών ωορρηξίας σε σχέση με αυτές με Δ.Μ.Σ. στα φυσιολογικά όρια. Οι παραπάνω συσχετίσεις δεν διαφοροποιούνταν ανάλογα με την ηλικία και την ύπαρξη ή μη προηγούμενης γέννας (Chavarro^C et al., 2007).

Φαίνεται πως όχι μόνο ο Δ.Μ.Σ., αλλά και η κατανομή του λίπους παίζει κάποιο ρόλο στη σχέση του αυξημένου σωματικού βάρους με την υπογονιμότητα. Σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη με 500 γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή εξαιτίας ανδρικής υπογονιμότητας, χωρίς ωοθηκική διέγερση, ο λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχύου εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με την πιθανότητα σύλληψης. Ειδικότερα, με την αύξηση του λόγου αυτού κατά 0.1, υπήρξε μείωση του ρυθμού επίτευξης εγκυμοσύνης κατά 30% ανά κύκλο (Homan et al., 2007). Επίσης, η γενικευμένη παχυσαρκία αλλά και η κεντρική παχυσαρκία ανιχνεύονται στο 10-50% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και ειδικά η κεντρική παχυσαρκία φαίνεται να συμβάλλει στις διαταραχές του έμμηνου κύκλου και στην υπογονιμότητα, ενώ έχει βρεθεί και θετική συσχέτισή της με τα επίπεδα των ανδρογόνων στον ορό και τα επίπεδα της LH. Όμως, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο στη βιβλιογραφία εάν ευθύνεται ο αυξημένος ενδοκοιλιακός ή/ και υποδόριος λιπώδης ιστός για τις παρατηρούμενες αναπαραγωγικές δυσλειτουργίες (Crosignani, 2006).

Θετική επίδραση στις εκβάσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης φάνηκε να έχει η απώλεια βάρους σε 87 παχύσαρκες γυναίκες στην Αυστραλία. Πιο συγκεκριμένα, η απώλεια έγινε σε διάστημα 6 μηνών και έφτασε κατά μέσο όρο τα 6.5 kg. Το 80% του δείγματος αυτού αρχικά δεν είχε ωορρηξία, όμως μετά τη μικρή αυτή απώλεια βάρους το μεγαλύτερο μέρος εμφάνισε ξανά ωορρηξία και βελτίωση του έμμηνου κύκλου. Ακόμα, από τις 67 γυναίκες που

ολοκλήρωσαν τη μελέτη, το 77.6% πέτυχε κλινική εγκυμοσύνη και το 67% ζώσα γέννηση (Homan et al., 2007). Αντίθετα, οι Braga et al. έδειξαν πως η ελάττωση σωματικού βάρους κατά τους 3 προηγούμενους μήνες από την έναρξη της IVF οδήγησε σε μειωμένη πιθανότητα σχηματισμού βλαστοκύστης [Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ): 0.78 (0.62-0.98), $p=0.046$] αλλά και επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης [0.79 (0.56-0.97), $p=0.011$]. Στην ίδια μελέτη, ο Δ.Μ.Σ. εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με την επίτευξη κλινικής εγκυμοσύνης [0.43 (0.25-0.93), $p=0.046$] (Braga et al., 2015), επομένως μάλλον η προσπάθεια απώλειας βάρους θα πρέπει να γίνεται περισσότερο καιρό πριν την έναρξη της διαδικασίας.

Ο μηχανισμός που φαίνεται να οδηγεί σε μείωση της γονιμότητας και σε αρνητικές εκβάσεις της IVF είναι ο αυξημένος κίνδυνος αποβολής που παρατηρείται στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, καθώς και η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης και η υπέρταση (Homan et al., 2007). Αναφορικά με τη θετική επίδραση της απώλειας βάρους στη γονιμότητα, που έχει παρατηρηθεί σε κάποιες μελέτες, μάλλον ευθύνεται η βελτίωση της ινσουλινοευσαισμίας, η μείωση των ανδρογόνων στην κυκλοφορία και η γενική βελτίωση της ωοθηκικής λειτουργίας (Crosignani, 2006).

Από την άλλη πλευρά και η μεγάλη μείωση του σωματικού βάρους σε επίπεδο που ξεπερνά το φυσιολογικό φαίνεται να έχει δυσμενή αποτελέσματα όσον αφορά στην αναπαραγωγική ικανότητα. Μάλιστα, απώλεια ~10-15% του σωματικού βάρους σε γυναίκες που ήδη έχουν φυσιολογικό βάρος συχνά οδηγεί σε διακοπή της εμμήνου ρύσης (Crosignani, 2006). Η μελέτη των Hassan et al. έδειξε πως ελλιποβαρείς γυναίκες (Δ.Μ.Σ. $< 19 \text{ kg/m}^2$) χρειάζονται κατά μέσο όρο 4 φορές μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι την επίτευξη εγκυμοσύνης σε σχέση με εκείνες με υγιές βάρος (29 μήνες και 6.8 μήνες, αντίστοιχα). Ωστόσο, το μειωμένο σωματικό βάρος λόγω υποσιτισμού δεν είναι σύνηθες στις ανεπτυγμένες χώρες, όμως άλλες καταστάσεις ενεργειακής ανισορροπίας, όπως διατροφικές διαταραχές, εξαντλητική φυσική δραστηριότητα και κακές διατροφικές συνήθειες, μπορούν να παρατηρηθούν (Fontana et al., 2016). Ωστόσο, υπάρχουν και έρευνες στη βιβλιογραφία που δεν αναφέρουν καμία επίδραση του χαμηλού Δ.Μ.Σ. στις εκβάσεις της IVF. Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκαν 244 κύκλοι σε 48 γυναίκες με ολιγομηνόρροια ο ρυθμός επίτευξης εγκυμοσύνης ήταν ανεξάρτητος του σωματικού βάρους, ενώ σε μια ακόμα έρευνα που έλαβε χώρα στη Νορβηγία, ο ρυθμός ζώσας γέννησης ήταν 21% και για τις γυναίκες με Δ.Μ.Σ. $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ και για τις γυναίκες με φυσιολογικό Δ.Μ.Σ.. Στην τελευταία μελέτη, ωστόσο, οι ελλιποβαρείς γυναίκες αποτελούσαν πολύ μικρό ποσοστό του δείγματος (Crosignani, 2006).

Ως αιτιολογία της αρνητικής επίδρασης που έχει το χαμηλότερο του υγιούς σωματικό βάρος στη γονιμότητα, έχει προταθεί το γεγονός ότι κατά την έλλειψη ενέργειας αναστέλλεται η λειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικού (HPG) άξονα, επηρεάζοντας την παλμική έκκριση της GnRH. Η μείωση των παλμών οδηγεί σε ανικανότητα διατήρησης της ανάπτυξης των ωοθυλακίων έως την ωορρηξία (Crosignani, 2006 ; Fontana et al., 2016).

4.3. Φυσική δραστηριότητα

Η συχνή άσκηση έχει πλεονεκτήματα για τη συνολική υγεία, καθώς φαίνεται να βοηθά στην πρόληψη της παχυσαρκίας, των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη, της οστεοπόρωσης καθώς και στη μείωση του άγχους (Homan et al., 2007). Ωστόσο, η χρόνια έντονη άσκηση έχει φανεί πως επηρεάζει αρνητικά την αναπαραγωγική λειτουργία, καθυστερώντας την εμμηναρχή, προκαλώντας πρωτογενή και δευτερογενή αμηνόρροια, καθώς και oligομηνόρροια (Varghese et al., 2011).

Οι περισσότερες έρευνες που έχουν γίνει για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας και της υπογονιμότητας έχουν ως δείγμα κυρίως αθλήτριες και όχι γυναίκες με μέτρια ή χαμηλή φυσική δραστηριότητα. Επομένως, δεν είναι αξιόπιστα τα συμπεράσματα που εξαχθηκαν για τον γενικό πληθυσμό. Βέβαια έχουν πραγματοποιηθεί και κάποιες άλλες έρευνες, όπως αυτή των Rich-Edwards et al., όπου η άσκηση σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας. Ειδικότερα, για κάθε επιπλέον ώρα έντονης άσκησης την εβδομάδα ο κίνδυνος εμφάνισης υπογονιμότητας μειωνόταν κατά 5%, ακόμα και μετά από προσαρμογή για τον Δ.Μ.Σ.. Η μέτρια φυσική δραστηριότητα δεν φάνηκε να έχει κάποια επίδραση στον κίνδυνο. Επίσης, σε μία άλλη μελέτη όπου έγινε παρέμβαση για ελάττωση του σωματικού βάρους και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας σε παχύσαρκες, υπογόνιμες γυναίκες, παρατηρήθηκε άνοδος του ρυθμού ωορρηξίας και επίτευξης εγκυμοσύνης ακόμα και με μικρή αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (Homan et al., 2007).

Οι Chavarro et al., σε μία μελέτη τους που αφορούσε την προσκόλληση στο πρότυπο της «Γονιμότητας», το σωματικό βάρος και τη φυσική δραστηριότητα και τη σχέση τους με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας, δεν παρατήρησαν καμία συσχέτιση μεταξύ της έντονης άσκησης και της πιθανότητας εμφάνισης υπογονιμότητας. Βέβαια, όταν ο Δ.Μ.Σ., που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από τη φυσική δραστηριότητα, αφαιρέθηκε από το μοντέλο στατιστικής ανάλυσης, οι γυναίκες που ασκούσαν έντονα για τουλάχιστον 30 λεπτά/ ημέρα είχαν μία τάση για μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας [0.78 (0.58-

1.05)]. Όταν εξετάσθηκε περαιτέρω η επίδραση της έντονης άσκησης στη γονιμότητα μεταξύ γυναικών που είχαν ήδη ένα τουλάχιστον παιδί σε σύγκριση με εκείνες που δεν είχαν, δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση σε εκείνες που είχαν, αλλά σε εκείνες που δεν είχαν κανένα παιδί παρατηρήθηκε αρνητική τάση με την εμφάνιση υπογονιμότητας ($p= 0.06$) (Chavarro^C et al., 2007).

Όσον αφορά στην επίδραση της άσκησης στις εκβάσεις της IVF, μια μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί είναι αυτή των Morris et al.. Στην έρευνα συμμετείχαν 2232 ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε IVF. Οι γυναίκες που δήλωσαν ότι ασκούσαν τακτικά είχαν μία τάση μείωσης, κατά 20%, της πιθανότητας επίτευξης ζώσας γέννησης [ΣΛ (95% ΔΕ): 0.8 (0.7-1.0), $p= 0.07$] σε σύγκριση με τις υπόλοιπες, ενώ παρουσίασαν και μεγαλύτερο κίνδυνο αποτυχίας εμφύτευσης [1.3 (1.0-1.6), $p= 0.04$]. Η ανάλυση της φυσικής δραστηριότητας ως συνεχούς μεταβλητής δεν φανέρωσε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις εκβάσεις της IVF.

Επίσης, αναλύθηκαν οι διαφορετικές συχνότητες άσκησης και η επίδρασή τους στην IVF. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες που ασκούσαν για τουλάχιστον 4 ώρες/ εβδομάδα και είχαν διατηρήσει αυτή τη συχνότητα άσκησης για 1-9 έτη, είχαν κατά 40% λιγότερες πιθανότητες να έχουν ζώσα γέννηση, 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχίας εμφύτευσης ή αποβολής του εμβρύου [ΣΛ (95% ΔΕ): 2.0 (1.4-3.1) και 2.0 (1.2-3.4) αντίστοιχα], $p< 0.01$. Ακόμα, όταν οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε ομάδες με βάση τον Δ.Μ.Σ., δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά της επίδρασης της φυσικής δραστηριότητας στις εκβάσεις της IVF ανάμεσα στις ομάδες.

Τέλος, εξετάσθηκαν και τα διαφορετικά είδη άσκησης για την επίδρασή τους στα αποτελέσματα της IVF. Όσον αφορά στο περπάτημα, εκείνες που δήλωσαν ότι περπατούσαν τακτικά δεν εμφάνισαν διαφορά στο ρυθμό επίτευξης ζώσας γέννησης σε σχέση με εκείνες που δεν ασκούσαν τακτικά. Όμως όταν εξετάστηκε η συχνότητα μέσα στην εβδομάδα, φάνηκε πως εκείνες που περπατούσαν για ≥ 4 ώρες/ εβδομάδα, και είχαν διατηρήσει αυτή τη συνήθεια για 1-9 έτη, είχαν κατά 50% μικρότερη πιθανότητα ζώσας γέννησης, ενώ σε εκείνες με αντίστοιχη άσκηση 1-3 ώρες/ εβδομάδα δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση. Ακόμα, εκείνες που έκαναν αερόβια άσκηση είχαν λιγότερες πιθανότητες ζώσας γέννησης κατά 30%, σε σύγκριση με εκείνες που δεν είχαν τακτική φυσική δραστηριότητα. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι εκείνες που έκαναν αερόβια άσκηση για τουλάχιστον 4 ώρες/ εβδομάδα, και είχαν διατηρήσει αυτή τη συνήθεια για 1-9 έτη, είχαν μειωμένο ρυθμό επίτευξης ζώσας γέννησης κατά 50% και περίπου 2.5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα αποτυχίας εμφύτευσης ή αποβολής, ενώ εκείνες που έκαναν αντίστοιχη άσκηση για 1-3 ώρες/ εβδομάδα, και είχαν διατηρήσει αυτή τη συνήθεια για 10-30

έτη, είχαν μειωμένη πιθανότητα ζώσας γέννησης [ΣΛ (95% ΔΕ): 0.6 (0.4-1.0), $p=0.04$] (Morris et al., 2006).

Ο μηχανισμός που φαίνεται να συνδέει την έντονη άσκηση με τη μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης υπογονιμότητας είναι η έλλειψη απαραίτητης ενέργειας για τη σωστή λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος. Επίσης, έχει αναφερθεί πως οι γυναίκες με χαμηλό σωματικό βάρος λόγω έντονης φυσικής δραστηριότητας εμφανίζουν καταστολή της υποθαλαμικής έκκρισης GnRH που οδηγεί σε διαταραχές ωορρηξίας και μείωση της γονιμότητας (Varghese et al., 2011). Ωστόσο, έχει προταθεί πως η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, με ταυτόχρονη διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους, ίσως να ωφελεί την αναπαραγωγική λειτουργία και μέσω της αύξησης της ινσουλινοευαισθησίας να έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ωοθηκικής λειτουργίας και την αύξηση της πιθανότητας σύλληψης (Homan et al., 2007 ; Chavarro^C et al., 2007).

4.4. Καπνιστικές συνήθειες

Τα τσιγάρα και ο καπνός τους αποτελούνται από περισσότερες από 4000 χημικές ουσίες στις οποίες συμπεριλαμβάνονται και τοξικές και καρκινογόνες. Οι περισσότερες έρευνες έχουν ασχοληθεί με τη νικοτίνη, το κάδμιο, την κοτινίνη, το βενζο[α]πυρένιο και τη σχέση τους με ασθένειες του γυναικείου συστήματος αναπαραγωγής. Έχει αναφερθεί, λοιπόν, πως ο καπνός του τσιγάρου επηρεάζει αρνητικά τη σύνθεση στεροειδών, τον σχηματισμό ωοθυλακίων, την ωορρηξία, την ωρίμανση των ωαρίων καθώς και την ποιότητά τους, αλλά και την ποιότητα των εμβρύων (Varghese et al., 2011). Η αρνητική επίδραση του καπνίσματος στην γυναικεία γονιμότητα έχει παρατηρηθεί τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (ART).

Αρχικά όσον αφορά στον γενικό πληθυσμό, από μια μετα-ανάλυση 12 μελετών προέκυψε πως ο σχετικός λόγος του κινδύνου εμφάνισης υπογονιμότητας είναι 1.6 (95% ΔΕ: 1.34-1.91) για τις γυναίκες που καπνίζουν σε σχέση με εκείνες που δεν καπνίζουν. Επίσης, μια μελέτη σε 14893 γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έδειξε ότι μετά από προσαρμογή για συγχρητικούς παράγοντες, οι γυναίκες οι οποίες ήταν καπνίστριες αλλά και εκείνες που ήταν παθητικές καπνίστριες είχαν μεγαλύτερο διάστημα προσπαθειών μέχρι τη σύλληψη [ΣΛ (95% ΔΕ): 1.54 (1.19-2.01) και 1.14 (0.92-1.42), αντίστοιχα], σε σχέση με τις γυναίκες που δεν κάπνιζαν και δεν ήταν παθητικές καπνίστριες. Σε μια άλλη μελέτη που είχε ως δείγμα ζευγάρια από δέκα Ευρωπαϊκές χώρες, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος

και της υπογονιμότητας (Homan et al., 2007). Ακόμα, έχει βρεθεί πως ο καπνός επιταχύνει την εξάντληση των ωοθυλακίων, οδηγώντας σε κλινική εκδήλωση της εμμηνόπαυσης 1-4 χρόνια νωρίτερα από το φυσιολογικό (Varghese et al., 2011).

Σχετικά με τις γυναίκες που υποβάλλονται σε ART, μια μετα-ανάλυση έδειξε πως οι γυναίκες που καπνίζουν χρειάζονται περισσότερους από διπλάσιους κύκλους IVF για να επιτευχθεί εγκυμοσύνη σε σχέση με τις μη-καπνίστριες. Ακόμα, σε μια μελέτη 8457 γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF παρατηρήθηκε πως οι γυναίκες που κάπνιζαν είχαν μειωμένο ρυθμό ζώσας γέννησης κατά 28% σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες, ενώ σε μια άλλη μελέτη όπου 159 γυναίκες υποβλήθηκαν σε IVF φάνηκε πως οι καπνίστριες δεν ανταποκρίνονταν τόσο καλά στη θεραπεία, είχαν μικρότερο ρυθμό γονιμοποίησης σε σχέση με τις μη-καπνίστριες και καμία δεν κατάφερε να μείνει έγκυος. Επιπροσθέτως, προοπτική μελέτη σε 221 ζευγάρια είχε ως πόρισμα πως εάν η γυναίκα είχε καπνίσει κάποια στιγμή στη ζωή της είχε μεγαλύτερο από διπλάσιο κίνδυνο μη-επίτευξης εγκυμοσύνης. Μάλιστα, ο κίνδυνος αυξανόταν όσο αυξανόταν το χρονικό διάστημα που η γυναίκα ήταν καπνίστρια. Σε μια έρευνα όπου οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI ή GIFT, παρατηρήθηκε πως οι γυναίκες που κάπνιζαν είχαν μεγαλύτερο από διπλάσιο κίνδυνο αποβολής ($p < 0.001$) ακόμα και μετά από προσαρμογή για συγχρητικούς παράγοντες (Homan et al., 2007). Η μελέτη των Braga et al., η οποία πραγματοποιήθηκε σε ένα δείγμα 269 γυναικών που υποβλήθηκαν σε ICSI, βρήκε πως το κάπνισμα έχει αρνητική επίδραση στην ποιότητα των εμβρύων καθώς και στην πιθανότητα σχηματισμού βλαστοκύστης [ΣΛ (95% ΔΕ): 0.95 (0.82-0.99), $p = 0.044$ και 0.76 (0.56-0.94), $p = 0.045$, αντίστοιχα], ενώ δεν είχε καμία επίδραση στην επίτευξη ή μη κλινικής εγκυμοσύνης (Braga et al., 2015).

Υπάρχουν και μελέτες στη βιβλιογραφία που απέτυχαν να δείξουν κάποια επίδραση του καπνίσματος στη γονιμότητα των γυναικών. Για παράδειγμα, μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 389 ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI δεν βρήκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίτευξη εγκυμοσύνης, μεταξύ γυναικών που ήταν καπνίστριες, πρώην καπνίστριες και μη-καπνίστριες. Απουσία σχέσης παρατηρήθηκε ακόμα και μετά από προσαρμογή για τα επίπεδα FSH την 3^η ημέρα, την ηλικία, τον Δ.Μ.Σ., την ποιότητα εμβρύων, τον αριθμό ωαρίων που συλλέχθηκαν και την πρόσληψη αλκοόλ και καφεΐνης. Στη συνέχεια, καθώς οι ερευνητές πίστευαν ότι οι επιπτώσεις του καπνίσματος θα ήταν περισσότερο εμφανείς με την πάροδο της ηλικίας, χώρισαν τις γυναίκες του δείγματος σε 3 κατηγορίες: < 35 ετών, 35-39 ετών και ≥ 40 ετών. Πράγματι, η πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης μειώθηκε με την πάροδο της ηλικίας, χωρίς όμως το κάπνισμα να έχει κάποια επίδραση ακόμα και μετά από προσαρμογή για συγχρητικούς παράγοντες. Επίσης, χώρισαν τις γυναίκες σε δύο ηλικιακές κατηγορίες < 35 και ≥ 35 ετών, αλλά ούτε με αυτό το διαχωρισμό παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στον ρυθμό

γονιμοποίησης, στον αριθμό εμβρύων καλής ποιότητας, στα επίπεδα οιστραδιόλης στην κυκλοφορία, στην πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης ανάμεσα στις γυναίκες που κάπνιζαν, που κάπνιζαν στο παρελθόν και που δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μία τάση μείωσης του αριθμού των εμβρύων καλής ποιότητας όσο αυξάνονταν το κάπνισμα, με τις γυναίκες που ήταν καπνίστριες εκείνο το χρονικό διάστημα να έχουν τον χαμηλότερο αριθμό, ενώ αντίστοιχη τάση σημειώθηκε όσον αφορά στον αριθμό των ωαρίων που συλλέχθηκαν και στα επίπεδα οιστραδιόλης στις γυναίκες ηλικίας ≥ 35 ετών (Wright et al., 2006). Ωστόσο, αρκετές μελέτες ανασκόπησης συμπέραναν πως υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία για τις αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος στις εκβάσεις της IVF (Homan et al., 2007).

Ωστόσο, δεν έχει μόνο το ενεργό κάπνισμα αρνητικές επιδράσεις στην αναπαραγωγική λειτουργία, αλλά και το παθητικό. Ειδικότερα, έχει φανεί πως η έκθεση σε καπνό τσιγάρου μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ποιότητας των ωαρίων, να επηρεάσει διαδικασίες απαραίτητες για την ωρίμανση των ωαρίων, την ωορρηξία και τη γονιμοποίηση (Varghese et al., 2011). Ακόμα, μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 225 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF έδειξε πως ο ρυθμός επίτευξης εγκυμοσύνης ήταν μειωμένος τόσο στις γυναίκες που κάπνιζαν ενεργητικά (επίτευξη εγκυμοσύνης σε ποσοστό 11.4%) όσο και στις γυναίκες που κάπνιζαν παθητικά (20%), σε σύγκριση με τις μη-καπνίστριες (48.3%) (Homan et al., 2007).

Έχουν προταθεί πολλοί μηχανισμοί για τους τρόπους με τους οποίους μπορεί τα διάφορα συστατικά του καπνού να επηρεάζουν αρνητικά τη γονιμότητα στις γυναίκες, για παράδειγμα η νικοτίνη έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ανευπλοειδιών στα έμβρυα. Επίσης, χημικές ουσίες του καπνού φαίνεται πως εμποδίζουν τη σύνθεση στεροειδών ορμονών και μειώνουν την ποσότητα των οιστρογόνων και συγκεκριμένα της οιστραδιόλης στα ωοθυλάκια επηρεάζοντας αρνητικά το ωάριο και τη διαδικασία ωρίμανσής του. Ακόμα, το κάπνισμα δυσχεραίνει τη λειτουργία των ωοθηκικών αγγείων και μειώνει τη ροή αίματος στις ωοθήκες, οδηγώντας σε μείωση της ποιότητας των ωαρίων. Επιπροσθέτως, υπάρχουν στοιχεία πως μειώνει τη δεκτικότητα της μήτρας εμποδίζοντας την εμφύτευση, αυξάνει το πάχος της διαφανούς ζώνης και αποτρέπει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων (Varghese et al., 2011 ; Braga et al., 2015). Αναφορικά με τις μελέτες όπου δεν έχει εντοπιστεί επίδρασή του στις εκβάσεις της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, οι συγγραφείς πρότειναν ότι ίσως τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από ερωτηματολόγια δεν αντικατοπτρίζουν τις πραγματικές καπνιστικές συνήθειες των ατόμων του δείγματος. Επίσης, αναφέρθηκε πως δεδομένου του ότι οι τοξίνες του τσιγάρου επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων, μέσω της διαδικασίας επιλογής των καλύτερων ποιοτικά εμβρύων για την εμβρυομεταφορά, οι συνέπειες του καπνού

μάλλον καταργούνται σε μεγάλο βαθμό και αυτό δικαιολογεί την ομοιότητα του ρυθμού επίτευξης εγκυμοσύνης σε γυναίκες καπνίστριες και μη-καπνίστριες (Wright et al., 2006).

4.5. Στρες

Όσον αφορά στο στρες, παρόλο που πλέον είναι καθημερινή συνιστώσα στη ζωή των περισσότερων ατόμων, δεν έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες για τη σχέση του με τη γονιμότητα. Παρόλα αυτά, το στρες μπορεί να επηρεάζει αρνητικά τη γυναικεία γονιμότητα με διάφορους τρόπους, όπως μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος, του ενδοκρινικού ή/ και του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, καθώς δεν υπάρχει ξεκάθαρος ορισμός και τρόπος μέτρησης του στρες, δεν μπορούν να εξαχθούν ξεκάθαρα και γενικά συμπεράσματα από τις διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί (Homan et al., 2007). Επίσης, δεν είναι ξεκάθαρο εάν το στρες αποτελεί αίτιο ή αποτέλεσμα της υπογονιμότητας. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι υπογόνιμες γυναίκες έχουν περισσότερο στρες σε σχέση με τις υγιείς, αλλά και ανάμεσα στις υπογόνιμες εκείνες με τα υψηλότερα επίπεδα στρες ήταν πιο πιθανό να έχουν αρνητικές εκβάσεις στις προσπάθειες IVF. Έτσι φαίνεται πως το στρες αποτελεί τόσο αιτία όσο και αποτέλεσμα της υπογονιμότητας (Onat, 2016; Homan et al., 2007).

Αναφορικά με τον γενικό πληθυσμό, σε μια μελέτη παρατήρησης που περιλάμβανε 430 ζευγάρια τα οποία προσπαθούσαν να τεκνοποιήσουν, φάνηκε πως η πιθανότητα σύλληψης μειωνόταν με την αύξηση του στρες (Homan et al., 2007). Ακόμα, μια μελέτη που έγινε σε ποντίκια έδειξε ότι το μητρικό στρες μπορεί να επηρεάζει το έμβρυο και πριν από την εμφύτευση, καθώς βρέθηκαν αδρενεργικοί υποδοχείς επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης στα ωάρια και τα έμβρυα. Επομένως, οι κατεχολαμίνες αυτές μπορούν άμεσα να επηρεάσουν την ανάπτυξη του εμβρύου προτού ακόμα αυτό εμφυτευθεί (Varghese et al., 2011).

Σε σχέση με την επίδραση του στρες της γυναίκας στις εκβάσεις της IVF, η μελέτη των Onat et al. που πραγματοποιήθηκε σε 102 υπογόνιμες γυναίκες, δεν βρήκε καμία συσχέτιση μεταξύ του μακροπρόθεσμου (Trait στρες) ή του βραχυπρόθεσμου στρες (State στρες) στην πιθανότητα εγκυμοσύνης μετά τη διαδικασία της IVF (Onat et al., 2016). Ακόμα, σε μια προοπτική μελέτη που έλαβε χώρα στις Ηνωμένες Πολιτείες, 151 γυναίκες υποβλήθηκαν σε IVF/GIFT και παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του στρες και του ρυθμού γονιμοποίησης, καθώς και της πιθανότητας εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης. Αντίστοιχα, έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Δανία, μετά από προσαρμογή για την ηλικία και το χρονικό διάστημα της υπογονιμότητας, έδειξε πως οι γυναίκες με αυξημένα επίπεδα στρες είχαν και χειρότερες εκβάσεις IVF. Επίσης,

στην έρευνα των Terzioğlu et al. συμμετείχαν 60 ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε IVF. Στα αποτελέσματα προέκυψε πως τα ζευγάρια που έλαβαν συμβουλευτική παρέμβαση και υποστήριξη, είχαν λιγότερα αισθήματα άγχους και κατάθλιψης και αυξημένο ρυθμό επίτευξης εγκυμοσύνης. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μία προοπτική μελέτη στο Βέλγιο, όπου οι γυναίκες που έμειναν τελικά έγκυες έλαβαν σε μεγαλύτερο βαθμό παρηγορητική θεραπεία ($p=0.03$) και δήλωσαν πως είχαν λιγότερα αρνητικά συναισθήματα ($p=0.01$). Παρόλο που στις περισσότερες μελέτες έχει παρατηρηθεί αρνητική συσχέτιση του στρες και της πιθανότητας επίτευξης εγκυμοσύνης, υπάρχουν και κάποιες στις οποίες δεν έχει βρεθεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση με καμία από τις εκβάσεις της IVF (Homan et al., 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο : Πειραματικό μέρος

5.1. Σκοπός

Από τα παραπάνω κεφάλαια φαίνεται ότι έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες σχετικά με την επίδραση μικρο- και μακρο- θρεπτικών συστατικών της διαίτας στην υπογονιμότητα και στις εκβάσεις της IVF, αλλά λιγότερες όσον αφορά στις ομάδες τροφίμων και στα διατροφικά πρότυπα. Επίσης, από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, ειδικά σε σχέση με τις ομάδες τροφίμων και τη γονιμότητα, καμία δεν αναφέρεται στον ελληνικό πληθυσμό. Υπάρχει, ωστόσο, μεγάλο ενδιαφέρον αναφορικά με τη σχέση των διαφορετικών ομάδων τροφίμων και των προτύπων διατροφής με τις εκβάσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης, καθώς αποτελούν έναν πιο απτό τροποποιήσιμο παράγοντα σε σύγκριση με τα μικρο- και τα μακροθρεπτικά συστατικά της διαίτας. Έτσι, με τις κατάλληλες συστάσεις για την κατανάλωση τροφίμων και το συνολικό διατροφικό πρότυπο, μπορεί να υπάρξει αύξηση στον ρυθμό επιτυχίας της IVF.

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου των διατροφικών συνηθειών στην επιτυχή έκβαση μιας θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε ένα δείγμα Ελληνίδων που ακολουθούν πρόγραμμα IVF, και ειδικότερα, η μελέτη της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης διαφορετικών ομάδων τροφίμων και των εκβάσεων της IVF. Τα δεδομένα που θα αναλυθούν στη μελέτη αυτή προέρχονται από μία διδακτορική διατριβή, που έγινε στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, στο πλαίσιο της οποίας μελετήθηκαν υπογόνιμα ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση με τελικό στόχο την εύρεση δεσμών μεταξύ της διατροφής και άλλων παραγόντων του τρόπου ζωής και της υπογονιμότητας.

5.2. Μεθοδολογία

5.2.1. Δείγμα

Στη διδακτορική διατριβή, της οποίας δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν για την παρούσα πτυχιακή μελέτη, συμμετείχαν 244 ζευγάρια με πρωτογενή υπογονιμότητα. Η επιλογή των ζευγαριών αυτών έγινε από πλήθος ζευγαριών που προσήλθαν στην Ιατρική Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής ΕΜΒΡΥΟΓΕΝΕΣΙΣ, η οποία βρίσκεται στο Μαρούσι Αττικής, κατά το διάστημα Νοέμβρης 2013 - Σεπτέμβρης 2016.

Η συγκεκριμένη πτυχιακή μελέτη θα ασχοληθεί με την κατανάλωση ομάδων τροφίμων από τις γυναίκες της διατριβής και τη σχέση της κατανάλωσης αυτής με τις εκβάσεις της IVF. Τα κριτήρια για τη συμμετοχή των γυναικών ήταν: να είναι ηλικίας ≤ 41 ετών, να έχουν Δ.Μ.Σ. $< 30 \text{ kg/m}^2$, να χρησιμοποιήσουν δικά τους ωάρια (όχι από άλλη δότρια), να μην έχουν υποβληθεί σε IVF στο παρελθόν και να μην έχουν προηγούμενη εγκυμοσύνη. Ακόμα, δεν έπρεπε να πάσχουν από ενδομητρίωση, να έχουν ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στις ωοθήκες, ιστορικό σακχρώδους διαβήτη, καρδιαγγειακής νόσου, υπέρτασης, νεοπλασιών, υποθυρεοειδισμού, ψυχιατρικών διαταραχών, ενώ θα έπρεπε να έχουν διατηρήσει σταθερές τις διατροφικές τους συνήθειες το τελευταίο τουλάχιστον εξάμηνο. Ακόμα, οι γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στο δείγμα, αλλά υποβλήθηκαν σε IVF χωρίς διέγερση ωοθηκών, δηλαδή με φυσικό κύκλο, και οι γυναίκες στις οποίες δεν έγινε εμβρυομεταφορά αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Από τις 244 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη, αποκλείστηκαν από τη στατιστική ανάλυση εκείνες στις οποίες δεν πραγματοποιήθηκε εμβρυομεταφορά ($n= 16$), όσες δεν υποβλήθηκαν σε ωοθηκική διέγερση ($n= 1$) ή ακολούθησαν μακρύ πρωτόκολλο διέγερσης ($n= 4$), καθώς και εκείνες στις οποίες δεν πραγματοποιήθηκε μικρογονιμοποίηση (ICSI), αλλά εφαρμόστηκε η κλασσική IVF ($n= 4$). Έτσι, οι γυναίκες των οποίων τα δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν για τη στατιστική ανάλυση ήταν 221.

Κατά την έναρξη της διαδικασίας, έγιναν ανθρωπομετρικές μετρήσεις (Ύψος, Σωματικό βάρος) σε όλα τα άτομα του δείγματος και χορηγήθηκαν ερωτηματολόγια σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το αναπαραγωγικό και ιατρικό ιστορικό, καθώς και άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής. Τα ερωτηματολόγια αυτά συμπληρώθηκαν από τις ίδιες τις εθελόντριες, μετά από οδηγίες για τη σωστή συμπλήρωσή τους ή και διευκρινίσεις μετά από προσωπική επικοινωνία. Όλες οι διαδικασίες ήταν σύμφωνες με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και όλοι οι εθελοντές υπέγραψαν συμφωνητικά συμμετοχής, αφού ενημερώθηκαν για τον σκοπό της μελέτης, τα βήματα που θα ακολουθούνταν, όπως και την τήρηση του απορρήτου αναφορικά με τα προσωπικά δεδομένα και τα αποτελέσματα των μετρήσεων. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών.

5.2.2. Διαδικασία IVF και εκβάσεις

Πριν την έναρξη της εξωσωματικής γονιμοποίησης, οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε έλεγχο ωοθηκικών αποθεμάτων και κατόπιν αποφασίστηκε ποιο πρωτόκολλο διέγερσης θα εφαρμοσθεί στην καθεμιά, σύμφωνα με τις κλινικές υποδείξεις. Ακολουθήθηκαν 3 διαφορετικά σχήματα διέγερσης: α) με ανταγωνιστή GnRH (με εμπορικές φαρμακευτικές ονομασίες Cetrotide, Orgalutran), β) βραχύ πρωτόκολλο με αγωνιστή GnRH στην ωοθυλακική φάση (flareprotocol,

Daronda, Arvekap), γ) ήπια ωοθηκική διέγερση με κιτρική κλομιφαίνη. Και στα 3 σχήματα γινόταν υποδόρροια χορήγηση ανασυνδυασμένης FSH (με εμπορικές φαρμακευτικές ονομασίες Gonol-F, Puregon, Altrmon) ή/και ανθρώπινης εμμηνοπαυσιακής γοναδοτροπίνης (hMG) (με εμπορικές φαρμακευτικές ονομασίες Menopur, Merional, Pergonal) με ανώτατη συνδυαστική δόση τα 450 IU/ ημέρα. Επίσης, κατά τη διάρκεια της ωοθηκικής διέγερσης παρακολουθούνταν τα επίπεδα οιστραδιόλης ορού, ο αριθμός και τα μεγέθη των ωοθυλακίων. Η χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) έγινε ~36 ώρες πριν από την προγραμματισμένη ωοληψία, ώστε να προκληθεί ωορρηξία. Τέλος, η συλλογή των ωαρίων γινόταν όταν το μέγεθος των ωοθυλακίων ήταν μεταξύ 16 και 18 mm και τα επίπεδα οιστραδιόλης ορού ήταν τουλάχιστον 1800 pmol/L.

Τα ζευγάρια υποβλήθηκαν σε IVF με συμβατική ή ενδοκυτταροπλασματική σπερματέγχυση (ICSI) σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Τα ωάρια κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τα χαρακτηριστικά τους σε βλαστικό κυστίδιο, ωάριο στη Μετάφαση-I, ωάριο στη Μετάφαση-II και εκφυλισμένα. Η επιτυχής γονιμοποίηση ορίστηκε ως τα ωάρια που είχαν δύο προ-πυρήνες 17-20 ώρες μετά την σπερματέγχυση. Ως ρυθμός γονιμοποίησης ορίστηκε ο λόγος των γονιμοποιημένων ωαρίων προς τα ωάρια που βρίσκονταν στο στάδιο της Μετάφασης-II. Την τρίτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση, στα έμβρυα που παράχθηκαν ελέγχθηκαν ο αριθμός των κυττάρων και η μορφολογική τους ποιότητα, με τον αριθμό 1 να αντιστοιχεί στη βέλτιστη και τον αριθμό 5 στη χειρότερη ποιότητα. Τα έμβρυα που είχαν 6-8 κύτταρα θεωρήθηκε ότι διαιρούνταν με φυσιολογικό ρυθμό, ενώ εκείνα που είχαν λιγότερα ή περισσότερα κύτταρα θεωρήθηκε ότι είχαν επιβραδυνόμενη ή επιταχυνόμενη διαίρεση. Κατά την εμβρυομεταφορά, μεταφέρθηκαν από ένα έως τέσσερα έμβρυα σε συμφωνία με την Εθνική Ελληνική Νομοθεσία για την εμβρυομεταφορά.

Η επιτυχής εμφύτευση ορίστηκε ως τιμές b-hCG ορού μεγαλύτερες από 20 IU/L, μετά από μέτρηση την 14^η-21^η ημέρα από την απομόνωση ωαρίων, η κλινική εγκυμοσύνη ως η ύπαρξη ενδομήτριας κύησης που επιβεβαιώθηκε με υπερηχογράφημα (τουλάχιστον ένας σάκος κύησης και καρδιακή δραστηριότητα κατά την 6^η εβδομάδα της κύησης) και η ζώσα γέννηση ως γέννηση νεογνού κατά την 24^η εβδομάδα κύησης ή αργότερα.

Οι απαιτούμενες κλινικές πληροφορίες σχετικά με την αιτιολογία της υπογονιμότητας, τα επίπεδα ορμονών και το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε αντλήθηκαν από τα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία των ασθενών. Οι ενδιάμεσες εκβάσεις της παρούσας μελέτης ήταν ο αριθμός ωαρίων που παρήχθησαν, το ποσοστό των ωαρίων καλής ποιότητας (ωάρια με πολικό σωματίο – στάδιο Μετάφασης-II), ο αριθμός και η ποιότητα των εμβρύων και ο ρυθμός γονιμοποίησης. Τις

τελικές εκβάσεις αποτελούσαν η επιτυχής εμφύτευση, η κλινική εγκυμοσύνη καθώς και η ζώσα γέννηση.

5.2.3. Ερωτηματολόγια

Εκτός από το σωματικό βάρος και ύψος τα οποία μετρήθηκαν, τα υπόλοιπα δεδομένα συλλέχθηκαν από ερωτηματολόγια. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν 3 ερωτηματολόγια: ένα γενικό ερωτηματολόγιο που παρείχε πληροφορίες σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τη φυσική δραστηριότητα, ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ), καθώς και ένα ερωτηματολόγιο για την κατάσταση στρες των ατόμων του δείγματος. Όλα τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

5.2.3.1. Γενικό ερωτηματολόγιο

Όσον αφορά στο γενικό ερωτηματολόγιο καταγραφής ατομικών στοιχείων, αυτό περιείχε ερωτήματα σχετικά με το μορφωτικό επίπεδο, την οικονομική κατάσταση, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, κλινικά χαρακτηριστικά (όπως καπνιστικές συνήθειες, έκθεση σε καπνό, ιατρικό ιστορικό), καθώς και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά (όπως οικογενειακό ιστορικό υπογονιμότητας, πληροφορίες για την έμμηνο ρύση). Ακόμα, περιλάμβανε κάποια ερωτήματα για τη φυσική δραστηριότητα των ατόμων και κάποια αιματολογικά βιοχημικά τους στοιχεία. Τα τελευταία συμπληρώθηκαν με βάση τις πιο πρόσφατες εργαστηριακές εξετάσεις και ήταν για παράδειγμα αιματοκρίτης, σάκχαρο, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και στοιχεία του λιπιδαιμικού προφίλ.

Τα ερωτήματα σχετικά με τη φυσική δραστηριότητα αποτελούσαν μία σύντομη μορφή του προσαρμοσμένου για τον ελληνικό πληθυσμό ερωτηματολογίου IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). Τα ερωτηματολόγια φυσικής δραστηριότητας (PAQs) είναι ο συνηθέστερος και πιο πρακτικός τρόπος συλλογής δεδομένων για τη φυσική δραστηριότητα σε μελέτες με μεγάλους πληθυσμούς, καθώς είναι μη επεμβατική, φθηνή και εύκολη μέθοδος αξιολόγησης. Έχουν δημιουργηθεί πολλά τέτοια ερωτηματολόγια για χρήση σε επιδημιολογικές μελέτες, με το IPAQ, που δημιουργήθηκε στα τέλη της δεκαετίας του '90 από μια ομάδα με την υποστήριξη του Π.Ο.Υ., να είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο για άτομα ηλικίας 18-65 ετών (Papathanasiou et al., 2009). Στη συγκεκριμένη πτυχιακή μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 7 ερωτήσεις σχετικά με τη φυσική δραστηριότητα, από τις οποίες αξιολογήθηκε το χρονικό διάστημα/εβδομάδα που δαπανήθηκε σε περπάτημα, μέτρια άσκηση, έντονη άσκηση και καθιστικές δραστηριότητες. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από τις γυναίκες του δείγματος στις οποίες

δόθηκαν οι οδηγίες να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο για μια τυπική εβδομάδα του περασμένου έτους, σκεπτόμενες κάθε τομέα της ζωής τους και μόνο για τις δραστηριότητες που είχαν διάρκεια τουλάχιστον 10 λεπτά. Από τις ερωτήσεις αυτές υπολογίστηκε το ποσό της φυσικής δραστηριότητας τόσο ως συνεχής όσο και ως κατηγορική μεταβλητή (Karayiannis et al., 2016).

Συγκεκριμένα, η συνεχής μεταβλητή προέκυψε με βάση το σύνολο των MET-min/ εβδομάδα. Σε κάθε δραστηριότητα αντιστοιχεί μία τιμή MET (Metabolic Equivalent of Task), η οποία για το περπάτημα είναι 3.3, για την άσκηση μέτριας έντασης είναι 4.0 και για την έντονη άσκηση 8.0. Η τιμή MET πολλαπλασιάζεται με τον ημερήσιο χρόνο (σε λεπτά) που αφιερώθηκε στη συγκεκριμένη δραστηριότητα και έτσι υπολογίζονται τα MET-min για κάθε δραστηριότητα ξεχωριστά. Έπειτα, πολλαπλασιάζοντας τα MET-min κάθε δραστηριότητας με τις ημέρες της εβδομάδας στις οποίες αυτή πραγματοποιήθηκε μπορούμε να βρούμε τα MET-min/ εβδομάδα για κάθε δραστηριότητα, τα οποία όταν αθροιστούν προκύπτουν τα συνολικά MET-min/ εβδομάδα που αποτέλεσαν και την συνεχή μεταβλητή της παρούσας πτυχιακής μελέτης (Kavouras et al., 2007 ; Karayiannis et al., 2016 ; Papathanasiou et al., 2009).

Η κατηγορική μεταβλητή είχε τρεις ομάδες, οι οποίες προέκυψαν με βάση τα συνολικά MET-min/ εβδομάδα. Ειδικότερα, η ομάδα με τα χαμηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας χαρακτηρίστηκε ως «Αδρανείς» και σε αυτή ανήκαν οι γυναίκες που δεν μπορούσαν να ενταχθούν σε κάποια από τις δύο άλλες κατηγορίες. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκαν γυναίκες που έκαναν έντονη άσκηση για τουλάχιστον 20 λεπτά/ ημέρα, για τουλάχιστον 3 ημέρες/ εβδομάδα ή μέτριας έντασης άσκηση είτε περπάτημα για τουλάχιστον 30 λεπτά/ ημέρα, για τουλάχιστον 5 ημέρες/ εβδομάδα ή οποιοδήποτε συνδυασμό περπατήματος, μέτριας, υψηλής έντασης άσκησης για τουλάχιστον 5 ημέρες/ εβδομάδα πετυχαίνοντας ≥ 600 MET-min/ εβδομάδα και χαρακτηρίστηκε «Μέτρια ενεργές». Στην τελευταία ομάδα, τις «Υψηλά ενεργές», τοποθετήθηκαν όσες έκαναν έντονη φυσική δραστηριότητα για τουλάχιστον 3 ημέρες/ εβδομάδα πετυχαίνοντας ≥ 1500 MET-min/ εβδομάδα ή οποιοδήποτε συνδυασμό περπατήματος, μέτριας, υψηλής έντασης άσκησης για 7 ημέρες πετυχαίνοντας ≥ 3000 MET-min/ εβδομάδα (Kavouras et al., 2007 ; Karayiannis et al., 2016).

Το σύντομο ερωτηματολόγιο iPAQ, προσαρμοσμένο για τον ελληνικό πληθυσμό, έχει φανεί πως είναι αξιόπιστο για τη εξαγωγή αποτελεσμάτων σχετικά με τη φυσική δραστηριότητα ενηλίκων. Τέλος, φαίνεται να έχει υψηλή επαναληψιμότητα όσον αφορά στην ολική και υψηλής έντασης δραστηριότητα και καλή επαναληψιμότητα για τη μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα και το περπάτημα (Papathanasiou et al., 2009).

5.2.3.2. Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ)

Για την εκτίμηση της συνήθους πρόσληψης τροφίμων αλλά και αλκοόλ, οι γυναίκες της μελέτης κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ), σταθμισμένο για τον ελληνικό πληθυσμό. Το ερωτηματολόγιο αυτό αντανακλούσε τη διατροφική πρόσληψη κατά τον τελευταίο μήνα πριν την έναρξη της IVF και περιείχε ερωτήσεις σχετικά με τρόφιμα, ποτά και διατροφικές συνήθειες, όπως κατανάλωση «μαγειρευτών» φαγητών, τυπικά για τον ελληνικό πληθυσμό. Επίσης, ζητούσε πληροφορίες για τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής (όπως συμπληρώματα φυλλικού, πολυβιταμινούχα, ω-3 λιπαρών και άλλα), καθώς και για τη συχνότητα λήψης τους κατά το έτος που προηγούνταν του κύκλου IVF.

Ειδικότερα, οι ερωτήσεις που αφορούσαν τα τρόφιμα, μαζί με κάποια ποτά, ήταν 70 και σε κάθε μία αναγραφόταν και η μερίδα αναφοράς του συγκεκριμένου τροφίμου ή ποτού. Σε κάθε ερώτηση, οι γυναίκες του δείγματος καλούνταν να απαντήσουν τη συχνότητα με την οποία κατανάλωναν το υπό εξέταση τρόφιμο ή ποτό κατά τη διάρκεια του περασμένου μήνα. Η διαθέσιμη κλίμακα συχνότητας είχε 6 επιλογές: ποτέ/σπάνια, 1-3 φορές/ μήνα, 1-2 φορές/εβδομάδα, 3-6 φορές/ εβδομάδα, 1 φορά/ ημέρα και ≥ 2 φορές/ ημέρα. Υπήρχαν ερωτήσεις για όλες τις ομάδες τροφίμων, όπως φρούτα, λαχανικά, όσπρια, γαλακτοκομικά, αμυλούχα τρόφιμα και άλλα, καθώς και για αλκοολούχα και μη ροφήματα. Ακόμα, περιλαμβάνονταν 6 ερωτήσεις σχετικά με τις διατροφικές συνήθειές τους, όπως το γευματικό πρότυπο. Έτσι, εκτιμήθηκε η ολική ενεργειακή πρόσληψη, οι προσλήψεις μακροθρεπτικών συστατικών, αλλά και η πρόσληψη, σε μερίδες/ ημέρα, από συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων.

Οι ομάδες τροφίμων που προέκυψαν και χρησιμοποιήθηκαν στις αναλύσεις της παρούσας πτυχιακής μελέτης ήταν: δημητριακά ολικής αλέσεως (που έλαβε υπόψη την κατανάλωση ψωμιού ή φρυγανιάς ολικής αλέσεως, καστανού ρυζιού, ζυμαρικών ολικής αλέσεως), επεξεργασμένα δημητριακά (που έλαβε υπόψη την κατανάλωση λευκού ψωμιού ή φρυγανιάς, ρυζιού, ζυμαρικών), πατάτες (που έλαβε υπόψη την κατανάλωση πατάτας ψητής, βραστής, πουρέ, τηγανητής), φρούτα (που δεν έλαβε υπόψη την κατανάλωση φυσικών χυμών από φρούτα), λαχανικά (που έλαβε υπόψη την κατανάλωση διάφορων λαχανικών, σπανακόπιτας, πίτας με χόρτα, καθώς και φαγητών που περιλαμβάνουν και λαχανικά, όπως το σπανακόρυζο κ.ά.), λαχανικά ως σαλάτα (που έλαβε υπόψη την κατανάλωση διάφορων λαχανικών, σπανακόπιτας και πίτας με χόρτα, χωρίς να λάβει υπόψη φαγητά με λαχανικά), όσπρια, ψάρια (που έλαβε υπόψη την κατανάλωση διάφορων ψαριών και θαλασσινών), κόκκινο κρέας (που έλαβε υπόψη την κατανάλωση κιμά, αρνιού, μοσχαριού κ.ά. κόκκινων κρεάτων καθώς και

επεξεργασμένων προϊόντων τους όπως λουκάνικα και μπεϊκόν), πουλερικά, πλήρη γαλακτοκομικά (που έλαβε υπόψη την κατανάλωση γάλακτος, γιαουρτιού και τυριού που είναι πλήρη σε λιπαρά), τυρί χαμηλό σε λιπαρά, ελαιόλαδο, αλκοόλ (που έλαβε υπόψη την κατανάλωση κρασιού, μπίρας και άλλων αλκοολούχων ποτών), ξηροί καρποί. Η πρόσληψη των παραπάνω ομάδων τροφίμων υπολογίστηκε σε μερίδες/ ημέρα που αντιστοιχούν ενδεικτικά σε 1 φέτα των 25 g ψωμί, 100 g πατάτας, ½ φλιτζάνι μαγειρεμένο ρύζι ή ζυμαρικά, 1 φλιτζάνι ωμά ή ½ φλιτζάνι μαγειρεμένα λαχανικά, 1 μήλο (~ 80 g), 1 μπανάνα (~ 60 g), 1 πορτοκάλι (~ 100 g), ~ 200 g καρπούζι ή πεπόνι, ~ 30 g σταφύλι, 1 φλιτζάνι γάλα ή γιαούρτι, 30 g τυρί, 1 αυγό, ~ 60 g μαγειρεμένο κρέας ή ψάρι και 1 φλιτζάνι μαγειρεμένα όσπρια.

Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο έχει αξιολογηθεί για την αξιοπιστία, την επαναληψιμότητα και την καταλληλότητά του για τον ελληνικό, γενικό πληθυσμό. Για τη συμπλήρωσή του απαιτούνταν περίπου 15-30 λεπτά (Karayiannis et al., 2016 ; Bountziouka et al., 2012 ; Manios et al, 2006).

5.2.3.3. Ερωτηματολόγιο STAI-Gr. X-1 (State-Trait anxiety inventory)

Για την εκτίμηση της κατάστασης στρες των γυναικών του δείγματος χρησιμοποιήθηκε μία επικυρωμένη μορφή του ερωτηματολογίου Άγχους Κατάστασης-Προδιάθεσης (State-Trait anxiety inventory, STAI). Το ερωτηματολόγιο αυτό δημιουργήθηκε από τους Spielberger et al. το 1970 και η αναθεωρημένη έκδοσή του το 1983 χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα (Onat et al, 2015). Αποτελούνταν από δύο ξεχωριστά τμήματα και περιείχε συνολικά 40 ερωτήσεις-φράσεις στις οποίες αντιστοιχούσε μία βαθμολογία από το 1 μέχρι το 4. Οι εθελόντριες κλήθηκαν να το συμπληρώσουν μόνες τους με βάση τη συχνότητα που τα συναισθήματά τους ταυτίζονταν με την κάθε ερώτηση-φράση, με τη βαθμολογία να έχει ως εξής: 1= σχεδόν ποτέ ή καθόλου, 2= μερικές φορές ή κάπως, 3= συχνά ή μέτρια και 4= σχεδόν πάντοτε ή πάρα πολύ. Το κάθε τμήμα αποτελούνταν από 20 ερωτήσεις-φράσεις. Το πρώτο μετρούσε το άγχος ως κατάσταση (state) και αναφερόταν στην παρούσα συναισθηματική κατάσταση των γυναικών, ενώ το δεύτερο διερευνούσε το άγχος ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait), θέτοντας ερωτήσεις-φράσεις για το πώς αισθάνονται συνήθως οι γυναίκες του δείγματος. Το συνολικό σκορ του κάθε τμήματος κυμαίνονταν από 20 έως 80, με ένα σκορ 20-39 να υποδηλώνει χαμηλά επίπεδα στρες, 40-59 μέτρια επίπεδα στρες και > 59 υψηλό στρες (Karayiannis et al., 2016 ; Onat et al., 2015 ; Gonidakis et al., 2008).

5.2.4. Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως η διάμεση τιμή (25^ο,75^ο εκατοστημόριο) και οι κατηγορικές μεταβλητές ως επί τοις εκατό (%) ποσοστό του δείγματος. Ελέγχθηκε εάν τα δεδομένα ακολουθούσαν την κανονική κατανομή με το τεστ Shapiro-Wilk, καθώς και γραφικά, με χρήση ιστογράμματος. Στην πλειοψηφία τους οι μεταβλητές δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή.

Για την αξιολόγηση των διαφορών στα ανθρωπομετρικά, δημογραφικά, διατροφικά και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά, καθώς και στις παραμέτρους της IVF μεταξύ των γυναικών που είχαν ζώσα γέννηση και εκείνων που δεν είχαν, χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney U για τις συνεχείς μεταβλητές και το τεστ Chi-square (χ^2) ή το Likelihood ratio ή το Fisher's exact test για τις κατηγορικές. Οι συσχετίσεις της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων με τις συνεχείς μεταβλητές που σχετίζονται με την εξωσωματική γονιμοποίηση αξιολογήθηκαν με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman. Επίσης, οι διαφορές στην πρόσληψη ομάδων τροφίμων ανάλογα με τις κατηγορικές εκβάσεις της IVF υπολογίστηκαν και κρίθηκε η στατιστική τους σημαντικότητα μέσω του μη-παραμετρικού τεστ Mann-Whitney U.

Ακόμα, για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης των διαφορετικών ομάδων τροφίμων και των εκβάσεων της IVF, χρησιμοποιήθηκαν διάφορα μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης. Στο πρώτο μοντέλο έγινε προσαρμογή για την ηλικία, το σχήμα διέγερσης ωοθηκών και τον Δ.Μ.Σ., ενώ στο δεύτερο έγινε περαιτέρω προσαρμογή και για τις καπνιστικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα, το στρες, τη λήψη συμπληρωμάτων, την ολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, το μορφωτικό επίπεδο καθώς και το εισόδημα. Οι συγχρητικοί αυτοί παράγοντες ορίστηκαν με βάση τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος και τα δεδομένα της βιβλιογραφίας αναφορικά με τον ρόλο τους στην επιτυχή έκβαση της IVF.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό IBM SPSS Statistics 23 License Authorization Wizard. Οι τιμές p-value προέκυψαν από αμφίπλευρες δοκιμές, ενώ ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5% ($p < 0.05$).

5.3. Αποτελέσματα

5.3.1. Χαρακτηριστικά δείγματος

Τα γενικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Οι γυναίκες του δείγματος είχαν διάμεση ηλικία τα 36 έτη (εύρος 33-38 έτη), στην πλειονότητά τους φυσιολογικό Δ.Μ.Σ. ($n=171$ που αντιστοιχεί σε 76.6%), με μόνο το 2.1% να είναι παχύσαρκες, και χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Επίσης, οι περισσότερες ήταν μη-καπνίστριες (78.3%), ανώτερου μορφωτικού επιπέδου και είχαν καλή οικονομική κατάσταση. Αναφορικά με το στρες των γυναικών, είχαν διάμεση τιμή (25° , 27° εκατοστημόριο): 43 (35, 51) state στρες και 38 (33, 47) trait στρες.

Οι γυναίκες που είχαν ζώσα γέννηση είχαν την τάση να είναι μικρότερες σε ηλικία [Διάμεσος (25° , 75° εκατοστημόριο): 35 (33, 37) έναντι 36 (33, 39) ετών, $p=0.09$] και να έχουν μικρότερη έκθεση σε καπνό του περιβάλλοντος (καθώς από όσες είχαν ζώσα γέννηση, μόνο το 18.6% δήλωσαν ότι εκτίθενται σε καπνό του περιβάλλοντος για ≥ 30 λεπτά/ ημέρα), με $p=0.09$.

Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζονται τα διατροφικά χαρακτηριστικά των γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI ανάλογα με την επίτευξη ή όχι ζώσας γέννησης. Η ολική ενεργειακή πρόσληψη ανά ημέρα στο σύνολο του δείγματος είχε διάμεση τιμή (25° , 75° εκατοστημόριο): 1799 (1556, 2067) kcal/ ημέρα. Οι γυναίκες του δείγματος που είχαν ζώσα γέννηση φάνηκε πως κατανάλωναν σε μεγαλύτερο ποσοστό υδατάνθρακες και σε μικρότερο πρωτεΐνες, λίπη και αλκοόλ σε σύγκριση με τις υπόλοιπες, χωρίς αυτές οι διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές. Επίσης, στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες του δείγματος δεν λάμβαναν συμπληρώματα διατροφής, ενώ από αυτές που λάμβαναν, το μεγαλύτερο ποσοστό λάμβανε πολυβιταμινούχα συμπληρώματα (15.7%) και το αμέσως μεγαλύτερο συμπληρώματα φυλλικού (11.1%). Ανάμεσα στις γυναίκες που κατάφεραν να έχουν ζώσα γέννηση, το μεγαλύτερο ποσοστό λάμβανε κάποιο συμπλήρωμα (54.6%), ενώ ανάμεσα στις γυναίκες που δεν είχαν ζώσα γέννηση, η πλειονότητα δεν λάμβανε κάποιο συμπλήρωμα διατροφής (58.1%), χωρίς αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.06$). Οι γυναίκες που είχαν ζώσα γέννηση, έπαιρναν κυρίως συμπληρώματα φυλλικού (15.5%) ή/ και πολυβιταμινούχα (14.4%). Από τις γυναίκες που δεν κατάφεραν να έχουν ζώσα γέννηση, το 16.1% λάμβανε πολυβιταμινούχα συμπληρώματα και το 8.9% συμπληρώματα βιταμίνης C. Ωστόσο, από τις γυναίκες που έκαναν χρήση πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων, το μεγαλύτερο ποσοστό (58.8%) δεν κατάφερε να έχει ζώσα γέννηση, ενώ από τις γυναίκες που έπαιρναν φυλλικό το 60% είχε ζώσα γέννηση.

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI ανάλογα με την επίτευξη ή όχι ζώσας γέννησης.

Χαρακτηριστικό	N	Ζώσα Γέννηση		P
		Ναι	Όχι	
Ηλικία (Ετη)	221	35 (33, 37)	36 (33, 39)	0.09
Δ.Μ.Σ.	221			0.75 ^α
Φυσιολογική (<25 kg/m ²)	171	76.3%	78.2%	
Υπέρβαρα (≥25-<30 kg/m ²)	45	20.6%	20.2%	
Παχύσαρκα (≥30 kg/m ²)	5	3.1%	1.6%	
Λόγος Μέσης/Ισχύου	199	0.84 (0.79, 0.93)	0.84 (0.78, 0.93)	0.63
Φυσική Δραστηριότητα (MET-min/εβδομάδα)	221	804 (438, 1002)	749 (396, 1064)	0.87
Φυσική Δραστηριότητα	221			0.57
Αδρανής	82	39.2%	35.5%	
Μέτρια ενεργή	139	60.8%	64.5%	
Κάπνισμα	221			0.70
Ναι	29	13.4%	12.9%	
Όχι	173	76.3%	79.8%	
Πρώην Καπνίστρια	19	10.3%	7.3%	
Έκθεση σε καπνό	221			0.09
Ναι	53	18.6%	28.2%	
Όχι	168	81.4%	71.8%	
State-Στρες (Εύρος Βαθμολογίας 20-80)	221	42.0 (34.5, 50.5)	43.5 (36.0, 51.0)	0.55
Trait-Στρες (Εύρος Βαθμολογίας 20-80)	221	38.0 (32.5, 45.5)	38.0 (33.0, 48.0)	0.71
Μορφωτικό Επίπεδο	221			0.33
Α' / Β' -βάθμια	55	20.6%	28.2%	
Πτυχιούχος/ Bachelor	103	51.5%	42.7%	
MSc/PhD/Post	63	27.8%	29.0%	
Ετήσιο Εισόδημα (Ευρώ/Έτος)	221			0.94
<10.000	50	21.6%	23.4%	
10-30.000	148	68.0%	66.1%	
>30.000	23	10.3%	10.5%	

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεσο (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο) ή στο ποσοστό του δείγματος (%). Για το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές των μεταβλητών μεταξύ των γυναικών που είχαν ζώσα γέννηση και εκείνων που δεν είχαν, χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney U για τις συνεχείς μεταβλητές και το τεστ χ^2 για τις κατηγορικές, με εξαίρεση την p^a όπου χρησιμοποιήθηκε το τεστ Likelihood ratio. ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, MET: μεταβολικό ισοδύναμο εργασίας, Έκθεση σε καπνό: έκθεση για ≥ 30 λεπτά/ ημέρα σε καπνό τσιγάρου του περιβάλλοντος.

Πίνακας 2. Διατροφικά χαρακτηριστικά των γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI ανάλογα με την επίτευξη ή όχι ζώσας γέννησης.

Χαρακτηριστικό	N	Ζώσα Γέννηση		P
		Ναι	Όχι	
Ολική Ενέργεια (Kcal)	221	1786 (1509, 2049)	1820 (1565, 2062)	0.47
Υδατάνθρακες (%)	221	36.5 (32.2, 40.4)	35.0 (31.7, 38.2)	0.09
Λίπη (%)	221	45.8 (41.3, 49.9)	46.2 (41.6, 49.9)	0.45
Πρωτεΐνες (%)	221	16.8 (15.3, 18.8)	17.2 (15.7, 19.5)	0.15
Αλκοόλ (%)	221	0.9 (0.5, 1.5)	1.1 (0.6, 1.6)	0.32
Λήψη Συμπληρωμάτων	221			0.06
Ναι	105	54.6%	41.9%	
Όχι	116	45.4%	58.1%	
Είδος Συμπληρωμάτων	221			0.41 ^a
Πολυβιταμίνες	34	14.4%	16.1%	
Σίδηρος	18	11.3%	5.6%	
Ασβέστιο	3	1.0%	1.6%	
Βιταμίνη C	19	8.2%	8.9%	
Φυλλικό	25	15.5%	8.1%	
Ψευδάργυρος	3	2.1%	0.8%	
Ω-3	2	1.0%	0.8%	
Συχνότητα Λήψης Συμπληρωμάτων	221			0.06
Ημερησίως	32	15.5%	13.7%	
Εβδομαδιαία	29	18.6%	8.9%	
Μηνιαία	17	7.2%	8.1%	
Λίγες φορές το χρόνο	20	12.4%	6.5%	
Ποτέ	123	46.4%	62.9%	

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεσο (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο) ή στο ποσοστό του δείγματος (%). Για το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές των μεταβλητών μεταξύ των γυναικών που είχαν ζώσα γέννηση και εκείνων που δεν είχαν, χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney U για τις συνεχείς μεταβλητές και το τεστ χ^2 για τις κατηγορικές, με εξαίρεση την p^a όπου χρησιμοποιήθηκε το Likelihood ratio τεστ.

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά και παράμετροι εξωσωματικής γονιμοποίησης των γυναικών ανάλογα με την επίτευξη ή όχι ζώσας γέννησης. Όσον αφορά στα αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά, οι γυναίκες είχαν κατά το μεγαλύτερο μέρος φυσιολογικό έμμηνο κύκλο (54.5%) και υποβλήθηκαν στη διαδικασία IVF/ICSI λόγω ανεξήγητης υπογονιμότητας (54.9%). Στις περισσότερες γυναίκες χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο ωοθηκικής διέγερσης με GnRH ανταγωνιστή (60.9%), στο 35.5% χρησιμοποιήθηκε το βραχύ πρωτόκολλο με αγωνιστή και στο 3.8% αυτό της κλομιφαίνης.

Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στον αριθμό των ωαρίων και των εμβρύων που παράχθηκαν ανάμεσα στις γυναίκες που γέννησαν και σε εκείνες που δεν γέννησαν. Συγκεκριμένα, η διάμεση τιμή (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο) των ωαρίων που παράχθηκαν στις γυναίκες που πέτυχαν ζώσα γέννηση ήταν 11 (8, 16), ενώ σε εκείνες που δεν είχαν ζώσα γέννηση 10 (6, 14) με $p = 0.03$. Ομοίως, ο αριθμός των εμβρύων για εκείνες που γέννησαν και για εκείνες που δεν γέννησαν ήταν 7 (5, 10) και 5 (3, 9) αντίστοιχα, με $p < 0.0001$. Στο μεγαλύτερο ποσοστό, μεταφέρθηκαν 2 έμβρυα (43.4%) στην κοιλότητα της μήτρας, ενώ εμφύτευση επιτεύχθηκε στο 62.0%. Ακόμα, κλινική εγκυμοσύνη διαπιστώθηκε στο 46.2% του δείγματος και αποτυχία εγκυμοσύνης αργότερα στο 3.2%. Τέλος, ζώσα γέννηση πέτυχε το 56.1% των γυναικών του δείγματος, και ανάμεσα στις υπόλοιπες, που δεν κατάφεραν να έχουν ζώσα γέννηση, το 32.3% είχε επιτυχή εμφύτευση, ενώ το 4.0% πέτυχε κλινική εγκυμοσύνη.

Πίνακας 3. Αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά και παράμετροι εξωσωματικής γονιμοποίησης των γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI ανάλογα με την επίτευξη ή όχι ζώσας γέννησης.

Χαρακτηριστικό	N	Ζώσα Γέννηση		P
		Ναι	Όχι	
Φυσιολογικός Έμμηνος Κύκλος	221			0.73
Ναι	119	52.6%	54.8%	
Όχι	102	47.4%	45.2%	
Διάρκεια Εμμήνου Κύκλου (Ημέρες)	124	28 (28, 30)	28 (26, 30)	0.35
Διάρκεια Υπογονιμότητας (Ετη)	189	2.0 (1.5, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)	0.54
Αιτία Υπογονιμότητας	221			0.13
Γυναικείος παράγοντας	22	14.4%	6.5%	
Ανδρικός παράγοντας	78	32.0%	37.9%	
Ανεξήγητη	121	53.6%	55.6%	
Σχήμα διέγερσης ωοθηκών	221			0.01 ^α
Αγωνιστής	76	25.8%	41.1%	
Ανταγωνιστής	137	72.2%	54.0%	
Κλομιφαίνη	8	2.1%	4.8%	
Συνολικός Αριθμός Ωαρίων	221	11 (8, 16)	10 (6, 14)	0.03
Ωάρια καλής ποιότητας (%)	221	72 (62, 86)	67 (54, 82)	0.21
Ρυθμός Γονιμοποίησης	221	85.7 (75.0, 92.9)	83.3 (66.6, 100.0)	0.47
Συνολικός Αριθμός Εμβρύων	221	7 (5, 10)	5 (3, 9)	0.00
Έμβρυα Καλής Ποιότητας (%)	221	62.5 (40.0, 80.6)	57.8 (33.4, 80.0)	0.20
Αριθμός Εμβρύων στην Εμβρυομεταφορά	221			0.08 ^α
1	37	10.3%	21.8%	
2	102	47.4%	45.2%	
3	71	38.1%	27.4%	
4	11	4.1%	5.6%	
Επιτυχής Εμφύτευση	221			0.00
Θετικό	137	100.0%	32.3%	
Αρνητικό	84	0.0%	67.7%	
Κλινική Εγκυμοσύνη	221			0.00
Θετικό	102	100.0%	4.0%	
Αρνητικό	119	0.0%	96.0%	
Αποτυχία Εγκυμοσύνης	221			0.01 ^β
Ναι	7	0.0%	5.6%	
Όχι	214	100.0%	94.4%	

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεσο (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο) ή στο ποσοστό του δείγματος (%). Για το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές των μεταβλητών μεταξύ των γυναικών που είχαν ζώσα γέννηση και εκείνων που δεν είχαν, χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney U για τις συνεχείς μεταβλητές και το τεστ χ^2 για τις κατηγορικές, με εξαίρεση τις p^a όπου χρησιμοποιήθηκε το Likelihood ratio τεστ και την p^b όπου χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test.

Ωάρια καλής ποιότητας (%): λόγος αριθμού ωαρίων στο στάδιο μετάφαση-II προς τον αριθμό των ωαρίων, Ρυθμός Γονιμοποίησης: λόγος αριθμού γονιμοποιημένων ωαρίων προς τον αριθμό των ωαρίων καλής ποιότητας, Έμβρυα Καλής Ποιότητας (%): λόγος εμβρύων καλής ποιότητας (Grade εμβρύου 1 ή 1.5 ή 2) προς το σύνολο των εμβρύων που παράχθηκαν, Επιτυχής Εμφύτευση: τεστ εγκυμοσύνης με βάση τα επίπεδα της hCG (ανθρώπινης χωριακής γοναδοτροπίνης), Κλινική Εγκυμοσύνη: εγκυμοσύνη με βάση την ύπαρξη καρδιάς, Αποτυχία Εγκυμοσύνης: θετικό τεστ εγκυμοσύνης, ανάπτυξη αμνιακού σάκου αλλά μη γέννηση παιδιού.

5.3.2. Ομάδες τροφίμων και ενδιάμεσες εκβάσεις

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των διάφορων ομάδων τροφίμων με τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF, οι οποίες εκφράστηκαν με τον συντελεστή συσχέτισης Spearman. Ειδικότερα, το ποσοστό των ωαρίων καλής ποιότητας, δηλαδή των ωαρίων που βρίσκονταν στο στάδιο Μετάφαση-II, συσχετίστηκε θετικά με την κατανάλωση λαχανικών συνολικά ($\rho = 0.143$, $p = 0.033$) καθώς και με την κατανάλωση λαχανικών σε σαλάτες ($\rho = 0.172$, $p = 0.010$), ενώ αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος ($\rho = -0.162$, $p = 0.016$). Επίσης, αρνητική συσχέτιση φάνηκε να υπάρχει μεταξύ της κατανάλωσης ξηρών καρπών και του αριθμού των εμβρύων που σχηματίστηκαν ($\rho = -0.171$, $p = 0.011$).

Πίνακας 4. Συσχετίσεις μεταξύ εκβάσεων του κύκλου IVF/ICSI και ομάδων τροφίμων.

Ομάδες Τροφίμων (μερίδες/ ημέρα)	Συνολικός Αριθμός Ωαρίων	Ωάρια καλής ποιότητας (%)	Ρυθμός Γονιμο- ποίησης	Συνολικός Αριθμός Εμβρύων	Έμβρυα καλής ποιό- τητας (%)
Ολικής αλέσεως	0.019	0.045	-0.097	0.040	0.011
δημητριακά					
Επεξεργασμένα	-0.025	0.026	0.002	0.020	-0.058
δημητριακά					
Πατάτες	-0.076	-0.090	0.037	-0.077	0.040
Φρούτα	0.052	0.101	-0.032	0.058	0.006
Λαχανικά	-0.030	0.143*	-0.049	0.014	0.008
Λαχανικά ως σαλάτα	-0.069	0.172*	-0.052	-0.005	0.044
Όσπρια	-0.027	0.035	0.062	0.022	0.037
Ψάρια	0.049	0.059	-0.123	0.019	-0.003
Κόκκινο Κρέας	-0.051	-0.162*	0.091	-0.082	0.016
Πουλερικά	-0.046	-0.018	-0.019	-0.054	0.027
Πλήρη Γαλακτοκομικά	0.039	-0.046	-0.042	0.020	0.028
Τυρί χαμηλό σε λιπαρά	0.045	0.086	0.048	0.063	-0.061
Ελαιόλαδο	-0.079	0.117	0.005	-0.016	0.017
Αλκοόλ	-0.037	-0.067	0.054	-0.039	-0.009
Ξηροί καρποί	-0.115	-0.034	0.076	-0.171*	0.034

Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν τον συντελεστή συσχέτισης Spearman.

Ωάρια καλής ποιότητας (%): λόγος ωαρίων με πολικό σωματίο προς τον συνολικό αριθμό των ωαρίων, Ρυθμός Γονιμοποίησης: λόγος γονιμοποιημένων ωαρίων προς τον αριθμό των ωαρίων καλής ποιότητας, Έμβρυα Καλής Ποιότητας (%): λόγος εμβρύων καλής ποιότητας (Grade εμβρύου 1 ή 1.5 ή 2) προς τον συνολικό αριθμό των εμβρύων. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κάποιας από τις ομάδες τροφίμων και του αριθμού των παραγόμενων ωαρίων, του ρυθμού γονιμοποίησης και του ποσοστού των εμβρύων καλής ποιότητας.

5.3.3. Ομάδες τροφίμων και τελικές εκβάσεις

Με το μη-παραμετρικό τεστ Mann-Whitney U, υπολογίστηκε η διάμεση κατανάλωση των ομάδων τροφίμων, ανάλογα με τις τελικές εκβάσεις της IVF και εξετάστηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ θετικής και αρνητικής έκβασης. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5**.

Συγκεκριμένα, οι γυναίκες που είχαν επιτυχή εμφύτευση φάνηκε πως κατανάλωναν περισσότερα λαχανικά ως σαλάτα σε σύγκριση με τις υπόλοιπες [Διάμεσος (25° , 75° εκατοστημόριο): 1.16 (0.75, 1.70) και 0.93 (0.52, 1.49), αντίστοιχα και $p= 0.014$], αλλά δεν εμφάνισαν διαφορές σε άλλες ομάδες τροφίμων.

Η επίτευξη κλινικής εγκυμοσύνης φάνηκε να σχετίζεται με χαμηλότερη πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών (κατά 0.3 μερίδες/ ημέρα, $p= 0.041$), αλλά μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων (κατά 0.2 μερίδες/ ημέρα, $p= 0.023$), λαχανικών (κατά 0.4 μερίδες/ ημέρα, $p= 0.015$) και λαχανικών σε μορφή σαλάτας (κατά 0.3 μερίδες/ ημέρα, $p= 0.003$). Ακόμα, οι γυναίκες που είχαν τελικά ζώσα γέννηση παρατηρήθηκε πως κατανάλωναν σημαντικά μικρότερες ποσότητες επεξεργασμένων δημητριακών ($p= 0.026$) και μεγαλύτερες ποσότητες φρούτων ($p= 0.006$), λαχανικών ($p= 0.002$) και σαλάτας λαχανικών ($p < 0.0001$).

Πίνακας 5. Σχέση ομάδων τροφίμων και εκβάσεων του κύκλου IVF/ICSI (n= 221).

Ομάδες Τροφίμων (μερίδες/ ημέρα)	Επιτυχής Εμφύτευση		Κλινική Εγκυμοσύνη		Ζώσα Γέννηση	
	Ναι(n=137)	Όχι(n=84)	Ναι(n=102)	Όχι(n=119)	Ναι(n=97)	Όχι(n=124)
Ολικής αλέσεως δημητριακά	0.63 (0.42, 1.05)	0.63 (0.42, 1.03)	0.63 (0.42, 1.08)	0.63 (0.42, 0.92)	0.63 (0.42, 1.06)	0.63 (0.42, 0.98)
Επεξεργασμένα δημητριακά	0.56 (0.35, 1.06)	0.6 (0.35, 1.05)	0.49* (0.35, 0.92)	0.77 (0.49, 1.06)	0.49* (0.35, 0.92)	0.77 (0.49, 1.06)
Πατάτες	0.21 (0.11, 0.25)	0.25 (0.11, 0.25)	0.21 (0.07, 0.25)	0.21 (0.11, 0.25)	0.21 (0.07, 0.25)	0.23 (0.11, 0.25)
Φρούτα	1.77 (0.98, 2.73)	1.52 (0.71, 2.55)	1.77* (1.06, 3.08)	1.55 (0.70, 2.48)	1.77** (1.13, 3.13)	1.52 (0.64, 2.39)
Λαχανικά	1.69 (1.16, 2.15)	1.38 (0.85, 2.08)	1.79* (1.28, 2.26)	1.41 (0.87, 2.08)	1.80** (1.32, 2.31)	1.37 (0.85, 2.07)
Λαχανικά ως σαλάτα	1.16* (0.75, 1.70)	0.93 (0.52, 1.49)	1.23** (0.85, 1.74)	0.95 (0.53, 1.49)	1.30** (0.89, 1.77)	0.93 (0.52, 1.49)
Όσπρια	0.17 (0.17, 0.52)	0.35 (0.17, 0.52)	0.17 (0.17, 0.52)	0.17 (0.17, 0.52)	0.17 (0.17, 0.52)	0.17 (0.17, 0.52)
Ψάρια	0.35 (0.17, 0.70)	0.52 (0.17, 0.70)	0.35 (0.17, 0.70)	0.52 (0.17, 0.70)	0.35 (0.35, 0.70)	0.52 (0.17, 0.70)
Κόκκινο Κρέας	1.05 (0.70, 1.64)	1.01 (0.67, 1.56)	1.01 (0.72, 1.64)	1.01 (0.66, 1.58)	1.01 (0.71, 1.55)	1.01 (0.66, 1.66)
Πουλερικά	0.52 (0.17, 0.52)	0.52 (0.17, 0.52)	0.52 (0.17, 0.52)	0.52 (0.17, 0.52)	0.52 (0.17, 0.52)	0.52 (0.17, 0.52)
Πλήρη γαλακτοκομικά	0.92 (0.35, 1.67)	0.85 (0.42, 1.35)	0.92 (0.35, 1.85)	0.85 (0.42, 1.35)	0.92 (0.35, 1.85)	0.85 (0.42, 1.35)
Τυρί χαμηλό σε λιπαρά	0.07 (0.00, 0.21)	0.21 (0.07, 0.64)	0.07 (0.00, 0.21)	0.21 (0.07, 0.64)	0.07 (0.00, 0.21)	0.21 (0.07, 0.64)
Ελαιόλαδο	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)	1.00 (1.00, 2.00)
Αλκοόλ	0.14 (0.07, 0.28)	0.21 (0.14, 0.28)	0.14 (0.12, 0.28)	0.21 (0.14, 0.28)	0.14 (0.07, 0.28)	0.21 (0.14, 0.28)
Ξηροί καρποί	0.07 (0.07, 0.07)	0.07 (0.07, 0.07)	0.07 (0.07, 0.07)	0.07 (0.07, 0.07)	0.07 (0.07, 0.07)	0.07 (0.07, 0.07)

Τα δεδομένα αντιστοιχούν στη διάμεσο (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο). Χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney U. *p < 0.05, **p < 0.01

5.3.4. Κατανάλωση ομάδων τροφίμων/ 1000 kcal ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης και τελικές εκβάσεις

Μετά την εύρεση στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ κάποιων ομάδων τροφίμων και των τελικών εκβάσεων της IVF, έγινε περαιτέρω έλεγχος για το εάν οι συσχετίσεις αυτές ήταν αληθείς ή εάν η μεγαλύτερη πρόσληψη οφείλονταν σε μεγαλύτερη ολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη. Για τον σκοπό αυτό δημιουργήθηκαν νέες μεταβλητές, όπου υπολογίστηκε η κατανάλωση των τεσσάρων ομάδων τροφίμων ανά 1000 kcal ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης.

Στην πλειοψηφία τους, οι συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης επεξεργασμένων δημητριακών, φρούτων, λαχανικών και λαχανικών σε σαλάτες και των εκβάσεων της IVF παρέμειναν στατιστικά σημαντικές. Εξαίρεση αποτέλεσε η πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών και η συσχέτισή της με την πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης, όμως και σε αυτή την περίπτωση υπήρχε μία τάση μικρότερης κατανάλωσής τους από τις γυναίκες που έμειναν έγκυες, χωρίς να φτάνει στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας.

Πίνακας 6. Σχέση κατανάλωσης ομάδων τροφίμων/ 1000 kcal και εκβάσεων του κύκλου IVF/ICSI (n= 221).

Ομάδες τροφίμων(μερίδες/1000kcal)	Επιτυχής Εμφύτευση		Κλινική Εγκυμοσύνη		Ζώσα Γέννηση	
	Ναι (n=137)	Όχι(n=84)	Ναι(n=102)	Όχι(n=119)	Ναι (n=97)	Όχι (n=124)
Επεξεργασμένα δημητριακά			0.32 (0.20, 0.50)	0.40 (0.23, 0.56)	0.31* (0.19, 0.50)	0.40 (0.23, 0.56)
Φρούτα			1.05* (0.56, 1.76)	0.88 (0.37, 1.28)	1.12** (0.66, 1.76)	0.83 (0.37, 1.28)
Λαχανικά			0.97* (0.70, 1.33)	0.77 (0.44, 1.19)	1.02** (0.72, 1.35)	0.76 (0.44, 1.17)
Λαχανικά ως σαλάτα	0.67* (0.43, 1.01)	0.53 (0.28, 0.84)	0.73** (0.46, 1.04)	0.50 (0.27, 0.85)	0.75** (0.48, 1.05)	0.49 (0.26, 0.85)

Τα δεδομένα αντιστοιχούν στη διάμεσο (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο). Χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό τεστ Mann-WhitneyU. *p< 0.05, **p< 0.01

5.3.5. Μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης

Για την πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκαν δύο μοντέλα στατιστικής ανάλυσης. Στο 1^ο μοντέλο έγινε προσαρμογή για την ηλικία, το σχήμα διέγερσης ωοθηκών και τον Δ.Μ.Σ. και στο 2^ο έγινε περαιτέρω προσαρμογή για τις καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, το στρες, τη λήψη συμπληρωμάτων, την ολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, το μορφωτικό επίπεδο, καθώς και το εισόδημα. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτής παρατίθενται στον **Πίνακα 7**.

Προέκυψε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης λαχανικών ως σαλάτες και της πιθανότητας εμφύτευσης [Σχετικός λόγος-ΣΛ (95% διάστημα εμπιστοσύνης-ΔΕ): 1.90 (1.14-3.17), $p=0.013$] στο 1^ο μοντέλο, η οποία έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική στο 2^ο μοντέλο. Επίσης, φάνηκε θετική επίδραση της πρόσληψης κόκκινου κρέατος στην πιθανότητα εμφύτευσης (2^ο μοντέλο), η οποία όμως δεν παρατηρήθηκε στο 1^ο μοντέλο ($p=0.031$).

Όσον αφορά στην κλινική εγκυμοσύνη, εμφανίστηκαν θετικές συσχετίσεις με την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών [ΣΛ (95% ΔΕ): 1.41 (1.09-1.82), $p=0.007$ και 1.51 (1.03-2.23), $p=0.034$, αντίστοιχα], οι οποίες, ωστόσο, δεν παρέμειναν στατιστικά σημαντικές μετά από την περαιτέρω προσαρμογή για συγχητικούς παράγοντες. Η αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών με τη μορφή σαλάτας κατά 1 μερίδα/ ημέρα φάνηκε να οδηγεί σε σχεδόν διπλάσια αύξηση της πιθανότητας επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης στο 1^ο μοντέλο [ΣΛ (95% ΔΕ): 1.97 (1.24-3.15), $p=0.004$], και σε αύξηση κατά 71% στο 2^ο [ΣΛ (95% ΔΕ): 1.71 (1.03-2.84), $p=0.037$]. Η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών δεν είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την κλινική εγκυμοσύνη σε κανένα από τα δύο μοντέλα.

Επιπλέον, η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών δεν φάνηκε να σχετίζεται ούτε με την πιθανότητα ζώσας γέννησης. Σημαντική αρνητική συσχέτιση ανιχνεύθηκε μεταξύ της κατανάλωσης πατάτας και της πιθανότητας ζώσας γέννησης [ΣΛ (95% ΔΕ): 0.07 (0.00-0.94), $p=0.045$] στο μοντέλο που είχε γίνει προσαρμογή για την ηλικία, το σχήμα διέγερσης ωοθηκών και τον Δ.Μ.Σ.. Όσον αφορά στην κατανάλωση φρούτων, αυτή φάνηκε να ασκεί θετική επίδραση στην πιθανότητα ζώσας γέννησης [ΣΛ (95% ΔΕ): 1.50 (1.16-1.94), $p=0.002$], η οποία παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά από περαιτέρω προσαρμογή για τους υπόλοιπους συγχητικούς παράγοντες [ΣΛ (95% ΔΕ): 1.39 (1.05-1.84), $p=0.019$]. Επίσης, η αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών κατά 1 μερίδα/ ημέρα φάνηκε να οδηγεί σε μεγαλύτερη πιθανότητα ζώσας γέννησης κατά 74% ($p=0.006$). Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή έπαψε να είναι στατιστικά σημαντική στο 2^ο μοντέλο. Τέλος, η κατά 1 μερίδα/ ημέρα μεγαλύτερη κατανάλωση λαχανικών ως σαλάτα φάνηκε

να οδηγεί σε περισσότερο από διπλάσια αύξηση της πιθανότητας επίτευξης ζώσας γέννησης [ΣΛ (95% ΔΕ): 2.30 (1.43-3.70), $p=0.001$], η οποία παρατηρήθηκε και στο 2^ο μοντέλο στατιστικής ανάλυσης [ΣΛ (95% ΔΕ): 2.04 (1.21-3.42), $p=0.007$].

Πίνακας 7. Μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης που διερευνούν τη σχέση μεταξύ ομάδων τροφίμων και εκβάσεων της IVF/ICSI (n= 221).

Ομάδες Τροφίμων (μερίδες/ημέρα)	Επιτυχής Εμφύτευση (Ναι vs. Όχι)		Κλινική Εγκυμοσύνη (Ναι vs. Όχι)		Ζώσα Γέννηση (Ναι vs. Όχι)	
	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2
Ολικής αλέσεως δημητριακά	1.00 (0.59, 1.71)	0.79 (0.43, 1.44)	1.36 (0.82, 2.27)	1.19 (0.66, 2.12)	1.29 (0.77, 2.15)	1.16 (0.65, 2.06)
Επεξεργασμένα δημητριακά	0.87 (0.46, 1.62)	1.12 (0.56, 2.27)	0.67 (0.37, 1.22)	0.78 (0.40, 1.51)	0.58 (0.32, 1.08)	0.64 (0.32, 1.25)
Πατάτες	0.11 (0.01, 1.35)	0.14 (0.01, 1.76)	0.16 (0.01, 1.83)	0.23 (0.02, 2.60)	0.07* (0.00, 0.94)	0.10 (0.00, 1.38)
Φρούτα	1.25 (0.95, 1.63)	1.08 (0.79, 1.46)	1.41** (1.09, 1.82)	1.28 (0.97, 1.69)	1.50** (1.16, 1.94)	1.39* (1.05, 1.84)
Λαχανικά	1.40 (0.92, 2.11)	1.16 (0.73, 1.83)	1.51* (1.03, 2.23)	1.28 (0.83, 1.96)	1.74** (1.17, 2.58)	1.50 (0.97, 2.32)
Λαχανικά ως σαλάτα	1.90* (1.14, 3.17)	1.56 (0.89, 2.73)	1.97** (1.24, 3.15)	1.71* (1.03, 2.84)	2.30** (1.43, 3.70)	2.04** (1.21, 3.42)
Όσπρια	0.54 (0.13, 2.19)	0.35 (0.07, 1.63)	0.86 (0.23, 3.23)	0.57 (0.14, 2.33)	1.29 (0.34, 4.80)	0.91 (0.22, 3.70)
Ψάρια	0.64 (0.26, 1.57)	0.54 (0.20, 1.42)	0.78 (0.33, 1.83)	0.66 (0.26, 1.66)	0.83 (0.35, 1.96)	0.74 (0.29, 1.86)
Κόκκινο Κρέας	1.07 (0.68, 1.68)	1.86* (1.05, 3.29)	1.06 (0.69, 1.60)	1.71 (1.02, 2.86)	0.97 (0.63, 1.47)	1.40 (0.85, 2.32)
Πουλερικά	0.78 (0.42, 1.45)	0.77 (0.39, 1.50)	0.64 (0.35, 1.18)	0.60 (0.31, 1.16)	0.70 (0.38, 1.29)	0.68 (0.35, 1.31)
Πλήρη γαλακτοκομικά	1.14 (0.77, 1.67)	1.29 (0.84, 1.98)	1.27 (0.88, 1.83)	1.36 (0.92, 2.03)	1.31 (0.91, 1.89)	1.38 (0.93, 2.04)
Τυρί χαμηλό σε λιπαρά	0.65 (0.26, 1.63)	0.69 (0.25, 1.88)	0.62 (0.25, 1.53)	0.60 (0.23, 1.59)	0.45 (0.18, 1.16)	0.43 (0.15, 1.16)
Ελαιόλαδο	0.93 (0.55, 1.57)	0.72 (0.38, 1.38)	1.16 (0.71, 1.90)	0.94 (0.52, 1.70)	1.37 (0.83, 2.24)	1.18 (0.65, 2.13)

Αλκοόλ	0.67 (0.22, 2.06)	1.34 (0.39, 4.52)	0.84 (0.28, 2.47)	1.32 (0.42, 4.11)	0.87 (0.29, 2.57)	1.35 (0.42, 4.26)
Ξηροί καρποί	0.54 (0.08, 3.53)	0.38 (0.04, 3.36)	1.29 (0.20, 8.06)	1.37 (0.18, 10.48)	0.93 (0.14, 5.91)	1.01 (0.13, 7.79)

Τα δεδομένα αντιστοιχούν στο λόγο σχετικών πιθανοτήτων ή σχετικό λόγο (95% διάστημα εμπιστοσύνης). Μοντέλο 1: σχετικός λόγος μετά από προσαρμογή για ηλικία, σχήμα διέγερσης ωοθηκών, Δ.Μ.Σ.. Μοντέλο 2: Μοντέλο 1 + προσαρμογή για καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, στρες, λήψη συμπληρωμάτων, ολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, μορφωτικό επίπεδο, εισόδημα.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: Συζήτηση –Συμπεράσματα

Είναι γεγονός πλέον πως παρόλη την τεχνολογική πρόοδο και την πρόοδο στους τομείς των επιστημών υγείας η υπογονιμότητα στον γυναικείο αλλά και στον ανδρικό πληθυσμό είναι ένα πρόβλημα υγείας, το οποίο όχι μόνο δεν μειώνεται αλλά αντιθέτως παρατηρείται όλο και πιο συχνά. Λόγω της μεγάλης τεχνολογικής προόδου έχει σχεδιαστεί πληθώρα τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως είναι οι IVF/ ICSI, οι οποίες χρησιμοποιούνται από τα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν πρόβλημα υπογονιμότητας με στόχο την απόκτηση απογόνων. Ωστόσο, οι μέθοδοι αυτές έχουν μεγάλο κόστος για τα ζευγάρια που υποβάλλονται σε αυτές, όχι μόνο χρηματικό αλλά και ψυχολογικό. Επομένως, η διερεύνηση παραγόντων που μπορούν να τροποποιηθούν και επηρεάζουν την έκβαση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι υψίστης σημασίας.

Ένας από αυτούς τους τροποποιήσιμους παράγοντες είναι η διατροφή, η οποία φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τα αποτελέσματα. Θα ήταν λοιπόν χρήσιμο να ανιχνευθούν οι διατροφικοί παράγοντες, καθώς και η επίδρασή τους στη διαδικασία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, εντοπίστηκαν αρκετές μελέτες που επικεντρώθηκαν στην επίδραση μακρο- και μικρο- θρεπτικών συστατικών, όπως οι υδατάνθρακες, τα λίπη, οι πρωτεΐνες, οι βιταμίνες και τα μέταλλα, στις εκβάσεις της IVF. Περισσότερο σημαντικό όμως θα ήταν να υπάρχει γνώση σε σχέση με τα τρόφιμα από τις διάφορες ομάδες, καθώς και με το συνολικό πρότυπο της διατροφής και της επίδρασής τους στις εκβάσεις της IVF, καθώς συστάσεις που αφορούν αυτά είναι πιο πρακτικές και πιο κατανοητές από τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, τέτοιες μελέτες σπανίζουν στη βιβλιογραφία. Σε αυτή την κατεύθυνση στοχεύει η συγκεκριμένη πτυχιακή μελέτη, όπου εξετάστηκε, σε ένα δείγμα γυναικών από κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η επίδραση της κατανάλωσης διαφορετικών ομάδων τροφίμων στις εκβάσεις της IVF.

Μετά τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, φάνηκε να σχετίζονται συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων με τις εκβάσεις της IVF. Αυτές ήταν τα επεξεργασμένα δημητριακά, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα λαχανικά-σαλάτα, το κόκκινο κρέας, οι ξηροί καρποί και η πατάτα.

Ειδικότερα, οι γυναίκες που πέτυχαν κλινική εγκυμοσύνη και ζώσα γέννηση φάνηκε πως κατανάλωναν μικρότερες ποσότητες επεξεργασμένων δημητριακών σε σύγκριση με εκείνες που δεν πέτυχαν. Αυτό παρατηρήθηκε στις γυναίκες που είχαν ζώσα γέννηση και αφού λήφθηκε υπόψιν η ολική ενεργειακή πρόσληψη και υπολογίστηκε η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών/ 1000 kcal, αλλά όχι σε εκείνες που είχαν κλινική εγκυμοσύνη. Ακόμα, στα

μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση της κατανάλωσης δημητριακών με τις εκβάσεις της IVF. Υπάρχουν και κάποια ευρήματα προς την ίδια κατεύθυνση στη βιβλιογραφία, όπως στη μελέτη των Chavarro et al. όπου παρατηρήθηκε πως η αυξημένη πρόσληψη δημητριακών πρωινού και λευκού ρυζιού οδηγούσαν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας εξαιτίας διαταραχών ωορρηξίας. Η θετική αυτή συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική μόνο για τα δημητριακά πρωινού μετά από προσαρμογή για την ηλικία, την ολική ενεργειακή πρόσληψη, τον Δ.Μ.Σ., τη φυσική δραστηριότητα και άλλους συγχρητικούς παράγοντες (Chavarro et al., 2009). Επίσης, σε μία άλλη έρευνα, γυναίκες που είχαν διαγνωσθεί με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών φάνηκε ότι συνήθιζαν να καταναλώνουν περισσότερο λευκό ψωμί σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες της ομάδας ελέγχου, κάτι το οποίο ίσως υποδηλώνει κάποια σχέση μεταξύ της κατανάλωσης επεξεργασμένων δημητριακών και της μη-φυσιολογικής λειτουργίας του αναπαραγωγικού συστήματος (Douglas et al., 2006). Ωστόσο, υπάρχουν και κάποια δεδομένα που υποδεικνύουν θετική επίδραση της πρόσληψης επεξεργασμένων δημητριακών στη γυναικεία γονιμότητα, καθώς και στην πρόληψη εμφάνισης υπογονιμότητας. Στην ίδια μελέτη των Chavarro et al. σημειώθηκε μια τάση μεταξύ της αυξημένης πρόσληψης ζυμαρικών και της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας (Chavarro et al., 2009), ενώ σε άλλη έρευνα παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση δημητριακών και την ποιότητα των εμβρύων που παράχθηκαν, σε ένα δείγμα ζευγαριών που υποβλήθηκαν σε μικρογονιμοποίηση (Braga et al., 2015). Όμως, στην πρώτη περίπτωση η σχέση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική και στη δεύτερη δεν είχαν μελετηθεί ξεχωριστά τα δημητριακά ολικής αλέσεως από τα επεξεργασμένα και έτσι η θετική αυτή σχέση ίσως να οφειλόνταν στα ολικής αλέσεως δημητριακά. Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας δεν είναι ξεκάθαρα, αν και φαίνεται να υπάρχουν περισσότερα στοιχεία για την αρνητική επίδραση των επεξεργασμένων δημητριακών στη γονιμότητα, ενώ δεν έχει προταθεί κάποιος μηχανισμός που να εξηγεί τη δράση τους.

Επίσης, στην παρούσα εργασία παρατηρήθηκε ιδιαίτερη θετική επίδραση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στις εκβάσεις της IVF. Παρόλο που τα φρούτα και τα λαχανικά έχει αποδειχθεί πως ασκούν ευεργετική δράση στη γενική υγεία, προστατεύουν από διάφορες παθήσεις και οι συστάσεις για την κατανάλωσή τους ανέρχονται σε αρκετές μερίδες καθημερινά, η ακριβής σχέση τους με τη γυναικεία υπογονιμότητα, αλλά και με τις εκβάσεις τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι ελάχιστα μελετημένη. Οι Firms et al. δεν παρατήρησαν καμία συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών, σε γυναίκες οι οποίες υποβλήθηκαν σε IVF, και του ρυθμού γονιμοποίησης, ούτε και της αποτυχίας εγκυμοσύνης μέσα στο πρώτο τρίμηνο. Κατά τους συγγραφείς, ίσως η ευεργετική επίδραση των

φρούτων και των λαχανικών έγγυται σε παραμέτρους που σχετίζονται με το χρονικό διάστημα πριν την εμφύτευση ή και με τη βελτίωση της ποιότητας των παραγόμενων ωαρίων (Firms et al., 2015). Παράλληλα, διατροφικά πρότυπα, που φάνηκε να έχουν θετική επίδραση στην υπογονιμότητα και τις εκβάσεις της εξωσωματικής γονιμοποίησης, δεν απέδωσαν στην επί μέρους κατανάλωση φρούτων και λαχανικών κάποιο μερίδιο ευθύνης για τα αποτελέσματα (Twigt et al., 2012 ; Toledo et al., 2011). Θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε, στη μελέτη των Braga et al., με την πρόσληψη φρούτων και την ποιότητα των εμβρύων, καθώς και με την πιθανότητα δημιουργίας βλαστοκύστης, ενώ η αυξημένη πρόσληψη λαχανικών φάνηκε να οδηγεί σε καλύτερη ποιότητα των παραγόμενων εμβρύων (Braga et al., 2015). Σύμφωνα με την πλειονότητα των δεδομένων της βιβλιογραφίας, η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών δεν έχει κάποια επίδραση στις εκβάσεις της IVF. Όμως, έχει προταθεί πως λόγω της αντιοξειδωτικής τους δράσης ίσως να έχουν θετική επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα, μέσω της ελάττωσης του οξειδωτικού στρες. Το οξειδωτικό στρες έχει αποδειχθεί πως εμποδίζει την ανάπτυξη του εμβρύου in vitro, ενώ μεγάλες ποσότητες αντιοξειδωτικών είναι απαραίτητες στα ωάρια, ώστε να πραγματοποιηθεί γονιμοποίηση και εμβρυϊκή ανάπτυξη (Braga et al., 2015). Επομένως, απαιτούνται περισσότερες έρευνες για τη διερεύνηση της επίδρασης φρούτων και λαχανικών στις εκβάσεις της IVF και τη γυναικεία υπογονιμότητα, προτού γίνει αποδεκτή η έλλειψη σχέσης που επικρατεί στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία.

Αξίζει να σημειωθεί πως στην παρούσα μελέτη, στην πλειονότητα των αναλύσεων παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση της κατανάλωσης λαχανικών ως σαλάτα με τις περισσότερες εκβάσεις της IVF. Μάλιστα, διαπιστώθηκε συσχέτιση με τα λαχανικά-σαλάτα σε περιπτώσεις που απουσίαζε συσχέτιση για τα φρούτα ή ακόμα και για την κατανάλωση λαχανικών συνολικά. Επίσης, οι συσχετίσεις που προέκυψαν στα μοντέλα της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης διατηρήθηκαν, στην πλειοψηφία τους, ακόμα και μετά από προσαρμογή για όλους τους συγχρητικούς παράγοντες. Στην ομάδα των λαχανικών ως σαλάτα ανήκουν: τομάτα, αγγούρι, καρότο, πιπεριά, μαρούλι, λάχανο, σπανάκι, ρόκα, μπρόκολο, κουνουπίδι, κολοκυθάκια, χόρτα, πράσο, σπανάκι, σέλινο καθώς και πίτες με χορταρικά (ωμά ή βρασμένα).

Ένα πρωτοφανές εύρημα ήταν η αρνητική συσχέτιση της πρόσληψης ξηρών καρπών με τον αριθμό εμβρύων που παράχθηκαν. Δεν έχουν ακόμα πραγματοποιηθεί μελέτες που να εξετάζουν τη σχέση των ξηρών καρπών με τη γονιμότητα στις γυναίκες, αλλά ούτε και με τις εκβάσεις της IVF. Παρόλα αυτά, καθώς οι ξηροί καρποί είναι πλούσιοι σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, θα αναμέναμε είτε θετική είτε καμία επίδρασή τους στη γονιμότητα. Η βιβλιογραφία όσον αφορά στα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα δεν είναι ξεκάθαρη. Αρχικά, σε μία μελέτη φάνηκε πως η πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων προστατεύει από την εμφάνιση ωορρηκτικής

υπογονιμότητας (Chavarro^A et al., 2007), ενώ στην έρευνα των Kasim-Karakas et al. μια δίαιτα εμπλουτισμένη με καρύδια δεν φάνηκε να έχει καμία επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών (Kasim-Karakas et al., 2004). Ταυτόχρονα, σε ορισμένες έρευνες έχει βρεθεί πως η μείωση της πρόσληψης μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και η αντικατάστασή τους από πολυακόρεστα οδηγεί σε βελτίωση μεταβολικών και ορμονικών χαρακτηριστικών σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ενώ τα ακριβώς αντίστροφα ευρήματα, δηλαδή βελτίωση μετά από αντικατάσταση μέρους της πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών με μονοακόρεστα, υποστηρίζονται σε άλλες (Fontana et al., 2016). Ακόμα, οι μοναδικοί μηχανισμοί που έχουν περιγραφεί σχετικά με τα λιπαρά οξέα και τη γονιμότητα αφορούν τα πολυακόρεστα και trans λιπαρά, επομένως περισσότερες έρευνες απαιτούνται για την επαλήθευση των ευρημάτων της παρούσας πτυχιακής μελέτης.

Όσον αφορά στην αρνητική συσχέτιση της πρόσληψης πατάτας με την πιθανότητα ζώσας γέννησης, που προέκυψε στο 1^ο μοντέλο στατιστικής ανάλυσης, αυτή υποστηρίζεται και από βιβλιογραφικά δεδομένα. Ειδικότερα, οι Chavarro et al. έδειξαν πως η κατανάλωση πατάτας με διάφορες μαγειρικές τεχνικές, δηλαδή τηγανητής, βραστής, ψητής ή σε μορφή πουρέ, οδηγεί σε μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης υπογονιμότητας εξαιτίας διαταραχών ωορρηξίας (Chavarro et al., 2009). Σε μία άλλη μελέτη παρατηρήθηκε τάση για μεγαλύτερη κατανάλωση τηγανητής πατάτας από γυναίκες που είχαν διαγνωσθεί με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες της ομάδας ελέγχου (Douglas et al., 2006). Αυτά τα αποτελέσματα είναι αναμενόμενα, αφού οι πατάτες είναι τρόφιμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη και έχουν συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2, τόσο σε γυναίκες όσο και σε άνδρες (Trichopoulou et al., 1999). Όπως αναφέρθηκε και στην υποενότητα 3.1.3., η κατανάλωση τροφίμων με αυξημένο γλυκαιμικό δείκτη μπορεί να ελαττώνει την αναπαραγωγική ικανότητα στις γυναίκες μέσω της εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη που οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση και απελευθέρωση IGF-I καθώς και σε αυξημένη σύνθεση ανδρογόνων (Fontana et al., 2016 ; Chavarro et al., 2009). Ακόμα, η ινσουλινοαντίσταση συμβάλλει στη δυσλειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσιο-γοναδικού άξονα και της ωοθηκικής στεροειδογένεσης, ελαττώνοντας τα επίπεδα οιστραδιόλης και προγεστερόνης, έχοντας επιπτώσεις στα ωάρια, στα ωοθυλάκια, στο ενδομήτριο και κατά συνέπεια στην αναπαραγωγική ικανότητα (Becker et al., 2015).

Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και προϊόντων του συσχετίστηκε αρνητικά με το ποσοστό ωαρίων καλής ποιότητας. Ακόμα, παρουσιάστηκε θετική συσχέτισή του με την πιθανότητα επίτευξης εμφύτευσης στο 2^ο μοντέλο της στατιστικής ανάλυσης. Η τελευταία συσχέτιση δεν

ήταν αναμενόμενη καθώς η κατανάλωση κόκκινου κρέατος έχει ενοχοποιηθεί για πολλές χρόνιες νόσους και φαίνεται να έχει αρνητικές επιδράσεις στη συνολική, καθώς και στην αναπαραγωγική υγεία. Ωστόσο, υπάρχουν στη βιβλιογραφία και άλλες μελέτες στις οποίες δεν έχει ανιχνευθεί αρνητική συσχέτιση του κόκκινου κρέατος με τη γυναικεία γονιμότητα. Συγκεκριμένα, στην έρευνα των Chavarro et al. ενώ η ολική κατανάλωση κρέατος συσχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ωορρηκτικής υπογονιμότητας, αυτή η αύξηση του κινδύνου φάνηκε να οφείλεται κυρίως στην πρόσληψη γαλοπούλας ή κοτόπουλου και όχι τόσο στην πρόσληψη κόκκινου κρέατος (Chavarro^A et al., 2008). Ακόμα, σε μια άλλη έρευνα η κατανάλωση κόκκινου κρέατος δεν σχετίστηκε με καμία έκβαση της IVF (Kazemi et al., 2014). Παρόλα αυτά, η μελέτη των Braga et al. ήταν μία από τις έρευνες στις οποίες σημειώθηκε ξεκάθαρη αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος με την πιθανότητα δημιουργίας βλαστοκύστης, αλλά και με την πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης (Braga et al., 2015). Μολονότι δεν υποστηρίζει όλη η βιβλιογραφία την αρνητική επίδραση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος στη γονιμότητα, έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί μέσω των οποίων μπορεί να λειτουργεί αρνητικά. Πρώτων, έχει προταθεί πως ίσως περιέχει ξενοοιστρογόνα, ειδικά στις επεξεργασμένες του μορφές, και ενώσεις που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDC) (Braga et al., 2015), ενώ οι EDC φαίνεται να αυξάνουν το οξειδωτικό στρες προκαλώντας μακρομοριακές καταστροφές στα ωοθυλάκια (Kazemi et al., 2014). Ακόμα, έχει προταθεί πως περιέχουν μεγάλες ποσότητες τελικών προϊόντων προχωρημένης μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία δυσχεραίνουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων, των ωαρίων και των εμβρύων και μειώνουν την πιθανότητα επιτυχούς εγκυμοσύνης (Kazemi, 2014 ; Braga, 2015). Με βάση τα παραπάνω βιβλιογραφικά δεδομένα, η πρώτη αρνητική συσχέτιση με την κατανάλωση κρέατος φαίνεται να υποστηρίζεται και να έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες, ενώ η θετική συσχέτιση που παρατηρήθηκε μάλλον πρόκειται για τυχαίο εύρημα.

Η συγκεκριμένη μελέτη έχει τόσο πλεονεκτήματα όσο και αδυναμίες. Ένα από τα πλεονεκτήματα είναι το επαρκές μέγεθος δείγματος, καθώς οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF και παρείχαν τα απαραίτητα δεδομένα για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων ήταν 221. Επίσης, όλες προέρχονταν από την ίδια κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΕΜΒΡΥΟΓΕΝΕΣΙΣ), έτσι σε όλο το δείγμα εφαρμόστηκαν οι ίδιες διαδικασίες (γονιμοποίησης, εμβρυομεταφοράς κ.ά.) από το ίδιο προσωπικό. Επομένως, μειώνεται η πιθανότητα σφάλματος λόγω πιθανών ιατρικών λαθών και λανθασμένων χειρισμών.

Ακόμα, για την αποτίμηση των διαιτητικών συνηθειών χρησιμοποιήθηκε το κατάλληλο FFQ, το οποίο ήταν σταθμισμένο για τον Ελληνικό πληθυσμό, ενώ χρησιμοποιήθηκαν και άλλα

ερωτηματολόγια που παρείχαν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με χαρακτηριστικά που αποτελούσαν συγχυτικούς παράγοντες. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των γυναικών, όπως το σωματικό βάρος και το ύψος, δεν αναφέρθηκαν από τις ίδιες αλλά μετρήθηκαν, γεγονός πολύ σημαντικό για την εγκυρότητα και την αξιοπιστία τους.

Όσον αφορά στα μειονεκτήματα της μελέτης, καθώς αυτή είναι συγχρονική, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την αιτιολογική σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση ομάδων τροφίμων και τις εκβάσεις της IVF, λόγω απουσίας της χρονικής ακολουθίας κατά την οποία το αποτέλεσμα της IVF έπεται της έκθεσης στον αιτιολογικό παράγοντα. Επίσης, όπως προαναφέρθηκε οι γυναίκες του δείγματος προέρχονταν όλες από την ίδια κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και ήταν υπογόνιμες. Ως αποτέλεσμα, η γενίκευση των αποτελεσμάτων σε γυναίκες που δεν έχουν ιστορικό υπογονιμότητας είναι περιορισμένη. Τέλος, εξαιτίας της δεδομένης υπογονιμότητας και της επερχόμενης διαδικασίας είναι πιθανό οι γυναίκες, εκούσια ή ακούσια, να μην απάντησαν αληθώς σε κάποιες από τις ερωτήσεις των ερωτηματολογίων, αλλά με βάση κοινωνικά αποδεκτές πρακτικές.

Κλείνοντας, στη συγκεκριμένη πτυχιακή μελέτη φάνηκε να υπάρχει θετική επίδραση της κατανάλωσης φρούτων στις τελικές εκβάσεις της IVF καθώς και της κατανάλωσης λαχανικών και ιδιαίτερα λαχανικών σε μορφή σαλάτας τόσο στις τελικές όσο και σε κάποιες ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF. Σε αντίθεση, η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών, κόκκινου κρέατος, ξηρών καρπών και πατάτας φάνηκε να έχει αρνητική επίδραση σε κάποιες ενδιάμεσες και τελικές εκβάσεις της IVF. Μη αναμενόμενη ήταν η θετική συσχέτιση που εμφανίστηκε με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος και πιθανότητας επιτυχούς εμφύτευσης. Τα αποτελέσματα αυτά άλλοτε ήταν σε συμφωνία και άλλοτε όχι με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, καθώς τα δεδομένα που υπάρχουν είναι λιγοστά και πολλές φορές αντικρουόμενα. Απαραίτητη κρίνεται η διεκπεραίωση και άλλων μελετών για τη διερεύνηση των ομάδων τροφίμων και της επίδρασής τους στις εκβάσεις της IVF.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Afeiche, M. C., Chiu, Y. H., Gaskins, A. J., Williams, P. L., Souter, I., Wright, D. L., ... & 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.
- Agrawal, R., Burt, E., Gallagher, A. M., Butler, L., Venkatakrishnan, R., & Peitsidis, P. (2012). Prospective randomized trial of multiple micronutrients in subfertile women undergoing ovulation induction: a pilot study. *Reproductive biomedicine online*, 24(1), 54-60.
- Al-Saleh, I., El-Doush, I., Grisellhi, B., & Coskun, S. (2010). The effect of caffeine consumption on the success rate of pregnancy as well various performance parameters of in-vitro fertilization treatment. *Medical Science Monitor*, 16(12), CR598-CR605.
- Anifandis, G. M., Dafopoulos, K., Messini, C. I., Chalvatzas, N., Liakos, N., Pournaras, S., & Messinis, I. E. (2010). Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 8(1), 91.
- Becker, G. F., Passos, E. P., & Moulin, C. C. (2015). Short-term effects of a hypocaloric diet with low glycemic index and low glycemic load on body adiposity, metabolic variables, ghrelin, leptin, and pregnancy rate in overweight and obese infertile women: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 102(6), 1365-1372.
- Biggers, J. D. (2012). IVF and embryo transfer: historical origin and development. *Reproductive biomedicine online*, 25(2), 118-127.
- Boxmeer, J. C., Macklon, N. S., Lindemans, J., Beckers, N. G., Eijkemans, M. J., Laven, J. S., ... & Steegers-Theunissen, R. P. (2009). IVF outcomes are associated with biomarkers of the homocysteine pathway in monofollicular fluid. *Human reproduction*, 24(5), 1059-1066.
- Boxmeer^A, J. C., Steegers-Theunissen, R. P., Lindemans, J., Wildhagen, M. F., Martini, E., Steegers, E. A., & Macklon, N. S. (2008). Homocysteine metabolism in the pre-ovulatory follicle during ovarian stimulation. *Human Reproduction*, 23(11), 2570-2576.
- Boxmeer^B, J. C., Brouns, R. M., Lindemans, J., Steegers, E. A., Martini, E., Macklon, N. S., & Steegers-Theunissen, R. P. (2008). Preconception folic acid treatment affects the microenvironment of the maturing oocyte in humans. *Fertility and sterility*, 89(6), 1766-1770.
- Boyd, N. F., Lockwood, G. A., Greenberg, C. V., Martin, L. J., & Trichler, D. L. (1997). Effects of a low-fat high-carbohydrate diet on plasma sex hormones in premenopausal women: results from a randomized controlled trial. Canadian Diet and Breast Cancer Prevention Study Group. *British journal of cancer*, 76(1), 127.
- 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.

CDC (2017) Reproductive health. [updated 2017; cited 2017]

<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/>

- Chavarro, J. E., Mínguez-Alarcón, L., Chiu, Y. H., Gaskins, A. J., Souter, I., Williams, P. L. et al. (2016). Soy intake modifies the relation between urinary bisphenol A concentrations and pregnancy outcomes among women undergoing assisted reproduction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(3), 1082-1090.
- 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.
- Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2009). A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *European journal of clinical nutrition*, 63(1), 78-86.
- Chavarro^A, 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.
- Chavarro^A, 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.
- Chavarro^B, 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.
- Chavarro^B, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B., & Willett, W. C. (2007). A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Human Reproduction*, 22(5), 1340-1347.
- Chavarro^C, 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.
- Choi, J. H., Ryan, L. M., Cramer, D. W., Hornstein, M. D., & Missmer, S. A. (2011). Effects of caffeine consumption by women and men on the outcome of in vitro fertilization. *Journal of caffeine research*, 1(1), 29-34.
- Crha, I., Hrubá, D., Ventruba, P., Fiala, J., Totusek, J., & Visnova, H. (2003). Ascorbic acid and infertility treatment. *Central European journal of public health*, 11(2), 63-67.
- Crosignani, P. G. (2006). Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 125(2), 152-164.
- Czeizel, A. E., Métneki, J., & Dudás, I. (1996). The effect of preconceptional multivitamin supplementation on fertility. *International journal for vitamin and nutrition research*, 66(1), 55-58.
- Douglas, C. C., Norris, L. E., Oster, R. A., Darnell, B. E., Azziz, R., & Gower, B. A. (2006). Difference in dietary intake between women with polycystic ovary syndrome and healthy controls. *Fertility and sterility*, 86(2), 411-417.

- Ebisch, I. M. W., Thomas, C. M. G., Peters, W. H. M., Braat, D. D. M., & Steegers-Theunissen, R. P. M. (2007). The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Human reproduction update*, 13(2), 163-174.
- ESHRE Capri Workshop Group. (2006). Nutrition and reproduction in women. *Human Reproduction Update*, 12(3), 193-207.
- European IVF-monitoring Consortium (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge, C., De Geyter, C., Kupka, M. S., de Mouzon, J., ... & Wyns, C. (2017). Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE.
- Eurostat (2017) Fertility Statistics. [updated 2017; cited 2017] http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Fertility_statistics
- Firns, S., Cruzat, V. F., Keane, K. N., Joesbury, K. A., Lee, A. H., Newsholme, P., & Yovich, J. L. (2015). The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13(1), 134.
- Fontana, R., & Torre, S. D. (2016). The deep correlation between energy metabolism and reproduction: a view on the effects of nutrition for women fertility. *Nutrients*, 8(2), 87.
- Gardiner, P. M., Nelson, L., Shellhaas, C. S., Dunlop, A. L., Long, R., Andrist, S., & Jack, B. W. (2008). The clinical content of preconception care: nutrition and dietary supplements. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(6), S345-S356.
- Gaskins, A. J., Chiu, Y. H., Williams, P. L., Keller, M. G., Toth, T. L., Hauser, R., ... & EARTH Study Team. (2016). Maternal whole grain intake and outcomes of in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 105(6), 1503-1510.e4.
- Gaskins, A. J., Mumford, S. L., Zhang, C., Wactawski-Wende, J., Hovey, K. M., Whitcomb, B. W., ... & Schisterman, E. F. (2009). Effect of daily fiber intake on reproductive function: the BioCycle Study. *The American journal of clinical nutrition*, 90(4), 1061-1069.
- Gibney, M.J., Vorster, H.H., & Kok, F.J. (Eds.). (2002). *Introduction to human nutrition*. Oxford: Blackwell science.
- Gorna, I., Wieckowska, B., Przyslawski, J., & Szymanowski, K. (2016). Effect of increased protein intake on the risk of female infertility. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 126(3), 198-200.
- Greenlee, A. R., Arbuckle, T. E., & Chyou, P. H. (2003). Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology*, 14(4), 429-436.
- Griesinger, G., Franke, K., Kinast, C., Kutzelnigg, A., Riedinger, S., Kulin, S., ... & Feichtinger, W. (2002). Ascorbic acid supplement during luteal phase in IVF. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 19(4), 164-168.
- Gropper, S.S., & Smith, J.L. (2012). *Advanced nutrition and human metabolism*. Cengage Learning.

- 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.
- Hoeger, K., Bhagavath, B., Lewis, V., Queenan, Jr. J. T., & Vitek, W., (2013). In Vitro Fertilization. Process, Risk, and Consent. *IVF Procedures*.
<http://www.urmc.rochester.edu/MediaLibraries/URMCMedia/fertility-center/documents/In-Vito-Fertilization-4-29-15-updated.pdf>
- Homan, G. F., Davies, M., & Norman, R. (2007). The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Human reproduction update*, 13(3), 209-223.
- Hsi H-C., Hsu Y-W., Chang T-C., Chien L-C., (2016). Methylmercury Concentration in Fish and Risk-Benefit Assessment of Fish Intake among Pregnant versus Infertile Women in Taiwan. *PLoS ONE* 11(5): e0155704. doi:10.1371/journal.pone.0155704
- Irani, M., & Merhi, Z. (2014). Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertility and sterility*, 102(2), 460-468.
- Irani, M., & Merhi, Z. (2014). Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertility and sterility*, 102(2), 460-468.
- Karayiannis, D., Kontogianni, M. D., Mendorou, C., Douka, L., Mastrominas, M., & Yiannakouris, N. (2016). Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility. *Human Reproduction*, 32(1), 215-222.
- Kasim-Karakas, S. E., Almario, R. U., Gregory, L., Wong, R., Todd, H., & Lasley, B. L. (2004). Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 615-620.
- Kavouras, S. A., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohooou, C., Anastasiou, C. A., Lentzas, Y., & Stefanadis, C. (2007). Physical activity, obesity status, and glycemic control: the ATTICA study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(4), 606-611.
- Kazemi, A., Ramezanzadeh, F., & Nasr-Esfahani, M. H. (2014). Relationship between dietary fat intake, its major food sources and assisted reproduction parameters. *Journal of reproduction & infertility*, 15(4), 214-221.
- Klemetti, R., Sevón, T., Gissler, M., & Hemminki, E. (2005). Complications of IVF and ovulation induction. *Human Reproduction*, 20(12), 3293-3300.
- Klonoff-Cohen, H., Lam-Kruglick, P., & Gonzalez, C. (2003). Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertility and sterility*, 79(2), 330-339.
- Kontogianni, M., Giannakoulia, M., Karatzi, K. Z., Fappa, E., (2015). Manual of clinical nutrition. https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/1940/1/15253_master_document%20Kontogianni-KOY.pdf

- Ley, S. H., Hamdy, O., Mohan, V., & Hu, F. B. (2014). Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*, 383(9933), 1999-2007.
- Lindsay, T. J., & Vitrikas, K. R. (2015). Evaluation and treatment of infertility. *American family physician*, 91(5), 308-314.
- Lindsay, T. J., & Vitrikas, K. R. (2015). Evaluation and treatment of infertility. *American family physician*, 91(5).
- Mahan, L.K., Escott-Stump, S., & Krause, M.V. (2007). *Krause's food & nutrition therapy*. Elsevier Saunders.
- Mantikou, Eleni, et al. "Embryo culture media and IVF/ICSI success rates: a systematic review." *Human reproduction update* 19.3 (2013): 210-220.
- Marsh, K. A., Steinbeck, K. S., Atkinson, F. S., Petocz, P., & Brand-Miller, J. C. (2010). Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. *The American journal of clinical nutrition*, 92(1), 83-92.
- Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Van der Poel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS medicine*, 9(12), e1001356.
- Moran, L. J., Tzagareli, V., Noakes, M., & Norman, R. (2016). Altered preconception fatty acid intake is associated with improved pregnancy rates in overweight and obese women undertaking in vitro fertilisation. *Nutrients*, 8(1), 10.
- Morris, S. N., Missmer, S. A., Cramer, D. W., Powers, R. D., McShane, P. M., & Hornstein, M. D. (2006). Effects of lifetime exercise on the outcome of in vitro fertilization. *Obstetrics & Gynecology*, 108(4), 938-945.
- Murto, T., Svanberg, A. S., Yngve, A., Nilsson, T. K., Altmäe, S., Wånggren, K., ... & Stavreus-Evers, A. (2014). Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. *Reproductive biomedicine online*, 28(6), 766-772.
- Nicolau, P., Miralpeix, E., Sola, I., Carreras, R., & Checa, M. A. (2014). Alcohol consumption and in vitro fertilization: a review of the literature. *Gynecological Endocrinology*, 30(11), 759-763.
- O'Connor, A., Gibney, J., & Roche, H. M. (2010). Metabolic and hormonal aspects of polycystic ovary syndrome: the impact of diet. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(4), 628-635.
- Onat, G., & Aba, Y. A. (2016). The Effects of a Healthy Lifestyle and of Anxiety Levels on IVF Outcomes. *African Journal of Reproductive Health: Vol. 19, No. 4 December 2015*, 19(4), 92-101.
- Ozkan, S., Jindal, S., Greenseid, K., Shu, J., Zeitlian, G., Hickmon, C., & Pal, L. (2010). Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 94(4), 1314-1319.

- Özkaya, M. O., & Nazıroğlu, M. (2010). Multivitamin and mineral supplementation modulates oxidative stress and antioxidant vitamin levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 94(6), 2465-2466.
- Palini, S., Benedetti, S., Tagliamonte, M. C., De Stefani, S., Primiterra, M., Polli, V., ... & Bulletti, C. (2014). Influence of ovarian stimulation for IVF/ICSI on the antioxidant defence system and relationship to outcome. *Reproductive biomedicine online*, 29(1), 65-71.
- Papathanasiou, G., Georgoudis, G., Papandreou, M., Spyropoulos, P., Georgakopoulos, D., Kalfakakou, V., & Evangelou, A. (2009). Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol*, 50(4), 283-294.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2013). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility*, 99(1), 63.
- Ronnenberg, A. G., Venners, S. A., Xu, X., Chen, C., Wang, L., Guang, W., ... & Wang, X. (2007). Preconception B-vitamin and homocysteine status, conception, and early pregnancy loss. *American journal of epidemiology*, 166(3), 304-312.
- Rossi, B. V., Berry, K. F., Hornstein, M. D., Cramer, D. W., Ehrlich, S., & Missmer, S. A. (2011). Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstetrics and gynecology*, 117(1), 136-142.
- Ruder, E. H., Hartman, T. J., Reindollar, R. H., & Goldman, M. B. (2014). Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. *Fertility and sterility*, 101(3), 759-766.
- Rudick, B., Ingles, S., Chung, K., Stanczyk, F., Paulson, R., & Bendikson, K. (2012). Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Human reproduction*, 27(11), 3321-3327.
- Schliep, K. C., Schisterman, E. F., Mumford, S. L., Pollack, A. Z., Perkins, N. J., Ye, A., & Wactawski-Wende, J. (2013). Energy-containing beverages: reproductive hormones and ovarian function in the BioCycle Study. *The American journal of clinical nutrition*, 97, 621-630.
- Schweigert, F. J., Steinhagen, B., Raila, J., Siemann, A., Peet, D., & Buscher, U. (2003). Concentrations of carotenoids, retinol and α -tocopherol in plasma and follicular fluid of women undergoing IVF. *Human Reproduction*, 18(6), 1259-1264.
- Seibel, M. M., Kiessling, A. A., Bernstein, J., & Levin, S. R. (Eds.). (2012). *Technology and infertility: Clinical, psychosocial, legal, and ethical aspects*. Springer Science & Business Media.
- Sjaarda, L. A., Schisterman, E. F., Schliep, K. C., Plowden, T., Zarek, S. M., Yeung, E., ... & Mumford, S. L. (2015). Dietary carbohydrate intake does not impact insulin resistance or androgens in healthy, eumenorrheic women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 2979-2986.

- Toledo, E., Lopez-del Burgo, C., Ruiz-Zambrana, A., Donazar, M., Navarro-Blasco, Í., Martínez-González, M. A., & de Irala, J. (2011). Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case-control study. *Fertility and sterility*, 96(5), 1149-1153.
- Trichopoulou, A., & Lagiou, P. (1999). Dietary guidelines for adults in Greece. *Arch Hell Med*, 16(5), 516-524.
- Twigt, J. M., Bolhuis, M. E. C., Steegers, E. A. P., Hammiche, F., Van Inzen, W. G., Laven, J. S. E., & Steegers-Theunissen, R. P. M. (2012). The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment. *Human reproduction*, 27(8), 2526-2531.
- Vanegas, J. C., Afeiche, M. C., Gaskins, A. J., Mínguez-Alarcón, L., Williams, P. L., Wright, D. L., & Chavarro, J. E. (2015). Soy food intake and treatment outcomes of women undergoing assisted reproductive technology. *Fertility and sterility*, 103(3), 749-755.
- Vanegas, J. C., Afeiche, M. C., Gaskins, A. J., Mínguez-Alarcón, L., Williams, P. L., Wright, D. L., & Chavarro, J. E. (2015). Soy food intake and treatment outcomes of women undergoing assisted reproductive technology. *Fertility and sterility*, 103(3), 749-755.
- Varghese, A. C., Ly, K. D., Corbin, C., Mendiola, J., & Agarwal, A. (2011). Oocyte developmental competence and embryo development: impact of lifestyle and environmental risk factors. *Reproductive biomedicine online*, 22(5), 410-420.
- Vitamin, E. (2007). Vitamin E1. *Free Radic Biol Med*, 43, 4-15.
- Vujkovic, M., de Vries, J. H., Lindemans, J., Macklon, N. S., van der Spek, P. J., Steegers, E. A., & Steegers-Theunissen, R. P. (2010). The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. *Fertility and sterility*, 94(6), 2096-2101.
- Vujkovic, M., de Vries, J. H., Lindemans, J., Macklon, N. S., van der Spek, P. J., Steegers, E. A., & Steegers-Theunissen, R. P. (2010). The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. *Fertility and sterility*, 94(6), 2096-2101.
- WHO^a (2017) Infertility definitions and terminology. [updated 2017; cited 2017] <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>
- WHO^b (2017) Infertility is a global public health issue. [updated 2017; cited 2017] <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/>
- WHO^c (2017) Global prevalence of infertility, infecundity and childlessness. [updated 2017; cited 2017] <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/burden/en/>
- Wright, D. L., Afeiche, M. C., Ehrlich, S., Smith, K., Williams, P. L., Chavarro, J. E., & Hauser, R. (2015). Hair mercury concentrations and in vitro fertilization (IVF) outcomes among women from a fertility clinic. *Reproductive Toxicology*, 51, 125-132.

- Wright, K. P., Trimarchi, J. R., Allsworth, J., & Keefe, D. (2006). The effect of female tobacco smoking on IVF outcomes. *Human Reproduction*, 21(11), 2930-2934.
- Yan, J., Wu, K., Tang, R., Ding, L., & Chen, Z. J. (2012). Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *Science China Life Sciences*, 55(8), 694-698.
- Yin, H., Jiang, H., He, R., Wang, C., Zhu, J., & Luan, K. (2015). The effects of fertilization mode, embryo morphology at day 3, and female age on blastocyst formation and the clinical outcomes. *Systems biology in reproductive medicine*, 61(1), 50-56.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de Mouzon, J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, K., Sullivan E., & Van der Poel, S. (2009). The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertility and Sterility*, 92(5), 1520-1524.
- Zollner, U., & Dietl, J. (2013). Perinatal risks after IVF and ICSI. *Journal of perinatal medicine*, 41(1), 17-22.
- Γονιδάκης Φ., Λιακοπούλου Ε., Ψυχουντάκη Μ., Βάρσου Ε., Σολδάτος Κ. (2008). Διαφορές στη συμπτωματολογία διαταραχών πρόσληψης τροφής μεταξύ αθλητών και μη αθλητών. *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ*, 25(3), 341-347.
- Εθνικός Διατροφικός Οδηγός (Ε.Δ.Ο.) (2014).
<http://www.diatrofikoiodigoi.gr/files/html/adults/files/assets/basic-html/index.html#1>
- ΕΜΒΡΥΟΓΕΝΕΣΙΣ (2014).
<https://www.embryogenesis.gr/gr/>
- ΕΣΑ (2015) ΕΛΛΑΣ με αριθμούς.
https://www.statistics.gr/documents/20181/300673/GreeceInFigures_2015Q3_GR.pdf/e0897735-44e7-4d40-aff5-79f14317f7e2
- Ζαμπέλας, Α. Η. (2003). Διατροφή στα στάδια της ζωής. *Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης*.
- ΥΥ (2017) Παγκόσμια Ημέρα Γονιμότητας. [updated 2011; cited 2017]
<http://www.moh.gov.gr/articles/news/508-pagkosmia-hmera-gonimothtas>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Γενικό Ερωτηματολόγιο Καταγραφής Ατομικών Στοιχείων

Ημερομηνία /..... /.....

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: **Κωδικός:**.....
(αφήστε κενό)

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ (συζύγου):..... **Κωδικός**
(αφήστε κενό)

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:..... **ΦΥΛΟ:** Άνδρας ☐ Γυναίκα ☐

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ :..... **ΤΟΠΟΣ ΔΙΑΜΟΝΗΣ:**

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ ΑΛΛΗ ΑΠΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗ:

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ - ΘΕΣΗ:.....

ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΕΤΗ ΣΠΟΥΔΩΝ: (Αθροίστε τα έτη σπουδών στο δημοτικό, γυμνάσιο/λύκειο, Τεχνική σχολή, ΑΕΙ/ΤΕΙ, καθώς και για Μάστερ, PhD και μεταδιδακτορικές σπουδές)

ΑΤΟΜΙΚΟ ΕΤΗΣΙΟ ΕΙΣΟΔΗΜΑ: < 10.000 € ☐ 10.000 - 20.000 € ☐ 21.000 - 30.000 € ☐

31.000 - 40.000 € ☐ 41.000 - 50.000 € ☐ > 50.000 € ☐

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:..... (σταθερό) (κινητό)

ΕΝΟΤΗΤΑ 1: ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Ύψος (m):		Σύνηθες βάρος (kg) :	
Βάρος (kg):		Υψηλότερο βάρος την τελευταία 5ετία (kg) :	
Περιφέρεια μέσης (mm)		Χαμηλότερο βάρος την τελευταία 5ετία (kg) :	
Περιφέρεια γοφών (mm)		Βρίσκεστε σε διαδικασία απώλειας βάρους και αν ναι, για πόσο καιρό και πόσα κιλά έχετε χάσει;	Ναι, έχω χάσει kg τους τελευταίους..... μήνες

ΕΝΟΤΗΤΑ 2: ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Καπνίζετε;	Ναι ☐ Όχι ☐ Πρώην καπνιστής ☐ Αν ναι, πόσα τσιγάρα την ημέρα :/ημέρα, Έτη:
Εκτίθεστε για ≥30 λεπτά/ημέρα σε καπνό τσιγάρου του περιβάλλοντος;	Ναι ☐ Όχι ☐
Γνωρίζετε την αρτηριακή σας πίεση;	Συστολική (μεγάλη) mmHg Διαστολική (μικρή) mmHg
Έχετε ποτέ διαγνωστεί για:	Υπέρταση Ναι ☐ Όχι ☐ Δυσλιπιδαιμία Ναι ☐ Όχι ☐ Διαβήτης Ναι ☐ Όχι ☐ Καρδιαγγειακά Ναι ☐ Όχι ☐ Καρκίνο Ναι ☐ Όχι ☐ Νεφρική ανεπάρκεια Ναι ☐ Όχι ☐
Λαμβάνετε κάποιο φάρμακο από τις εξής κατηγορίες:	Υπολιπιδαιμικά ☐ Αντιυπερτασικά ☐ Αντικαταθλιπτικά ☐ Αντιδιαβητικά ☐ Ινσουλίνη ☐ T3/T4 ☐ Κορτιζόλη ☐ Άλλο
Υπάρχει ιστορικό υπογονιμότητας στην οικογένεια σας;	Μεταξύ συγγενών 1 ^{ου} βαθμού: Ναι ☐ Όχι ☐ Μεταξύ συγγενών 2 ^{ου} βαθμού: Ναι ☐ Όχι ☐

Οι γυναίκες Έχετε φυσιολογικό κύκλο περιόδου;	Ναι ☐ Όχι ☐	Ημέρα κύκλου: Διάρκεια κύκλου: ημέρες
---	---	--

ΕΝΟΤΗΤΑ 3: ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

1.	Πόσες από τις τελευταίες 7 ημέρες συμμετείχατε σε έντονες σωματικές δραστηριότητες (π.χ. σκάψιμο, γρήγορο ποδήλατο, έντονο τρέξιμο κ.λπ.);	
2.	Πόσο χρόνο (σε λεπτά) αφιερώσατε σε έντονες σωματικές δραστηριότητες; Να αναφερθούν μόνο οι δραστηριότητες που αφορούν >10 λεπτά.	
3.	Πόσες από τις τελευταίες 7 ημέρες συμμετείχατε σε μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες (π.χ. περπάτημα, ποδήλατο, ομαδικά αθλήματα κ.λπ.);	
4.	Πόσο χρόνο (σε λεπτά) αφιερώσατε σε μέτριας έντασης σωματικές δραστηριότητες; Να αναφερθούν μόνο οι δραστηριότητες που αφορούν >10 λεπτά.	
5.	Πόσες από τις τελευταίες 7 ημέρες περπατήσατε για περισσότερο από 10 λεπτά τη φορά;	
6.	Πόσο χρόνο (σε λεπτά) αφιερώσατε για περπάτημα τις τελευταίες 7 ημέρες;	
7.	Πόσο χρόνο μέσα στις τελευταίες 7 ημέρες καθόσασταν βλέποντας τηλεόραση, διαβάζοντας ή κάνοντας άλλες εργασίες γραφείου;	

ΕΝΟΤΗΤΑ 4: ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ/ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

(Παρακαλούμε συμπληρώστε όσες από τις τιμές των παρακάτω παραμέτρων στο αίμα σας γνωρίζετε, βάσει των πιο πρόσφατων εξετάσεων που έχετε κάνει)

		Φυσιολογικές τιμές σε ενήλικες
Αιματοκρίτης (%)		Άνδρες: 45 ± 5% Γυναίκες: 42 ± 5%
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)		Άνδρες: 14-18 g/dl Γυναίκες: 12-16 g/dl
Σάκχαρο (mg/dl)		70 – 110 mg/dl
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)		4,4 - 6,2 %
Τριγλυκερίδια (mg/dl)		Επιθυμητή τιμή: < 150 mg/dl
Χοληστερίνη (mg/dl)		Επιθυμητή τιμή: < 190 mg/dl
LDL-χοληστερίνη (mg/dl)		Επιθυμητή τιμή: < 100 mg/dl
HDL-χοληστερίνη (mg/dl)		Επιθυμητή τιμή: > 40 mg/dl
Ουρικό οξύ (mg/dl)		3,5 – 7,0 mg/dl
Σίδηρος		50-150 ng/ml
Φερριτίνη		Άνδρες: 20-200 ng/ml Γυναίκες: 20-120 ng/ml

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ State-Trait Anxiety Inventory (STAI – Gr. X – 1)

Ημερομηνία /..... /.....

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: Κωδικός

ΟΔΗΓΙΕΣ: Πιο κάτω υπάρχουν φράσεις που οι άνθρωποι συνηθίζουν να χρησιμοποιούν για να περιγράψουν τον εαυτό τους. Διαβάστε κάθε φράση και μετά βάλτε σε κύκλο τον αντίστοιχο αριθμό στα δεξιά της φράσεως για να δείξετε πως αισθάνεστε τώρα, δηλαδή *αυτή τη στιγμή*. Δεν υπάρχουν σωστές ή λανθασμένες απαντήσεις. Μη ξοδεύετε πολλή ώρα για κάθε φράση, αλλά δώστε την απάντηση που φαίνεται να ταιριάζει πιο καλά σ' αυτό που αισθάνεστε *τώρα*.

		Καθόλου	Κάπως	Μέτρια	Πάρα πολύ
1.	Αισθάνομαι ήρεμα	1	2	3	4
2.	Αισθάνομαι ασφάλεια	1	2	3	4
3.	Νοιώθω ένταση	1	2	3	4
4.	Αισθάνομαι θλίψη	1	2	3	4
5.	Αισθάνομαι χαλαρός/η	1	2	3	4
6.	Αισθάνομαι αναστατωμένος/η	1	2	3	4
7.	Ανησυχώ για πιθανά δεινά/κακουχίες	1	2	3	4
8.	Αισθάνομαι ξεκούραστος/η	1	2	3	4
9.	Αισθάνομαι άγχος	1	2	3	4
10.	Αισθάνομαι άνετα	1	2	3	4
11.	Έχω αυτοπεποίθηση	1	2	3	4
12.	Αισθάνομαι νευρικά	1	2	3	4
13.	Αισθάνομαι ταραγμένος/η	1	2	3	4
14.	Αισθάνομαι ότι είμαι σε υπερδιέγερση	1	2	3	4
15.	Αισθάνομαι χαλαρός/η	1	2	3	4
16.	Αισθάνομαι ικανοποίηση	1	2	3	4
17.	Έχω ανησυχία για κάτι	1	2	3	4
18.	Αισθάνομαι σε υπερένταση και «ταρακουνημένος»	1	2	3	4
19.	Αισθάνομαι περιχαρής	1	2	3	4
20.	Αισθάνομαι ευχάριστα	1	2	3	4

ΟΔΗΓΙΕΣ: Πιο κάτω υπάρχουν εκφράσεις που οι άνθρωποι συνηθίζουν να χρησιμοποιούν για να περιγράψουν τον εαυτό τους. Διαβάστε κάθε φράση και μετά βάλτε σε κύκλο τον αντίστοιχο αριθμό στα δεξιά της φράσεως για να δείξετε πως αισθάνεστε τώρα, δηλαδή *συνήθως*.

Δεν υπάρχουν σωστές ή λανθασμένες απαντήσεις. Μη ξοδεύετε πολύ ώρα για κάθε μια φράση, αλλά δώστε την απάντηση που φαίνεται να ταιριάζει πιο καλά σε αυτό που αισθάνεστε *γ ε ν ι κ ά*.

		Σχεδόν ποτέ	Μερικές φορές	Συχνά	Σχεδόν πάντοτε
1.	Αισθάνομαι ευχάριστα	1	2	3	4
2.	Κουράζομαι εύκολα	1	2	3	4
3.	Βρίσκομαι σε συνεχή αγώνα	1	2	3	4
4.	Εύχομαι να μπορούσα να είμαι τόσο ευτυχισμένος/η, όσο οι άλλοι φαίνονται να είναι	1	2	3	4
5.	Μένω πίσω στις δουλειές μου, γιατί δεν μπορώ να αποφασίσω αρκετά γρήγορα	1	2	3	4
6.	Αισθάνομαι αναπαυμένος/η	1	2	3	4
7.	Είμαι ήρεμος/η, ψύχραιμος/η και συγκεντρωμένος/η	1	2	3	4
8.	Αισθάνομαι πως οι δυσκολίες συσσωρεύονται ώστε να μην μπορώ να τις ξεπεράσω	1	2	3	4
9.	Ανησυχώ πάρα πολύ για κάτι που στην πραγματικότητα δεν έχει σημασία	1	2	3	4
10.	Βρίσκομαι σε συνεχή υπερένταση	1	2	3	4
11.	Έχω την τάση να βλέπω τα πράγματα δύσκολα	1	2	3	4
12.	Μου λείπει η αυτοπεποίθηση	1	2	3	4
13.	Αισθάνομαι ασφαλής	1	2	3	4
14.	Προσπαθώ να αποφεύγω την αντιμετώπιση μιας κρίσεως ή δυσκολίας	1	2	3	4
15.	Βρίσκομαι σε υπερδιέγερση	1	2	3	4
16.	Είμαι ικανοποιημένος/η	1	2	3	4
17.	Κάποια ασήμαντη σκέψη μου περνά από το μυαλό και με ενοχλεί	1	2	3	4
18.	Παίρνω τις απογοητεύσεις τόσο πολύ σοβαρά ώστε δεν μπορώ να τις διώξω από τη σκέψη μου	1	2	3	4
19.	Είμαι ένας σταθερός χαρακτήρας	1	2	3	4
20.	Έρχομαι σε μια κατάσταση εντάσεως ή αναστατώσεως όταν σκέπτομαι τις τρέχουσες ασχολίες και τα ενδιαφέροντα μου	1	2	3	4