ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Συσχέτιση της Μεσογειακής Δίαιτας με τη γονιμότητα: μελέτη σε δείγμα υπογόνιμων ζευγαριών που ακολουθούν πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης

Διδακτορική Διατριβή

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2020



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Η Διδακτορική Διατριβή εξετάστηκε από την κάτωθι Επταμελή Επιτροπή:

Νικόλαος Γιαννακούρης (Επιβλέπων Καθηγητής)	Αναπληρωτής Καθηγητής Λειτουργικής Βιολογίας - Ορμονικού Ελέγχου Μεταβολισμού, Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Ειρήνη Λαμπρινουδάκη (Μέλος τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής)	Καθηγήτρια Γυναικολογίας-Ενδοκρινολογίας, Β΄ Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, ΕΚΠΑ
Μερόπη Κοντογιάννη (Μέλος τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής)	Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Βύρων Ασημακόπουλος	Καθηγητής Φυσιολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Κωνσταντίνος Τσίγκος	Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής και Μεταβολισμού, Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Μαρία Γιαννακούλια	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής & Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Ρωξάνη Τέντα	Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

« ουκ εστιν μαθητής υπερ τον διδάσκαλόν ουδε δούλος υπερ τον κυριον αυτου αρκετον τω μαθητη ίνα γενηται ως ο διδάσκαλος αυτό»

Στον μοναδικό δάσκαλο και άνθρωπο, Νίκο Γιαννακούρη

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής της Σχολής Επιστημών Υγείας & Αγωγής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου δεν υποδηλώνει και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα.

Ο Δημήτριος Θ. Καραγιάννης

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δεν συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει 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 την 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.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Αγωγής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, σε συνεργασία με την Ιατρική Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής «Εμβρυογέννεσις», υπό την επίβλεψη και καθοδήγηση του Αναπληρωτή Καθηγητή Λειτουργικής Βιολογίας - Ορμονικού Ελέγχου του Μεταβολισμού, κ. Γιανακούρη Νικόλαου κατά το χρονικό διάστημα 2013-2020.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Νικόλαο Γιαννακούρη γιατί χωρίς την καταλυτική του παρουσία και συμβολή η συγκεκριμένη διατριβή δεν θα είχε σχεδιαστεί και πραγματοποιηθεί. Εκτός από επιβλέπων, ήταν παρών συνεχώς σε όλα τα στάδια διεξαγωγής και περαίωσης της παρούσας μελέτης. Επίσης, διόρθωσε όλα τα λάθη μου τόσο στη διαδικασία διεξαγωγής όσο και στη διαδικασία συγγραφής της παρούσας διατριβής. Τον ευχαριστώ και για την επίβλεψη όσο και για την εν γένει συμπεριφορά του, την ανεκτικότητά του και την εντιμότητά του. Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τη φίλη και συνάδελφο Μερόπη Κοντογιάννη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για τη συμμετοχή, τις υποδείξεις και τη συνεχή και άμεση παρουσία όταν της ζητήθηκε.

Ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στο μέλος της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής κ. Ειρήνη Λαμπρινουδάκη, Καθηγήτρια Γυναικολογίας-Ενδοκρινολογίας στη Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, για τις χρήσιμες υποδείξεις στη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, όπως και στην κ. Ρωξάνη Τέντα, Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για τη συνεισφορά στις αναλύσεις και τις χρήσιμες υποδείξεις καθόλη τη διάρκεια της διατριβής. Επίσης, στον κ. Βύρωνα Ασημακόπουλο, Καθηγητή Φυσιολογίας στη Σχολή Επιστημών Υγείας του Τμήματος Ιατρικής, του Δημοκρίτειου Πανεπιστήμιου για τις εύστοχες και εποικοδομητικές διορθώσεις. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Διευθυντή και επιστημονικά υπεύθυνο της Ιατρικής Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής «Εμβρυογέννεσις» κ. Μηνά Μαστρομηνά, όπως και σε όλο το προσωπικό της Μονάδας, για την αποδοχή της συμμετοχής στη μελέτη και την παροχή του υλικού. Η εμβρυολόγος κ. Χριστίνα Μεντώρου αξίζει ξεχωριστής αναφοράς λόγω της συνεισφοράς στη συλλογή βιολογικού υλικού και στη διαδικασία επιλογής των ζευγαριών της μελέτης. Ευχαριστώ θερμά τα παιδιά και συναδέλφους από το Τμήμα Διατροφής του ΓΝΑ Ευαγγελισμός Ηρώ Καρλή, Ζωή Μπουλούμπαση και Αύρα Αλμπέρτη για όλη την υποστήριξη και την αναπλήρωση στα εργασιακά καθήκοντα καθόλη τη διάρκεια της διαδρομής.

Προφανώς όλα αυτά δεν θα μπορούσαν να πραγματοποιηθούν χωρίς την πολύτιμη συνεισφορά της οικογένειάς μου. Της συζύγου μου Γαρυφαλλιάς που μου παρείχε την απόλυτη στήριξη στις πιο δύσκολες στιγμές της ζωής μου που συνέπεσαν με τη διεξαγωγή της παρούσας διατριβής, καθώς και των παιδιών μου Χάρη, Γιάννη και Νότας, τους οποίους ευχαριστώ για την υπομονή, τη στήριξη και την ενθάρρυνση στις δύσκολες στιγμές.

Τέλος, δεν θα παραλείψω να ευχαριστήσω την καλή φίλη Αριστέα Μπασχαλή. Ξέρω ότι δεν πρόκειται να διαβάσει ποτέ αυτή την αφιέρωση, αλλά είμαι σίγουρος ότι από εκεί ψηλά που βρίσκεται θα χαίρεται και θα καμαρώνει. Αριστέα, τα καταφέραμε….

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 11

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ 18

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ 18

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ 19

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ – ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ 21

1. **ΕΙΣΑΓΩΓΗ** 23

1.1 Υπογονιμότητα 23

1.1.1. Ορισμός – κατηγορίες 24

1.1.2. Επιπολασμός υπογονιμότητας 25

1.1.3. Τα αίτια της υπογονιμότητας 26

1.1.3.1. Αιτιοπαθολογία γυναικείας υπογονιμότητας 27

1.1.3.2. Αιτιοπαθολογία ανδρικής υπογονιμότητας 28

1.1.4. Αξιολόγηση και θεραπευτική προσέγγιση της υπογονιμότητας 29

1.1.4.1. Αξιολόγηση ανδρικού παράγοντα – Σπερμοδιάγραμμα 29

1.1.4.2. Θεραπεία ανδρικής υπογονιμότητας 32

1.1.4.3. Αξιολόγηση γυναικείου παράγοντα 32

1.1.4.4. Θεραπεία γυναικείας υπογονιμότητας 33

1.2. Τεχνολογίες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ARTs) – Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) 34

1.2.1. Γενικά – επιδημιολογικά στοιχεία 34

1.2.2. Ωοθηκική διέγερση - πρωτόκολλα διέγερσης 36

1.2.3. Ωοθυλακιορρηξία - Ωοληψία 36

1.2.4. Αξιολόγηση ποιότητας ωαρίων 37

1.2.5. Μικρογονιμοποίηση 38

1.2.6. Έλεγχος γονιμοποίησης 39

1.2.7. Ανάπτυξη και αξιολόγηση εμβρύων 39

1.2.8. Εμβρυομεταφορά 41

1.2.9. Διάγνωση κύησης 41

1.3. Παράγοντες κινδύνου υπογονιμότητας και ο ρόλος τους στην έκβαση προγραμμάτων ARTs42

1.3.1. Ηλικία 42

1.3.2. Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες 43

1.3.3. Κάπνισμα 43

1.3.4. Σωματικό βάρος 44

1.3.5. Φυσική δραστηριότητα 47

1.3.6. Άγχος 48

1.3.7. Διατροφικές συνήθειες 49

1.3.7.1. Μικρο/μακροθρεπτικά συστατικά 49

1.3.7.2. Τρόφιμα και ομάδες τροφίμων 54

1.3.7.3. Διατροφικά πρότυπα 57

1.3.7.4. Χρήση συμπληρωμάτων διατροφής 59

1.4. Βιολογικοί δείκτες και έκβαση προγραμμάτων ARTs 62

1.4.1. Το σύστημα ακτιβίνης/ανασταλτίνης/φολιστατίνης 62

1.4.1.1. Το σύστημα ακτιβίνης/ανασταλτίνης/φολιστατίνης στη ρύθμιση της βιολογίας της γυναικείας αναπαραγωγικής λειτουργίας 65

1.4.1.2. Ρόλος του συστήματος ακτιβίνης/ανασταλτίνης/φολιστατίνης στη γυναικεία αναπαραγωγική παθολογία 66

1.4.1.3. Σύστημα ακτιβίνης/ανασταλτίνης/φολιστατίνης σε σχέση με τη αναπαραγωγική γήρανση της γυναίκας 68

1.4.2. Αντιπονεκτίνη και ο ρόλος των λιπογενών ορμονών στην αναπαραγωγή 69

1.4.3. Οξειδωτικό στρες και αναπαραγωγή – ο ρόλος των αντιοξειδωτικών 72

2. **ΣΚΟΠΟΣ** 75

3. **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ** 79

3.1. Σχεδιασμός της μελέτης 80

3.2. Πληθυσμός της μελέτης 81

3.3. Φυσική εξέταση και προσδιορισμός παραμέτρων του τρόπου ζωής 82

3.3.1. Αξιολόγηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων 82

3.3.2. Ερωτηματολόγια 82

3.3.3. Αξιολόγηση συνηθειών διατροφής 83

3.3.4. Αξιολόγηση συνηθειών σωματικής δραστηριότητας 86

3.3.5. Αξιολόγηση κατάστασης άγχους 87

3.4. Ανάλυση σπέρματος και αξιολόγηση σπερμοδιαγράμματος 88

3.5. Διαδικασία και αξιολόγηση εκβάσεων της IVF 89

3.5.1. Διέγερση ωοθηκών, ωοληψία, γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά 89

3.5.2. Ενδιάμεσες εκβάσεις IVF 91

3.5.3. Τελικές εκβάσεις IVF 93

3.6. Προσδιορισμός βιολογικών δεικτών σε δείγματα ωοθυλακικού υγρού 93

3.6.1. Απομόνωση ωοθυλακικού υγρού 94

3.6.2. Προσδιορισμός ορμονικών δεικτών 94

3.6.3. Προσδιορισμός αντιοξειδωτικής ικανότητας 95

3.7. Στατιστική ανάλυση δεδομένων 96

4. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** 99

4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά των υπογόνιμων ζευγαριών της μελέτης 100

4.2. Ο ρόλος των συνηθειών διατροφής στην αναπαραγωγική υγεία των ανδρών – ποιότητα σπέρματος 105

4.3. Ο ρόλος των συνηθειών διατροφής στην αναπαραγωγική υγεία των γυναικών – έκβαση της IVF 118

4.4. Επίπεδα ορμονικών δεικτών και δεικτών οξειδωτικού στρες στο ωοθυλακικό υγρό και η σχέση τους με τις διατροφικές συνήθειες των γυναικών και τις εκβάσεις της IVF 137

5. **ΣΥΖΗΤΗΣΗ** 147

5.1. Γενικά 148

5.2. Υιοθέτηση της Μεσογειακής Δίαιτας και αναπαραγωγική υγεία ανδρών μέλη υπογόνιμων ζευγαριών. 148

5.3. Υιοθέτηση Μεσογειακής Δίαιτας και έκβαση της IVF/ICSI σε γυναίκες υπογόνιμων ζευγαριών 151

5.4. Προτεινόμενοι μηχανισμοί διαμέσου των οποίων δρα η Μεσογειακή δίαιτα στην αναπαραγωγική υγεία 156

5.5. Επίδραση ορμονικών δεικτών και δεικτών οξειδωτικού στρες στο ωοθυλακικό υγρό στην έκβαση της IVF/ICSI. 161

5.6. Περιορισμοί – πλεονεκτήματα της μελέτης. 163

5.7. Γενικά Συμπεράσματα – Μελλοντικές Κατευθύνσεις..... 166

6. **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ** 169

7. **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ** 189

Παράρτημα 7.1. Έγκριση Επιτροπής Βιοηθικής 190

Παράρτημα 7.2. Συμφωνητικό Εθελοντικής Συμμετοχής..... 191

Παράρτημα 7.3. Γενικό Ερωτηματολόγιο Καταγραφής Ατομικών Στοιχείων 192

Παράρτημα 7.4. Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων 194

Παράρτημα 7.6. Ανασκόπηση μελετών που διερευνούν τη σχέση της διατροφής και άλλων παραμέτρων του τρόπου ζωής με την υπογονιμότητα..... 200

Παράρτημα 7.7. Δημοσιεύσεις 2233

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή & Σκοπός: Η υπογονιμότητα επηρεάζει ένα στα έξι ζευγάρια παγκοσμίως, ενώ ένα στα δέκα ζευγάρια καταφεύγει σε θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΥΑ). Διάφοροι τροποποιήσιμοι παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η διατροφή, η άσκηση και το στρες φαίνεται πως επηρεάζουν την αναπαραγωγική απόδοση των ζευγαριών, ακόμα και κατά τη διάρκεια θεραπειών ΥΑ. Όσον αφορά στις διατροφικές συνήθειες, βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη διαφόρων μικρο-/μακροθρεπτικών συστατικών και επιμέρους ομάδων τροφίμων συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας. Εντούτοις, μελέτες που να διερευνούν τον ρόλο της δίαιτας υπό το πρίσμα μιας πιο ολιστικής προσέγγισης, και ειδικότερα τη σχέση μεταξύ διατροφικών προτύπων - όπως το πρότυπο της Μεσογειακής δίαιτας (ΜΔ) - και της γονιμότητας, είναι λιγοστές. Ως εκ τούτου, βασικός σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να διερευνήσει τον ρόλο της ΜΔ στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Συγκεκριμένα, η μελέτη είχε ως στόχο να διερευνήσει σε ένα δείγμα υπογόνιμων ζευγαριών που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) τη σχέση μεταξύ του βαθμού υιοθέτησης στη ΜΔ με παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος και με τις κλινικές εκβάσεις της IVF. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η σύσταση του Ωοθυλακικού Υγρού (ΩΥ) φαίνεται ότι σχετίζεται με την έκβαση θεραπειών ΥΑ, επιπλέον στόχος της μελέτης ήταν να διερευνήσει πιθανή σχέση μεταξύ των επιπέδων διαφόρων βιολογικών δεικτών στο ΩΥ και ειδικότερα των ορμονών ακτιβίνης-Α, ανασταλτίνης-Β, φολιστατίνης και αντιπονεκτίνης, καθώς και δεικτών οξειδωτικού στρες, με τις διατροφικές συνήθειες των γυναικών και τις εκβάσεις της IVF.

Μεθοδολογική προσέγγιση: Στη μελέτη εντάχθηκαν 244 υπογόνιμα ζευγάρια που ακολούθησαν για πρώτη φορά θεραπεία IVF σε μια Ιατρική Μονάδα ΥΑ στην Αθήνα, μεταξύ Νοεμβρίου 2013 και Σεπτεμβρίου 2016, και παρακολουθήθηκαν προοπτικά. Κατά την πρώτη επίσκεψή τους στη Μονάδα, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια από τα οποία συλλέχθηκαν στοιχεία για τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, την αναπαραγωγική υγεία, το ιατρικό ιστορικό και τις συνήθειες του τρόπου ζωής, ενώ παράλληλα πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Η διαιτητική πρόσληψη αξιολογήθηκε πριν από την έναρξη της IVF μέσω ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και η προσκόλληση στη ΜΔ εκτιμήθηκε βάσει της βαθμολογίας σε μία κλίμακα Μεσογειακής διατροφής (δείκτης MedDietScore, εύρος βαθμολογίας 0-55), με υψηλότερη βαθμολογία να υποδεικνύει μεγαλύτερου βαθμού προσκόλληση στη ΜΔ. Η ποιότητα του σπέρματος αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου

Οργανισμού Υγείας (WHO, 2010) και όλες οι πληροφορίες για τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF (αριθμός/ποιότητα παραγόμενων ωαρίων και εμβρύων, ποσοστό γονιμοποίησης) και τα κλινικά καταληκτικά σημεία (εμφύτευση, κλινική εγκυμοσύνη και ζώσα γέννηση) αντλήθηκαν από τα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία των ζευγαριών. Επιπλέον, διεξήχθησαν βιοχημικές αναλύσεις με πρότυπες μεθόδους σε δείγματα ΩΥ που συλλέχθηκαν από το πρωτογενές ωοθυλάκιο 86 γυναικών. Για τη διερεύνηση συσχετίσεων του δείκτη MedDietScore με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος, καθώς και μεταξύ MedDietScore, ενδιάμεσων/τελικών εκβάσεων της IVF και επιπέδων των διαφόρων βιολογικών δεικτών στο ΩΥ, εξετάστηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα προσαρμοσμένα ως προς διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Αποτελέσματα: Σε σύγκριση με τους άνδρες με την υψηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ (υψηλότερο τριτημόριο του δείκτη MedDietScore), οι άνδρες με τη χαμηλότερη προσκόλληση (χαμηλότερο τριτημόριο του δείκτη MedDietScore) εμφάνιζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό μη-φυσιολογικές τιμές συγκέντρωσης και ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων (47,4 έναντι 16,7% και 55,3 έναντι 22,7%, αντιστοίχως, P<0,001), ολικής και προωθητικής κινητικότητας των σπερματοζωαρίων (65,8 έναντι 31,8% και 84,2 έναντι 62,1%, αντιστοίχως, P≤0,01), καθώς και μορφολογίας σπερματοζωαρίων (50,0 έναντι 28,8%, P=0,02). Στα πολυπαραγοντικά μοντέλα, οι άνδρες με τη χαμηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ είχαν ~2,6 φορές υψηλότερη πιθανότητα να έχουν μη-φυσιολογικές τιμές συγκέντρωσης, ολικού αριθμού και κινητικότητας σπερματοζωαρίων. Από τις 244 υπογόνιμες γυναίκες, σε 229 (93,9%) έγινε εμβρυομεταφορά, 138 (56,5%) είχαν επιτυχή εμφύτευση του εμβρύου, 104 (42,6%) πέτυχαν κλινική εγκυμοσύνη και 99 (40,5%) έδωσαν ζώσα γέννηση. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του δείκτη MedDietScore με τον αριθμό των παραγόμενων ωαρίων/εμβρύων ή με την ποιότητα των εμβρύων και την πιθανότητα εμφύτευσής τους. Ωστόσο, σε σύγκριση με τις γυναίκες που έλαβαν τις υψηλότερες βαθμολογίες στον δείκτη MedDietScore, όσες έλαβαν τις χαμηλότερες βαθμολογίες (χαμηλή προσκόλληση στη ΜΔ) είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης (29,1 έναντι 50,0%, P=0,01) και γέννησης (26,6 έναντι 48,8%, P=0,01). Στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις, οι γυναίκες με τη χαμηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ είχαν, συγκριτικά, σημαντικά μειωμένη πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης [Σχετικός Κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης): 0,35 (0,16-0,78), P-trend=0,01] και ζώσας γέννησης [0,32 (0,14-0,71), P-trend <0,01]. Η παραπάνω σχέση βρέθηκε ότι τροποποιείται ανάλογα με την ηλικία των γυναικών (P-αλληλεπίδρασης <0,01). Ο δείκτης MedDietScore

συσχετίσθηκε θετικά με την πιθανότητα κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης μεταξύ γυναικών ηλικίας <35 ετών (P<0,01) αλλά όχι και μεταξύ των γυναικών ≥35 ετών. Μεταξύ των γυναικών ηλικίας <35 ετών, μια ευεργετική αύξηση στον δείκτη MedDietScore κατά 5 μονάδες συσχετίσθηκε με ~2,7 φορές υψηλότερη πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του δείκτη MedDietScore με τα επίπεδα ακτιβίνης-Α, ανασταλτίνης-Β, φολιστατίνης και αντιπονεκτίνης στο ΩΥ, ή με την αντιοξειδωτική ικανότητα του ΩΥ. Ωστόσο, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση των επιπέδων ανασταλτίνης-Β και φολιστατίνης στο ΩΥ με τον αριθμό/ποιότητα των παραγόμενων ωαρίων και εμβρύων (P<0,05), ενώ αυξημένες συγκεντρώσεις ακτιβίνης-Α συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφύτευσης και κλινικής εγκυμοσύνης [Σχετικός Κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης) για αύξηση κατά 10 pg/ml: 1,58 (1,03-2,45) και 1,69 (1,08-2,62), αντίστοιχα].

<u>Συζήτηση</u>: Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες προς την ενίσχυση της υιοθέτησης της ΜΔ μπορεί να συμβάλουν στη βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος, τουλάχιστον μεταξύ ανδρών μελών υπογόνιμων ζευγαριών. Κατά πόσο κάτι τέτοιο μεταφράζεται και σε αυξημένη γονιμότητα των ανδρών θα πρέπει να διερευνηθεί. Επιπλέον, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι γυναίκες που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν και λόγω προβλημάτων γονιμότητας καταφεύγουν σε θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν αυξημένες πιθανότητες επίτευξης εγκυμοσύνης και γέννησης ζωντανού τέκνου όταν ακολουθούν τη ΜΔ. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με εκείνα πρόσφατων μελετών σε άλλους πληθυσμούς, που δείχνουν ότι διατροφικά πρότυπα με κάποια από τα χαρακτηριστικά της ΜΔ συσχετίζονται με καλύτερα χαρακτηριστικά ποιότητας σπέρματος και με αυξημένη πιθανότητα επιτυχούς έκβασης ενός προγράμματος IVF. Συνολικά, τα ευρήματα της παρούσας διατριβής υπογραμμίζουν τη σημασία των διατροφικών επιδράσεων και της ποιότητας της διατροφής στη γονιμότητα και υποστηρίζουν έναν ευεργετικό ρόλο της ΜΔ στην αναπαραγωγική υγεία. Τέλος, η διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ ΜΔ και συγκεντρώσεων στο ΩΥ ορμονών του συστήματος ακτιβίνης/ ανασταλτίνης/φολιστατίνης δεν ανέδειξε κάποια σχέση, ωστόσο, κατά πόσο οι βιολογικοί αυτοί δείκτες στο ΩΥ θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως διαγνωστικοί δείκτες των εκβάσεων της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αξίζει να διερευνηθεί περαιτέρω.

Λέξεις κλειδιά: Μεσογειακή δίαιτα, ανδρική/γυναικεία υπογονιμότητα, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, ποιότητα σπέρματος, έκβαση εξωσωματικής γονιμοποίησης, ζώσα γέννηση, επίπεδα ορμονικών δεικτών / αντιοξειδωτική ικανότητα ωοθυλακικού υγρού.

ABSTRACT

Background & Objective: Infertility affects one in every six couples and one out of ten couples may seek fertility treatment such as ovulation induction and assisted reproductive technologies (ARTs). Modifiable lifestyle factors, including diet, exercise and stress affect reproductive performance, also during assisted reproduction. With respect to diet, several dietary factors (i.e. micro-, macro-nutrients and individual food groups) have been associated with the risk of subfertility; however, more information is needed on the role of dietary factors in reproductive health. A more comprehensive approach to investigate the associations between dietary factors and health outcomes is to assess the impact of the overall diet rather than separate foods or nutrients. However, evidence concerning the association between dietary patterns, such as the Mediterranean diet (MD), and fertility is scarce. Therefore, the aim of the present doctoral dissertation was to investigate the relationship between preconception adherence to the MD and assisted reproduction performance. In particular, the study aimed at investigating associations between adherence to the MD, semen quality parameters, and in vitro fertilization (IVF) clinical outcomes among couples attempting fertility. Moreover, given the fact that follicular fluid (FF) composition influence ARTs outcome, to assess the potential interrelationship of FF biomarkers (i.e. activin-A inhibin-B, follistatin, adiponectin and FF antioxidant capacity) with dietary habits and IVF outcomes.

Methodological Design: This prospective cohort study included 244 infertile couples undergoing a first IVF treatment in an Assisted Conception Unit in Athens, Greece, between November 2013 and September 2016. At enrollment, both men and women completed detailed questionnaires requesting information on demographics, reproductive health, medical history and lifestyle factors, and anthropometric measurements were taken. Diet was assessed before the IVF treatment via a validated food-frequency questionnaire. Adherence to the MD was assessed through the MedDietScore (range: 0–55), with higher scores indicating greater adherence. Semen quality was evaluated according to World Health Organization 2010. Intermediate IVF outcomes (oocyte yield, fertilization rate and embryo quality measures) and clinical endpoints (implantation, clinical pregnancy and live birth) were abstracted from electronic medical records. Biochemical analyses were performed using standard procedures in FF samples collected from the dominant follicle of 86 women. Associations between MedDietScore and semen quality parameters, as well as

between MedDietScore, IVF treatment outcomes and FF biomarkers were tested in multivariable models adjusted for several potential confounders.

Results: Compared to men with the highest adherence to the MD (highest tertile of the MedDietScore), a higher percentage of men adhering less closely to the MD (lowest tertile of the MedDietScore) exhibited below the WHO reference values for sperm concentration (47.4% vs. 16.7%, P<0.001), total count (55.3% vs. 22.7%, P<0.001), sperm total and progressive motility (65.8% vs. 31.8% and 84.2 vs. 62.1%, P≤0.01) and sperm morphology (50.0 vs. 28.8%, P=0.02). In the multivariable adjusted models, men in the lowest vs. highest tertile of the MedDietScore had ~2.6 times higher likelihood of having abnormal sperm concentration, total sperm count and motility. Out of the 244 infertile women, 229 (93.9%) had an embryo transfer, 138 (56.5%) had a successful implantation, 104 (42.6%) achieved a clinical pregnancy and 99 (40.5%) gave live birth. No significant association of MedDietScore with total oocyte yield, embryo quality measures or successful implantation was observed; however, compared with women in the highest tertile of the MedDietScore, women in the lowest tertile had significantly lower rates of clinical pregnancy and live birth (29.1 vs. 50.0% and 26.6 vs. 48.8%, respectively, P=0.01). The multivariable-adjusted relative risk (95% confidence interval) for clinical pregnancy comparing women in the lowest with women in the highest tertile of the MedDietScore was 0.35 (0.16-0.78; P-trend=0.01), and for live birth it was 0.32 (0.14-0.71; P-trend <0.01). These associations were significantly modified by women's age (P-interaction <0.01 for both outcomes). MedDietScore was positively related to clinical pregnancy and live birth among women <35 years old (P≤0.01) but not among women ≥35 years. Among women <35 years, a beneficial 5-point increase in the MedDietScore was associated with ~2.7 times higher likelihood of achieving clinical pregnancy and live birth. No association was observed between MedDietScore and either FF activin-A, inhibin-B, follistatin, and adiponectin levels, or the antioxidant capacity of FF. However, a positive association of FF inhibin-B and follistatin levels with oocyte/embryo yield and quality was observed (P≤0.05), while higher FF activin-A levels were associated with an increased probability of implantation and clinical pregnancy [adj. relative risk (95% confidence interval) for every 10 pg/ml increment: 1.58 (1.03-2.45) and 1.69 (1.08-2.62), respectively)].

Discussion: Results suggest that greater compliance to the MD may help improve semen quality, at least among men from couples with infertility problems; however, whether this translates into differences in male fertility remains to be elucidated. In addition, results

suggest that greater adherence to the MD may help increase the chances of successful pregnancy and delivering a live baby in women undergoing IVF treatment. These findings are consistent with recent findings among men and women of subfertile couples in other populations showing that dietary patterns with some of the characteristics of the MD are associated with better measures of semen quality and with higher chances of live birth. Overall, findings of the present study emphasize the importance of nutrition and of diet quality on human fertility and support a beneficial role of MD in reproductive health. A potential link between MD and FF hormone levels of the activin/inhibin/follistatin system was not evident; however, whether such biological markers may serve as useful indices of assisted reproduction outcomes warrants further investigation.

Key words: Mediterranean diet, male/female infertility, assisted reproduction, semen quality, in-vitro fertilization outcomes, live birth rate, follicular fluid hormone levels/antioxidant capacity.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1. Σχηματική απεικόνιση μη-φυσιολογικών μορφών ανθρώπινων σπερματοζωαρίων… **σ.31**

Εικόνα 1.2. Σύστημα ωοληψίας και αναρρόφησης με χρήση βελόνης διπλού αυλού **σ.37**

Εικόνα 1.3. Μικρογονιμοποίηση (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI)..... **σ.38**

Εικόνα 1.4. Υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη εμβρυομεταφορά **σ.41**

Εικόνα 1.5. Ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων από το σύστημα ακτιβινών και ανασταλτινών **σ.63**

Εικόνα 3.1. Στάδια ωρίμανσης ωοκυττάρων **σ.92**

Εικόνα 3.2. Κατηγοριοποίηση εμβρύων με βάση το κριτήριο της μορφολογικής εμφάνισης **σ.92**

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1. Προέλευση της υπογονιμότητας ανάλογα με το φύλο **σ.26**

Σχήμα 1.2. Αίτια γυναικείας υπογονιμότητας **σ.28**

Σχήμα 1.3. Αίτια ανδρικής υπογονιμότητας **σ.29**

Σχήμα 1.4. Ποσοστό των Κύκλων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής με τη χρήση φρέσκων ωαρίων (όχι από δότριες) ή εμβρύων οι οποίοι οδήγησαν σε μη-επιτυχή κύηση στις ΗΠΑ μέχρι το έτος 2015, ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας **σ.42**

Σχήμα 3.1. Μεθοδολογία/πορεία συλλογής δεδομένων της μελέτης **σ.80**

Σχήμα 4.1. Σχέση του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (τριτημόρια δείκτη MedDietScore) με τις ενδιάμεσες και τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI..... **σ.130**

Σχήμα 4.2. Σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και της πιθανότητας ζώσας γέννησης. **σ.133**

Σχήμα 4.3. Σχέση του δείκτη MedDietScore (ως συνεχής μεταβλητή) με τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα των γυναικών..... **σ.135**

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1.1. Αιτιολογική ταξινόμηση της υπογονιμότητας **σ.26**

Πίνακας 1.1.2 Βασικές Εργαστηριακές Δοκιμασίες Ανάλυσης Ποιότητας Σπέρματος (WHO, 2010) **σ.30**

Πίνακας 1.1.3. Μακροσκοπική Ανάλυση Σπέρματος (WHO, 2010) **σ.30**

Πίνακας 1.1.4. Τιμές Αναφοράς Παραμέτρων Ποιότητας Σπέρματος (WHO 2010) **σ.31**

Πίνακας 1.1.5. Αξιολόγηση Γυναικείας Υπογονιμότητας **σ.33**

Πίνακας 1.1.6. Θεραπεία Γυναικείας Υπογονιμότητας ανάλογα με τη διάγνωση **σ.34**

Πίνακας 1.2.1. Σύστημα αξιολόγησης βλαστοκύστεων **σ.40**

Πίνακας 1.3.1. Μελέτες που διερευνούν τη σχέση διατροφής και τρόπου ζωής με την αναπαραγωγική υγεία των ανδρών..... **σ.200**

Πίνακας 1.3.2. Μελέτες που διερευνούν τη σχέση της διατροφής και του τρόπου ζωής με την έκβαση προγραμμάτων IVF σε γυναίκες..... **σ.214**

Πίνακας 1.4.1. Πηγές δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) που μπορεί να ευθύνονται για την δημιουργία Οξειδωτικού Στρες κατά τη διάρκεια της IVF **σ.73**

Πίνακας 3.1.1. Υπολογισμός του δείκτη MedDietScore **σ.85**

Πίνακας 4.1.1. Δημογραφικά, κλινικά και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά των ανδρών και γυναικών της μελέτης **σ.102**

Πίνακας 4.1.2. Διατροφικά χαρακτηριστικά των ανδρών και των γυναικών της μελέτης **σ.104**

Πίνακας 4.2.1. Χαρακτηριστικά των ανδρών με βάση την ποιότητα του σπέρματος **σ.107**

Πίνακας 4.2.2α Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος..... **σ.108**

Πίνακας 4.2.2β Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων ανά 1000 kcal ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος..... **σ.109**

Πίνακας 4.2.3α Σχέση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος..... **σ.111**

Πίνακας 4.2.3β Σχέση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων ανά 1000 kcal ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος..... **σ.112**

Πίνακας 4.2.4. Δημογραφικά, κλινικά και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά των ανδρών της μελέτης ανά τριτημόριο του δείκτη MedDietScore..... **σ.114**

Πίνακας 4.2.5. Μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ..... **σ.117**

Πίνακας 4.3.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα..... **σ.119**

Πίνακας 4.3.2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση ανάλογα με τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI..... **σ.122**

Πίνακας 4.3.3. Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων ανά 1000 kcal ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας και των ενδιάμεσων εκβάσεων της IVF/ICSI..... **σ.125**

Πίνακας 4.3.4. Σχέση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων και των τελικών εκβάσεων της IVF/ICSI..... **σ.126**

Πίνακας 4.3.5. Δημογραφικά, κλινικά και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά των υπογόνιμων γυναικών της μελέτης (n=244) ανά τριτημόριο του δείκτη MedDietScore..... **σ.128**

Πίνακας 4.3.6. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για τη διερεύνησης της σχέσης του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (τριτημόρια δείκτη MedDietScore) με τις ενδιάμεσες και τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI **σ.131**

Πίνακας 4.3.7. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για τη διερεύνησης της σχέσης του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (τριτημόρια δείκτη MedDietScore) με τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI στις γυναίκες της μελέτης που δεν έκαναν χρήση συμπληρωμάτων διατροφής **σ.132**

Πίνακας 4.3.8. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για τη διερεύνησης της σχέσης του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (τριτημόρια δείκτη MedDietScore) με τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI μεταξύ των γυναικών με θετικό τεστ κύησης..... **σ.134**

Πίνακας 4.3.9. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για τη διερεύνησης της σχέσης του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (δείκτης MedDietScore ως συνεχής μεταβλητή) με τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα των γυναικών..... **σ.136**

Πίνακας 4.4.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών για τις οποίες συλλέχθηκαν δείγματα ωοθυλακικού υγρού (n=86) ανάλογα με την επίτευξη ή όχι ζώσας γέννησης..... **σ.138**

Πίνακας 4.4.2. Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho μεταξύ διαφόρων ορμονικών δεικτών στο ωοθυλακικό υγρό..... **σ.139**

Πίνακας 4.4.3. Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho των επίπεδων βιολογικών δεικτών στο ωοθυλακικό υγρό με τον δείκτη MedDietScore και την κατανάλωση τροφίμων/ομάδων τροφίμων ..... **σ. 141**

Πίνακας 4.4.4. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα διερεύνησης της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και των επιπέδων βιολογικών δεικτών στο ωοθυλακικό υγρό..... **σ. 142**

Πίνακας 4.4.5. Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho μεταξύ ορμονικών δεικτών/δεικτών οξειδωτικού στρες στο ωοθυλακικό υγρό και των ενδιάμεσων εκβάσεων της IVF/ICSI. **σ. 144**

Πίνακας 4.4.6. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα διερεύνησης της σχέσης μεταξύ των επιπέδων ορμονικών δεικτών στο ωοθυλακικό υγρό και των κλινικών εκβάσεων της IVF/ICSI.. **σ. 145**

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ – ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ

AFC: Antral Follicle Counts, ο αριθμός των ωοθυλακίων με κοιλότητα, προσδιορισμένος υπερηχογραφικά.

ALA: A-Linolenic acid, α-λινολενικό οξύ.

ART: Assisted Reproduction Technology, τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

AMH: Anti Mullerian Hormone, αντιμυλλέριος ορμόνη. Τα επίπεδα της AMH στην κυκλοφορία πιστεύεται ότι αντανακλούν το μέγεθος της εναπομείνασας προμήθειας σε ωάρια ή ωοθηκικού αποθέματος.

DHA: Docosahexaenoic acid, δοκοσαεξανοϊκό οξύ.

E2: Estradiol, οιστραδιόλη. Πρόκειται για ορμόνη που παράγεται κυρίως στις γονάδες (ωοθήκες και όρχεις). Είναι το κυρίαρχο οιστρογόνο κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας στη γυναίκα.

FFQ: Food Frequency Questionnaire, Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων. (ΕΣΚΤ)

FSH: Follicle Stimulating Hormone, ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη. Μαζί με την ωχρινιτρόπο ορμόνη (LH) παράγονται και εκκρίνονται από την πρόσθια υπόφυση και απαρτίζουν τις γοναδοτροπίνες. Η δράση τους σχετίζεται με τη διέγερση των γονάδων, δηλαδή των ωοθηκών στη γυναίκα και των όρχεων στον άνδρα.

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone, εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών. Είναι η ορμόνη που διεγείρει την έκκριση γοναδοτροπινών.

ICSI: Intra-Cytoplasmic Sperm Injection, ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (μικρογονιμοποίηση ωαρίου). Τεχνική με την οποία το ωάριο συγκρατείται σταθερό και ένα μόνο σπερματοζωάριο, το οποίο έχει προηγουμένως επιλεγεί και ακινητοποιηθεί, ενύεται στο εσωτερικό (κυτταρόπλασμα) του ωαρίου διατρυπώντας το περίβλημα του ωαρίου (διάφανη ζώνη).

IUI: Intra-Uterine Insemination, ενδομήτριος σπερματέγχυση. Είναι η διαδικασία τοποθέτησης επεξεργασμένου σπέρματος στην κοιλότητα της μήτρας.

IVF: In Vitro Fertilization, εξωσωματική γονιμοποίηση. Είναι η διαδικασία κατά την οποία τα ωάρια γονιμοποιούνται από τα σπερματοζωάρια έξω από τη μήτρα, in vitro.

LH: Luteinizing Hormone, ωχρινοτρόπος ορμόνη.

MedDietScore: Δείκτης Μεσογειακής Δίαιτας**.** Πρόκειται για έναν διατροφικό δείκτη που βασίζεται στη σχέση των ατομικών διατροφικών συνηθειών με το παραδοσιακό Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο.

PCA: Principal Component Analysis, στατιστική μέθοδος ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες.

State Anxiety: υποκλίμακα μέτρησης του περιστασιακού/βραχυπρόθεσμου άγχους (άγχος κατάστασης).

Trait Anxiety: υποκλίμακα μέτρησης του βραχυπρόθεσμου μακροχρόνιου άγχους, (άγχος προδιάθεσης).

Ακτιβίνη-Α: κυτταροκίνη που συμμετέχει κυρίως σε θεμελιώδη βιολογικά φαινόμενα, όπως η ανάπτυξη και η αναπαραγωγή.

Αναστατίνη-Β: ορμόνη που εκκρίνεται από τις ωοθήκες και χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης της ωοθηκικής απάντησης.

Ανεπάρκεια Ωχρινικής Φάσης: Πρόκειται για δυσλειτουργία του ωχρού σωματίου, το οποίο παράγει ανεπαρκή ποσότητα προγεστερόνης με αποτέλεσμα τη βραχεία διάρκεια της εκκριτικής φάσης του καταμήνιου κύκλου.

Βλαστικό Κυστίδιο: ο πυρήνας του πρωτογενούς ωοκυττάρου. Η παρουσία του δείχνει ότι το ωάριο είναι πολύ ανώριμο και ακατάλληλο για γονιμοποίηση.

Βλαστοκύστη: ονομάζεται το αναπτυξιακό στάδιο του εμβρύου την $5^{η}$-$6^{η}$ ημέρα μετά τη γονιμοποίηση.

Εμβρυομεταφορά: η τοποθέτηση γονιμοποιημένων εμβρύων πίσω στη μήτρα της γυναίκας.

Ενδομητρίωση: ανάπτυξη ενδομητρίου που συμπεριλαμβάνει ενδομήτριους αδένες και στρώμα σε μια έκτοπη (εκτός της μητρικής κοιλότητας) θέση.

Κιτρική Κλομιφαίνη: αποτελεί ένα αντι-οιστρογόνο και σήμερα έχει τοποθετηθεί στους εκλεκτικούς τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων. Η δράση της κλομιφαίνης στην υπόφυση προκαλεί βελτίωση της έκκρισης της GnRH και τελικώς της FSH, η οποία είναι αναγκαία για την επαναφορά της κυκλικής λειτουργίας των ωοθηκών και την πρόκληση του μηχανισμού της ωοθυλακιορρηξίας.

Λαπαροσκοπική Ωοθηκική Διαθερμία: μέθοδος αντιμετώπισης των ωοθηκικών κυστών με χρήση διαθερμίας.

Λιποκυτταροκίνες: ορμόνες που παράγονται από τον λιπώδη ιστό και έχουν σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό.

Μελατονίνη: ορμονικό προϊόν της επίφυσης. Αποτελεί χρήσιμο δείκτη τόσο του ενδογενούς βιορυθμού του οργανισμού όσο και της λειτουργικής κατάστασης του σεροτονινεργικού και νοραδρενεργικού συστήματος.

Πολικό Σωμάτιο: όταν τα ωάρια ωριμάζουν, αποβάλλουν το ένα από τα δύο αντίγραφα του κάθε χρωμοσώματός τους σε ένα μικρό κύτταρο, το οποίο ονομάζεται πολικό σωμάτιο.

Σονο-υστερογραφία: αποτελεί μη-χειρουργικό τρόπο απεικόνισης της κοιλότητας της μήτρας. Η εξέταση γίνεται με έγχυση φυσιολογικού ορού στη μήτρα με ένα καθετήρα και έλεγχο της κοιλότητας με διακολπικό υπέρηχο.

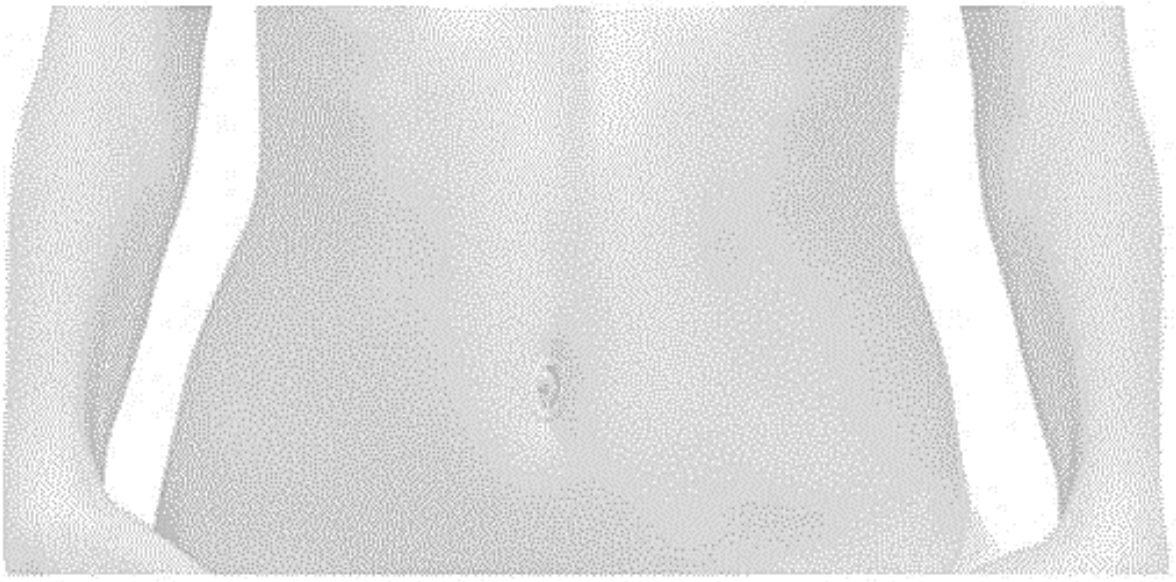
Υστεροσαλπιγγογραφία: αποτελεί ακτινολογική μέθοδο κατά την οποία μετά από την ενδοτραχηλική χορήγηση ειδικής ακτινοσκιερής ουσίας παρακολουθείτε η πορεία της και λαμβάνεται μια σειρά ακτινογραφιών, οι οποίες αποτυπώνουν τη μορφολογία των κοιλοτήτων των γεννητικών οργάνων (μήτρα, σάλπιγγες).

Υστεροσκόπηση: ενδοσκοπική μέθοδος με την οποία διερευνάται η ενδομητρική κοιλότητα, η κοιλότητα του τραχήλου της μήτρας καθώς και η κατάληξη των σαλπίγγων στη μήτρα (σαλπιγγικά στόμια).

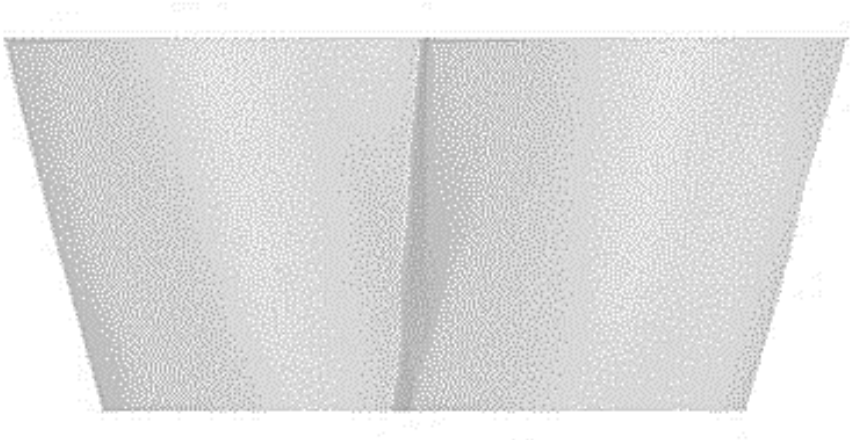
Φολιστατίνη: ορμόνη που εκκρίνεται και από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και έχει την ικανότητα να δεσμεύει την ακτιβίνη. Με τον τρόπο αυτό εμποδίζει τη διεγερτική επίδραση της ακτιβίνης στην έκκριση της FSH.

Χρωμοσαλπιγγογραφία: ακτινογραφία των σαλπίγγων που γίνεται με την έγχυση χρωστικών στην κοιλότητα της μήτρας.

Ωοθυλακικό υγρό: πρόκειται για υγρό που γεμίζει το άντρο του ωοθυλακίου και περιβάλλει το ωάριο σε ένα ωοθυλάκιο.



1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ



1.1 Υπογονιμότητα

1.1.1. Ορισμός – κατηγορίες

Η αναπαραγωγή βασίζεται σε μια αλληλουχία μηχανισμών που βρίσκονται σε απόλυτη ισορροπία μεταξύ τους και τελικά οδηγούν στη γέννηση ενός υγιούς παιδιού. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη σπερματογένεση και την ωογένεση, τη σεξουαλική επαφή και τη μεταφορά των γαμετών, τη γονιμοποίηση, τη μετανάστευση του εμβρύου στη μήτρα και την επακόλουθη εμφύτευσή του, και τελικά την ενδομήτρια ανάπτυξή του. Ενδεχόμενη αποτυχία μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο αυτής της διαδικασίας, αλλά συμβαίνει συχνότερα στα αρχικά στάδια (1). Σύμφωνα με τα δεδομένα για τον γενικό πληθυσμό, η σύλληψη μπορεί να επιτευχθεί στο 84% των γυναικών κατά τον πρώτο χρόνο και στο 92% μέσα σε ένα χρονικό διάστημα δύο χρόνων από την έναρξη σεξουαλικών επαφών (2, 3).

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αντιμετώπιση δυσκολιών στη διαδικασία της σύλληψης, γεγονός που εμποδίζει την απόκτηση παιδιών. Ειδικότερα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ως διάγνωση η υπογονιμότητα ορίζεται ως η αδυναμία ενός ζευγαριού να επιτύχει κλινική εγκυμοσύνη μετά από ένα χρόνο ή περισσότερο, φυσιολογικής σεξουαλικής ζωής χωρίς τη χρήση κάποιας μεθόδου αντισύλληψης (4, 5). Ο πλέον 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 μικρότερο εάν υπάρχουν συγκεκριμένο ιατρικό ιστορικό ή κάποια φυσικά ευρήματα, και μάλιστα μπορεί να φθάνει στους 6 μήνες εάν η γυναίκα είναι άνω των 35 ετών (6). Η υπογονιμότητα μπορεί να διακριθεί σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Πρωτοπαθής υπογονιμότητα είναι ο όρος που χρησιμοποιείται όταν ένα ζευγάρι δυσκολεύεται να συλλάβει για πρώτη φορά, δηλαδή όταν δεν έχει επιτευχθεί κύηση στο παρελθόν. Όταν ένα ζευγάρι έχει τεκνοποιήσει στο παρελθόν μία ή περισσότερες φορές και δυσκολεύεται να επιτύχει μία ακόμα κύηση, χρησιμοποιείται ο όρος δευτεροπαθής υπογονιμότητα.

Η υπογονιμότητα δεν μπορεί να ταξινομηθεί σε κάποια κατηγορία ως μια νόσος, αφού έχει ελάχιστα συμπτώματα και λίγες δοκιμασίες είναι παθογνωμονικές. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι ποσοστό 10-15% των ζευγαριών στις δυτικές κοινωνίες βιώνουν το

πρόβλημα της υπογονιμότητας. Σε παγκόσμιο επίπεδο, υπολογίζεται ότι 1 στα 6 ζευγάρια αναπαραγωγικής ηλικίας δεν μπορεί να πετύχει σύλληψη με απλές επαφές (7).

1.1.2. Επιπολασμός υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, αφού αφορά ένα σημαντικό μέρος του πληθυσμού σε όλο τον κόσμο. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), 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 ορισθεί ως χρόνος προσδιορισμού τα 2 έτη προσπαθειών (8). Το ποσοστό αυτό υπολογίζεται σε παγκόσμια κλίμακα περίπου στα 80-90 εκατομμύρια ζευγάρια, αριθμός που αυξάνεται ανά έτος κατά 2 εκατομμύρια, περίπου. Συνεπώς 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%, περίπου, των υπογόνιμων ζευγαριών αναζητούν κάποια ιατρική βοήθεια, ενώ τελικά μόνο το 6% θα λάβει την ιατρική θεραπεία που απαιτείται (9). Βέβαια, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της υπογονιμότητας είναι δύσκολο να υπολογισθεί με μεγάλη ακρίβεια λόγω συνεισφοράς τόσο του γυναικείου όσο και του ανδρικού παράγοντα.

Όσον αφορά στην ελληνική πραγματικότητα, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες επιδημιολογικές μελέτες, όμως εκτιμάται, σύμφωνα με δεδομένα του Υπουργείου Υγείας, ότι το πρόβλημα της υπογονιμότητας απασχολεί περίπου 300.000 ζευγάρια (10). Τα στοιχεία της Eurostat αναφέρουν ότι η Ελλάδα παρουσιάζει από τα μικρότερα ποσοστά γεννήσεων στην ΕΕ. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα, το 2017 κάθε Ελληνίδα γεννούσε κατά μέσο όρο 1,38 παιδιά. Διαχρονικά, στην Ελλάδα ο δείκτης ολικής γονιμότητας (ο λόγος των γεννήσεων ενός έτους προς τον μέσο γυναικείο πληθυσμό αναπαραγωγικής ηλικίας κατά τη διάρκεια του ιδίου έτους) εμφάνισε μείωση το χρονικό διάστημα 1960-2000 από 2,23 σε 1,25, ανέκαμψε το 2010 όπου ανέρχονταν 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, για να αυξηθεί οριακά τα έτη 2016-17 (11). Με τα δεδομένα αυτά συμφωνούν και τα δεδομένα της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής (12). Συνεπώς, από τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται ότι στην Ελλάδα, όπως και στον υπόλοιπο πλανήτη σύμφωνα με τα δεδομένα του WHO (8), ο αριθμός των ζευγαριών που εμφανίζουν σημεία υπογονιμότητας έχει εμφανίσει αύξουσα πορεία τα τελευταία χρόνια.

1.1.3. Τα αίτια της υπογονιμότητας

Σύμφωνα με τους Templeton και συν. (13), η υπογονιμότητα ταξινομείται αιτιολογικά όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.1.1. Πέρα από τους παράγοντες που παρουσιάζονται στον πίνακα, σημειώνεται ότι μπορεί να υπάρχουν και άλλες μη αναγνωρισμένες παράμετροι που αφορούν στην αναπαραγωγική διαδικασία και μπορούν να εμποδίσουν τη σύλληψη μεταξύ υπογόνιμων ζευγαριών. Επιπλέον, περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα και η παχυσαρκία, μπορούν να επηρεάσουν τόσο τη γονιμοποίηση όσο και την αρχόμενη εγκυμοσύνη. Παρά την ευρέως διαδεδομένη πεποίθηση ότι η υπογονιμότητα είναι κυρίως γυναικείας αιτιολογίας, είναι πλέον γνωστό ότι το πρόβλημα της υπογονιμότητας αφορά και τους δύο συντρόφους, καθώς οι αιτίες της μπορεί να προέρχονται τόσο από τη γυναίκα όσο και από τον άντρα, ενώ σε ένα μεγάλο ποσοστό (~20%) το αίτιο παραμένει ανεξήγητο (βλ. Σχήμα 1.1). Σε μεγάλο πάντως βαθμό, η αύξηση του προβλήματος της υπογονιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες οφείλεται στη χρονική μετάθεση της προσπάθειας για σύλληψη πέρα από την περίοδο της μέγιστης αναπαραγωγικής ικανότητας (14).

Πίνακας 1.1.1. Αιτιολογική ταξινόμηση της υπογονιμότητας (13).

Παράγοντες	Πρωτοπαθής (%)	Δευτεροπαθής (%)
Ανωοθυλακιορρηξία	20	15
Ανδρικός	25	20
Σαλπιγγικός	15	40
Ενδομητρίωση	10	5
Ανεξήγητη/ιδιοπαθής	30	20



Σχήμα 1.1. Προέλευση της υπογονιμότητας ανάλογα με το φύλο (15).

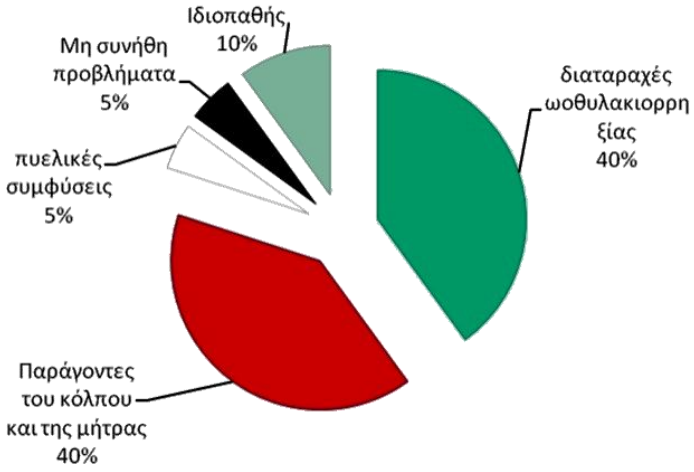
1.1.3.1. Αιτιοπαθολογία γυναικείας υπογονιμότητας

Κάθε αίτιο που εμποδίζει τη συνάντηση σπερματοζωαρίου-ωαρίου και επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία και ανατομία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος προκαλεί υπογονιμότητα. Ειδικότερα για τις γυναίκες, τα σημεία στα οποία εντοπίζονται τις περισσότερες φορές τα αίτια της υπογονιμότητας αφορούν τον υποθάλαμο, την υπόφυση, στις ωοθήκες, τις σάλπιγγες, τον κόλπο, το σώμα και τον τράχηλο της μήτρας (βλ. Σχήμα 1.2). Τόσο η ανατομική, όσο και η λειτουργική τους τελειότητα είναι απαραίτητες στην επιτυχία της σύλληψης. Οι ποιο κοινές αναγνωρίσιμες αιτίες γυναικείας υπογονιμότητας είναι οι ακόλουθες (16):

- Διαταραχές ωοθυλακιωορρηξίας, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ανωοθυλακιορρηξία (πλήρης απουσία ωοθυλακιωορρηξίας) ή μη συχνή ή/και ακανόνιστη ωοθυλακιορρηξία και ευθύνονται για περίπου 20% των περιπτώσεων υπογονιμότητας.
- Διαταραχές της φυσιολογικής λειτουργίας των ωοθηκών, με την ηλικία να είναι ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τη λειτουργικότητα των ωοθηκών και κατ' επέκταση τη γονιμότητα μιας γυναίκας.
- Ενδομητρίωση, όπως ορίζεται η έκτοπη ανάπτυξη ενδομήτριου ιστού και αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόκλησης υπογονιμότητας μέσω πολλών μηχανισμών (17).
- Πυελικές συμφύσεις.
- Απόφραξη των σαλπίγγων ή άλλες ανωμαλίες των σαλπίγγων. Ο σαλπιγγικός παράγοντας ευθύνεται για το 25-30% των περιπτώσεων υπογονιμότητας (18).
- Υπερπρολακτιναιμία, η οποία διαπιστώνεται όταν τα επίπεδα της προλακτίνης του αίματος είναι μεγαλύτερα από 20 ng/ml.
- Διάφορα άλλα αίτια γυναικείας υπογονιμότητας που μπορεί να σχετίζονται με την υγεία του κόλπου ή να έχουν προέλευση από την μήτρα.
- Παράγοντες του τρόπου ζωής. Τέτοιοι παράγοντες που σχετίζονται με την υπογονιμότητα στις γυναίκες είναι η διατροφή, το σωματικό βάρος, το άγχος, η σωματική δραστηριότητα, το κάπνισμα, το αλκοόλ κ.ά. Οι παράγοντες αυτοί αναφέρονται αναλυτικά στη συνέχεια (βλ. Κεφάλαιο 1.3).

Εκτός από τα γνωστά αίτια υπογονιμότητας υπάρχει και η ανεξήγητη υπογονιμότητα**,** η οποία ως διάγνωση τίθεται σε ζευγάρια στα οποία δεν έχει αποκαλυφθεί κάποια αιτία μετά από ενδελεχή αξιολόγηση και των δύο συντρόφων (19). Σε πολλές περιπτώσεις η

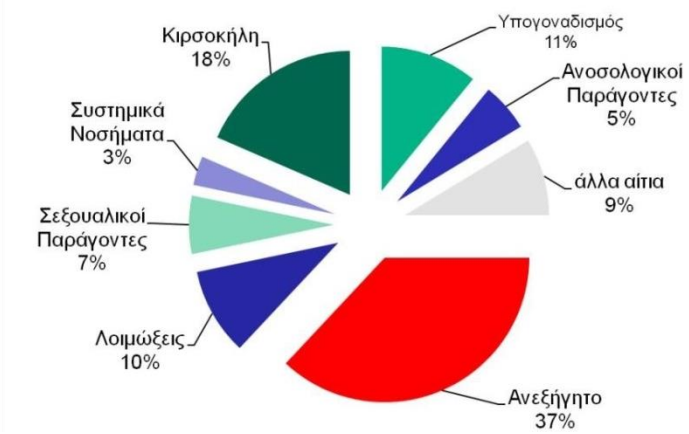
ανεξήγητη υπογονιμότητα μπορεί να οφείλεται σε μικρή συνεισφορά από πολλαπλούς παράγοντες.



Σχήμα 1.2. Αίτια γυναικείας υπογονιμότητας (16).

1.1.3.2. Αιτιοπαθολογία ανδρικής υπογονιμότητας

Η ανδρική υπογονιμότητα οφείλεται σε ετερογενείς διαταραχές. Από το σύνολο των περιπτώσεων ανδρικής υπογονιμότητας, μόνο στο περίπου 60% των περιπτώσεων μπορεί να βρεθεί η αιτιολογία, ενώ οι υπόλοιπες χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθείς (βλ. Σχήμα 1.3) (20). Οι κυριότερες αιτίες υπογονιμότητας του άρρενος μπορούν να διακριθούν σε μία από τις παρακάτω κατηγορίες: προορχικές, ορχικές και μεταορχικές, στις οποίες περιλαμβάνονται βιολογικοί, ορμονικοί και ανατομικοί παράγοντες. Σε πολλές από τις περιπτώσεις που δεν ανευρίσκεται η αιτία της υπογονιμότητας, δηλαδή σε αυτές που έχουν χαρακτηριστεί ως ιδιοπαθείς, φαίνεται να υπάρχει κάποια διαταραχή με γενετική βάση που επηρεάζει τη σπερματογένεση (20). Άξιο σχολιασμού είναι και το γεγονός ότι τα τελευταία 40 χρόνια έχουν υπάρξει δραματικές αλλαγές σε παράγοντες που ενδεχομένως συνδέονται με αλλαγές στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος (21). Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν την εισαγωγή και την ταχεία αύξηση της χρήσης κινητού τηλεφώνου, την απότομη αύξηση της κατανάλωσης οπιοειδών και μαριχουάνας, και την αύξηση σε παγκόσμια κλίμακα του πληθυσμού των ατόμων που καπνίζουν. Επιπλέον, τα ποσοστά παχυσαρκίας έχουν αυξηθεί υπερβολικά ενώ το ποσοστό των σωματικά δραστήριων ατόμων έχει μειωθεί. Παράλληλα, σε παγκόσμια κλίμακα οι θερμοκρασίες της επιφάνειας της γης έχουν αυξηθεί σημαντικά, εύρημα που φαίνεται να συμβαδίζει με τις αλλαγές στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος (22).



Σχήμα 1.3. Αίτια ανδρικής υπογονιμότητας (23).

1.1.4. Αξιολόγηση και θεραπευτική προσέγγιση της υπογονιμότητας

Η εκτίμηση της υπογονιμότητας ξεκινάει με τη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και την φυσική εξέταση και των δύο συντρόφων. Το ζευγάρι πρέπει να εξετάζεται μαζί κατά την πρώτη επίσκεψη και κατόπιν χωριστά, επειδή οι ξεχωριστές συνεντεύξεις-συζητήσεις μπορεί να αποκαλύψουν πληροφορίες που δεν μπορούν να δοθούν παρουσία του/της συντρόφου. Γενικά, η αρχική εκτίμηση για την υπογονιμότητα περιλαμβάνει εκτίμηση της ποιότητας του σπέρματος, καταγραφή της ωοθυλακιωορρηξίας μέσω της βασικής θερμοκρασίας του σώματος, προσδιορισμό της προγεστερόνης ορού 6 με 8 ημέρες πριν την έμμηνο ρύση, ενδομήτρια βιοψία σε χρονικό διάστημα λιγότερο από 3 ημέρες πριν την εμφάνιση της εμμήνου ρύσης και εκτίμηση του γυναικείου γεννητικού σωλήνα με υστεροσαλπιγγογραφία ή υπερηχοϋστερογραφία.

1.1.4.1. Αξιολόγηση ανδρικού παράγοντα – Σπερμοδιάγραμμα

Η εργαστηριακή αξιολόγηση της ποιότητας του ανδρικού σπέρματος βασίζεται κατά κύριο λόγο στην εκτίμηση των παραμέτρων της ανάλυσης του σπέρματος μέσω της χρήσης του σπερμοδιαγράμματος. Το σπερμοδιάγραμμα μπορεί να δώσει πληροφορίες για την παραγωγή των σπερματοζωαρίων, τη μεταφορά και την ωρίμανσή τους, τη μεταβίβαση αλλά και τη λειτουργικότητά τους στο γυναικείο σύστημα (24). Περιλαμβάνει την εξέταση του χρώματος, της υφής, του pH και του όγκου του σπέρματος, καθώς επίσης και μικροσκοπικές αναλύσεις, όπως είναι η συγκέντρωση και ο αριθμός των σπερματοζωαρίων

στο δείγμα που θα συλλεχθεί, η κινητικότητα, η μορφολογία, η παρουσία άλλων κυτταρικών στοιχείων και τυχόν συγκολλήσεις που μπορεί να υπάρχουν (βλ. Πίνακα 1.1.2).

Πίνακας 1.1.2. Βασικές Εργαστηριακές Δοκιμασίες Ανάλυσης Ποιότητας Σπέρματος (WHO, 2010) (25).

Μακροσκοπική εξέταση	Ρευστοποίηση, εμφάνιση (χρώμα, υφή), pH, όγκος δείγματος, ιξώδες
Μικροσκοπική διερεύνηση	Συγκέντρωση και αριθμός σπερματοζωαρίων, ζωτικότητα, κινητικότητα, μορφολογία, παρουσία άλλων κυτταρικών στοιχείων (λευκοκύτταρα, ανώριμα σπερματοζωάρια), συγκολλήσεις και συσσωρεύσεις.
Επιπρόσθετες αναλύσεις	Αντισπερμικά αυτό-αντισώματα, κατακερματισμός DNA
Βιοχημική ανάλυση (προαιρετική)	Κιτρικό οξύ, οξική φωσφατάση, φρουκτόζη, προσταγλανδίνες, α-γλυκοζιδάση, ψευδάργυρος
Λειτουργικές δοκιμασίες σπερματοζωαρίων	Δοκιμασία διείσδυσης των σπερματοζωαρίων, ικανότητα του σπερματοζωαρίου να συνδεθεί με τη διαφανή ζώνη του ωοκυττάρου, Ακροσωμιακή Αντίδραση, Δοκιμασία ακεραιότητας της μεμβράνης του σπερματοζωαρίου, Προσδιορισμός των ελεύθερων ριζών στο σπερματικό υγρό, Αποσυμπύκνωση της χρωματίνης και ακεραιότητας του πυρήνα του σπερματοζωαρίου
Ορμονικές αναλύσεις (σε ασθενείς με μη-φυσιολογικές σπερματικές αναλύσεις)	Επίπεδα ωχρινοτρόπου (LH) και ωοθυλακιοτρόπου (FSH) ορμόνης, τεστοστερόνη ορού, προλακτίνη (αν τα επίπεδα της LH και της τεστοστερόνης είναι χαμηλά)

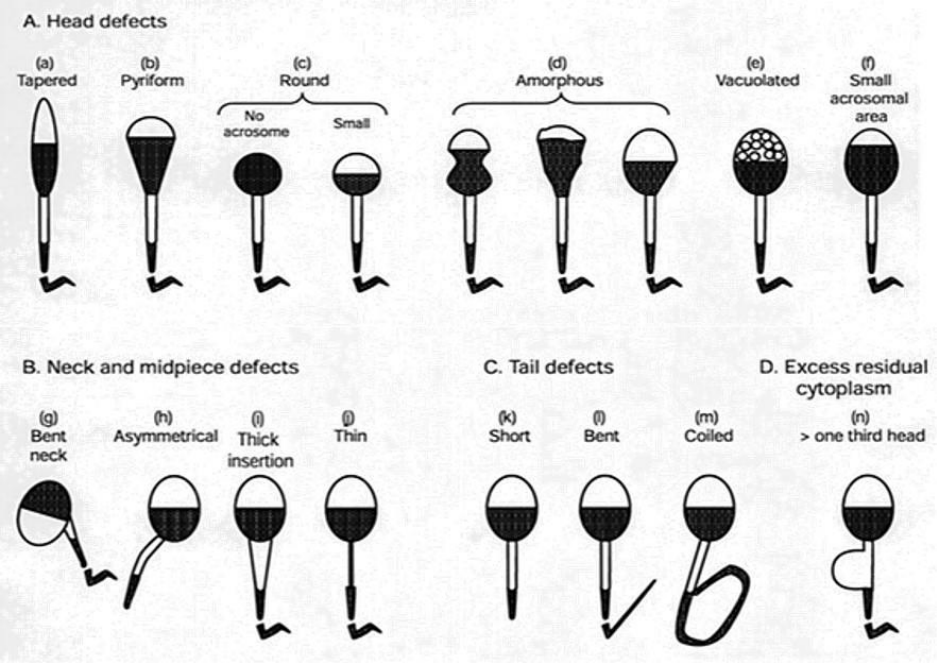
Στη 5η αναθεωρημένη έκδοση του εργαστηριακού εγχειριδίου *«Εξέταση και ανάλυση του ανθρώπινου σπέρματος»* του WHO, 2010, οι τιμές αναφοράς για όλες τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος προσαρμόστηκαν και βασίστηκαν πάνω σε μελέτες με τεκμηριωμένη πρακτική, χρησιμοποιώντας στοιχεία από προοπτικές μελέτες παγκοσμίως. Οι τιμές αναφοράς για τις παραμέτρους παρατίθενται στους Πίνακες 1.1.3 & 1.1.4.

Πίνακας 1.1.3. Μακροσκοπική Ανάλυση Σπέρματος (WHO, 2010) (25)

Παράμετρος	**Τιμές αναφοράς**
Χρώμα	Γκρι/υπόλευκο
Όγκος	≥ 1,5 ml
Ρευστοποίηση	Έως 60 min
pH	≥ 7,2
Ιξώδες	Φυσιολογικό

Πίνακας 1.1.4. Τιμές Αναφοράς Παραμέτρων Ποιότητας Σπέρματος (WHO, 2010) (25).

Παράμετρος	**Τιμές αναφοράς**
Όγκος εκσπερμάτισης	≥ 1,5 ml
Αριθμός σπερματοζωαρίων/εκσπερμάτιση	≥ 39 × 10^6
Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων	≥ 15 × 10^6/ml
Ολική κινητικότητα	≥ 40% των σπερματοζωαρίων
Προωθητική κινητικότητα	≥ 32% των σπερματοζωαρίων (την 1η ώρα)
Ζωτικότητα	≥ 58% σπερματοζωαρίων
Φυσιολογική μορφολογία	≥ 4% φυσιολογικές μορφές



Εικόνα 1.1. Σχηματική απεικόνιση μη-φυσιολογικών μορφών ανθρώπινων σπερματοζωαρίων, με ανωμαλίες της κεφαλής (A), του αυχένα (B) ή της ουράς (C) των σπερματοζωαρίων (25).

Σύμφωνα με τα ευρήματα των βασικών παραμέτρων του σπερμοδιαγράμματος αποδίδονται οι ακόλουθοι χαρακτηρισμοί: *νορμοζωοσπερμία* (φυσιολογικό σπέρμα), *ολιγοζωοσπερμία* (μειωμένη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων: <15×10^6/ml ή ολικός αριθμός <39×10^6), *ασθενοζωοσπερμία* (ασθενής κινητικότητα σπερματοζωαρίων: λιγότερα από 32% των σπερματοζωαρίων με προωθητική κινητικότητα την 1η ώρα), *τερατοζωοσπερμία* (χαμηλό ποσοστό σπερματοζωαρίων με φυσιολογική μορφολογία: <4% φυσιολογικές μορφές), *ολιγοασθενοτερατοζωοσπερμία* (συνύπαρξη μειωμένου αριθμού, ασθενούς κινητικότητας και αυξημένων μορφολογικών ανωμαλιών των σπερματοζωαρίων), *αζωοσπερμία* (απουσία σπερματοζωαρίων στο δείγμα) ή *ασπερμία* (απουσία σπέρματος-εκσπερμάτισης) (βλ. Εικόνα 1.1).

1.1.4.2. Θεραπεία ανδρικής υπογονιμότητας

Σε ασθενείς με παθολογικά ευρήματα από την ανάλυση του σπέρματος, ενδείκνυται η μέτρηση των επιπέδων FSH, LH, ανασταλτίνης (ινχιμπίνης) και τεστοστερόνης. Η αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας βασίζεται σε θεραπευτικούς αλγόριθμους (26). Στη κλινική πράξη, άνδρες που έχουν διαγνωστεί με ήπια προς μέτρια ολιγοζωοσπερμία με ή χωρίς μειωμένη κινητικότητα σπερματοζωαρίων δεν θεωρούνται στείροι, αλλά υπογόνιμοι και μπορούν να συνεισφέρουν αυθόρμητες εγκυμοσύνες. Ωστόσο, η κλασσική εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization, IVF) και η ενδοκυτταροπλασματική σπερματέγχυση (Intracytoplasmic sperm injection, ISCI) έχουν συμβάλλει αποτελεσματικά στην επίτευξη κυήσεων σε ζευγάρια στα οποία οι άνδρες είχαν αζωοσπερμία, φτωχά μορφολογικά χαρακτηριστικά και μειωμένη ή μηδαμινή κινητικότητα σπερματοζωαρίων, όπως επίσης και σε άνδρες με αζωοσπερμία λόγω απόφραξης των εκσπερματικών οδών. Στους τελευταίους, έπειτα από χειρουργική λήψη επιδιδυμικού σπέρματος, μπορεί να καταστεί δυνατή η επίτευξη κύησης με αποτελέσματα κατώτερα σε σχέση με εκείνα άλλων ζευγαριών που δεν υποβάλλονται σε αυτές τις τεχνικές (26).

1.1.4.3. Αξιολόγηση γυναικείου παράγοντα

Η διαγνωστική αξιολόγηση της υπογονιμότητας ενδείκνυται σε γυναίκες που αποτυγχάνουν να επιτύχουν εγκυμοσύνη μετά από 12 ή περισσότερους μήνες τακτικών σεξουαλικών επαφών χωρίς προφυλάξεις (27). Ο πλήρης διαγνωστικός έλεγχος συνίσταται σε λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού και φυσική εξέταση, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.1.5. Η διαγνωστική αξιολόγηση της υπογόνιμης γυναίκας θα πρέπει να συνοδεύεται πάντοτε από αξιολόγηση και του συντρόφου.

Πίνακας 1.1.5. Αξιολόγηση Γυναικείας Υπογονιμότητας (27).

Κλινική Αξιολόγηση	Εξέταση – Δοκιμασία
Αρχική Εξέταση	• Πλήρες ιατρικό ιστορικό και φυσική εξέταση,
Αξιολόγηση ωορρηξίας	• Ιστορικό εμμήνου ρύσης, • διαδοχικές μετρήσεις της βασικής θερμοκρασίας του σώματος (ΒΘΣ), • προσδιορισμός την $2^{η}$ - $5^{η}$ μέρα του κύκλου στον ορό των επιπέδων προλακτίνης, ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), οιστραδιόλης (E2), ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH), θυρεοτροπίνης (TSH), και της προγεστερόνης ($21^{η}$ μέρα του κύκλου), • βιοψία του ενδομητρίου (EBM), • διακολπικό υπερηχογράφημα.
Αξιολόγηση αποθεμάτων των ωοθηκών	• Μετρήσεις FSH και E2 στον ορό την $3^{η}$ ημέρα του καταμήνιου κύκλου, • τεστ πρόκλησης με κιτρική κλομιφαίνη (CCCT), • υπερηχογραφική μέτρηση των ωοθυλακίων (AFC), • συγκεντρώσεις αντιμυλλέριου ορμόνης (AMH) και ανασταλτίνης στον ορό.
Αξιολόγηση ανωμαλιών της ανατομίας ή της λειτουργικότητας της μήτρας	• Υπερηχογραφία, • υστεροσαλπιγγογραφία, • υστεροσκόπηση, • υπερηχο -υστερογραφία.
Αξιολόγηση των σαλπίγγων	• Υστεροσαλπιγγογραφία, • έλεγχος για χλαμύδια, • χρωμοσαλπιγγογραφία, • υπερηχο υστερογραφία,
Αξιολόγηση περιτοναϊκών παραγόντων	• Λαπαρασκόπηση, • διακολπικό υπερηχογράφημα.

1.1.4.4. Θεραπεία γυναικείας υπογονιμότητας

Υπάρχουν ορισμένες βασικές επιλογές θεραπείας της γυναικείας υπογονιμότητας. Αυτές οι επιλογές λαμβάνουν υπόψη τέσσερις βασικούς παράγοντες: την αποτελεσματικότητα (π.χ. ποσοστό γεννήσεων), το φορτίο της θεραπείας (π.χ. η συχνότητα των ενέσεων και οι επισκέψεις στο γραφείο), την ασφάλεια (π.χ. κίνδυνος υπερδιέγερσης των ωοθηκών και πολλαπλής κύησης) και το οικονομικό κόστος (16). Οι μόνες απόλυτες αντενδείξεις για τη θεραπεία της υπογονιμότητας είναι η πλήρης αντένδειξη για επίτευξη εγκυμοσύνης και η αντένδειξη για τη χρήση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την ενίσχυση της γονιμότητας. Οι βασικές αιτίες υπογονιμότητας στη γυναίκα και η αντιμετώπισή τους περιγράφονται στον Πίνακα 1.1.6:

Πίνακας 1.1.6. Θεραπεία Γυναικείας Υπογονιμότητας ανάλογα με τη διάγνωση (28).

Διάγνωση	Θεραπεία
Διαταραχές ωοθυλακιωορρηξίας	• Ρύθμιση σωματικού βάρους, • χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης ή άλλων εκλεκτικών ρυθμιστών του υποδοχέα των οιστρογόνων (SERMs), • μετφορμίνη ή άλλοι παράγοντες ευαισθητοποίησης της ινσουλίνης, • γοναδοτροπίνες, • αναστολείς της αρωματάσης, • λαπαροσκοπική ωοθηκική διαθερμία, • χορήγηση βρωμοκριπτίνης ή άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης (μόνο σε περιπτώσεις υπερπρολακτιναιμίας και ανωορρηξίας), • IVF
Υπογονιμότητα λόγω σαλπιγγικού παράγοντα και συμφύσεων	• Χειρουργική αποκατάσταση με αμφοτερόπλευρη περιφερική ή κεντρική απόφραξη των σαλπίγγων, • IVF
Υπογονιμότητα λόγω τραχηλικού παράγοντα	• Ενδομήτριος σπερματέγχυση (IUI), • IVF
Ενδομητρίωση	• Χειρουργική εκτομή της ενδομητρίωσης, • επαγωγή ωορρηξίας και ενδομήτρια σπερματέγχυση, • IVF
Υπογονιμότητας λόγω μήτρας	• Χειρουργική αποκατάσταση εφόσον υπάρχει ανατομικό πρόβλημα,
Ανεξήγητη Υπογονιμότητα	• θεραπεία με κλομιφαίνη και ενδομήτριος σπερματέγχυση (IUI), • ενέσεις γοναδοτροπινών με σπερματέγχυση, • IVF

Συντομογραφίες: IVF = In Vitro Fertilization, εξωσωματική γονιμοποίηση.

1.2. Τεχνολογίες Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ARTs) – Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)

1.2.1. Γενικά – επιδημιολογικά στοιχεία

Ως υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ή τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproduction Technologies, ARTs) ορίζεται κάθε θεραπεία ή μέθοδος που περιλαμβάνει εξωσωματικό χειρισμό ωαρίων, σπερματοζωαρίων ή εμβρύων και εφαρμόζεται με σκοπό την επίτευξη εγκυμοσύνης. Τα τελευταία χρόνια οι εξελίξεις στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής υπήρξαν ραγδαίες, με αποτέλεσμα να αποτελεί σήμερα πραγματικότητα αυτό που πριν από κάποιες δεκαετίες φάνταζε ακατόρθωτο. Περιληπτικά, ο όρος υποβοηθούμενη αναπαραγωγή περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα μεθόδων και τεχνικών που σκοπό έχουν να βοηθήσουν υπογόνιμα ζευγάρια να αποκτήσουν

παιδί (5). Οι μέθοδοι αυτές μπορούν να διακριθούν σε τρεις γενικές κατηγορίες: α) στην προοδευτικά αυξανόμενη παρεμβατικότητα με απλή πρόκληση ωοθυλακιωορρηξίας και προγραμματισμό σεξουαλικής επαφής, β) στην πρόκληση ωοθυλακιωορρηξίας και συνδυασμό της με σπερματέγχυση και γ) στην εφαρμογή μεθόδων εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που θα εφαρμοστεί εξαρτάται κυρίως από το αίτιο της υπογονιμότητας (γυναικείος ή ανδρικός παράγοντας, συνδυασμός ή ανεξήγητη υπογονιμότητα) και κάθε ζευγάρι αντιμετωπίζεται ξεχωριστά διαμορφώνοντας από κοινού με τον ιατρό τη στρατηγική αντιμετώπισης του προβλήματος.

Η πιο διαδεδομένη μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), η οποία αφορά τη λήψη ωαρίων, τη γονιμοποίηση στο εργαστήριο και την ενδοκολπική μεταφορά των εμβρύων στη μήτρα (εμβρυομεταφορά), αλλά έχουν αναπτυχθεί και άλλες τεχνικές όπως η ενδοσαλπιγγική μεταφορά γαμετών (Gamete Intrafallopian Transfer, GIFT), η ενδοσαλπιγγική μεταφορά ζυγωτών (Zygote Intrafallopian Transfer, ZIFT), η σαλπιγγική μεταφορά εμβρύων (Tubal Embryo Transfer, TET) η κρυοσυντήρηση γαμετών και εμβρύων καθώς και η δωρεά ωαρίων και εμβρύων. Επιπροσθέτως, στις ARTs περιλαμβάνονται τεχνικές λήψης και επεξεργασίας του σπέρματος όπως η βιοψία των όρχεων (Testicular Sperm Extraction, TESE), η μικροχειρουργική αναρρόφηση σπέρματος από την επιδιδυμίδα (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration, MESA), καθώς και η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση ενός σπερματοζωαρίου (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI).

Με την IVF δίνεται λύση σε προβλήματα υπογονιμότητας τόσο της γυναίκας (π.χ. αποφραγμένες σάλπιγγες) όσο και του άντρα (π.χ. ολιγοσπερμία). Το ποσοστό επιτυχίας ανά κύκλο προσπάθειας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η ηλικία της γυναίκας και το αίτιο της υπογονιμότητας. Συνήθως, το αθροιστικό ποσοστό επιτυχίας μπορεί να φθάσει στο 60-65% μετά από 3 έως 4 προσπάθειες (29). Σήμερα, ~1% των παιδιών που γεννιούνται στις ΗΠΑ είναι μετά από IVF, ενώ στη χώρα μας εκτιμάται ότι πραγματοποιούνται ετησίως τουλάχιστον 14.000 κύκλοι IVF και γεννιούνται με τη μέθοδο αυτή περισσότερα από 3.000 παιδιά (6).

Από το 1978, περίπου ένα εκατομμύριο νεογνά έχουν γεννηθεί παγκοσμίως με κάποια από τις τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ενώ σύμφωνα με αναφορές από τις ΗΠΑ (30) υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό ~5% των γεννήσεων οφείλεται στις ARTs. Είναι σαφές ότι η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή έχει βοηθήσει μέχρι σήμερα σημαντικά τη ζωή των υπογόνιμων ζευγαριών. Με την πάροδο του χρόνου, οι ενδείξεις της IVF αυξήθηκαν κι

έτσι από μία καθαρά πειραματική μέθοδος εξελίχθηκε σε έναν αποδεκτό τρόπο θεραπείας διάφορων αιτιών υπογονιμότητας. Καθώς τα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης αρχικά ήταν εξαιρετικά χαμηλά, η βελτίωση των ποσοστών επιτεύχθηκε μέσω της μεταφοράς περισσότερων του ενός εμβρύων. Για τον σκοπό αυτό δημιουργήθηκαν πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης, με στόχο την ανάκτηση πολλαπλών ωαρίων, τα οποία καθιστούν πιθανή την παραγωγή περισσοτέρων του ενός εμβρύων.

1.2.2. Ωοθηκική διέγερση - πρωτόκολλα διέγερσης

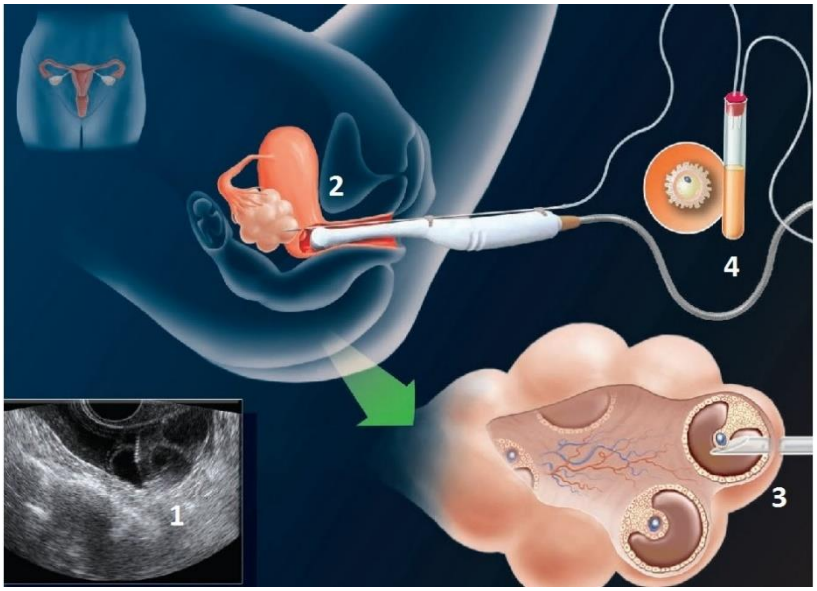
Η ωοθηκική διέγερση πραγματοποιείται με τη χορήγηση γοναδοτροπινών με σκοπό την πολλαπλή ωοθυλακιορρηξία σε συνδυασμό με την απευαισθητοποίηση της υπόφυσης με τη χρήση ανάλογων της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (Gonadotropin-Releasing Hormone, GnRH). Η συμβολή αυτής της υποφυσιακής καταστολής με τη χρήση των GnRH ανάλογων στη μείωση της εμφάνισης πρόωρης αιχμής της LH, και συνεπώς στη μείωση του ποσοστού ακύρωσης των κύκλων διέγερσης, ήταν τόσο σημαντική, που η χρήση εξωγενών γοναδοτροπινών για την ωοθηκική διέγερση χωρίς την ταυτόχρονη απευαισθητοποίηση της υπόφυσης έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί. Τα πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης μπορούν να ταξινομηθούν αδρά σε εκείνα στα οποία χρησιμοποιούνται GnRH αγωνιστές και σε εκείνα που χρησιμοποιούνται GnRH ανταγωνιστές.

Κατά τη διάρκεια της ωοθηκικής διέγερσης, οι δόσεις των γοναδοτροπινών, τροποποιούνται ανάλογα με την απάντηση της ασθενούς με βάση τα ευρήματα του ορμονολογικού και υπερηχογραφικού ελέγχου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η τελική ωρίμανση των ωοθυλακίων επιτυγχάνεται μετά από υποδόρια χορήγηση μιας δόσης 5.000 ή 10.000 IU ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (Human chorionic gonadotropin, hCG) ή εναλλακτικά η ανασυνδυασμένη ωχρινοτρόπος ορμόνη (rec LH, συνθετικό προϊόν) τη χρονική στιγμή που το επικρατές ωοθυλάκιο θα έχει αποκτήσει διάμετρο μεγαλύτερη από 17 mm, ενώ τουλάχιστον ένα ακόμη ωοθυλάκιο θα έχει διάμετρο 15 mm, και η τιμή της οιστραδιόλης (E2) θα έχει φτάσει τα επιθυμητά επίπεδα. Ενναλακτικά, για την πρόκληση της ωοθυλακιορρηξίας χρησιμοποιούνται και συναγωνιστικών ανάλογων της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) σε κύκλους όπου η καταστολή της υπόφυσης έγινε με GnRH ανταγωνιστή

1.2.3. Ωοθυλακιορρηξία - Ωοληψία

Η ωοληψία είναι η διαδικασία λήψης ωαρίων από τις ωοθήκες και σε γενικές γραμμές αποτελεί μια σύντομη διαδικασία, διάρκειας περίπου 10-15 λεπτών, η οποία απαιτεί χρόνο

νοσηλείας περίπου 2 ωρών. Γίνεται υπό μερική αναισθησία και πραγματοποιείται μέσω υπερηχογραφικής καθοδήγησης, η οποία κατευθύνει τη διακολπική παρακέντηση των ωοθυλακίων (βλ. Εικόνα 1.2). Για την αναρρόφηση του ωοθυλακικού υγρού (ΩΥ) και του περιεχομένου ωαρίου το σύστημα βελόνης-σωληνώσεων καταλήγει σε ηλεκτρονική αναρροφητική αντλία με ψηφιακή ένδειξη της υποπίεσης που έχει επιλεγεί.



Εικόνα 1.2. Σύστημα ωοληψίας και αναρρόφησης με χρήση βελόνης διπλού αυλού. 1) Υπερηχογραφική απεικόνιση ωοληψίας, 2) σχηματική απεικόνιση διακολπικής ωοληψίας, 3) σχηματική απεικόνιση ωοθήκης σε μεγέθυνση κατά τη διάρκεια ωοληψίας και 4) σχηματική απεικόνιση συλλογής ωοθυλακικού υγρού (27).

1.2.4. Αξιολόγηση ποιότητας ωαρίων

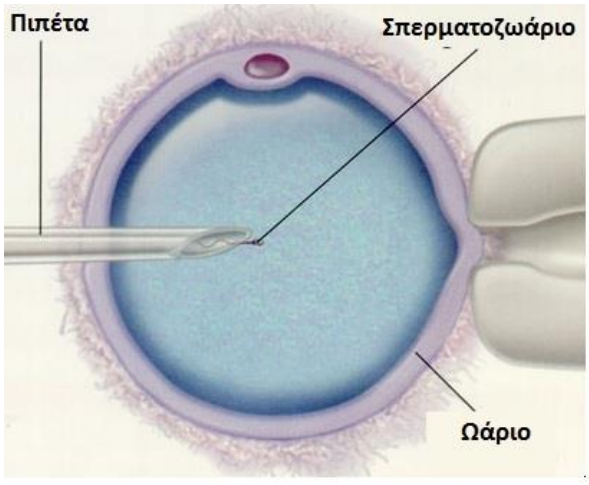
Η ποιότητα των ωαρίων που λαμβάνονται αποτελεί τον μείζονα παράγοντα για την πρόγνωση της ποιότητας των παραγόμενων εμβρύων σε ένα πρόγραμμα IVF. Τα ωάρια αξιολογούνται σύμφωνα με την μορφολογία τους, την μορφολογία της διάφανης ζώνης, την ύπαρξη πολικού σωματίου, το χρώμα και την υφή του κυτταροπλάσματος Συνήθως, τα ωάρια που συλλέγονται κατά την ωοληψία δεν είναι όλα γονιμοποιήσιμα. Για να μπορούν να γονιμοποιηθούν, τα ωάρια θα πρέπει να είναι ώριμα, δηλαδή να είναι στο σωστό στάδιο ανάπτυξης χρωμοσωμικά και κυτταροπλασματικά, καθώς και να είναι καλής ποιότητας (βλ. Μεθοδολογία). Η ωριμότητα των ωαρίων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη γονιμοποίησή τους. Μόνον τα ώριμα ωάρια έχουν υποστεί τη βιολογική διαδικασία της «μειωτικής» διαίρεσης με αποτέλεσμα να έχουν 23 χρωμοσώματα (απλοειδή κύτταρα) και είναι έτοιμα να γονιμοποιηθούν από το σπερματοζωάριο, το οποίο έχοντας ήδη υποστεί τη διαδικασία της μείωσης περιέχει 23 χρωμοσώματα (απλοειδές κύτταρο). Το έμβρυο λοιπόν

που θα προκύψει θα έχει τον φυσιολογικό αριθμό των 46 χρωματοσωμάτων. Η πυροδότηση της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων (triggering) προκαλείται αποκλειστικά από την ορμόνη LH ή τη χορήγηση της hCG στα προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

1.2.5. Μικρογονιμοποίηση

Σε περιπτώσεις έντονης ολιγοζωοσπερμίας/ασθενοζωοσπερμίας/τερατοζωοσπερμίας, κρίνεται απαραίτητη η εφαρμογή της μεθόδου της ICSI ή όπως αλλιώς ονομάζεται, της μικρογονιμοποίησης (βλ. Εικόνα 1.3) (31). Πρόκειται για μία επαναστατική τεχνική που έδωσε τη δυνατότητα σε ζευγάρια που αντιμετώπιζαν βαριές περιπτώσεις ανδρικής υπογονιμότητας, όπως η ολιγοζωοσπερμία και η αζωοσπερμία αποφρακτικού τύπου, να καταφέρουν να τεκνοποιήσουν. Η μέθοδος ICSI εξασφαλίζει γονιμοποίηση για την πλειονότητα των ζευγαριών με πρόβλημα σπέρματος.

Στην ICSI τα ωάρια υποβάλλονται αρχικά σε ενζυμική και μηχανική «απογύμνωση» από τα περιβάλλοντα κύτταρα. Για τη διαδικασία της ICSI απαιτείται προηγμένος τεχνολογικά εξοπλισμός που περιλαμβάνει ειδικό ανάστροφο μικροσκόπιο και μικρο-χειριστήρια μεγάλης ακρίβειας, καθώς και ειδικά εκπαιδευμένο Εμβρυολόγο στον χειρισμό του εν λόγω εξοπλισμού. Με τη χρήση υδραυλικών μικροχειριστηρίων το ωάριο συγκρατείται σταθερό και ένα μόνο σπερματοζωάριο, το οποίο έχει προηγουμένως επιλεγεί και ακινητοποιηθεί, ενύεται στο εσωτερικό (κυτταρόπλασμα) του ωαρίου διατρυπώντας το περίβλημα του ωαρίου (διάφανη ζώνη), με τη βοήθεια μιας άλλης ειδικής μικροπιπέτας (Εικόνα 1.3).



Εικόνα 1.3. Μικρογονιμοποίηση (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI) (22).

1.2.6. Έλεγχος γονιμοποίησης

Η γονιμοποίηση των ωαρίων ελέγχεται 16-20 ώρες μετά τη μέθοδο IVF ή ICSI. Η φυσιολογική γονιμοποίηση επιβεβαιώνεται με την εμφάνιση δύο προπυρήνων (ο ένας προερχόμενος από το γενετικό υλικό της μητέρας και ο άλλος από το γενετικό υλικό του πατέρα, βλ. Μεθοδολογία). Τα γονιμοποιημένα ωάρια μεταφέρονται σε φρέσκο καλλιεργητικό υλικό και τοποθετούνται στον επωαστή. Συνήθως δεν γονιμοποιούνται όλα τα ωάρια της ωοληψίας, εξαιτίας του σπέρματος ή του ωαρίου ή για ανεξήγητους λόγους. Σε ένα αρκετά μικρό ποσοστό υπάρχει και η πιθανότητα ολικής αποτυχίας γονιμοποίησης.

1.2.7. Ανάπτυξη και αξιολόγηση εμβρύων

Η διαδικασία της διαίρεσης/αυλάκωσης και ανάπτυξης του εμβρύου ξεκινά 48 ώρες (2 μέρες) μετά την ωοληψία, όπου το έμβρυο βρίσκεται στη φάση 2-4 κυττάρων, ενώ στις 72 ώρες (3 μέρες) το έμβρυο αποτελείται από 5-8 κύτταρα. Καθημερινά στο εργαστήριο οι εμβρυολόγοι αξιολογούν και καταγράφουν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των εμβρύων, περιγράφοντας την ποιότητά τους που αντανακλά την εμφυτευτική τους ικανότητα. Μέχρι την $5^{η}$-$6^{η}$ μέρα ανάπτυξης το έμβρυο έχει φτάσει το στάδιο της βλαστοκύστης. Η βλαστοκύστη αποτελείται από 60-200 κύτταρα και αποτελεί το στάδιο του εμβρύου λίγο πριν την εμφύτευσή του. Απαρτίζεται από ένα εξωτερικό στρώμα κυττάρων (τροφοεξώδερμα), το οποίο αργότερα θα σχηματίσει τον πλακούντα, και από μια εσωτερική μάζα κυττάρων, η οποία αποτελεί την καταβολή του εμβρύου. Το μέγεθος της βλαστοκύστης αυξάνεται και αυτή «δραπετεύει» από το εξωτερικό της περίβλημα (διάφανη ζώνη), για να μπορέσει να εμφυτευθεί. Η διαδικασία αυτή λέγεται εκκόλαψη και αν κριθεί σκόπιμο μπορεί να υποβοηθηθεί στο εργαστήριο (Assisted Hatching) (32).

Η εξέλιξη και συνεχής βελτίωση των καλλιεργητικών υλικών έχει δώσει τη δυνατότητα παρακολούθησης των εμβρύων στο εργαστήριο μέχρι και το στάδιο της βλαστοκύστης αν αυτό κριθεί απαραίτητο. Έτσι, σε περιπτώσεις με μεγάλο αριθμό εμβρύων καλής ποιότητας, όπου η επιλογή των καλύτερων εμβρύων προς εμβρυομεταφορά δεν είναι δυνατή ούτε και την $3^{η}$ μέρα της εξέλιξης, τα έμβρυα υπόκεινται σε παρατεταμένη καλλιέργεια για να φτάσουν το στάδιο της βλαστοκύστης. Το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης στο εργαστήριο επιτρέπει να επιλεχθούν τα έμβρυα με τη μεγαλύτερη εμφυτευτική δυνατότητα. Οι βλαστοκύστεις έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφύτευσης, όμως δεν φτάνουν όλα τα έμβρυα το στάδιο

της βλαστοκύστης. Σε κάποιες περιπτώσεις ενδέχεται κανένα έμβρυο να μην τα καταφέρει, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν έμβρυα για εμβρυομεταφορά.

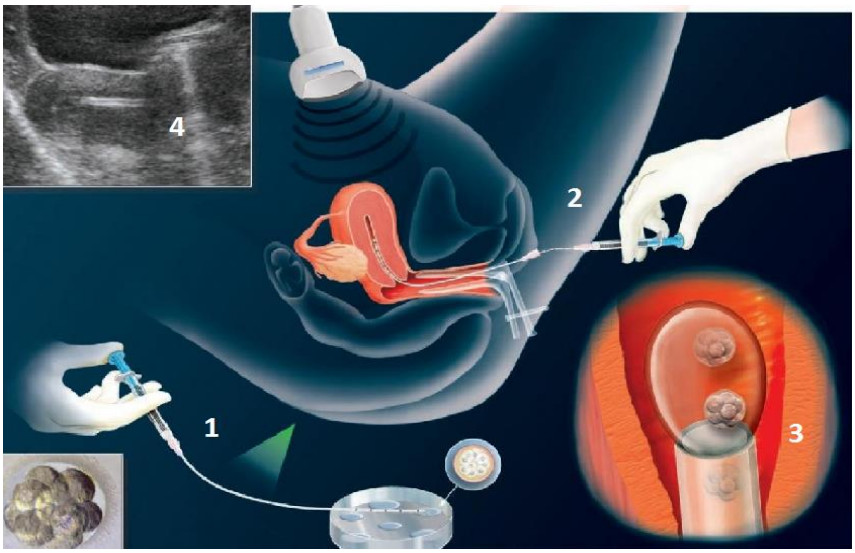
Για τις βλαστοκύστεις ισχύει διαφορετικό σύστημα αξιολόγησης σε σύγκριση με τα έμβρυα 2ης και 3ης ημέρας. Χρησιμοποιείται κυρίως το σύστημα αξιολόγησης των Gardner και συν. (33), το οποίο βασίζεται στη συνδυαστική αξιολόγηση επιμέρους χαρακτηριστικών της βλαστοκύστης, δηλαδή τον βαθμό διόγκωσης, την πρόοδο της εκκόλαψης, την ποιότητα της έσω κυτταρικής μάζας και της τροφοβλάστης (Πίνακας 1.2.1) . Τα στάδια διόγκωσης της βλαστοκύστης χαρακτηρίζονται με τους αριθμούς 1 έως 6. Η αξιολόγηση της έσω κυτταρικής μάζας και της τροφοβλάστης (της έξω κυτταρικής μάζας δηλαδή) χαρακτηρίζονται με τα γράμματα A,B,C. Έτσι, την 5η ημέρα η ιδανική βλαστοκύστη αξιολογείται ως 4AA (διογκωμένη βλαστοκύστη με άριστη έσω κυτταρική μάζα και τροφοβλάστη), ενώ την 6η ημέρα ως 5AA ή 6AA (εκκολαπτόμενη ή εκκολαφθείσα βλαστοκύστη με άριστη έσω κυτταρική μάζα και τροφοβλάστη).

Πίνακας 1.2.1. Σύστημα αξιολόγησης βλαστοκύστεων (33).

Στάδιο διόγκωσης βλαστοκύστης	**Περιγραφή**
Στάδιο 1: πρώιμη βλαστοκύστη	η κοιλότητα καταλαμβάνει λιγότερο από το μισό του όγκου του εμβρύου
Στάδιο 2: βλαστοκύστη	η κοιλότητα καταλαμβάνει περισσότερο από το μισό του όγκου του εμβρύου
Στάδιο 3: πλήρης βλαστοκύστη	η κοιλότητα καταλαμβάνει πλήρως το έμβρυο
Στάδιο 4: διογκωμένη βλαστοκύστη	ο όγκος της κοιλότητας είναι μεγαλύτερος του αρχικού όγκου ενός εμβρύου 2ης–3ης ημέρας.
Στάδιο 5: εκκολαπτόμενη βλαστοκύστη	η τροφοβλάστη αρχίζει να εξέρχεται από τη διάφανη ζώνη
Στάδιο 6: εκκολαφθείσα βλαστοκύστη	η βλαστοκύστη έχει εξέλθει πλήρως από τη διάφανη ζώνη
Αξιολόγηση έσω κυτταρικής μάζας	**Περιγραφή**
βαθμίδα A	πολλά κύτταρα σε πυκνή διάταξη
βαθμίδα B	αρκετά κύτταρα σε αραιή διάταξη
βαθμίδα C	λίγα ή ελάχιστα κύτταρα
Αξιολόγηση τροφοβλάστης	**Περιγραφή**
βαθμίδα A	πολλά κύτταρα που σχηματίζουν ένα συμπαγές επιθήλιο
βαθμίδα B	λίγα κύτταρα που σχηματίζουν ένα αραιό επιθήλιο
βαθμίδα C	λίγα ή ελάχιστα κύτταρα

1.2.8. Εμβρυομεταφορά

Η εμβρυομεταφορά συνίσταται στη μεταφορά στη μήτρα των γονιμοποιημένων ωαρίων και πραγματοποιείται τη 2η, 3η, 5η ή 6η μέρα μετά την ωοληψία. Πρόκειται για απλή και ανώδυνη διαδικασία, διαρκεί μόλις λίγα λεπτά χωρίς να απαιτείται αναισθησία. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη μεταφορά 1-4 εμβρύων, τα οποία μέσω καθετήρα τοποθετούνται στην κοιλότητα της μήτρας (Εικόνα 1.4). Η σημαντική απόφαση της ημέρας που θα πραγματοποιηθεί η εμβρυομεταφορά και του αριθμού των εμβρύων που θα τοποθετηθούν στη μήτρα προς εμφύτευση εξαρτάται από τον αριθμό, την αναπτυξιακή φάση και την ποιότητα των εμβρύων, καθώς και από την ηλικία της γυναίκας, το αναπαραγωγικό ιστορικό, τη γνώμη του ζευγαριού και το ισχύον νομικό πλαίσιο. Δύο εβδομάδες μετά την εμβρυομεταφορά πραγματοποιείται η δοκιμασία κύησης.



Εικόνα 1.4. Υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη εμβρυομεταφορά. Ο εμβρυολόγος επιλέγει τα έμβρυα και τα αναρροφά στον καθετήρα (1) και προωθεί τον καθετήρα στη μήτρα (2). Σχηματική απεικόνιση της μικροσταγόνας με τα έμβρυα (3) και υπερηχογραφική απεικόνιση της εμβρυομεταφοράς (4) (27).

1.2.9. Διάγνωση κύησης

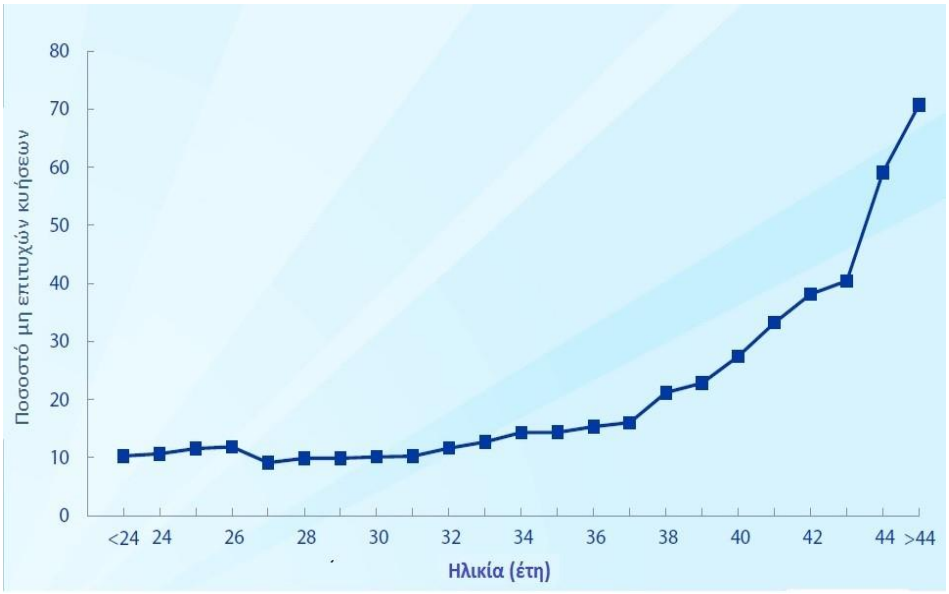
Η διάγνωση της κύησης μπορεί να γίνει από τα διάφορα σημεία και συμπτώματα που παρουσιάζει η έγκυος ή με τη βοήθεια εξετάσεων και απεικονιστικών μεθόδων. Σήμερα, η ύπαρξη των κατάλληλων εργαστηριακών και απεικονιστικών μεθόδων θέτει με ευκολία την πρώιμη διάγνωση της κύησης. Η εργαστηριακή διάγνωση της κύησης γίνεται με τη μέτρηση της β-υποομάδας της χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG) στα ούρα ή στο αίμα. Ως κύρια απεικονιστική μέθοδος χρησιμοποιείται ο διακολπικός υπέρηχος. Η υπερηχογραφική διάγνωση της κύησης είναι δυνατή μετά την 4η εβδομάδα, οπότε

εμφανίζεται ο σάκος της κύησης. Μετά την 5η εβδομάδα, μπορεί να απεικονισθεί ο λεκιθικός ασκός, που αποτελεί εμβρυικό στοιχείο και παρέχει επιβεβαίωση της ενδομήτριας κύησης. Το έμβρυο και η καρδιακή λειτουργία μπορούν να γίνουν αντιληπτά από την 6η εβδομάδα της κύησης.

1.3. Παράγοντες κινδύνου υπογονιμότητας και ο ρόλος τους στην έκβαση προγραμμάτων ARTs

1.3.1. Ηλικία

Η ηλικία μιας γυναίκας επηρεάζει όχι μόνο την πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης όταν χρησιμοποιούνται τα ίδια της τα ωάρια, αλλά επηρεάζει και τον κίνδυνο αποβολής. Το Σχήμα 1.4 δείχνει τα ποσοστά των Κύκλων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ΚΥΑ) που πραγματοποιήθηκαν το έτος 2015 στις ΗΠΑ και είχαν ως αποτέλεσμα αποβολή, σε γυναίκες διαφόρων ηλικιών. Τα ποσοστά των ΚΥΑ που οδήγησαν σε αποβολή ήταν κάτω από 14% για γυναίκες ηλικίας <35 ετών. Τα ποσοστά των ΚΥΑ που οδηγούν σε αποβολές βρέθηκε ότι αυξάνονται σταδιακά μεταξύ των γυναικών ηλικίας 35 έως 40 ετών, αγγίζοντας το 28% στην ηλικία των 40 ετών (ηλικία που φαίνεται να αποτελεί ένα κρίσιμο ηλικιακό όριο), ενώ ξεπέρασαν το 50% σε γυναίκες ηλικίας >43 ετών.



Σχήμα 1.4. Ποσοστό των Κύκλων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής με τη χρήση φρέσκων ωαρίων (όχι από δότριες) ή εμβρύων οι οποίοι οδήγησαν σε μη-επιτυχή κύηση στις ΗΠΑ το έτος 2015, ανάλογα με την ηλικία της γυναίκας. *(Πηγή:https://www.cdc.gov/art/reports/2015/national-summary-figures.html)*

1.3.2. Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες

Όσον αφορά τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες και το πώς αυτοί επηρεάζουν την ποιότητα του σπέρματος, μια πρόσφατη συγχρονική μελέτη μεταξύ υγιών ανδρών από την Kiva (34), με αφορμή τα χαμηλά επίπεδα δεικτών ποιότητας σπέρματος που παρατηρούνται τις τελευταίες δεκαετίες στη χώρα αυτή, ανέδειξε τη σχέση ορισμένων κοινωνικοοικονομικών παραγόντων με τις παραμέτρους ανάλυσης του σπέρματος. Συγκεκριμένα, βρέθηκε πως οι άνδρες με υψηλότερα αμειβόμενα επαγγέλματα είχαν υψηλότερο όγκο σπέρματος, ενώ εκείνοι που φορούσαν συχνά συνθετικά εσώρουχα είχαν χαμηλότερο ποσοστό φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων. Άλλη μελέτη (35), που ασχολήθηκε με τους τροποποιήσιμους παράγοντες του τρόπου ζωής μεταξύ ανδρών που απευθύνθηκαν σε κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, έδειξε ότι ο τρόπος ζωής μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος, με τη χρήση κινητού τηλεφώνου για πάνω από 10 χρόνια να σχετίζεται αρνητικά με την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Σε σχέση με το επίπεδο εκπαίδευσης, Σουηδοί ερευνητές διαπίστωσαν ότι άνδρες με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, δηλαδή όσοι είχαν πανεπιστημιακές σπουδές, παρουσίαζαν καλύτερες τιμές σπερμοδιαγράμματος (36). Σε αντίστοιχη ενδιαφέρουσα εργασία μεταξύ υπογόνιμων γυναικών από τη Φινλανδία, ενώ βρέθηκε ότι το ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από IVF ήταν υψηλότερο ανάλογα με τη βελτίωση του κοινωνικοοικονομικού επίπεδου, η σχέση αυτή δεν παρέμεινε σημαντική όταν έγινε προσαρμογή ως προς την ηλικία και το κάπνισμα (37).

1.3.3. Κάπνισμα

Οι μελέτες που έχουν αξιολογήσει την επίδραση του καπνίσματος στην ανδρική γονιμότητα έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι υπάρχει δυσμενής επίδραση, άλλοτε ισχυρή και άλλοτε πιο ασθενής (38-40) (βλ. Παράρτημα 7.6). Ο μηχανισμός με τον οποίο δρα το κάπνισμα στη μείωση της ποιότητας του σπέρματος σχετίζεται πιθανώς με το οξειδωτικό στρες στο μικροπεριβάλλον των όρχεων, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε χαμηλή σπερματογένεση, καταστροφή του DNA, απώλεια της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων και μη-φυσιολογική μορφολογία σπερματοζωαρίων (40, 41). Σε μελέτες που έχουν επικεντρωθεί σε άνδρες υπογόνιμων ζευγαριών φαίνεται ότι η παρουσία μη-φυσιολογικών παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος είναι σημαντικά υψηλότερη στα άτομα που καπνίζουν σε σχέση με εκείνα που δεν έχουν εκτεθεί στις επιβλαβείς επιδράσεις του καπνίσματος (41), με τη σχέση αυτή να είναι δοσοεξαρτώμενη

(42). Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι οι καπνιστές παρουσιάζουν χαμηλότερο όγκο σπέρματος (44), μειωμένη συγκέντρωση, ολικό αριθμό και ολική κινητικότητα σπερματοζωαρίων (38) και μειωμένο ποσοστό φυσιολογικών μορφών (38) από τους μη-καπνιστές της ίδιας ηλικίας.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι περίπου το 10% της γυναικείας υπογονιμότητας αποδίδεται στο κάπνισμα τσιγάρων (43). Οι καπνίστριες προσθέτουν έμμεσα περίπου 10 χρόνια στην αναπαραγωγική ηλικία τους – μια 25χρονη καπνίστρια έχει το ίδιο αναπαραγωγικό δυναμικό με μια 35χρονη μη-καπνίστρια (43). Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε (44) ότι το κάπνισμα από τη μητέρα μειώνει την πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου, όπως αντικατοπτρίζεται από την time-lapse ανάλυση (σύστημα φωτογραφικής αποτύπωσης μεγάλης διάρκειας), γεγονός που υποδεικνύει ότι θα μπορούσε να συμβάλει στη δραματική μείωση στα ποσοστά κύησης που παρατηρούνται σε καπνιστές που υποβάλλονται σε IVF. Αντίστοιχα, σε μια μελέτη των Gruber και συν. βρέθηκε ότι οι καπνίστριες παρουσίαζαν υψηλότερο αριθμό μη γονιμοποιημένων ωαρίων συγκριτικά με τις μη-καπνίστριες (45). Επίσης, το ενεργητικό κάπνισμα συνδέεται με φτωχή πρόγνωση των κύκλων IVF όσον αφορά στην ανταπόκριση των ωοθηκών και την εγκυμοσύνη, ενώ οδηγεί και σε αλλαγή του αποθεματικού των ωοθηκών, όπως αντανακλάται από τις μειωμένες συγκεντρώσεις αντιμυλλέριου ορμόνης (AMH) στον ορό. (46). Ως πιθανός μηχανισμός προτείνεται η εύρεση συστατικών του τσιγάρου στον ορό και στο ΩΥ των γυναικών που υποβάλλονται σε IVF, γεγονός που συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας των ωοθηκών και του αναπαραγωγικού συστήματος εν γένει. Η πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στην έκβαση ARTs έδειξε ξεκάθαρη αρνητική επίδραση τόσο στο ποσοστό ζώντων γεννήσεων όσο και στο ποσοστό εμφάνισης κλινικής κύησης: οι καπνίστριες είχαν 41% λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης ζώσας γέννησης και 47% λιγότερες πιθανότητες επίτευξης κλινικής κύησης (47).

1.3.4. Σωματικό βάρος

Αποτελεί γεγονός ότι ο αυξημένος Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και η παχυσαρκία έχουν πάρει πολύ μεγάλες διαστάσεις παγκοσμίως, με αποτέλεσμα να θέτουν σε κίνδυνο τη σωματική και ψυχική υγεία τόσο των ανδρών, όσο και των γυναικών (48). Τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι η παχυσαρκία ευθύνεται για το 6% της πρωτοπαθούς υπογονιμότητας (49). Χρησιμοποιώντας ως μέτρο εκτίμησης της

παχυσαρκίας τον ΔΜΣ, η σχέση μεταξύ του αυξημένου ΔΜΣ και των παραμέτρων ανάλυσης σπέρματος έχει διερευνηθεί στο πλαίσιο πολλών μελετών, οι οποίες έχουν επικεντρωθεί σε υπογόνιμους άνδρες (40, 50-65). Συνολικά, οι μελέτες αυτές έχουν εξετάσει περισσότερους από 125.000 υπογόνιμους άνδρες και έχουν δείξει ότι ο αυξημένος ΔΜΣ σχετίζεται με μειωμένο όγκο όρχεων, μειωμένο αριθμό και συγκέντρωση σπερματοζωαρίων, μειωμένη κινητικότητα σπερματοζωαρίων, αυξημένη υπογονιμότητα, χαμηλή συγκέντρωση τεστοστερόνης ορού, μειωμένη λίμπιντο και στυτική δυσλειτουργία. Γνωστή, επίσης, είναι και η αρνητική επίδραση της παχυσαρκίας στη σεξουαλική ωρίμανση των εφήβων, η οποία οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης υπογοναδισμού (61). Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα των ανδρών, καθώς σχετίζεται με αλλαγή στο ορμονικό προφίλ, το οποίο χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων και χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης (64). Καθώς η παραγωγή των σπερματοζωαρίων είναι άκρως εξαρτώμενη από την τεστοστερόνη, τα χαμηλά επίπεδα αυτής είναι πολύ πιθανόν να μειώσουν και την παραγωγή των σπερματοζωαρίων (59, 60). Αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός από το υπέρβαρο (ΔΜΣ >25 kg/m^2), και το λιποβαρές (ΔΜΣ <18,5 kg/m^2) μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων και σε υπογονιμότητα (62, 64, 66, 67).

Σε αντιστοιχία με τους άνδρες, και στις γυναίκες ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί εκθετικά τις τελευταίες δεκαετίες. Στοιχεία από πρόσφατες εργασίες δείχνουν ότι το υπερβάλλον σωματικό βάρος (ΔΜΣ >25 kg/m^2) πλήττει το 38% των γυναικών στον κόσμο (68), ενώ εκτιμάται ότι 297 εκατομμύρια γυναίκες ηλικίας άνω των 20 ετών είναι παχύσαρκες (ΔΜΣ >30 kg/m^2). Δυστυχώς, τα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι οι γυναίκες με ΔΜΣ ≥30 kg/m^2 έχουν έως και 68% λιγότερες πιθανότητες να γεννήσουν ένα ζωντανό μωρό μετά από έναν πρώτο κύκλο IVF, σε σύγκριση με τις γυναίκες με ΔΜΣ <30 kg/m^2 (69).

Λόγω των χαμηλών ποσοστών επιτυχίας της IVF μεταξύ παχύσαρκων γυναικών, πολλοί ερευνητές έχουν προσπαθήσει να απαντήσουν στο γιατί τα παχύσαρκα άτομα έχουν λιγότερες πιθανότητες να συλλάβουν με εξωσωματική γονιμοποίηση. Το υπερβάλλον σωματικό βάρος σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά εμφύτευσης και ζώντων γεννήσεων, και προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο για αποτυχία του κύκλου IVF (70, 71). Μια αναδρομική ανασκόπηση δεδομένων για τα αποτελέσματα ζώντων γεννήσεων μέσω

IVF μεταξύ των ετών 2008-2010 στις ΗΠΑ, βρήκε ότι η μητρική παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού (πολύ πρόωρου τοκετού στις 28 εβδομάδες κύησης μέχρι και πρόωρου τοκετό στις 37 εβδομάδες) (72, 73). Η μελέτη προτείνει ότι η μητρική παχυσαρκία πριν από τη σύλληψη και το χαμηλό ανάστημα της μητέρας συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο γέννησης στο χρονικό διάστημα μεταξύ της 28ης-32ης εβδομάδας της κύησης. Ο ΔΜΣ πάντως δεν βρέθηκε να επηρεάζει τη σχέση μεταξύ των επιπέδων ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης ή του αριθμού των ωοθυλακίων με άντρο με τις συγκεντρώσεις της ΑΜΗ στον ορό (74).

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες παρέμβασης σε υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες που υποβάλλονταν σε IVF, σύμφωνα με μια πρόσφατη ανασκόπηση, δείχνουν ότι η απώλεια βάρους μέσω δίαιτας, αλλαγών του τρόπου ζωής, φαρμακευτικής αγωγής ή βαριατρικής χειρουργικής δεν σχετίζεται με καλύτερη έκβαση της IVF (75). Ειδικότερα, η απώλεια βάρους δεν φάνηκε να επηρεάζει το ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης και ζώντων γεννήσεων, ωστόσο, συσχετίστηκε με μειωμένο αριθμό κύκλων IVF που χρειάζονταν για την απόκτηση τέκνου, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις βελτίωσε και την ικανότητα σύλληψης μέσω φυσικών προσπαθειών (76). Παράλληλα, βελτιώθηκε ή κανονικότητα της έμμηνου ρύσης, αυξήθηκε ο αριθμός των εμβρύων που ήταν κατάλληλα για εμβρυομεταφορά και μειώθηκαν τα ποσοστά αποβολών. Αξίζει πάντως να αναφερθεί ότι η «ποιότητα» των κλινικών δοκιμών που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα είναι γενικά χαμηλή, με εξαίρεση 2 κλινικές δοκιμές, οι οποίες όμως είναι και αυτές που έδειξαν ότι η απώλεια σωματικού βάρους πριν από την IVF δεν επέφερε καμία βελτίωση στα κλινικά καταληκτικά σημεία (τελικές εκβάσεις) της IVF (77, 78).

Αν και η μέχρι σήμερα έρευνα υποστηρίζει τη θεωρία ότι ένας χαμηλός ΔΜΣ (<18.5 kg/m^2) επίσης σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης μεταξύ υπογόνιμων γυναικών, υπάρχουν πολύ περισσότερα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τις αρνητικές συνέπειες της παχυσαρκίας, λόγω του αυξημένου επιπολασμού της. Μελέτες που εξέτασαν την επίδραση ενός υψηλού όσο και ενός χαμηλού ΔΜΣ βρήκαν ότι και στις δύο περιπτώσεις ο αντίκτυπος ήταν αρνητικός, ωστόσο, συνήθως τα περισσότερα δημοσιευμένα στοιχεία δίνουν έμφαση μόνο στην παχυσαρκία ως παράγοντα κινδύνου. Είναι γεγονός όμως ότι οι γυναίκες με χαμηλό ΔΜΣ που ακολουθούν θεραπεία IVF (ΔΜΣ <20, 19 ή 18,5 kg/m^2, ανάλογα με τη μελέτη) έχουν οριακά χαμηλότερα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης συγκριτικά με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους και εμφανίζουν αυξημένη

συχνότητα γέννησης πρόωρων και λιποβαρών μωρών (79). Επιπλέον, οι λιποβαρείς γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF θεραπεία φαίνεται πως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αποβολών: μια αναδρομική ανάλυση σε δείγμα 594 γυναικών έδειξε ότι το ποσοστό απώλειας κύησης μεταξύ των λιποβαρών γυναικών ήταν 11%, συγκριτικά με μόλις 0,5% ανάμεσα στις γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ (71). Επίσης, η καμπύλη της σχέσης του ΔΜΣ της μητέρας με την ανάπτυξη των εμβρύων που προκύπτουν από IVF φαίνεται να ακολουθεί το ανεστραμμένο σχήμα U: τα λιγότερο ανεπτυγμένα έμβρυα παρατηρούνται σε γυναίκες λιποβαρείς ή παχύσαρκες (80).

1.3.5. Φυσική δραστηριότητα

Το μεγαλύτερο κομμάτι της υπάρχουσας βιβλιογραφίας που εκτιμά τη σχέση της φυσικής δραστηριότητας με την ποιότητα του σπέρματος έχει επικεντρωθεί σε αθλητές αντοχής ή σε άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών που επισκέπτονταν κλινικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (βλ. Παράρτημα 7.6). Στην περίπτωση των ανδρών που είναι μέλη υπογόνιμων ζευγαριών, στη μεγαλύτερη προοπτική μελέτη που έχει γίνει στον τομέα αυτό μεταξύ 2.261 ανδρών που επισκέφτηκαν μία κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων φυσικής δραστηριότητας και ποιότητας του σπέρματος (81). Πρόσφατη προοπτική μελέτη όμως (82), έδειξε ότι ανάμεσα σε άνδρες που επισκέπτονταν κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η άσκηση με βάρη και οι εξωτερικές δραστηριότητες συσχετίζονταν θετικά με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων, χωρίς όμως να επηρεάζουν σημαντικά την τελική αναπαραγωγική επιτυχία των θεραπειών που πραγματοποιούνταν. Οι τελευταίες αναφορές σχετικά με τη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος σε υπογόνιμους άνδρες συμβαδίζουν με τα ευρήματα αυτά και υποδεικνύουν ότι οι σωματικά δραστήριοι άνδρες έχουν καλύτερα χαρακτηριστικά ποιότητας σπέρματος (36, 82, 83). Σε επίπεδο παρέμβασης, στην πρώτη κλινική μελέτη που δημοσιεύθηκε μεταξύ ανδρών δρομέων έπειτα από αλλαγές στην ένταση των προπονήσεων, συγκριτικά με άνδρες που δεν έτρεχαν (84), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα αναπαραγωγικών ορμονών και κορτιζόλης ή στον ολικό αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Ωστόσο, μετέπειτα κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν είτε σε υπογόνιμους (85) είτε σε παχύσαρκους άνδρες (86) έδειξαν βελτίωση των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος, όπως και βελτίωση των ποσοστών επιτυχούς έκβασης της IVF

μετά από προγράμματα παρέμβασης με άσκηση υψηλής έντασης για τουλάχιστον 24 εβδομάδες .

Σε αντίστοιχες εργασίες σε υγιείς γυναίκες, ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μειωμένη γονιμότητα σε γυναίκες που εκτελούσαν σωματικές δραστηριότητες υψηλότερης έντασης (87-89), ενώ άλλες δεν φανέρωσαν σημαντική επίδραση της άσκησης (90, 91). Πιο πρόσφατα δεδομένα παρέχουν ενδείξεις ότι η σωματική δραστηριότητα επηρεάζει την πιθανότητα εμφύτευσης, ενώ άλλες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της αυτοδηλούμενης συχνής έντονης δραστηριότητας και της γονιμότητας. Η πλέον πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των εργασιών, στην οποία συγκεντρώθηκαν δεδομένα από 8 μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, δείχνει ότι τα αυξημένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας πριν από την IVF συσχετίζονται με αυξημένα ποσοστά κλινικής κύησης και ζώντων γεννήσεων, χωρίς ωστόσο να παρατηρείται συσχέτιση με τα ποσοστά εμφύτευσης (92). Αξίζει να αναφερθεί ότι το καταληκτικό συμπέρασμα των μέχρι σήμερα δεδομένων είναι ότι η άσκηση είναι χρήσιμη στις γυναίκες που πρόκειται να υποβληθούν σε IVF, εφόσον είναι χαμηλής έντασης και διάρκειας μικρότερης από 3 ώρες/εβδομάδα.

1.3.6. Άγχος

Το άγχος, εκτός του ότι αποτελεί ένα από τα κύρια αίτια πρωτοπαθούς υπογονιμότητας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, θεωρείται ότι μπορεί να επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την έκβαση προγραμμάτων IVF (93, 94). Είναι γεγονός ότι σε επίπεδο ζευγαριού, οι γυναίκες παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα άγχους κατά τη διάρκεια της θεραπείας (όπως αποτιμάται βάσει της βαθμολογίας που παίρνουν σε κλίμακες αποτίμησης του βραχυπρόσθεσμου και μακροχρόνιου άγχους), σε σχέση με τους άνδρες (95). Πρόσφατα, μία μεγάλη προοπτική μελέτη σε 501 υπογόνιμα ζευγάρια φανέρωσε ότι τα υψηλότερα επίπεδα άγχους σχετίζονται με μεγαλύτερο χρονικό διάστημα υπογονιμότητας και προσπαθειών για επίτευξη εγκυμοσύνης (96). Ως πιθανοί μηχανισμοί προτείνονται η μειωμένη συχνότητα συνευρέσεων σε άτομα με αυξημένο στρες, αλλαγές στα επίπεδα βιολογικών δεικτών και η καθυστέρηση ή αναστολή της αιχμής των επιπέδων της LH. Πιο συγκεκριμένα, σε μια συγχρονική μελέτη μεταξύ ανδρών από την Ιταλία που συμμετείχαν σε πρόγραμμα IVF (97) βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα βραχέως και μακροπρόθεσμου άγχους (state-trait anxiety) σχετίζονταν με χαμηλότερο όγκο σπέρματος, συγκέντρωση και αριθμό σπερματοζωαρίων, μειωμένη ολική κινητικότητα και

αυξημένο κατακερματισμό DNA του σπέρματος. Σε παρόμοια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 44 γυναίκες που υποβάλλονταν σε IVF βρέθηκε ότι οι γυναίκες που ανέφεραν ότι είχαν χαμηλότερα επίπεδα άγχους κατά την ημέρα πριν από την ωοληψία, εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης (98). Τέλος, ενδιαφέρον είναι το εύρημα των Haimovici και συν. (99), οι οποίοι σε ένα δείγμα 45 ζευγαριών έδειξαν ότι τα επίπεδα άγχους των ανδρών συσχετίζονταν με την τελική έκβαση της IVF: όσο υψηλότερα τα επίπεδα άγχους τόσο χαμηλότερα τα επίπεδα κλινικής κύησης και ζώσας γέννησης.

1.3.7. Διατροφικές συνήθειες

Οι συνήθειες διατροφής αναδεικνύονται ολοένα και περισσότερο ως ένας σημαντικός τροποποιήσιμος παράγοντας που σχετίζεται με τη γονιμότητα ενός ζευγαριού. Πλήθος μελετών δείχνουν πλέον πως η διατροφή επηρεάζει την αναπαραγωγική υγεία του άνδρα και της γυναίκας, και σχετίζεται με παραμέτρους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως π.χ. η ποιότητα των παραγόμενων ωαρίων/εμβρύων και η εμφάνιση κλινικής κύησης μετά από ένα πρόγραμμα IVF (100). Η έρευνα στον τομέα αυτό εστιάζει στον ρόλο της διατροφής σε επίπεδο τόσο πρόσληψης μικρο/μακρο-θρεπτικών συστατικών και τροφίμων/ομάδων τροφίμων, όσο και υιοθέτησης διατροφικών προτύπων (βλ. Παράρτημα 7.6).

1.3.7.1. Μικρο/μακροθρεπτικά συστατικά

Στα μικροθρεπτικά συστατικά περιλαμβάνονται οι βιταμίνες και τα ανόργανα στοιχεία (μέταλλα και ιχνοστοιχεία), ενώ τα μακροθρεπτικά συστατικά είναι αυτά που προσφέρουν ενέργεια, όπως οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια και οι υδατάνθρακες. Η σχέση των μικροθρεπτικών συστατικών με τη γονιμότητα και την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή αποτελεί πεδίο εντατικής μελέτης, κυρίως σε σχέση με την επίδραση των συστατικών με αντιοξειδωτική δράση στη γονιμότητα, καθώς πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση υπογονιμότητας (101), όπως αναλύεται περισσότερο στη συνέχεια (βλ. Κεφάλαιο 1.4.2 & Παράρτημα 7.6). Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια πρόσφατη ερευνητική μελέτη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ανεπάρκεια βιταμίνης D, τα ευρήματα της οποίας δείχνουν ότι η χορήγηση βιταμίνης D3 συσχετίζεται με πιο φυσιολογικές συγκεντρώσεις αντιμυλλέριου ορμόνης AMH στον ορό, υποδηλώνοντας έτσι ότι η κατάλληλη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D θα μπορούσε να βελτιώσει την αναπαραγωγική υγεία των γυναικών αυτών (102). Η βιταμίνη

D έχει, επίσης, σχετισθεί με τα επίπεδα τεστοστερόνης ορού σε υγιείς γυναίκες, καθώς φαίνεται ότι μπορεί να λειτουργεί ως ρυθμιστής της δραστικότητας των ανδρογόνων, και κατά συνέπεια, να έχει θετική επίδραση στην αναπαραγωγική υγεία (103). Πρόσφατη πάντως, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη σε 52 υπογόνιμες γυναίκες δεν διαπίστωσε σημαντική διαφορά όσον αφορά τις εκβάσεις κύκλων IVF ατόμων που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε (104). Με τα υπάρχοντα δεδομένα, φαίνεται ότι ενώ η έλλειψη βιταμίνης D είναι επιβαρυντική για την ρύθμιση της γονιμότητας, παραμένει άγνωστο το αν τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με καλύτερη έκβαση προγραμμάτων ARTs ή με μείωση των πιθανοτήτων εμφάνισης υπογονιμότητας (105).

Τα πλέον υποσχόμενα θρεπτικά συστατικά στο πλαίσιο των ευεργετικών επιδράσεων στη γονιμότητα στις γυναίκες θα μπορούσαν ενδεχομένως να είναι οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β με έμφαση στο φυλλικό οξύ. Ενώ οι επιπτώσεις της έλλειψης φυλλικού οξέος και διαταραχών του μεταβολισμού του στην πιθανότητα εμφάνισης παθήσεων του νευρικού σωλήνα είναι αποδεδειγμένα, τα αποδεικτικά στοιχεία για τις επιδράσεις του φυλλικού οξέος στη ρύθμιση της γονιμότητας είναι λιγότερο σαφή. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις για το φυλλικό οξύ και την γονιμότητα υποδεικνύει ότι η υψηλότερη πρόσληψη φυλλικού οξέος μέσω συμπληρωμάτων διατροφής μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες μιας γυναίκας για επίτευξη εγκυμοσύνης. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι σε αρκετές από αυτές τις μελέτες παρατηρήθηκαν ευεργετικές επιδράσεις του φυλλικού οξέος στη γονιμότητα σε επίπεδα πολύ υψηλότερα (>400 μg/ημέρα) από εκείνα που συνιστώνται σήμερα για την πρόληψη εμφάνισης των παθήσεων του νευρικού σωλήνα (105). Σε μια μεγάλη μελέτη γυναικών οι οποίες επισκέπτονταν μια κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Βοστώνη, αυτές οι οποίες το χρονικό διάστημα πριν από την IVF θεραπεία λάμβαναν πάνω από 800 μg/ημέρα φυλλικού οξέος -κυρίως μέσω συμπληρωμάτων διατροφής-, είχαν υψηλότερη πιθανότητα να δώσουν γέννηση ζώντος τέκνου σε σχέση με αυτές που κατανάλωναν <400 μg/ημέρα (106).

Σε επίπεδο μακροθρεπτικών συστατικών, η έρευνα σε σχέση με την αναπαραγωγική υγεία των ανδρών εστιάζει κυρίως στον ρόλο της διαιτητικής πρόσληψης λίπους, καθώς η σύσταση των κυτταρικών μεμβρανών των σπερματοζωαρίων σε λιπαρά οξέα είναι ιδιαίτερης σημασίας για την ομαλή λειτουργία των σπερματοζωαρίων. Όσον αφορά την πρόσληψη λιπαρών οξέων, σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη βρέθηκαν σημαντικές

θετικές συσχετίσεις μεταξύ της αναφερόμενης διαιτητικής πρόσληψης των ω-3 λιπαρών οξέων α-λινολενικού οξέος (ALA) και δοκοσαεξαενοϊκού οξέος (DHA) και διαφόρων δεικτών ποιότητας του εμβρύου μετά από IVF (107). Αντίθετα, σε αντίστοιχη προοπτική μελέτη 91 υπογόνιμων γυναικών βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα ALA στο πλάσμα συσχετίζονταν με μειωμένη πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε IVF (108). Παράλληλα φαίνεται ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κορεσμένου λίπους και της συγκέντρωσης σπερματοζωαρίων, ενώ η υψηλότερη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων έχει συσχετιστεί θετικά με τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων σε άνδρες που συμμετείχαν σε πρόγραμμα IVF (51, 109). Δεδομένα από νεαρούς υγιείς άνδρες δείχνουν ότι η πρόσληψη τόσο των trans (110) όσο και των κορεσμένων λιπαρών οξέων (111) συσχετίζεται με χαμηλότερο ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων. Σε επίπεδο κλινικών μελετών παρέμβασης, φαίνεται ότι η συμπληρωματική χορήγηση 1,84 g ω-3 λιπαρών οξέων [(DHA+εικοσαπενταενοικού οξέος (EPA)] για 32 εβδομάδες σε ασθενοζωοσπερμικούς άνδρες βελτίωσε τον ολικό αριθμό, τη συγκέντρωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (112).

Σε σχέση με τη γονιμότητα στις γυναίκες, μια πρόσφατη προοπτική μελέτη μεταξύ γυναικών χωρίς ιστορικό υπογονιμότητας φανέρωσε ότι η κατανάλωση trans-λιπαρών οξέων έναντι μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (που υπάρχουν στα φυτικά έλαια) αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας που οφείλεται σε ανωοθυλακιορρηξία ή ολιγοωορρηξία (113). Ειδικότερα, μια αντικατάσταση των μονοακόρεστων από trans-λιπαρά οξέα της τάξεως του 2% της ολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας συσχετίστηκε με διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ανωοθυλακιορρηξίας. Επιπλέον, αντίστοιχη αύξηση της πρόσληψης trans-λιπαρών οξέων έναντι ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων επίσης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανωοθυλακιορρηξίας μετά από διόρθωση ως προς διάφορους συγχυτικούς παράγοντες. Μια άλλη προοπτική μελέτη που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και των εκβάσεων της IVF, έδειξε σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης των ω-3 λιπαρών ALA και DHA με τη μορφολογία του εμβρύου μετά από IVF/ICSI (107). Σε άλλη πάλι επιδημιολογική μελέτη, αυξημένες συγκεντρώσεις ALA στον ορό συσχετίσθηκαν με μειωμένη πιθανότητα εγκυμοσύνης σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε IVF (108). Η μελέτη EARTH Study πολύ πρόσφατα έδειξε ότι υπάρχει ξεκάθαρη ευεργετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων μακράς αλύσου ω-3 λιπαρών στον ορό

υπογόνιμων γυναικών και έκβασης της IVF: για κάθε 1% αύξηση των επιπέδων ω-3 μακράς αλύσου λιπαρών οξέων η πιθανότητα κλινικής κύησης αύξανε κατά 8% (114).

Αναφορικά με την πρόσληψη υδατανθράκων, δεν υπάρχουν δεδομένα που να συσχετίζουν την πρόσληψη ή το είδος τους με την ανδρική αναπαραγωγική υγεία. Σε σχέση με τη γυναικεία αναπαραγωγική υγεία, η συγχρονική μελέτη των Chavarro και συν. σε γυναίκες χωρίς ιστορικό υπογονιμότητας έδειξε ότι η υψηλή κατανάλωση υδατανθράκων ή δίαιτας με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανωοθυλακιορρηξίας (115), ευρήματα που υποδηλώνουν ότι ο μεταβολισμός της γλυκόζης και η ευαισθησία στην ινσουλίνη μπορεί να αποτελούν σημαντικές παραμέτρους που επηρεάζουν τη γονιμότητα στη γυναίκα. Επιπλέον, η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη που συνήθως συνοδεύει γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου-2 (ΣΔτ2) ή γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς και γυναίκες υψηλού σωματικού βάρους/ΔΜΣ και μειωμένης φυσικής δραστηριότητας, φαίνεται να οδηγεί σε διαταραχές στην ωορρηξία (90, 113, 116).

Όσον αφορά στην πρόσληψη πρωτεϊνών, σε μια ακόμη δημοσίευση των Chavarro και συν. οι συμμετέχουσες κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τη μέση ημερήσια κατανάλωση πρωτεϊνών (117) και μετά από προσαρμογή για το κάπνισμα, την πρόσληψη λίπους, το βάρος και άλλους παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη γονιμότητα, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες με την υψηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών (115 g/ημέρα) ήταν 41% πιο πιθανό να έχουν ανωοθυλακιορρηξία σε σχέση με αυτές με τη χαμηλότερη πρόσληψη (77 g/ημέρα). Το εύρημα αυτό βρέθηκε πως αφορούσε την πρόσληψη πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης, ενώ η αντίστροφη σχέση παρατηρήθηκε με την πρόσληψη φυτικών πρωτεϊνών. Επιπλέον, η προσθήκη ενός γεύματος με κόκκινο κρέας, κοτόπουλο ή γαλοπούλα σε εβδομαδιαία βάση αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης ανωοθυλακιορρηξίας κατά 33%. Ενδιαφέρον είναι, επίσης, το εύρημα από την ίδια μελέτη ότι η αντικατάσταση στο ημερήσιο διαιτολόγιο 25 g υδατανθράκων με 25 g φυτικών πρωτεϊνών μείωσε τον κίνδυνο ανωοθυλακιορρηξίας κατά 43%. Πρόσφατα δεδομένα από την προοπτική μελέτη EARTH study σε υπογόνιμες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έδειξαν ότι η κατανάλωση πρωτεϊνών (ως % της προσλαμβανόμενης ενέργειας) δεν συσχετίσθηκε με τον αριθμό των ωοθυλακίων με άντρο που παρήγαγαν οι γυναίκες. Ωστόσο, όταν διερευνήθηκε περαιτέρω η σχέση αυτή ανάλογα με την ποιότητα/πηγή προέλευσης των πρωτεϊνών στη δίαιτα παρατηρήθηκε

αρνητική συσχέτιση με την πρόσληψη πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης, και συγκεκριμένα πρωτεϊνών από τα γαλακτοκομικά προϊόντα (118).

Σε σχέση με την κατανάλωση οινοπνεύματος και τον κίνδυνο υπογονιμότητας, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μειωμένη γονιμότητα και μεγαλύτερες περιόδους αναμονής πριν από την επίτευξη αυθόρμητης εγκυμοσύνης σε ζευγάρια που καταναλώνουν περισσότερο αλκοόλ (>10 αλκοολούχα ποτά/εβδομάδα) (119). Αναφορικά με την αναπαραγωγική υγεία των ανδρών, αρκετές μελέτες υποδεικνύουν αρνητική επίδραση της χρόνιας κατανάλωσης οινοπνεύματος στην ποιότητα του σπέρματος, ωστόσο, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δεδομένων δεν φάνηκε να επιβεβαιώνει ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-5 ποτά/εβδομάδα) επηρεάζει δυσμενώς τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος (120). Πολλές μελέτες έχουν, επίσης, συσχετίσει την κατανάλωση αλκοόλ με τις εκβάσεις των ARTs, ωστόσο, η μεγάλη μεθοδολογική ετερογένεια μεταξύ των μελετών δυσχεραίνει τη μετα-ανάλυση των δεδομένων και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Σε πρόσφατη ανασκόπηση μελετών (121) φάνηκε ότι ο κίνδυνος αποτυχίας της IVF είναι αυξημένος κατά ~4 φορές σε γυναίκες με πρόσληψη αλκοόλ της τάξης των 12 g/ημέρα (περίπου 1 ποτό/ημέρα) κατά τη διάρκεια της εβδομάδας πριν από την έναρξη της θεραπείας IVF. Ο Λόγος Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) για το ποσοστό ζώντων γεννήσεων σε γυναίκες που έπιναν τουλάχιστον τέσσερα ποτά την εβδομάδα σε σύγκριση με τις γυναίκες με χαμηλότερη κατανάλωση ήταν 16% μικρότερος. Η ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλ από τον άνδρα το χρονικό διάστημα πριν από την θεραπεία IVF επίσης σχετίσθηκε με χειρότερη έκβαση της IVF. Σε αντίθεση με τα δεδομένα αυτά, τα αποτελέσματα από μια μεγάλη αναδρομική μελέτη ενός δείγματος γυναικών από τις ΗΠΑ δεν έδειξαν διαφορά όσον αφορά τις τελικές εκβάσεις της IVF ανάλογα με την ποσότητα/συχνότητα κατανάλωσης οινοπνεύματος (122). Σχετικά με άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών που υποβάλλονται σε IVF, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η συγκέντρωση και η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων επηρεάζεται αρνητικά από την κατανάλωση αλκοόλ, ενώ παράλληλα η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ βρέθηκε ότι σχετίζεται θετικά με δείκτες του συστηματικού οξειδωτικού στρες στο σπέρμα (51).

Με βάση τα παραπάνω ευρήματα, η γενική σύσταση είναι ότι θα πρέπει να προτείνεται η αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ σε ζευγάρια που υποβάλλονται σε θεραπεία ART το χρονικό διάστημα πριν και κατά τη διάρκεια των προσπαθειών.

1.3.7.2. Τρόφιμα και ομάδες τροφίμων

Σε επίπεδο κατανάλωσης ομάδων τροφίμων, υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν διερευνήσει τη σχέση της κατανάλωσης αυτών με την αναπαραγωγική υγεία τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες.

Αναφορικά με τις επιδράσεις σε παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος των ανδρών, επιδημιολογικά δεδομένα από μία μελέτη σε 155 νεαρούς υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, και ειδικότερα γάλακτος, συσχετίζεται θετικά με τη συγκέντρωση και την προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (123). Ανάλογη μελέτη μεταξύ ανδρών ηλικίας 18-22 ετών (n=182 άτομα), έδειξε ότι οι άνδρες με την υψηλότερη κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη (>1,3 μερίδες/ημέρα) είχαν μειωμένη προωθητική κινητικότητα σπερματοζωαρίων συγκριτικά με εκείνους με τη χαμηλότερη πρόσληψη (<0,2 μερίδες/ημέρα) (124). Σε μία άλλη μελέτη μεταξύ ασθενοζωοσπερμικών ανδρών και υγιών μαρτύρων, οι Mendiola και συν. (125) έδειξαν ότι οι άνδρες με φυσιολογικές παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος δήλωναν υψηλότερη κατανάλωση άπαχου γάλακτος, τομάτας, μαρουλιού και οστρακοειδών, και χαμηλότερη κατανάλωση γιαουρτιού, κρέατος και προϊόντων αυτού, καθώς και πατάτας. Επιπλέον, σε μία πιο πρόσφατη μελέτη σε ασθενοζωοσπερμικούς άνδρες/υγιείς μάρτυρες από το Ιράν, ο κίνδυνος εμφάνισης ασθενοζωοσπερμίας βρέθηκε να είναι αυξημένος στα άτομα με την υψηλότερη κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος και γλυκών, ενώ ο κίνδυνος ήταν μειωμένος στα άτομα με την υψηλότερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, άπαχου γάλακτος, πουλερικών και θαλασσινών (126). Τέλος, τα αποτελέσματα μίας ακόμη δημοσιευμένης μελέτης ασθενών/μαρτύρων από την ίδια ερευνητική ομάδα (127) επιβεβαιώνουν ορισμένα από τα παραπάνω ευρήματα αναφορικά με την κατανάλωση ομάδων τροφίμων. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (ιδιαιτέρως πορτοκαλιών, τομάτας και σκούρων πράσινων λαχανικών), όπως επίσης και πουλερικών, ημι-άπαχου γάλακτος και θαλασσινών, συσχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ασθενοζωοσπερμίας, ενώ, αντιθέτως, η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος (ιδιαίτερα υψηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λιπαρά οξέα), γαλακτοκομικών προϊόντων και γλυκών συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο.

Αρκετές μελέτες πάλι έχουν επικεντρωθεί στη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων με την ποιότητα του σπέρματος σε άνδρες

που συμμετέχουν σε προγράμματα ARTs. Τα δεδομένα μιας πρόσφατης μελέτης υποδεικνύουν ότι η αυξημένη πρόσληψη φρούτων και δημητριακών επηρεάζει θετικά την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, ενώ η αυξημένη πρόσληψη δημητριακών ολικής άλεσης συσχετίστηκε με υψηλότερη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (51). Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η θετική επίδραση της κατανάλωσης αυτών των ομάδων τροφίμων πιθανώς σχετίζεται με την υψηλή περιεκτικότητά τους σε ανόργανα στοιχεία, απαραίτητα αμινοξέα και αντιοξειδωτικές βιταμίνες, τα οποία συνολικά συμβάλλουν στη διατήρηση και τη βελτίωση της ποιότητας του σπέρματος. Αντιθέτως, η κατανάλωση κόκκινου κρέατος συσχετίσθηκε αρνητικά με την πιθανότητα εμφύτευσης του εμβρύου (51).

Αναφορικά με την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, δεδομένα από άνδρες που επισκέφθηκαν μία κλινική IVF φανέρωσαν ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών δεν σχετίζεται με την ποιότητα του σπέρματος (128). Άλλη μελέτη μεταξύ ανδρών υπογόνιμων ζευγαριών έδειξε ότι η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος σχετίζεται αρνητικά με τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων (129). Πιο συγκεκριμένα, άνδρες με υψηλή κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος (4ο τεταρτημόριο κατανάλωσης) παρουσίαζαν μειωμένο ποσοστό φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων (κατά 23,2%) σε σχέση με αυτούς με τη χαμηλότερη κατανάλωση (1ο τεταρτημόριο κατανάλωσης). Στην ίδια μελέτη εξετάστηκε και η επίδραση της κατανάλωσης ψαριού, με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι τα άτομα με τη μεγαλύτερη κατανάλωση ψαριού (υψηλότερο τεταρτημόριο της κατανομής) παρουσίαζαν υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων και μεγαλύτερο ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων σε σχέση με εκείνους που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο της κατανάλωσης. Συνεπώς, φάνηκε ότι η κατανάλωση ψαριού έναντι επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος έχει ευεργετικές επιδράσεις στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος. Ενδιαφέρον είναι και το εύρημα ότι η συγκέντρωση υδραργύρου στο τριχωτό της κεφαλής βρέθηκε ότι σχετίζεται θετικά με τις παραμέτρους ανάλυσης της ποιότητας του σπέρματος μόνο σε άτομα με υψηλή συχνότητα κατανάλωσης ψαριού (130). Περαιτέρω ανάλυση των διατροφικών δεδομένων από την ίδια ομάδα συμμετεχόντων, έδειξε ότι η κατανάλωση σόγιας δεν συσχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης ζώσας γέννησης (131).

Σε αντίθεση με τους άνδρες, τα δεδομένα ερευνητικών εργασιών σχετικά με τις επιδράσεις της κατανάλωσης διαφόρων ομάδων τροφίμων στη γυναικεία αναπαραγωγική

υγεία είναι συγκριτικά περιορισμένα. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα και του κινδύνου εμφάνισης ανωοθυλακιορρηξίας (132). Ειδικότερα, μια αύξηση στην πρόσληψη ημιάπαχων ή άπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων κατά μια μερίδα/ημέρα βρέθηκε ότι συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο (κατά 11%) εμφάνισης ανωοθυλακιορρηξίας, ενώ η κατανάλωση μιας μερίδας/ημέρα πλήρους γάλακτος συσχετίστηκε με 50% χαμηλότερο κίνδυνο. Η σχέση μεταξύ της πρόσληψης γαλακτοκομικών χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα και της ανωοθυλακιορρηξίας ήταν ισχυρότερη στις γυναίκες χωρίς κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών σε σχέση με τις γυναίκες με παρουσία του συνδρόμου. Οι Cramer και συν. (133) έδειξαν ότι ανάλογα με την ηλικία, οι ρυθμοί γονιμότητας μειώνονται ταχύτερα στις χώρες στις οποίες οι γυναίκες καταναλώνουν περισσότερες από 5 μερίδες γαλακτοκομικών/ εβδομάδα σε σύγκριση με τις χώρες όπου καταναλώνονται λιγότερο από 3 μερίδες/ εβδομάδα.

Όσον αφορά μελέτες που έχουν επικεντρωθεί σε υπογόνιμες γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF, υπάρχουν δεδομένα από διάφορες δημοσιεύσεις οι οποίες έχουν ως πηγή κυρίως τη μελέτη EARTH Study, μια μεγάλη προοπτική μελέτη υπογόνιμων ζευγαριών από τη Βοστώνη. Στην πρώτη χρονικά δημοσιευμένη ανάλυση, η οποία διερεύνησε την πρόσληψη σόγιας μεταξύ 315 γυναικών που έκαναν χρήση ARTs (134), φάνηκε ότι η διατροφική πρόσληψη σόγιας (περίπου 1 μερίδα/ημέρα) 3 μήνες πριν από την έναρξη της IVF συσχετίζεται θετικά με την πιθανότητα ζώσας γέννησης. Στη δεύτερη χρονικά δημοσιευμένη μελέτη στην οποία συμμετείχαν πάνω από 600 γυναίκες, εξετάσθηκε η επίδραση της κατανάλωσης καφέ και τσαγιού στις εκβάσεις της IVF. Η κατανάλωση καφέ το χρονικό διάστημα πριν την θεραπεία συσχετίστηκε με αυξημένο αριθμό αποβολών, ενώ η υψηλή κατανάλωση τσαγιού συσχετίστηκε με μειωμένο αριθμό εμβρύων καλής ποιότητας, όπως αυτά αξιολογήθηκαν την 3^{η} ημέρα μετά τη γονιμοποίηση (135). Ωστόσο, μετά από προσαρμογή ως προς διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, τόσο η κατανάλωση καφέ όσο και η κατανάλωση τσαγιού δεν φάνηκε να σχετίζονται με την πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης. Σε μια επόμενη εργασία διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης και των εκβάσεων της IVF, και βρέθηκε ότι γυναίκες με υψηλότερη κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης το χρονικό διάστημα πριν από τη θεραπεία (υψηλότερο τεταρτημόριο κατανάλωσης) είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες ζώσας γέννησης σε σχέση με εκείνες με την χαμηλότερη

κατανάλωση (136). Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων βρέθηκε, επίσης, να συσχετίζεται θετικά με την πιθανότητα ζώσας γέννησης σε γυναίκες ηλικίας >35 ετών, ανεξάρτητα από το είδος ή την περιεκτικότητά τους σε λιπαρά οξέα (137). Τέλος, από την ανάλυση των δεδομένων από 269 υπογόνιμα ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI για τα οποία αξιολογήθηκαν συνολικά 2.659 παραγόμενα έμβρυα, βρέθηκε ότι η κατανάλωση δημητριακών, φρούτων και λαχανικών από τη μητέρα συσχετίζεται θετικά με την ποιότητα των εμβρύων (όπως αξιολογήθηκε στο στάδιο της βλαστοκύστης), ενώ το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα των εμβρύων (138).

1.3.7.3. Διατροφικά πρότυπα

Τα στοιχεία πρόσφατων μελετών αναδεικνύουν όλο και περισσότερο τη σημασία της διερεύνησης του ρόλου της διατροφής υπό το πρίσμα μιας πιο ολιστικής προσέγγισης που εστιάζει στη μελέτη διατροφικών προτύπων (και όχι μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών, τροφίμων ή ομάδων αυτών), καθώς η προσέγγιση αυτή αντανακλά μάλλον καλύτερα τις μακροχρόνιες διατροφικές συνήθειες και συμπεριφορές των ατόμων (139, 140). Ωστόσο, μέχρι την ανάληψη της διατριβής πολύ λίγες ήταν οι έρευνες που είχαν επικεντρωθεί στο κομμάτι αυτό σε σχέση με την υπογονιμότητα και τις παραμέτρους των ARTs.

Σε μία συγχρονική έρευνα που έγινε σε νεαρούς υγιείς άνδρες, παρατηρήθηκε ότι η προσκόλληση σε ένα «συνετό» διατροφικό πρότυπο, το οποίο χαρακτηριζόταν από υψηλή κατανάλωση ψαριού, κοτόπουλου, φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και δημητριακών ολικής άλεσης, συσχετιζόταν θετικά με την προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (141). Αντιθέτως, η προσκόλληση σε ένα δυτικό πρότυπο διατροφής (υψηλή κατανάλωση κρέατος, επεξεργασμένων τροφίμων και χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών) δεν βρέθηκε στη μελέτη αυτή να συσχετίζεται με κάποια από τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος (συγκέντρωση, κινητικότητα ή μορφολογία των σπερματοζωαρίων). Αντίστοιχη προσπάθεια διερεύνησης της σχέσης μεταξύ διατροφικών προτύπων και ποιότητας του σπέρματος πραγματοποιήθηκε σε μία προοπτική μελέτη μεταξύ υπογόνιμων ζευγαριών από την Ολλανδία, τα οποία επισκέφθηκαν μια κλινική εξωσωματικής γονιμοποίησης (128). Στη μελέτη αυτή, η προσκόλληση σε ένα υγιές διατροφικό πρότυπο ('Health Conscious' diet) που χαρακτηριζόταν από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών και δημητριακών ολικής άλεσης,

συσχετίσθηκε αρνητικά με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και στο σπερματικό υγρό και θετικά με τα επίπεδα βιταμίνης Β6, καθώς και με χαμηλότερα ποσοστά κατακερματισμού του DNA στα κύτταρα του σπέρματος (δηλαδή, μικρότερο βαθμό βλάβης του DNA των σπερματοζωαρίων). Στην ίδια μελέτη, η προσκόλληση στην παραδοσιακή Ολλανδική δίαιτα (η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης, πατάτας, χαμηλή κατανάλωση αναψυκτικών και γλυκών, αλλά και υψηλή κατανάλωση κρέατος) συσχετίστηκε θετικά με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων. Αρκετά από τα δεδομένα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και από πιο πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, τα ευρήματα των οποίων υποδεικνύουν συνολικά ότι η υιοθέτηση συνετών διατροφικών προτύπων, τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης και χαμηλή κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων και κόκκινου κρέατος, σχετίζονται με καλύτερα χαρακτηριστικά ποιότητας του σπέρματος (βελτίωση σε τουλάχιστον μία από τις παραμέτρους τους σπερμοδιαγράμματος) (142-145).

Αντίστοιχα, στις γυναίκες, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι διατροφικές συνήθειες πριν από τη σύλληψη επηρεάζουν τα αποτελέσματα της εξωσωματικής γονιμοποίησης (100). Πρόσφατη ενδιαφέρουσα μελέτη παρατήρησης υποδεικνύει ότι η δίαιτα της μητέρας επηρεάζει την περιεκτικότητα του αμνιακού υγρού σε θρεπτικά στοιχεία: μια χαμηλότερης ποιότητας δίαιτα συνδέθηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις ασπαραγίνης, ιστιδίνης, γλουταμίνης, βαλίνης, φαινυλαλανίνης, ισολευκίνης και λευκίνης στο αμνιακό υγρό, σε σχέση με μία περισσότερο υγιεινή διατροφή, εύρημα που δείχνει την πολυποίκιλο δράση της διαιτητικής συμπεριφοράς, καθώς αντίστοιχες αλλαγές στη σύνθεση του αμνιακού υγρού δεν παρατηρούνται με μεταβολές της ηλικίας, του ΔΜΣ ή λόγω συνύπαρξης παθολογικών καταστάσεων (146). Η σύνθεση του αμνιακού υγρού σε αμινοξέα έχει προταθεί ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη και τους ποιοτικούς δείκτες του εμβρύου: όσο χαμηλότερη η συγκέντρωση σε αμινοξέα τόσο καλύτερη η ποιότητα του εμβρύου που προκύπτει (147, 148). Δεδομένα από έναν Ασιατικό πληθυσμό (Ιαπωνία) έδειξαν ότι η αυξημένη προσήλωση σε ένα υγιές διατροφικό πρότυπο από γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF/ICSI σχετίζεται με υψηλότερη παραγωγή ωαρίων και ωαρίων καλής ποιότητας (ωαρίων σταδίου MII) (149). Αντίστοιχη μελέτη σε Ολλανδικό πληθυσμό που είχε ως σκοπό να διερευνηθεί ο ρόλος των διαιτητικών συνηθειών προγεννητικά στην έκβαση ενός προγράμματος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, έδειξε ότι η αυξημένη προσήλωση γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο

(όπως το καθόρισαν οι ερευνητές με βάση τις εθνικές διατροφικές συστάσεις της Ολλανδίας) σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα επίτευξης και διατήρησης της εγκυμοσύνης (150). Η συμμόρφωση στο υγιεινό αυτό διατροφικό πρότυπο καθορίσθηκε βάσει της συχνότητας κατανάλωσης 6 κύριων ομάδων τροφίμων (φρούτων, λαχανικών, κρέατος, ψαριού, προϊόντων ολικής άλεσης και λίπους) και μέσω της δημιουργίας ενός διατροφικού δείκτη (Preconception Dietary Risk Score, εύρος τιμών δείκτη: 0-6) σύμφωνα με την οποία όσο υψηλότερες οι τιμές του δείκτη τόσο μεγαλύτερη η συμμόρφωση με τις Εθνικές Διατροφικές Συστάσεις.

Από τα διατροφικά πρότυπα που έχουν μελετηθεί, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης δείχνουν ότι μία «συνετή δίαιτα» με κάποιες από τις βασικές αρχές της ΜΔ (υψηλή κατανάλωση λαχανικών, φυτικών ελαίων, ψαριού και οσπρίων και χαμηλή κατανάλωση σνακ) μπορεί να συμβάλλει θετικά στην επιτυχή έκβαση ενός προγράμματος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Στη μελέτη αυτή, η οποία διεξήχθη σε ένα δείγμα υπογόνιμων ζευγαριών από την Ολλανδία, βρέθηκε ότι το ποσοστό επιτυχούς εγκυμοσύνης ήταν κατά 40% υψηλότερο μεταξύ των ζευγαριών που ακολουθούσαν τη συνετή δίαιτα, συγκριτικά με εκείνα που ακολουθούσαν μία «λιγότερο υγιεινή» δίαιτα, ανεξάρτητα από τη μέθοδο γονιμοποίησης που είχαν εφαρμόσει (κλασική IVF ή ενδοκυτταροπλασμική σπερματέγχυση - ICSI) (151). Ακόμη και στην περίπτωση των ζευγαριών που δεν ακολουθούσαν πιστά τους κανόνες της συγκεκριμένης διατροφής, το ποσοστό επιτυχίας άγγιζε το 25%. Ως πιθανό υποκείμενο μηχανισμό οι ερευνητές πρότειναν τη θετική συσχέτιση που παρατηρήθηκε στη μελέτη μεταξύ του βαθμού υιοθέτησης της συνετής δίαιτας με τα επίπεδα φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β6 στο πλάσμα και το ΩΥ (151). Αντίστοιχα είναι τα ευρήματα μιας ακόμη μελέτης ασθενών-μαρτύρων μεταξύ γυναικών ηλικίας 20-45 ετών από την Ισπανία, τα οποία υποδεικνύουν ότι η αυξημένη προσκόλληση σε ένα διατροφικό πρότυπο «Μεσογειακού» τύπου (υψηλή κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, ψαριού, ελαιόλαδου και χαμηλών σε λιπαρά οξέα γαλακτοκομικών) μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο μη-επίτευξης εγκυμοσύνης (152).

1.3.7.4. Χρήση συμπληρωμάτων διατροφής

Η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής φαίνεται ότι είναι συχνή στα άτομα που υποβάλλονται σε IVF. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα από μια προοπτική μελέτη γυναικών στη Γερμανία που υποβλήθηκαν σε IVF/ICSI έδειξε ότι το 38% των συμμετεχόντων λάμβανε σκευάσματα φυλλικού οξέος το χρονικό διάστημα πριν από την θεραπεία και το

62% σκευάσματα ιωδίου κατά τη διάρκεια της κύησης (153). Σε άλλη εργασία σε πληθυσμό γυναικών υπό IVF θεραπεία από τη Νέα Ζηλανδία, βρέθηκε ότι το 94% των συμμετεχόντων λάμβανε κάποιο συμπλήρωμα διατροφής το έτος πριν από την προσπάθεια, με την πλειονότητα (47,6%) να χρησιμοποιεί συμπληρώματα φυλλικού οξέος (154). Το ερώτημα που προκύπτει είναι κατά πόσον υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που να τεκμηριώνουν αυτές τις πρακτικές χρήσης συμπληρωμάτων διατροφής.

Υπάρχουν πολλές ερευνητικές προσπάθειες που διεξάγονται με στόχο να βρεθεί κάποια συσχέτιση μεταξύ της λήψης συμπληρωμάτων διατροφής με παραμέτρους των θεραπειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (105). Τα περισσότερα από αυτά τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση των συμπληρωμάτων διατροφής προέρχονται από τα αντιοξειδωτικά και τις βιταμίνες του συμπλέγματος Β. Αρχική συστηματική ανασκόπηση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που περιλάμβαναν τη χορήγηση συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών κατά τη διάρκεια θεραπειών ARTs σε γυναίκες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα οφέλη από τη λήψη συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών όσον αφορά την πιθανότητα επίτευξης κλινικής κύησης ή ζώσας γέννησης (248). Οι συντάκτες επεσήμαναν πολλές ελλείψεις των διαθέσιμων δεδομένων, όπως τον υψηλό κίνδυνο μεροληψίας και τη μεγάλη ετερογένεια των παρεμβάσεων που εξετάστηκαν στις δοκιμές (π.χ. είδος και δοσολογία των χορηγούμενων θρεπτικών στοιχείων), καθώς και την ανάγκη για διεξαγωγή δοκιμών υψηλότερης ποιότητας. Σε σχέση με τις παρεμβάσεις χορήγησης αντιοξειδωτικών στους άνδρες, έχει βρεθεί ότι η λήψη συμπληρωμάτων αντιοξειδωτικών συσχετίζεται με ευνοϊκή επίδραση στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, με αύξηση των πιθανοτήτων επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης μετά από θεραπεία IVF (155), καθώς και με αυξημένο ποσοστό ζώντων γεννήσεων σε ζευγάρια που υποβάλλονται σε θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (249). Ωστόσο, η πλέον πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των κλινικών μελετών που έχουν διεξαχθεί στον τομέα αυτό έδειξε ότι τα διαθέσιμα στοιχεία που υπάρχουν και τα οποία συσχετίζουν τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με ευνοϊκή επίδραση τόσο στην ανδρική όσο και στη γυναικεία αναπαραγωγική υγεία είναι χαμηλής μεθοδολογικής ποιότητας (156).

Τα πλέον υποσχόμενα θρεπτικά συστατικά στο πλαίσιο των ευεργετικών επιδράσεων στην αναπαραγωγική υγεία είναι χωρίς αμφιβολία οι βιταμίνες φυλλικό οξύ και Β12. Ενώ οι επιπτώσεις της έλλειψης φυλλικού οξέος και ελαττωμάτων του μεταβολισμού του σε

ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα (Neural Tube Defects) είναι αποδεδειγμένες, τα διαθέσιμα στοιχεία για τις επιδράσεις του φυλλικού οξέος στην αναπαραγωγική έκβαση θεραπειών IVF είναι λιγότερο σαφή. Σε μια μελέτη μεταξύ ζευγαριών από την Πολωνία που υποβάλλονταν σε IVF θεραπεία, διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες που έλαβαν συμπλήρωμα φυλλικού οξέος πριν από τη θεραπεία παρήγαγαν περισσότερα ωάρια υψηλής ποιότητας σε σύγκριση με αυτές που δεν έλαβαν συμπλήρωμα (157). Επίσης, σε έναν πληθυσμό γυναικών από τις ΗΠΑ που υποβάλλονταν σε IVF, με σχεδόν καθολική συμμόρφωση ως προς τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος, η πιθανότητα ζώσας γέννησης ήταν 20% υψηλότερη μεταξύ των γυναικών που κατανάλωναν >800 μg/ημέρα συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος σε σύγκριση με γυναίκες που κατανάλωναν <400 μg/ημέρα. Παρομοίως, στην ίδια αυτή μελέτη, οι γυναίκες που ανήκαν στο υψηλότερο τεταρτημόριο των επιπέδων φυλλικού και βιταμίνης B12 στον ορό είχαν υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης ζώσας γέννησης σε σύγκριση με γυναίκες στα τρία χαμηλότερα τεταρτημόρια (158). Δεδομένα από άλλες τρεις μελέτες παρατήρησης για το φυλλικό οξύ και τα κλινικά αποτελέσματα της IVF σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς δεν έδειξαν αυτό το όφελος (159, 160), πιθανότατα λόγω του γεγονότος ότι στις μελέτες αυτές είχαν αποκλειστεί από την ανάλυση όσες γυναίκες δεν προχώρησαν σε εμβρυομεταφορά.

Τέλος, φαίνεται ότι υπήρχε βιβλιογραφικό κενό σχετικά με τη λήψη φυλλικού οξέος και την πιθανότητα διατήρησης της εγκυμοσύνης. Μόλις δύο χρόνια μετά τη δημοσίευση των ευρημάτων μιας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης σχετικά με τα ευεργετικά αποτελέσματα από τη λήψη ενός πολυβιταμινούχου συμπληρώματος όσον αφορά στην πιθανότητα σύλληψης, δημοσιεύθηκε μια αναφορά με βάση τα στοιχεία της μελέτης η οποία υποδήλωνε ότι η χρήση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος πριν τη σύλληψη αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου του εμβρύου (161). Αυτά τα αποτελέσματα αμφισβητήθηκαν αργότερα λόγω μεθοδολογικών σφαλμάτων στη διεξαγωγή της μελέτης, και μια επακόλουθη κλινική δοκιμή μεταξύ γυναικών από την Ινδία δεν φάνηκε να επιβεβαιώνει αυτά τα ευρήματα (162). Έτσι, πρόσφατη ανασκόπηση της Cohrane 3 τυχαιοποιημένων μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν προέκυπταν στοιχεία για οποιαδήποτε διαφορά στον συνολικό κίνδυνο απώλειας του εμβρύου ή την πρόωρη/καθυστερημένη αποβολή συγκρίνοντας τις γυναίκες που έκαναν χρήση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος σε σχέση με αυτές που δεν χρησιμοποιούσαν (163).

1.4. Βιολογικοί δείκτες και έκβαση προγραμμάτων ARTs

Υπάρχουν διάφοροι ορμονικοί και βιολογικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται κλινικά στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Δυστυχώς μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει ο ιδανικός δείκτης δεδομένου ότι κανένας δείκτης δεν μπορεί να συνδυάσει το σύνολο των συγκριτικών πλεονεκτημάτων των επιμέρους δεικτών. Τα χαρακτηριστικά που πρέπει να έχει ένας ιδανικός ορμονικός δείκτης είναι η υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την πρόγνωση της ωοθηκικής απόκρισης, η μέτρηση του να είναι εύκολη, αξιόπιστη, μη επεμβατική και να μην επηρεάζεται από την ημέρα του κύκλου και άλλους παράγοντες όπως η λήψη φαρμάκων (164).

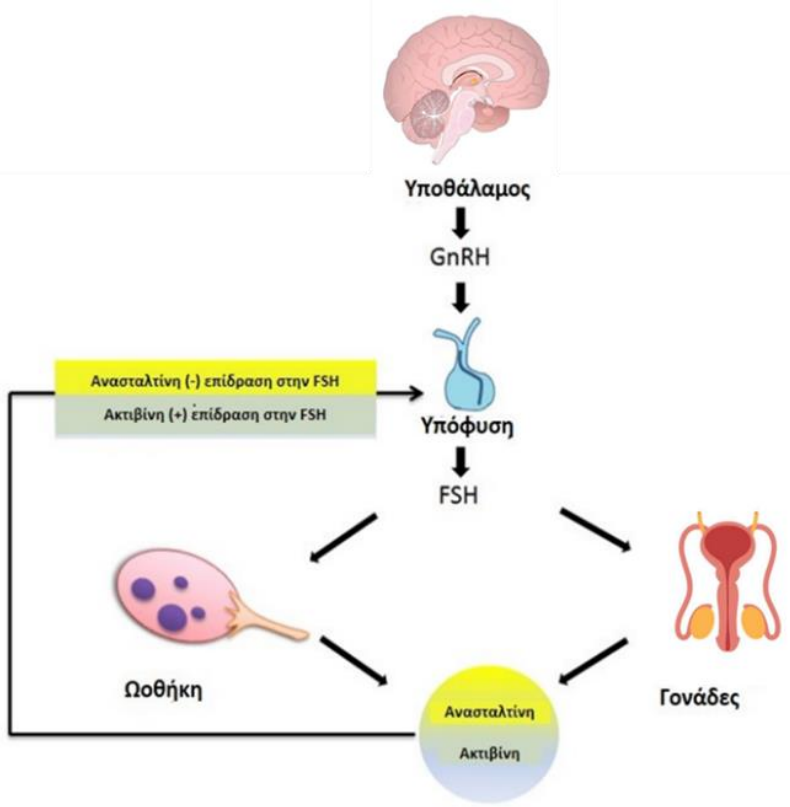
Οι δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες ωοθηκικής ανταπόκρισης και έκβασης της IVF είναι τα επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης (AMH) και ο αριθμός καταβολών ωοθυλακίων (AFC), ενώ τα επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) συνεχίζουν να αποτελούν πολύ χρήσιμο ορμονικό δείκτη (165). Δεδομένου ότι η έκκριση της FSH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης επηρεάζεται από τρεις ορμόνες πεπτιδικής φύσης, την ινχιμπίνη (ή ανασταλτίνη), την ακτιβίνη και τη φολιστατίνη (166), οι οποίες δημιουργούν ένα πολύπλοκο ρυθμιστικό κύκλωμα, θεωρείται ζωτικής σημασίας ο προσδιορισμός του ρόλους τους στην έκβαση της IVF καθώς και η πιθανή σχέση τους με τις διαιτητικές συνήθειες.

1.4.1. Το σύστημα ακτιβίνης/ανασταλτίνης/φολιστατίνης

Οι *ακτιβίνες* (activins) είναι μια ομόλογη οικογένεια ομοδιμερών και ετεροδιμερών που ανήκει στην ευρεία οικογένεια του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού-β (TGF-β) και παράγονται κυρίως από τα κοκκώδη κύτταρα της ωοθήκης. Αρχικά πήραν το όνομά τους από τις δράσεις τους στο αναπαραγωγικό σύστημα και ιδιαίτερα λόγω της ικανότητάς τους να επάγουν την απελευθέρωση της γοναδοτρόπου ορμόνης FSH από την πρόσθια υπόφυση (167, 168). Αντίθετα, οι *ανασταλτίνες* (inhibins) είναι μόρια-αναστολείς της έκκρισης FSH από την υπόφυση (169, 170). Στην οικογένεια των ακτιβινών και ανασταλτινών συμμετέχουν κυρίως 3 γονίδια, το γονίδιο *INHA* που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2q33-q36 και κωδικοποιεί την α-υπομονάδα και τα γονίδια *INHBA* (χρωμόσωμα 7p15-p13) και *INHBB* (χρωμόσωμα 2cen-q13) που κωδικοποιούν τις βΑ- και βΒ-υπομονάδες, αντίστοιχα. Οι ανασταλτίνες αποτελούνται από ετεροδιμερή των α- και β-υπομονάδων ενωμένων με δισουλφιδικό δεσμό, ενώ οι ακτιβίνες από διμερή των β-

υπομονάδων ενωμένων με δισουλφιδικό δεσμό. Πιο συγκεκριμένα, η ανασταλτίνη-Α αποτελείται από τις α- και βΑ-υπομονάδες (α-βΑ), ενώ η ανασταλτίνη-Β από τις α- και βΒ-υπομονάδες (α-βΒ). Αντίστοιχα, η ακτιβίνη-Α αποτελείται από δύο όμοιες αλυσίδες βΑ (βΑ-βΑ), η ακτιβίνη-Β από δύο βΒ-αλυσίδες (βΒ-βΒ) και η ακτιβίνη-ΑΒ από μία βΑ- και μία βΒ-αλυσίδα (βΑ-βΒ) (168). Η ακτιβίνη Α αποτελεί την πρώτη ακτιβίνη που ανακαλύφθηκε και μελετήθηκε καλύτερα. Απομονώθηκε αρχικά από τις ωοθήκες και εν συνεχεία από κυτταροκαλλιέργειες του μυελού των οστών (171).

Τόσο οι ακτιβίνες όσο και οι ανασταλτίνες αναγνωρίστηκαν αρχικά για τις δράσεις τους στη ρύθμιση της δραστικότητας της FSH και πλέον είναι ευρέως γνωστές για τον ρόλο τους στη ρύθμιση των αναπαραγωγικών λειτουργιών (βλ. Εικόνα 1.5).



Εικόνα 1.5. Ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων από το σύστημα ακτιβινών και ανασταλτινών. Ο υποθάλαμος παράγει την εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) που διεγείρει την απελευθέρωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) από την πρόσθια υπόφυση. Οι ακτιβίνες διεγείρουν την απελευθέρωση της FSH, ενώ η ανασταλτίνες αναστέλλουν την έκκριση της FSH.

Σύντομα, επίσης, αναδείχθηκε μια ποικιλία δράσεων των ορμονών αυτών σε διάφορα συστήματα, όπως το αιμοποιητικό και το ανοσοποιητικό, ενώ σχετικά πρόσφατα το ενδιαφέρον των ερευνητών στράφηκε και σε νέα δεδομένα που υποδεικνύουν τη

συμμετοχή τους στις διαδικασίες φλεγμονής και ίνωσης (172). Μελέτες σε knockout οργανισμούς καθώς και διαγονιδιακά μοντέλα ποντικού βοήθησαν στην ανακάλυψη των πολυδιάστατων ρόλων των ακτιβινών και των ρυθμιστών τους (173). Η ανάπτυξη συγκεκριμένων ανοσοδοκιμασιών για τη μέτρηση αυτών των πρωτεϊνών στα σωματικά υγρά και τους ιστούς ήταν καθοριστική για την πρόοδο στο πεδίο αυτό.

Η βιοδραστικότητα των ακτιβινών ρυθμίζεται από διάφορους ενδογενείς αναστολείς. Αρχικά, οι ανασταλτίνες είναι ικανές να αναστέλλουν την ικανότητα της ακτιβίνης να διεγείρει την έκκριση της FSH, ενώ ρυθμίζουν και την ποσότητα της παραγόμενης ακτιβίνης επειδή ο σχηματισμός ανασταλτίνης (α-β ετεροδιμερή) περιορίζει τη διαθεσιμότητα β-υπομονάδων για σύνθεση ακτιβίνης (169). Περαιτέρω, η ακτιβίνη-C είναι επίσης γνωστή ότι δρα ως ανταγωνιστής της ακτιβίνης-A, κυρίως μέσω της ανταγωνιστικής σύνδεσης με τις υπομονάδες βA και βB, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα της ακτιβίνης-A με μια προκύπτουσα κατιούσα ρύθμιση μέσω της οδού σηματοδοτήσεως Smad (174). Ένας άλλος σημαντικός ρυθμιστής της βιοενεργότητας της ακτιβίνης είναι η *φολιστατίνη* (follistatin, FST), ή αλλιώς δεσμευτική πρωτεΐνη της ακτιβίνης, η οποία αρχικά ονομάσθηκε «πρωτεΐνη που καταστέλλει την FSH» (175). Η ικανότητα της φολιστατίνης να δεσμεύεται με τις ακτιβίνες-A και -B με υψηλή συγγένεια ουσιαστικά ρυθμίζει μη αναστρέψιμα τη βιοδραστικότητα αυτών των ακτιβινών (176). Σε αντίθεση με την ανασταλτίνη, η φολιστατίνη δεν έχει κάποια δομική ομοιότητα με την ακτιβίνη (177), ενώ απομονώθηκε για πρώτη φορά από το ΩΥ το 1987 ως ειδικός αναστολέας της FSH από τους Robertson & Ueno (175). Το γονίδιο της FST εντοπίζεται στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 5 που κωδικοποιείται από μια σχετικά μικρή περιοχή ~6 kb. Ως πολυλειτουργική ρυθμιστική πρωτεΐνη, η πρωταρχική λειτουργία της FST είναι η ανταγωνιστική δράση ως προς την υπεροικογένεια του TGF-β, συμπεριλαμβανομένων της ακτιβίνης, της μυοστατίνης και της μορφογενετικής πρωτεΐνης των οστών (BMP). Κάθε υπομονάδα ακτιβίνης δεσμεύεται σε ένα μόριο φολιστατίνης, δηλαδή το σύμπλεγμα ακτιβίνης-φολιστατίνης αποτελείται από ένα διμερές ακτιβίνης και δύο μόρια φολιστατίνης (178). Μόλις συνδεθεί η ακτιβίνη με τη φολιστατίνη, το σύμπλεγμα αυτό υφίσταται γρήγορη ενδοκυττάρωση και λυσοσωμική αποικοδόμηση (179). Έτσι, η φολιστατίνη προκαλεί μια μη αναστρέψιμη αναστολή της ακτιβίνης (180). Σχετικά με τη φολιστατίνη, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι ανεξάρτητα με τις επιδράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα, τα επίπεδα της απορρυθμίζονται σε μια σειρά ασθενειών που σχετίζονται με το κυτταρικό στρες αποτελώντας παράλληλα δείκτη της πορείας της νόσου. Πρόσφατες

μελέτες σε ζωικά μοντέλα ανέδειξαν διάφορες θεραπευτικές δυνατότητες αυτής της πρωτεΐνης, καθώς η χορήγηση φολιστατίνης έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα μυϊκών παθήσεων όπως η σαρκοπενία (181), η μυϊκή δυστροφία Duchenne (182) και η μείωση της μυϊκής αναγέννησης που εμφανίζεται στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου-1 (183). Η φολιστατίνη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί πειραματικά για τη θεραπεία φλεγμονωδών νόσων όπως το άσθμα, η ενδοτοξαιμία, η φλεγμονή πνευμόνων τύπου κυστικής ίνωσης, η φλεγμονή που προκαλείται από το κάπνισμα των τσιγάρων και η πειραματικά επαγόμενη αυτοάνοση ορχίτιδα (184, 185).

1.4.1.1. Το σύστημα ακτιβίνης/ανασταλτίνης/φολιστατίνης στη ρύθμιση της βιολογίας της γυναικείας αναπαραγωγικής λειτουργίας

Εκτός από τον αρχικά προσδιορισμένο ρόλο τους ως πρωτεΐνες ικανές να ρυθμίζουν την απελευθέρωση της FSH από την πρόσθια υπόφυση, οι ακτιβίνες/ανασταλτίνες και η φολιστατίνη ρυθμίζουν επίσης πολλές άλλες πτυχές της γυναικείας αναπαραγωγικής βιολογίας, όπως προκύπτει και από το εύρημα ότι οι β-υπομονάδες της ανασταλτίνης και οι υποδοχείς της ακτιβίνης είναι διεσπαρμένοι σε όλο το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα.

Στην ωοθήκη: Οι υποδοχείς και οι υπομονάδες των ακτιβινών εκφράζονται στις ανθρώπινες εμβρυϊκές ωοθήκες από την 14η-21η εβδομάδα κύησης, με τις βΑ-υπομονάδες να εντοπίζονται στα ωογόνια, ενώ οι βΒ-υπομονάδες βρίσκονται τόσο στα ωογόνια όσο και σε σωματικά κύτταρα. Αυτό το συγκεκριμένο πρότυπο έκφρασης υποδεικνύει ότι οι ακτιβίνες ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των βλαστικών κυττάρων κατά την ανάπτυξη.

Στη μήτρα: Οι πρωτεΐνες της ακτιβίνης-Α και του υποδοχέα της ακτιβίνης έχουν ανιχνευθεί στο μυομήτριο τόσο εγκύων όσο και των μη εγκύων γυναικών (186). Όσον αφορά τις ανασταλτίνες, η έκφραση στο ενδομήτριο της βΑ-υπομονάδας των ανασταλτινών παρουσιάζει ένα δυναμικό πρότυπο κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, ενώ η έκφραση της α-υπομονάδας παραμένει σχετικά σταθερή, υποδεικνύοντας ένα σημαντικό ρόλο για την ακτιβίνη-Α στον έλεγχο των εμμηνορροϊκών συμβάντων συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής και της αποκατάστασης του ενδομητρίου (187) (188). Οι ακτιβίνες είναι σημαντικοί αυτοκρινικοί/παρακρινικοί ρυθμιστές της αποδιαμόρφωσης του ενδομητρίου και της έναρξης της εμφύτευσης. Κατά την έναρξη δημιουργίας του φθαρτού, η έκφραση των α-, βΑ- και βΒ-υπομονάδων της ανασταλτίνης

βρέθηκε ότι αυξάνεται στα στρωματικά κύτταρα του φθαρτού (189). Παρομοίως, χρησιμοποιώντας ανάλογες τεχνικές, υπομονάδες των ακτιβινών εντοπίστηκαν σε μακροφάγα, ουδετερόφιλα και ιστιοκύτταρα, υποδεικνύοντας την εμπλοκή των ακτιβινών και των ανοσοκυττάρων στη φλεγμονή και την αναδιαμόρφωση του ενδομητρίου (189). Περαιτέρω δεδομένα δείχνουν ότι η ακτιβίνη-Α διεγείρει την ενεργοποίηση δεικτών φλεγμονής όταν προστίθεται σε καλλιέργεια κυττάρων του φθαρτού. Η δράση αυτή φαίνεται να αναστέλλεται χρησιμοποιώντας φολιστατίνη καθώς προκαλείται εξουδετέρωση της ακτιβίνης (190).

Χρησιμοποιώντας ένα in-vitro μοντέλο επιδιόρθωσης τραύματος του ενδομήτριου έχει καταδειχθεί ο λειτουργικός ρόλος της ακτιβίνης-Α στην αποκατάσταση του ενδομήτριου μετά από την εμμηνόρροια (189). Τα δεδομένα έδειξαν ότι η προσθήκη 50 ng/ml ακτιβίνης-Α σε τραυματική ανθρώπινη κυτταρική σειρά ενδομήτριου προήγαγε την επούλωση, ενώ η ταυτόχρονη προσθήκη φολιστατίνης στις καλλιέργειες την καθυστέρησε σημαντικά.

Στην εγκυμοσύνη: Κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της εγκυμοσύνης στις γυναίκες, το πρότυπο έκφρασης των α-, βΑ-, και βΒ-υπομονάδων των ακτιβινών στο ενδομήτριο φαίνεται να είναι παρόμοιο με αυτό για τη δημιουργία του φθαρτού στο τέλος του έμμηνου κύκλου (173). Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής ανθρώπινης εγκυμοσύνης, τα επίπεδα ακτιβίνης-Α ορού αυξάνονται σταδιακά από το 3^{ο} τρίμηνο κύησης και μετά, ενώ κορυφώνονται στις 38-39 εβδομάδες κύησης (191) και μειώνονται απότομα μετά τον τοκετό (192, 193). Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν τη σημασία της ακτιβίνης-Α στη διατήρηση της εγκυμοσύνης.

1.4.1.2. Ρόλος του συστήματος ακτιβίνης/ανασταλτίνης/φολιστατίνης στη γυναικεία αναπαραγωγική παθολογία

Η δυσλειτουργία της οδού σηματοδότησης των ακτιβινών/ανασταλτινών και της φολιστατίνης οδηγεί σε αρκετές διαταραχές στις γυναίκες, με πολλές από αυτές να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στη γονιμότητα και την πιθανότητα επίτευξης ζώσας γέννησης (173). Αρκετοί συγγραφείς έχουν αναφέρει ότι η αναλογία ακτιβινών/φολιστατίνης μεταβάλλεται σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ). Σε μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης, τα επίπεδα ακτιβίνης-Α στον ορό ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με ΣΠΩ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου με υγιείς γυναίκες, ενώ τα επίπεδα της φολιστατίνης ήταν υψηλότερα (194, 195). Μια άλλη προοπτική μελέτη έδειξε ότι σε σχέση

με υγιή άτομα τόσο η φολιστατίνη όσο και η ανασταλτίνη-Β ορού παρουσίασαν αυξημένες τιμές, ενώ τα επίπεδα ακτιβίνης-Α ήταν μειωμένα σε ασθενείς με ΣΠΩ (196). Η ισορροπία μεταξύ των επιπέδων ακτιβινών και ανασταλτινών φαίνεται να ρυθμίζει την προ-ωοθυλακιορρηκτική ανάπτυξη του ωοθυλακίου. Έτσι, η δυσλειτουργία αυτού του συστήματος μπορεί να αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα εμφάνισης του ΣΠΩ.

Είναι ενδιαφέρον ότι τα επίπεδα ακτιβίνης-Α στον ορό δείχνουν μια αξιοσημείωτη αύξηση σε πολλές διαταραχές που σχετίζονται με την κύηση. Η ακτιβίνη-Α ορού ήταν σημαντικά αυξημένη σε γυναίκες με προεκλαμψία σε όλες τις χρονικές περιόδους της κύησης σε σύγκριση με τις αντίστοιχες υγιείς μάρτυρες (197, 198), αποτελώντας πιθανό δείκτη εμφάνισης προεκλαμψίας. Μελέτες χρονικών πορειών έδειξαν ότι τα επίπεδα ακτιβίνης-Α στον ορό αυξήθηκαν σημαντικά πριν από την έναρξη εμφάνισης προεκλαμψίας (27-30 εβδομάδες κύησης) (199), με την ακτιβίνη-Α να εμφανίζεται αυξημένη από την 20η εβδομάδα και μετά στην περίπτωση της ύπαρξης προεκλαμψίας πρώιμης εμφάνισης (200). Επιπλέον, η ακτιβίνη-Α στον ορό αυξήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια του τοκετού σε ασθενείς με προεκλαμψία σε σύγκριση με τα επίπεδα πριν τον τοκετό. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα δεδομένα από υγιείς γυναίκες που υποβάλλονται σε φυσιολογικό τοκετό, όπου τα επίπεδα ακτιβίνης-Α δεν άλλαξαν σημαντικά σε σχέση με τα επίπεδα προ του τοκετού (201). Μετά τον τοκετό, τα επίπεδα της ακτιβίνης-Α στον ορό μειώθηκαν γρήγορα τόσο στις υγιείς γυναίκες όσο και στην ομάδα με προεκλαμψία (193). Σε σύγκριση με υγιείς έγκυες γυναίκες που είχαν πολύ χαμηλά επίπεδα ακτιβίνης-Α στα ούρα, οι γυναίκες με προεκλαμψία παρουσίασαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ακτιβίνης-Α στα ούρα (202). Επομένως, τα επίπεδα ούρων και/ή ορού της ακτιβίνης-Α φαίνεται να αποτελούν προβλεπτικούς βιοδείκτες εμφάνισης προεκλαμψίας.

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη κύησης, μια μεταβολική διαταραχή που εμφανίζεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, έχει δειχθεί ότι ο λόγος ακτιβίνης-Α/φολιστατίνης στον ορό είναι αυξημένος (203). Τα επίπεδα ακτιβίνης-Α ορού ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, και μειώθηκαν σημαντικά μετά από βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη χορήγηση ινσουλίνης (204). Τα επίπεδα ακτιβίνης-Α ορού εμφανίζονται επίσης αυξημένα σε γυναίκες που εμφανίζουν περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου και σε αυτές με πρόωρο τοκετό (205 - 207). Είναι ενδιαφέρον ότι η ακτιβίνη-Α ορού ήταν 3 φορές υψηλότερη σε περιπτώσεις περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης (Intrauterine Growth Restriction, IUGR), σε σύγκριση με τις φυσιολογικές εγκυμοσύνες (208). Επιπλέον, η

ακτιβίνη-Α ορού ήταν αυξημένη και στα έμβρυα με IUGR (209). Έτσι, με βάση τις αναφορές για τον σακχαρώδη διαβήτη κύησης και την IUGR, φαίνεται ότι το σύστημα ακτιβινών-ανασταλτινών-φολιστατίνης εμπλέκεται στον μεταβολισμό μητέρας-εμβρύου, και ότι η ανισορροπία του μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της ανάπτυξης του εμβρύου και να μεταβάλλει τη μεταβολική λειτουργία της μητέρας.

Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα ακτιβίνης-Α ορού είναι σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με εξωμήτριες εγκυμοσύνες, σε σύγκριση με τις κανονικές ενδομήτριες εγκυμοσύνες (210). Παρομοίως, η ακτιβίνη-Β στον ορό μειώθηκε σημαντικά σε γυναίκες με έκτοπη εγκυμοσύνη και η έκφραση της βΒ-υπομονάδας της ανασταλτίνης μειώθηκε στο φθαρτό ενδομήτριο αυτών των ασθενών (211). Σε γυναίκες που εμφάνισαν αποβολές, τα επίπεδα ακτιβίνης-Α ορού έδειξαν ποικίλα αποτελέσματα, με τα επίπεδα να είναι σημαντικά χαμηλότερα στις γυναίκες με αποβολή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που γέννησε (212). Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα (207). Σε αυτό στο οποίο συμφωνούν όλες οι μελέτες είναι ότι η μείωση των επιπέδων ανασταλτίνης-Α στον ορό αποτελεί έναν αξιόπιστο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης αποβολών (213).

1.4.1.3. Σύστημα ακτιβίνης/ανασταλτίνης/φολιστατίνης σε σχέση με τη αναπαραγωγική γήρανση της γυναίκας

Η αναπαραγωγική γήρανση καθώς και η σταδιακή πτώση και ενδεχόμενη διακοπή της ωοθηκικής δραστηριότητας χαρακτηρίζονται από αύξηση των επιπέδων FSH ορού η οποία προκύπτει από την αύξηση των επιπέδων ακτιβινών και τη μείωση των επιπέδων ανασταλτινών. Τα επίπεδα ακτιβίνης-Α ορού βρέθηκαν αυξημένα σε γυναίκες μέσης αναπαραγωγικής ηλικίας σε σύγκριση με νεότερες (192, 214). Αντίστοιχα, σε γυναίκες ηλικίας 43-47 ετών τα επίπεδα ανασταλτίνης-Β στον ορό στην ωοθυλακική φάση και τα επίπεδα ανασταλτίνης-Α στην ωχρινική φάση ήταν χαμηλότερα σε σύγκριση με γυναίκες ηλικίας 19-38 ετών, ενώ τα επίπεδα ακτιβίνης-Α στον ορό παρουσίασαν διπλάσια αύξηση κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου στη μεγαλύτερη ηλικιακή κατηγορία σε σύγκριση με τις νεότερες (192, 215).

Τα επίπεδα ακτιβίνης-Α και φολιστατίνης, αλλά όχι των ανασταλτινών, στο ΩΥ επικρατών ωοθυλακίων ήταν σημαντικά υψηλότερα σε γυναίκες ηλικίας 40-45 ετών που παρουσίαζαν φυσιολογικούς εμμήνους κύκλους, σε σύγκριση με γυναίκες ηλικίας 20-25

ετών (216). Οι συγγραφείς προτείνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα ακτιβίνης-Α θα μπορούσαν να προκαλέσουν πρόωρη ωορρηξία σε μεγαλύτερες γυναίκες, καθώς η ακτιβίνη-Α έχει βρεθεί ότι παρουσιάζει τέτοια δράση σε αρουραίους (217). Καθώς τα επίπεδα της FSH δεν επηρεάζονται, είναι πολύ πιθανό ότι αυτό είναι αποτέλεσμα ενεργειών των ακτιβινών στο επίπεδο των ωοθηκών. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά φαίνεται ότι τα επίπεδα ακτιβίνης-Α αποτελούν δείκτη της γυναικείας αναπαραγωγικής ηλικίας. Παρόλο που προηγούμενες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι υπάρχουν διαφορετικά πρότυπα ανασταλτινών και ακτιβινών στον ορό (218), δεν υπάρχει ακόμη συναίνεση ως προς τα προφίλ αυτών των μορίων στο ωοθυλακικό υγρό. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι τα επίπεδα της ανασταλτίνης-Α αυξάνονται και της ανασταλτίνης-Β μειώνονται παράλληλα με την ωρίμανση των ωοθυλακίων (219), ενώ άλλες ανέφεραν ότι η ακτιβίνη-Α αυξάνεται σημαντικά αναλογικά με την αύξηση στο μέγεθος των ωοθυλακίων. Πρόσφατη εργασία έδειξε ότι τόσο τα επίπεδα ανασταλτίνης-Β όσο και αυτά της ακτιβίνης-Α στο ΩΥ δεν διαφέρουν ανάλογα με το μέγεθος ή την ωριμότητα των ωοθυλακίων (220).

Παρόλο που τα επίπεδα του άξονα ακτιβίνης/ανασταλτίνης/φολιστατίνης, έχουν συσχετισθεί με διάφορους δείκτες της αναπαραγωγικής υγείας, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν διερευνήσει την σχέση τους με τις διαιτητικές συνήθειες. Η έλλειψη δεδομένων πιθανότατα σχετίζεται με τη δυσκολία πρόσβασης στο ΩΥ και την έλλειψη δεδομένων σχετικά με την ακριβή σύνθεση του ΩΥ, ακόμα και σε πειραματικά μοντέλα.

1.4.2. Αντιπονεκτίνη και ο ρόλος των λιπογενών ορμονών στην αναπαραγωγή

Πέρα από τις ακτιβίνες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, υπάρχει πλήθος μορίων που συμμετέχουν στη ρύθμιση των αναπαραγωγικών λειτουργιών. Το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια κεντρίζουν οι ορμόνες που παράγονται από το λιπώδη ιστό. Οι ορμόνες του λιπώδους ιστού όπως η λεπτίνη, η αντιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη και η βισφατίνη διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού (221, 222). Τα μόρια αυτά εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων καθώς και στη διαδικασία της φλεγμονής (223). Είναι γνωστό ότι διαταραχές του μεταβολισμού, όπως αυτές που συνοδεύουν π.χ. την παχυσαρκία, επηρεάζουν και τις αναπαραγωγικές λειτουργίες στον άνθρωπο και επομένως είναι πιθανό ότι οι ορμόνες του λιπώδους ιστού εμπλέκονται στους υποκείμενους μηχανισμούς που συνδέουν την αναπαραγωγική δυσλειτουργία με τις διαταραχές του ενεργειακού ισοζυγίου. Δηλαδή, τα μόρια αυτά

πιθανότατα παίζουν τον ρόλο ενός ορμονικού σήματος που μεταφέρει την πληροφορία για το αν η ενεργειακή-διατροφική κατάσταση του οργανισμού είναι κατάλληλη ή όχι για αναπαραγωγή (224). Πλήθος μελετών φανερώνουν πλέον ότι οι ορμόνες αυτές – ιδιαίτερα η αντιπονεκτίνη – μπορεί να επηρεάζουν τις ανθρώπινες αναπαραγωγικές λειτουργίες μέσω επιδράσεων που ασκούν τόσο κεντρικά στον υποθάλαμο και την υπόφυση, όσο και περιφερικά, στις ωοθήκες (225-227). Επιπλέον, τα μόρια αυτά και οι υποδοχείς τους εμπλέκονται στις αναπαραγωγικές λειτουργίες όπως η λειτουργία των γονάδων, η ανάπτυξη του εμβρύου και η αλληλεπίδραση του με το ενδομήτριο, μειώνουν την έκκριση της LH από την υπόφυση (228) και διεγείρουν έμμεσα (μέσω του IGF) την έκκριση προγεστερόνης και/ή οιστρογόνων από τις ωοθήκες (229). Επίσης, οι υποδοχείς μέσω των οποίων οι ορμόνες αυτές επιφέρουν τη βιολογική τους δράση έχει βρεθεί πως εκφράζονται και στο ενδομήτριο. Επομένως, οι ορμόνες του λιπώδους ιστού μπορεί να επηρεάζουν τη γονιμότητα μέσω ενός ρυθμιστικού ελέγχου που ασκούν στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών, αλλά και μέσω επιδράσεών τους στο ενδομήτριο. Ωστόσο, χρειάζονται μελλοντικές μελέτες για να διευκρινιστεί περαιτέρω ο ρόλος των ορμονών αυτών στην αναπαραγωγική υγεία και στη γυναικολογική παθολογία (230, 231).

Λιγοστά είναι μέχρι σήμερα και τα δεδομένα για τη σχέση των ορμονών του λιπώδους ιστού με τις παραμέτρους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Σε μια ενδεικτική έρευνα μεταξύ γυναικών που ακολουθούσαν θεραπεία IVF, οι Liu και συνεργάτες (232) βρήκαν ότι τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης στην κυκλοφορία αυξάνονται σημαντικά μετά την ωορρηξία που προκαλείται με τη χορήγηση hCG. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με τα δεδομένα μιας άλλης μελέτης που δείχνει ότι το ποσοστό επιτυχούς κύησης μετά από μικρογονιμοποίηση (ICSI) ήταν μεγαλύτερο σε γυναίκες με αυξημένες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης πλάσματος κατά την ημέρα της ωοληψίας (233). Τέλος, σε μία μελέτη μεταξύ 56 υπογόνιμων γυναικών παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων αντιπονεκτίνης στην κυκλοφορία μία ημέρα πριν την έναρξη της διαδικασίας διέγερσης των ωοθηκών και του αριθμού των παραγόμενων ωαρίων μετά το τέλος της θεραπείας διέγερσης, καθώς και μεταξύ αντιπονεκτίνης και επιτυχούς έκβασης της IVF (234). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης στην κυκλοφορία μπορεί να αποτελούν καλύτερο δείκτη πρόβλεψης για την επιτυχία ή μη της IVF συγκριτικά με το σωματικό βάρος ή τον ΔΜΣ των γυναικών. Πρόσφατη εργασία έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης στο ΩΥ γυναικών που υποβάλλονταν σε πρωτόκολλο ωοθηκικής διέγερσης ήταν προβλεπτικός παράγοντας της

φυσιολογικής γονιμοποίησης των ωαρίων (235). Επίσης, σε αντίστοιχη μελέτη μεταξύ 130 υπογόνιμων γυναικών που υποβάλλονταν σε IVF παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων λεπτίνης στο ΩΥ και της πιθανότητας ζώσας γέννησης (236). Αντίθετα, μελέτη σε γυναίκες με ΣΠΩ έδειξε ότι τα επίπεδα αντιπονεκτίνης στο ΩΥ δεν σχετίζονταν με την πιθανότητα επίτευξης κλινικής κύησης (237). Τα στοιχεία αυτά μας τονίζουν την ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων εργασιών στον συγκεκριμένο τομέα για τη διευκρίνιση του ρόλου των ορμονών του λιπώδους ιστού και ειδικότερα της αντιπονεκτίνης στην έκβαση προγραμμάτων εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι συγκεντρώσεις των λιπογενών ορμονών στην κυκλοφορία εξαρτώνται εκτός των άλλων και από συνιστώσες του τρόπου ζωής και αρκετές μελέτες δείχνουν πως αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως η απώλεια βάρους ή η κατανάλωση δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες σε συνδυασμό με μέτρια αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, επιφέρουν σημαντικού βαθμού τροποποίησης των συγκεντρώσεων των ορμονών αυτών (238, 239). Για παράδειγμα, έρευνα σε υγιείς Ελληνίδες έδειξε ότι ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηριζόταν από υψηλή πρόσληψη δημητριακών ολικής άλεσης και χαμηλών σε λίπος γαλακτοκομικών προϊόντων σχετιζόταν με αυξημένες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης στην κυκλοφορία (240) και επομένως, η υιοθέτηση ενός τέτοιου διατροφικού προτύπου μπορεί να λειτουργεί προστατευτικά μειώνοντας τον κίνδυνο για ασθένειες όπως το μεταβολικό σύνδρομο και ο ΣΔτ2. Επιπρόσθετα, σε μία πιο πρόσφατη έρευνα στον υγιή Ελληνικό πληθυσμό της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ βρέθηκε πως η προσκόλληση στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής συσχετίζεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης στην κυκλοφορία (241), ενώ ανάλογα ήταν τα ευρήματα και σε μία μελέτη μεταξύ διαβητικών γυναικών από τις ΗΠΑ (242). Πρόσφατη ανασκόπηση των μελετών που έχουν γίνει σχετικά με τις επιδράσεις διαφόρων διατροφικών προτύπων στις συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης στην κυκλοφορία, έδειξε ότι η συμμόρφωση σε διατροφικά πρότυπα τα οποία χαρακτηρίζονται ως υγιεινά σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης (243). Ωστόσο, στον τομέα της IVF υπάρχει παντελής έλλειψη δεδομένων που να συσχετίζουν τις διαιτητικές συνήθειες, τα επίπεδα ορμονών του λιπώδους ιστού και ειδικότερα της αντιπονεκτίνης στον ορό και στο ΩΥ και την έκβαση της θεραπείας.

1.4.3. Οξειδωτικό στρες και αναπαραγωγή – ο ρόλος των αντιοξειδωτικών

Το οξειδωτικό στρες (ΟΣ), μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανισορροπία μεταξύ των προ-οξειδωτικών μορίων (συμπεριλαμβανομένων των δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου) και των αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών, έχει αναγνωριστεί ότι παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση της υπογονιμότητας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (244). Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις του ΟΣ στην ποιότητα και τις λειτουργίες των σπερματοζωαρίων έχουν τεκμηριωθεί καλά (245). Μελέτες έχουν δείξει ότι η διατήρηση σε χαμηλές συγκεντρώσεις των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) παίζει σημαντικό ρόλο στις φυσιολογικές διεργασίες της σπερματογέννεσης και τις διαδικασίες σηματοδότησης για να εξασφαλιστεί η κατάλληλη γονιμοποίηση (155). Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι οι μεμβράνες των σπερματοζωαρίων είναι υψηλής περιεκτικότητας σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, γεγονός που τα καθιστά ιδιαίτερα ευαίσθητα στην υπεροξείδωση από τις ROS. Στις γυναίκες, από την άλλη πλευρά, η επίδραση του ΟΣ στις αναπαραγωγικές λειτουργίες έχει μελετηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια. Είναι γεγονός ότι η ανισορροπία μεταξύ των προ-οξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών μπορεί να οδηγήσει σε πολλές ασθένειες που σχετίζονται με την αναπαραγωγική υγεία, όπως η ενδομητρίωση, το ΣΠΩ, οι υδροσάλπιγγες και η ανεξήγητη υπογονιμότητα (246). Ορισμένες επιπλοκές της εγκυμοσύνης, όπως οι αυθόρμητες αποβολές, η επαναλαμβανόμενη απώλεια της εγκυμοσύνης και η προεκλαμψία, μπορούν επίσης να αποδοθούν στο ΟΣ.

Όσον αφορά στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και ειδικότερα στην θεραπεία με IVF, γίνεται προσομοίωση του φυσιολογικού περιβάλλοντος με τη χρήση διαφόρων μέσων και τεχνικών. Τα υπάρχοντα δεδομένα προτείνουν ότι υπάρχει εμβρυο-μητρική επικοινωνία στην περίοδο κατά την εμφύτευση, με τη μητρική αναπαραγωγική οδό να παρέχει το βέλτιστο μικροπεριβάλλον που συμβάλλει στη γονιμοποίηση και την ανάπτυξη εμβρύων. Ωστόσο, ένα in vitro σύστημα δεν μπορεί ποτέ να μιμηθεί την ακριβή φυσιολογία ενός in-vivo συστήματος, συνεπώς, η δημιουργία ROS είναι αναπόφευκτη. Παρά την ταχεία πρόοδο στην ανάπτυξη νέων και βελτιωμένων τεχνικών IVF, το κάθε εργαστήριο εξακολουθεί να αγωνίζεται να δημιουργήσει μικροπεριβάλλον που προσομοιώνει τις φυσιολογικές συνθήκες ενός *in-vivo* συστήματος. Δύο από τους κύριους παράγοντες που συμβάλλουν στη συσσώρευση ROS *in-vitro* είναι η απουσία ενδογενών αμυντικών μηχανισμών και, δεύτερον, η έκθεση των γαμετών και των εμβρύων σε διάφορους χειρισμούς/τεχνικές, καθώς και ένα περιβάλλον που μπορεί να οδηγήσει στη

δημιουργία ΟΣ (247). Επομένως, οι ROS μπορεί να προέρχονται είτε από εσωτερικές πηγές (π.χ. ενδογενής παραγωγή από τους γαμέτες και τα έμβρυα) ή εξωτερικές πηγές (π.χ. υλικό εξωσωματικής γονιμοποίησης) κατά τη διαδικασία της IVF (Πίνακας 1.4.1).

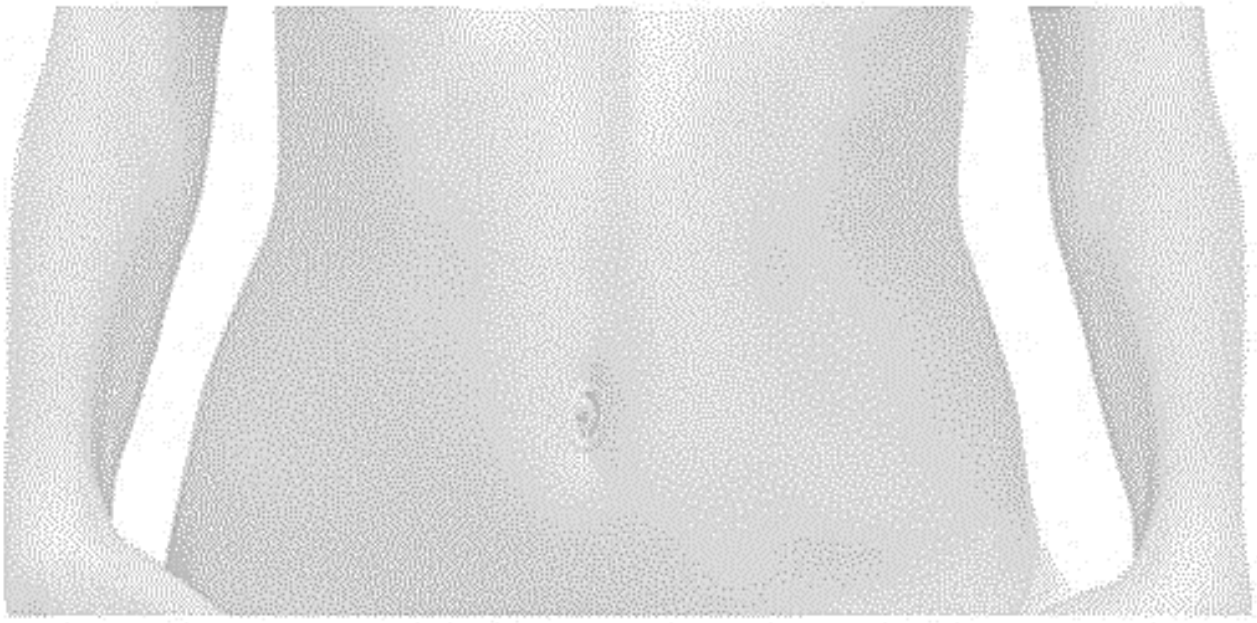
Πίνακας 1.4.1. Πηγές δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) που μπορεί να ευθύνονται για τη δημιουργία Οξειδωτικού Στρες κατά τη διάρκεια της IVF (247).

Εσωτερικές Πηγές	**Εξωτερικές Πηγές**
Σπερματοζωάρια	Καλλιεργητικά Υλικά
Ωάρια	Συγκέντρωση O_2
Έμβρυα	Φωτισμός
	Διαδικασία Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής
	Κατάψυξη-Κρυοσυντήρηση

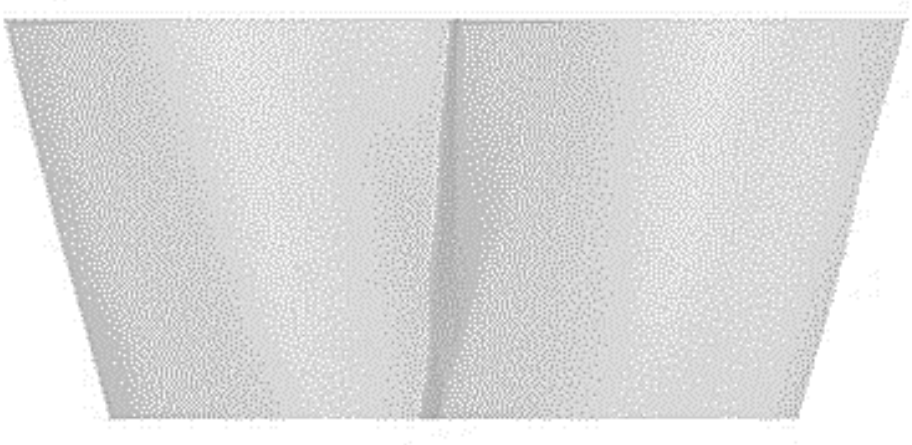
Προηγούμενες μελέτες εξέτασαν διάφορους δείκτες οξειδωτικού στρες στο ΩΥ, καθώς το ΩΥ είναι εύκολα διαθέσιμο κατά τη διάρκεια της ωοληψίας, αποτελεί πηγή βιοχημικών δεικτών και παρέχει ένα σημαντικό μικροπεριβάλλον για την ανάπτυξη των ωοκυττάρων. Είναι λογικό να υποθέσουμε ότι ορισμένα βιοχημικά χαρακτηριστικά του ΩΥ που περιβάλλει το ωάριο μπορούν να διαδραματίσουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της ποιότητας των ωαρίων και την επακόλουθη δυνατότητα επίτευξης γονιμοποίησης, την ανάπτυξη των εμβρύων που προκύπτουν και την πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η συνάφεια αυτών των χαρακτηριστικών με τους δείκτες οξειδωτικού στρες στο ΩΥ παραμένει ασαφής λόγω αμφιλεγόμενων δεδομένων (248-250). Σε πρόσφατη μελέτη που προσπάθησε να συσχετίσει τα επίπεδα ΟΣ στο ΩΥ με την έκβαση της IVF, αναφέρθηκε ότι τόσο η υπεροξείδωση λιπιδίων όσο και τα επίπεδα ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (total antioxidant capacity, TAC) συσχετίζονταν θετικά με το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης (251). Από τις 41 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF, 13 εμφάνισαν κλινική κύηση, 1 εμφάνισε αυθόρμητη αποβολή και το ποσοστό ζώσας γέννησης ήταν τελικά 29,2%. Μετά την προσαρμογή ως προς την ηλικία, οι γυναίκες που δεν έμειναν έγκυες είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα TAC σε σύγκριση με αυτές που εμφάνισαν εγκυμοσύνη. Ωστόσο, δεν παρουσιάσθηκε κάποια συσχέτιση του βαθμού υπεροξείδωσης λιπιδίων ή των επίπεδων TAC με τα ποσοστά γονιμοποίησης και τους ποιοτικούς δείκτες των εμβρύων.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ακραίες τιμές σωματικού βάρους και οι παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα, η χρήση οινοπνεύματος και η χρήση «ψυχαγωγικών» ναρκωτικών, μπορούν να προωθήσουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών,

η οποία μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (252). Οι εκθέσεις σε περιβαλλοντικούς ρύπους αποτελούν επίσης πηγή ανησυχίας καθώς διαπιστώθηκε ότι προκαλούν καταστάσεις αυξημένου ΟΣ, ενδεχομένως συμβάλλοντας στη γυναικεία υπογονιμότητα. Η συμπληρωματική χορήγηση αντιοξειδωτικών μπορεί να είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και συνεχίζει να διερευνάται ως μια πιθανή στρατηγική για την αντιμετώπιση των αναπαραγωγικών διαταραχών που σχετίζονται με την υπογονιμότητα. Ωστόσο, τα μέχρι σήμερα δεδομένα είναι σε μεγάλο βαθμό αντικρουόμενα (253).



2. ΣΚΟΠΟΣ



Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η έρευνα σχετικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν την αναπαραγωγική υγεία τόσο των γυναικών όσο και των ανδρών (δεδομένου ότι σχεδόν στο 40% των υπογόνιμων ζευγαριών ο άνδρας αποτελεί το αίτιο αδυναμίας τεκνοποίησης). Εκτός από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου υπογονιμότητας (γενετικοί, ενδοκρινικοί κ.λπ.), διάφοροι παράγοντες του τρόπου ζωής όπως η διατροφή, το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα και το άγχος φαίνεται πως επηρεάζουν σημαντικά τη φυσιολογική αναπαραγωγική υγεία, αλλά και την έκβαση προγραμμάτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η διαφορά μεταξύ των παραγόντων του τρόπου ζωής, και ειδικότερα της δίαιτας, σε σχέση με τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου υπογονιμότητας είναι ότι παρέχουν τη δυνατότητα παρέμβασης, καθιστώντας έτσι σημαντικό να εξετάζονται οι δυνατότητες τροποποίησής τους, ιδιαίτερα μεταξύ υπογόνιμων ζευγαριών που ακολουθούν θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Μεγάλο εύρος πρόσφατων δεδομένων υποστηρίζει την υπόθεση ότι συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά της δίαιτας μπορεί να επηρεάζουν τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος αλλά και τις κλινικές εκβάσεις προγραμμάτων IVF, όπως η ποιότητα των παραγόμενων ωαρίων και εμβρύων, και η εμφύτευση και επιτυχής ολοκλήρωση της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, το μεγαλύτερο μέρος των εργασιών σε αυτόν τον τομέα έχει επικεντρωθεί στη μελέτη του ρόλου είτε μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών είτε ομάδων τροφίμων. Υπάρχουν, επίσης, μερικές επιδημιολογικές μελέτες που εξετάζουν τη διατροφή υπό το πρίσμα μιας πιο ολιστικής προσέγγισης που επικεντρώνεται στον ρόλο των διατροφικών προτύπων, καθώς η προσέγγιση αυτή πιθανότατα αντικατοπτρίζει καλύτερα τις μακροπρόθεσμες διατροφικές συνήθειες και συμπεριφορές. Μεταξύ των διατροφικών προτύπων, η Μεσογειακή δίαιτα (ΜΔ), μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λαχανικά, φρούτα, δημητριακά ολικής άλεσης, όσπρια, ξηρούς καρπούς και ελαιόλαδο, και χαμηλής περιεκτικότητας σε κόκκινο κρέας και προϊόντα αυτού, έχει προταθεί ως ένα διατροφικό πρότυπο που προάγει την υγεία, κυρίως λόγω των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών και αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων της. Ωστόσο, μέχρι την ανάληψη της παρούσας διατριβής ελάχιστα είχε διερευνηθεί εάν και σε τι βαθμό η ΜΔ σχετίζεται με την αναπαραγωγική υγεία.

Γενικότερα, τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι «συνετά» διατροφικά πρότυπα που χαρακτηρίζονται από υψηλή πρόσληψη ομάδων τροφίμων όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, τα ψάρια και τα δημητριακά ολικής άλεσης, σχετίζονται με καλύτερες τιμές ορισμένων παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος (π.χ. συγκέντρωση ή/και κινητικότητα

των σπερματοζωαρίων). Αντίστοιχα, σε επίπεδο υπογόνιμων ζευγαριών, στοιχεία από πρόσφατες μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ των διαιτητικών συνηθειών των ζευγαριών και των εκβάσεων ενός προγράμματος IVF δείχνουν ότι η υψηλή προσκόλληση σε ένα διαιτητικό πρότυπο «Μεσογειακού» τύπου σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για τη διερεύνηση του ρόλου των διαιτητικών συνηθειών και ειδικότερα της πιθανής ευεργετικής επίδρασης της ΜΔ στην έκβαση προγραμμάτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και σε άλλους πληθυσμούς.

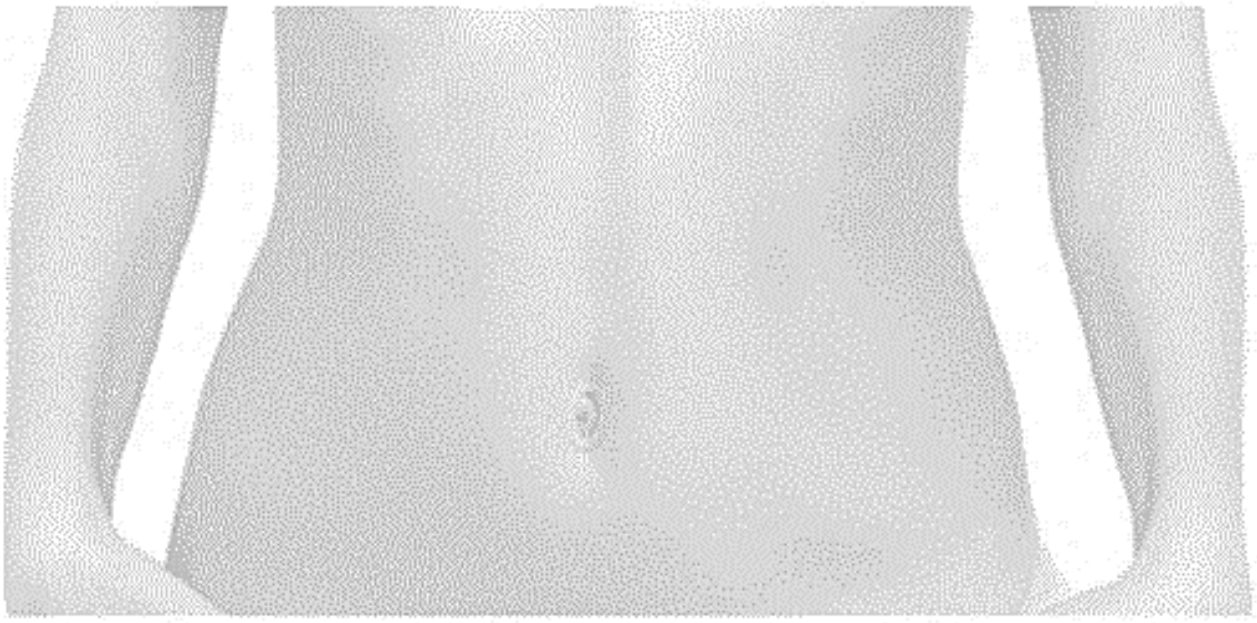
Επιπλέον, από μεθοδολογικής προσέγγισης, η πλειονότητα των μελετών που αξιολογούν τον ρόλο διατροφικών προτύπων στην ποιότητα του σπέρματος και στην έκβαση προγραμμάτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής βασίζονται σε στατιστικές μεθόδους που επεξεργάζονται τα διατροφικά δεδομένα μέσω πολυμεταβλητών στατιστικών αναλύσεων (a-posteriori), όπως η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (principal component analysis, PCA). Ωστόσο, η ερμηνεία των πληροφοριών που εξάγονται από τη μεθοδολογία PCA είναι συχνά δύσκολη, υποκειμενική και δεν γενικεύεται εύκολα στον πληθυσμό αναφοράς. Από την άλλη πλευρά, προσεγγίσεις που βασίζονται στη χρήση διατροφικών δεικτών, όπως ο δείκτης βαθμού υιοθέτησης της ΜΔ MedDietScore, στοχεύουν στη μελέτη προκαθορισμένων υγιεινών διατροφικών προτύπων (a-priori ανάλυση), έχοντας το πλεονέκτημα ότι βασίζονται στα τρέχοντα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της διατροφής στην υγεία και στη νόσο.

Εκτός από τον πιθανό ευεργετικό ρόλο της ΜΔ ως προς τις κλινικές εκβάσεις προγραμμάτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η ΜΔ ενδέχεται να επηρεάζει και άλλες παραμέτρους που σχετίζονται με αυτές, όπως το ενδο-ωοθυλακικό μικροπεριβάλλον. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το ενδο-ωοθυλακικό μικροπεριβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο για την κατάλληλη ανάπτυξη των ωαρίων και επηρεάζεται από πολλαπλές ενδοκρινικές και παρακρινικές αλληλεπιδράσεις. Πρόσφατα ευρήματα καταδεικνύουν ότι το ενδο-ωοθυλακικό σύστημα ακτιβινών/ανασταλτινών/φολιστατίνης είναι σημαντικό, λόγω της επίδρασής του στην ανάπτυξη των ωοθυλακίων, ενώ σημαντικός αναδεικνύεται τα τελευταία χρόνια και ο ρόλος λιπογενών ορμονών, όπως η αντιπονεκτίνη, στη ρύθμιση της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Επιπλέον, εκτός από τις επιδράσεις του ενδοκρινικού περιβάλλοντος, αρκετά δεδομένα αναδεικνύουν τη σημασία του οξειδωτικού στρες στη ρύθμιση του ωοθυλακικού μικροπεριβάλλοντος, και επομένως η μέτρηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του ΩΥ μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά

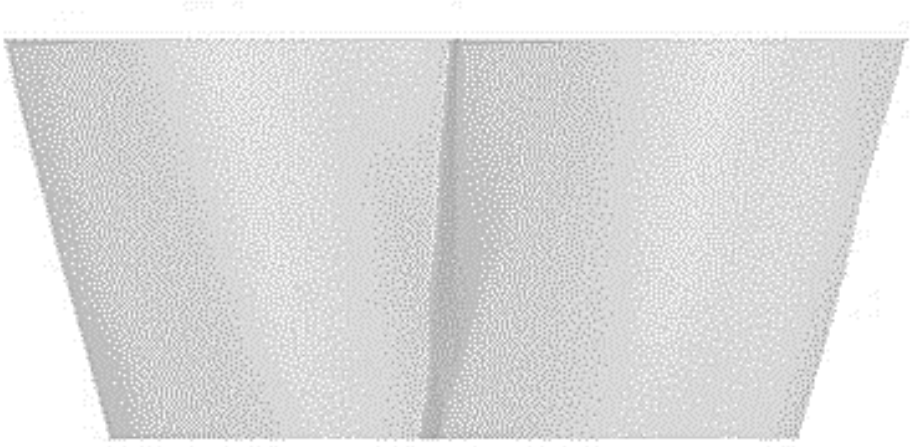
με τη δυνατότητα να αντισταθμίζονται οι επιδράσεις των ενδογενώς δημιουργούμενων δραστικών μορφών οξυγόνου και κατ' επέκταση να ρυθμίζεται η ομαλή ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Ωστόσο, κατά πόσο τα επίπεδα των παραπάνω βιολογικών δεικτών στο ΩΥ επηρεάζονται από τις διατροφικές συνήθειες ή/και συσχετίζονται με παραμέτρους της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αποτελώντας δυνητικά χρήσιμους διαγνωστικούς δείκτες της έκβασης προγραμμάτων IVF δεν έχει μελετηθεί.

Έχοντας υπόψη τα παραπάνω, βασικός σκοπός της προοπτικής μελέτης παρατήρησης που διεξήχθη στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής ήταν να διερευνηθεί ο ρόλος της ΜΔ στην αναπαραγωγική υγεία ανδρών και γυναικών υπογόνιμων ζευγαριών από την Ελλάδα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (IVF). Ειδικότερα, επιμέρους στόχοι ήταν να διερευνηθεί:

- Κατά πόσο οι διατροφικές συνήθειες των ανδρών και η προσκόλληση στη ΜΔ (όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω του δείκτη MedDietScore) σχετίζεται με καλύτερα χαρακτηριστικά ποιότητας του σπέρματος.
- Εάν οι διατροφικές συνήθειες των γυναικών και η προσκόλληση στη ΜΔ σχετίζονται με την πιθανότητα επιτυχούς έκβασης του προγράμματος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Σύμφωνα με την υπόθεση, υγιεινές διατροφικές επιλογές και μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ θα επηρεάζει ευνοϊκά την ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγική απόδοση των κατά τα άλλα υγιών υπογόνιμων γυναικών.
- Τέλος, να προσδιοριστούν δυνητικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η ΜΔ ασκεί πιθανές ευεργετικές επιδράσεις στην αναπαραγωγική υγεία των γυναικών, και ειδικότερα πιθανές επιδράσεις της στα επίπεδα των ορμονικών δεικτών ακτιβίνης-Α, ανασταλτίνης-Β, φολιστατίνης και αντιπονεκτίνης, καθώς και στην αντιοξειδωτική ικανότητα του ΩΥ (σε ένα δείγμα γυναικών της μελέτης για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμα δείγματα ΩΥ).



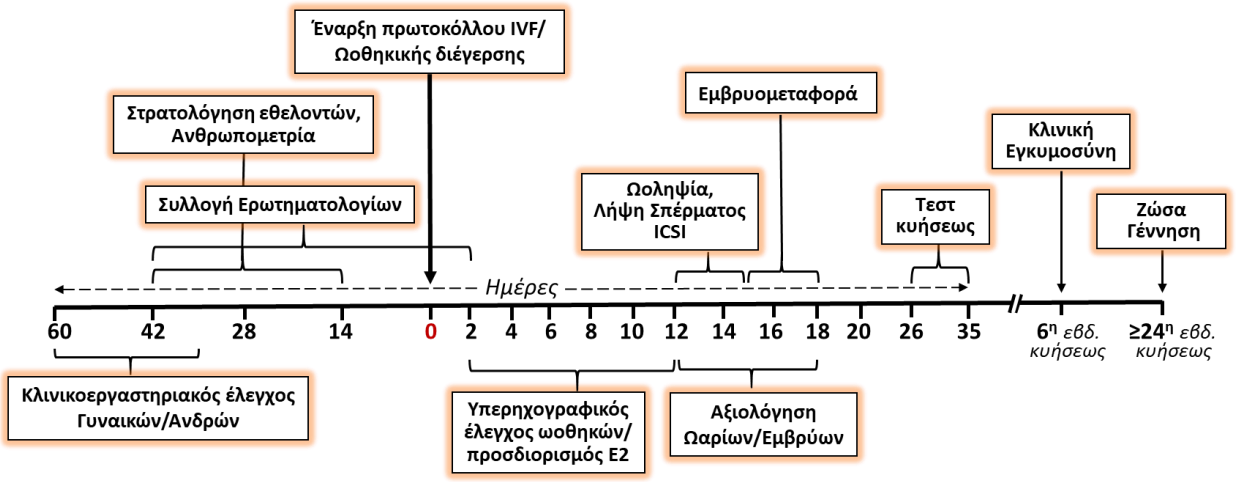
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ



3.1. Σχεδιασμός της μελέτης

Η μελέτη σχεδιάστηκε με στόχο την προοπτική παρακολούθηση ενός αριθμού υπογόνιμων ζευγαριών από την Ελλάδα, τα οποία ακολούθησαν θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης (in vitro fertilization, IVF) σε μία Ιατρική Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής στην Αθήνα (ΕΜΒΡΥΟΓΕΝΕΣΙΣ, www.embryogenesis.gr). Βασικός σκοπός της μελέτης, όπως αναπτύχθηκε διεξοδικά προηγουμένως, ήταν να διερευνήσει τη σχέση των συνηθειών του τρόπου ζωής, με έμφαση στις διατροφικές συνήθειες και τον ρόλο της ΜΔ, με την αναπαραγωγική υγεία των ανδρών/γυναικών και τις εκβάσεις της IVF. Η πρόσκληση για συμμετοχή στη μελέτη έγινε μέσω ενημερωτικού φυλλαδίου το οποίο μοιραζόταν σε ζευγάρια που επισκέπτονταν τη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής από το Ιατρικό και Νοσηλευτικό προσωπικό, στο οποίο επεξηγούνταν ο σκοπός και η σημασία της μελέτης.

Στο Σχήμα 3.1 παρουσιάζεται συνοπτικά η μεθοδολογία/πορεία συλλογής δεδομένων από τα υπογόνιμα ζευγάρια της μελέτης. Όλες οι διαδικασίες που ακολουθήθηκαν ήταν σύμφωνες προς τις αρχές της ερευνητικής δεοντολογίας και ηθικής (Διακήρυξη του Ελσίνκι) και για την εφαρμογή του πρωτοκόλλου της έρευνας αποκτήθηκε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (βλ. Παράρτημα 7.1) (ClinicalTrials.gov ID: NCT 03050944).



Σχήμα 3.1. Μεθοδολογία/πορεία συλλογής δεδομένων της μελέτης

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη (γυναίκες και άνδρες) υπέγραψαν συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής (βλ. Παράρτημα 7.2), αφού προηγουμένως ενημερώθηκαν

αναλυτικά για τον σκοπό της μελέτης, τις διαδικασίες που θα ακολουθούνταν και τις παραμέτρους που θα αξιολογούνταν..

Ανάλυση ισχύος της μελέτης: Σύμφωνα με την ανάλυση ισχύος που πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού GPower 3.0.10 (http://www.softpedia.com/get/Science-CAD/G-Power.shtml), ένα δείγμα 220 ζευγαριών απαιτείτο προκειμένου να επιτευχθεί στατιστική ισχύς >80% για την αποτίμηση μιας διαφοράς στο ποσοστό επιτυχίας της IVF της τάξης του 10% (λαμβάνοντας υπόψη ως ποσοστό επιτυχίας της IVF: 30%) μεταξύ γυναικών με μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ συγκριτικά με αυτές με χαμηλότερη προσκόλληση (διαφορά στον δείκτη MedDietScore κατά 3 μονάδες), σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας α=0,05 για αμφίπλευρους στατιστικούς ελέγχους.

3.2. Πληθυσμός της μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 244 υπογόνιμα ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία IVF και πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής που τέθηκαν ξεχωριστά για τις γυναίκες και τους άνδρες. Βασική προϋπόθεση για την ένταξη όλων των εθελοντών στη μελέτη ήταν να έχουν σταθερές διαιτητικές συνήθειες κατά το τελευταίο εξάμηνο, τουλάχιστον, και να μην ακολουθούν δίαιτα απώλειας βάρους. Οι γυναίκες θα έπρεπε, επιπλέον, να πληρούν τα εξής κριτήρια:

- να είναι ηλικίας ≤41 ετών,
- να μην είναι παχύσαρκες (Δείκτης Μάζας Σώματος <30 kg/m^2),
- να μην έχουν υποβληθεί ξανά σε IVF ή τεκνοποιήσει στο παρελθόν,
- να χρησιμοποιούν τα δικά τους ωάρια και να μην είναι δότριες ωαρίων,
- να έχουν σταθερό δεσμό και όχι περιστασιακές σχέσεις,
- να μην πάσχουν από ενδομητρίωση, ούτε να έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε χειρουργική επέμβαση στις ωοθήκες και
- να μην έχουν ιατρικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, καρδιαγγειακής νόσου, υπέρτασης, νεοπλασίας, θυρεοειδοπάθειας ή ψυχιατρικών διαταραχών.

Γυναίκες με «πτωχή ανταπόκριση» στη φαρμακευτική αγωγή που εντάχθηκαν σε πρωτόκολλο IVF χωρίς εξωγενή διέγερση των ωοθηκών (παραγωγή ωαρίου μέσω του φυσικού κύκλου) εξαιρούνταν από τη μελέτη. Αναφορικά με τους άνδρες, εκτός από σταθερές συνήθειες διατροφής θα έπρεπε να πληρούν και τα παρακάτω κριτήρια:

- να είναι ηλικίας 20-55 ετών,

- να μην έχουν ιατρικό ιστορικό συστηματικής νόσου, κρυψορχίας, κιρσοκήλης ή/και βαζεκτομής, και
- να μην έχουν υποβληθεί σε ορμονική θεραπεία στη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών.

Η στρατολόγηση των ζευγαριών και η αξιολόγησή τους πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα Νοέμβριος 2013 έως Σεπτέμβριος 2016.

3.3. Φυσική εξέταση και προσδιορισμός παραμέτρων του τρόπου ζωής

3.3.1. Αξιολόγηση ανθρωπομετρικών παραμέτρων

Σε όλους τους εθελοντές πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις (ύψος, βάρος, περιφέρεια μέσης και ισχίου) κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Το ύψος των εθελοντών μετρήθηκε με αναστημόμετρο (τύπου Seca) ακρίβειας ±0,5 cm. Η μέτρηση έγινε με το άτομο χωρίς παπούτσια, με χαλαρούς ώμους, ίσια πλάτη, χέρια ελεύθερα και με τα μάτια να κοιτούν ίσια εμπρός (εξασφάλιση του οπτικού άξονα σε ευθεία οριζόντια νοητή γραμμή). Το σωματικό βάρος μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (τύπου Seca) ακρίβειας ±100 gr, με το άτομο χωρίς παπούτσια και βαρύ ρουχισμό. Βάσει των μετρήσεων ύψους και σωματικού βάρους υπολογίστηκε για κάθε εθελοντή ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) από τον τύπο: ΔΜΣ = Βάρος (kg)/[ύψος (m)]^2. Ως νορμοβαρή χαρακτηρίστηκαν τα άτομα με ΔΜΣ <25 kg/m^2, ως υπέρβαρα αυτά με ΔΜΣ≥25 και ≤30 kg/m^2, και ως παχύσαρκα αυτά με ΔΜΣ ≥30 kg/m^2.

Η μέτρηση των περιφερειών μέσης και ισχίων (σε cm) πραγματοποιήθηκε με μη-εκτατή ταινία με ακρίβεια ±0,1 cm. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε στο μέσο μεταξύ της 12^{ης} πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας και η περιφέρεια ισχίων γύρω από τους γλουτούς στο ύψος της μέγιστης έκτασης. Κατόπιν υπολογίσθηκε ο λόγος περιφέρειας μέση προς περιφέρεια ισχίων.

3.3.2. Ερωτηματολόγια

Στο πλαίσιο της έρευνας δόθηκαν προς συμπλήρωση τρία ερωτηματολόγια, τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες εθελοντές: (α) ένα γενικό ερωτηματολόγιο καταγραφής ατομικών στοιχείων, (β) ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και (γ) ένα ερωτηματολόγιο εκτίμησης άγχους (βλ. Παράρτημα).

Μέσω του γενικού ερωτηματολογίου (Παράρτημα 7.3) έγινε συλλογή πληροφοριών για τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των εθελοντών (μορφωτικό/

κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, οικογενειακό ιστορικό υπογονιμότητας, χρήση φαρμάκων, αιματολογικές/βιοχημικές παράμετροι κ.ά.), καθώς και στοιχείων σχετικών με τον τρόπο ζωής και τις συνήθειες των εθελοντών (συνήθειες καπνίσματος και σωματικής δραστηριότητας).

Τα ερωτηματολόγια διανεμήθηκαν την ημέρα ένταξης των ζευγαριών στη μελέτη (2-6 εβδομάδες πριν από την έναρξη του πρωτοκόλλου IVF) και συμπληρώθηκαν επιτόπου υπό την καθοδήγηση του κύριου ερευνητή/υποψήφιου διδάκτορα. Στις περιπτώσεις που η επιτόπια συμπλήρωση δεν ήταν εφικτή, ζητήθηκε από τους εθελοντές να επιστρέψουν συμπληρωμένα τα ερωτηματολόγια στην Ιατρική Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής την ημέρα του 1ου υπερηχογραφικού ελέγχου των ωοθηκών. Για την ορθή συμπλήρωση των ερωτηματολογίων παρέχονταν σαφείς οδηγίες και κατάλληλες διευκρινήσεις από τον κύριο ερευνητή, κατόπιν προσωπικής ή/και τηλεφωνικής επικοινωνίας με τους εθελοντές.

3.3.3. Αξιολόγηση συνηθειών διατροφής

Α. Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων: Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης των εθελοντών έγινε με τη βοήθεια ενός ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Food Frequency Questionnaire, FFQ, βλ. Παράρτημα 7.4) η εγκυρότητα του οποίου έχει ελεγχθεί στον Ελληνικό πληθυσμό (254). Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 77 ερωτήσεις κλειστού τύπου, εκ των οποίων οι 69 αφορούν τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και ποτών (αμυλούχων τροφίμων, λαχανικών, φρούτων, γαλακτοκομικών κ.λπ.) και οι 7 αφορούν διατροφικές συμπεριφορές (αριθμός γευμάτων ημερησίως, κατανάλωση φαγητού εκτός σπιτιού, χρήση συμπληρωμάτων διατροφής κ.λπ.).

Αναφορικά με τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων/ποτών, κατά τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου ζητήθηκε από τους εθελοντές να αναφέρουν πόσο συχνά, βάσει μιας εξαβάθμιας κλίμακας, κατανάλωσαν την προκαθορισμένη ποσότητα τροφίμων και ποτών που αναφέρεται στο ερωτηματολόγιο ως ποσότητα αναφοράς κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα. Οι δυνατές απαντήσεις περιλαμβάνουν «ποτέ/σπάνια», «1-3 φορές τον μήνα», «1-2 φορές την εβδομάδα», «3-6 φορές την εβδομάδα», «1 φορά την ημέρα» και «≥2 φορές την ημέρα». Από την επεξεργασία του ερωτηματολογίου προέκυψαν στοιχεία για την ημερήσια κατανάλωση μεμονωμένων τροφίμων και ποτών, ενώ μετά από ομαδοποίηση αυτών προέκυψαν στοιχεία για την ημερήσια κατανάλωση ομάδων

τροφίμων, δηλαδή δημητριακών (επεξεργασμένων & μη-επεξεργασμένων), γαλακτοκομικών προϊόντων (πλήρους & χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα), φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, κόκκινου κρέατος & κρεατοσκευασμάτων, λευκού κρέατος, ψαριών & θαλασσινών, καθώς και λιπών & ελαίων. Η πρόσληψη των παραπάνω τροφίμων/ομάδων τροφίμων υπολογίσθηκε σε μερίδες/ημέρα, που αντιστοιχούν ενδεικτικά σε: 1 φέτα ψωμί των 25g, 100g πατάτας, ½ φλιτζάνι μαγειρεμένο ρύζι ή ζυμαρικά, 1 φλιτζάνι ωμά ή ½ φλιτζάνι μαγειρεμένα λαχανικά, 1 μήλο (~80g), 1 μπανάνα (~60g), 1 πορτοκάλι (~100g), ~200g καρπούζι ή πεπόνι, 1 φλιτζάνι γάλα ή γιαούρτι, 30g τυρί, 1 αυγό, ~60g μαγειρεμένο κρέας ή ψάρι, και 1 φλιτζάνι μαγειρεμένα όσπρια.

Μέσω κατάλληλου αλγόριθμου εκτιμήθηκε, επίσης, η μέση ημερήσια πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λιπίδια) των εθελοντών. Αναφορικά με τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να αναφέρουν τη λήψη οποιουδήποτε σκευάσματος, καθώς και τη συχνότητα χρήσης τους (καθημερινά, εβδομαδιαία, μηνιαία ή μερικές φορές/έτος).

Το FFQ που χρησιμοποιήθηκε έχει αξιολογηθεί ως προς την εγκυρότητά του στην αποτίμηση της πρόσληψης σχεδόν όλων των ομάδων τροφίμων, καθώς και της πρόληψης ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών. Επιπλέον, έχει δειχθεί πως είναι αξιόπιστο για την αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών ενηλίκων και των δύο φύλων κατά τη διάρκεια του έτους που προηγείται της συμπλήρωσής του, καθώς και ότι είναι αξιόπιστο τόσο μεταξύ νορμοβαρών ατόμων όσο και μεταξύ ατόμων με υπερβάλλον σωματικό βάρος (255). Για την ορθή συμπλήρωση του ερωτηματολογίου απαιτούνται ~20-30 λεπτά.

<u>Β. Εκτίμηση της προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής</u>: Τα δεδομένα των FFQ χρησιμοποιήθηκαν για να αποτιμηθεί ο βαθμός προσκόλλησης των γυναικών και ανδρών της μελέτης στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ, με τη χρήση του δείκτη MedDietScore (Mediterranean Diet Score) που αναπτύχθηκε από τους Παναγιωτάκο και συν. (256, 257). Σύμφωνα με τον δείκτη αυτό, αξιολογείται η πρόσληψη των κυριότερων ομάδων τροφίμων, η οποία βαθμολογείται ανάλογα με τη συχνότητα κατανάλωσης λαμβάνοντας υπόψη τις διατροφικές συστάσεις για τον Ελληνικό πληθυσμό που βασίζονται στη ΜΔ (258).

Ειδικότερα, ο δείκτης λαμβάνει υπόψη την κατανάλωση 11 τροφίμων ή ομάδων τροφίμων, και συγκεκριμένα την κατανάλωση: 1) μη-επεξεργασμένων δημητριακών (ολικής άλεσης ψωμί/ζυμαρικά, καστανό ρύζι κ.ά.), 2) φρούτων, 3) λαχανικών, 4) οσπρίων, 5) πατάτας, 6) ψαριού, 7) κόκκινου κρέατος & προϊόντων κρέατος, 8)

πουλερικών, 9) γαλακτοκομικών προϊόντων πλήρους περιεκτικότητας σε λιπαρά (γάλα, γιαούρτι & τυρί), 10) ελαιόλαδου και 11) αλκοόλ (259). Ανάλογα με την προτεινόμενη συχνότητα κατανάλωσης, όπως αυτή αποτυπώνεται στο πρότυπο της ΜΔ, η ημερήσια κατανάλωση καθεμιάς από τις 11 συνιστώσες του δείκτη βαθμολογείται (από 0 έως 5 ή αντίστροφα) μέσω μονότονων συναρτήσεων (με εξαίρεση την κατανάλωση αλκοόλ), όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.1.

Πίνακας 3.1.1. Υπολογισμός του δείκτη MedDietScore (256)

Συνιστώσες	*Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες/εβδομάδα ή καθορισμένο διαφορετικά)*					
Μη-επεξεργασμένα δημητριακά	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19–31	>32
	0	1	2	3	4	5
Πατάτες	Ποτέ	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
	0	1	2	3	4	5
Φρούτα	Ποτέ	1-4	5-8	9-15	16-21	≥22
	0	1	2	3	4	5
Λαχανικά	Ποτέ	1-6	7-12	13-20	21-32	≥33
	0	1	2	3	4	5
Όσπρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Ψάρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Κόκκινο κρέας & προϊόντα κρέατος	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πουλερικά	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Γαλακτοκομικά πλήρη λιπαρών οξέων	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30
	5	4	3	2	1	0
Χρήση ελαιόλαδου στο μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα)	Ποτέ	Σπάνια	<1	1-3	3-5	Καθημερινά
	0	1	2	3	4	5
Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα) (100ml = 12g αιθανόλης)	<300	300	400	500	600	>700 ή 0
	5	4	3	2	1	0

Έτσι, για τα τρόφιμα που βρίσκονται κοντά στη βάση της Μεσογειακής πυραμίδας (συνιστώμενη κατανάλωση >3 μερίδες/εβδομάδα), δηλαδή τα μη-επεξεργασμένα δημητριακά, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, τα ψάρια, τις πατάτες και το ελαιόλαδο, δίνεται η τιμή 0 για μηδενική κατανάλωση και τιμές από 1 έως 5 για σπάνια έως καθημερινή κατανάλωση, αντιστοίχως. Αντιθέτως, για τα τρόφιμα που βρίσκονται κοντά στην κορυφή της Μεσογειακής πυραμίδας (σύσταση για σπάνια ή μηνιαία κατανάλωση), δηλαδή το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρη λιπαρών οξέων) δίνονται τιμές σε αντίστροφη κλίμακα (π.χ. από 5 για μηδενική κατανάλωση έως 0 για καθημερινή κατανάλωση) (260). Για την πρόσληψη οινοπνεύματος, ειδικότερα,

δίνεται η τιμή 0 για καθόλου κατανάλωση και για κατανάλωση αλκοολούχων ποτών >700 ml/ημέρα (όπου 100 ml θεωρείται ότι παρέχουν 12 g αιθανόλης), και τιμές 1 έως 4 για κατανάλωση 300-400, 400-500, 500-600 και 600-700 ml/ημέρα, αντιστοίχως.

Συνεπώς, ο δείκτης MedDietScore παίρνει τιμές από 0 έως 55, με υψηλότερη βαθμολόγηση να υποδεικνύει μεγαλύτερου βαθμού προσκόλληση στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής.

3.3.4. Αξιολόγηση συνηθειών σωματικής δραστηριότητας

Για την εκτίμηση της φυσικής δραστηριότητας χρησιμοποιήθηκε η σύντομη έκδοση του Διεθνούς Ερωτηματολογίου Φυσικής Δραστηριότητας (International Physical activity Questionnaire, IPAQ), του οποίου η εγκυρότητα έχει ελεγχθεί στον Ελληνικό πληθυσμό (261), και το οποίο ενσωματώθηκε στο γενικό ερωτηματολόγιο καταγραφής ατομικών στοιχείων (βλ. Παράρτημα 7.3). Η βασική πρωτοτυπία του IPAQ έγκειται στο γεγονός ότι συνυπολογίζει τη δραστηριότητα που επιτελείται κατά τη διάρκεια τόσο καθημερινών ενασχολήσεων (εργασία, δουλειές στο σπίτι κ.ά.), όσο και κατά τον ελεύθερο χρόνο για λόγους άσκησης και αναψυχής (π.χ. συμμετοχή σε άθλημα). Η σύντομη εκδοχή του ερωτηματολογίου που χρησιμοποιήθηκε περιέχει 7 ερωτήσεις. Συγκεκριμένα, το ερωτηματολόγιο καταγράφει πληροφορίες που αφορούν τον αριθμό των ημερών και τον χρόνο (min/ημέρα) που το άτομο δαπάνησε σε έντονη σωματική δραστηριότητα, μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα, περπάτημα και καθιστικές δραστηριότητες κατά τη διάρκεια της εβδομάδας που προηγείτο της συμπλήρωσής του. Για τα διαφορετικά είδη έντασης σωματικής δραστηριότητας οι ερωτήσεις επεξηγούνται με παραδείγματα προς διευκόλυνση του ερωτώμενου. Στους συμμετέχοντες δόθηκε η συμβουλή να αναφέρουν μόνο περιπτώσεις στις οποίες η δραστηριότητα διήρκησε τουλάχιστον 10 min, επειδή αυτή είναι η ελάχιστη διάρκεια που απαιτείται ώστε να επιτευχθεί όφελος για την υγεία.

Λαμβάνοντας υπόψη τις ερωτήσεις που αφορούν την ενασχόληση με έντονη σωματική δραστηριότητα, μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα και περπάτημα υπολογίστηκαν τα συνολικά μεταβολικά ισοδύναμα (Metabolic Equivalent of Task, MET) ανά εβδομάδα για κάθε εθελοντή, ως το άθροισμα των γινομένων των MET του κάθε είδους σωματικής δραστηριότητας επί τη χρονική διάρκεια της κάθε δραστηριότητας (σε min) για το σύνολο της εβδομάδας (MET-min/εβδομάδα) [1 MET-min μιας φυσικής δραστηριότητας αντιπροσωπεύει την ενέργεια (σε kcal) που δαπανά ένας άνθρωπος 60 kg για τη συγκεκριμένη φυσική δραστηριότητα και μπορεί να προσδιοριστεί από την

εξίσωση: Ενεργειακή δαπάνη (kcal)=[MET-min]×[σωματικό βάρος (kg)/60]. Η τιμή MET για δραστηριότητες υψηλής έντασης ανέρχεται σε 8, για δραστηριότητες μέτριας έντασης σε 4, και για το περπάτημα σε 3,3, βάσει της σχετικής μελέτης αξιοπιστίας και εγκυρότητας του εν λόγω ερωτηματολογίου (262).

Επιπλέον, με βάση το επίπεδο σωματικής τους δραστηριότητας οι εθελοντές κατηγοριοποιήθηκαν ως: (α) πολύ δραστήριοι, (β) μέτρια δραστήριοι και (γ) αδρανείς, λαμβάνοντας υπόψη τις επίσημες οδηγίες για την επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων του ερωτηματολογίου (263). Πιο συγκεκριμένα, ένας εθελοντής χαρακτηριζόταν ως «πολύ ενεργός» εάν ανέφερε: (1) ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα υψηλής έντασης για ≥3 ημέρες που επιτυγχάνει συνολική σωματική δραστηριότητα ≥1.500 MET-min/εβδομάδα ή (2) καθημερινή ενασχόληση με οποιονδήποτε συνδυασμό δραστηριοτήτων υψηλής έντασης, μέτριας έντασης και περπατήματος, ο οποίος επιτυγχάνει συνολική σωματική δραστηριότητα ≥3.000 MET-min/εβδομάδα. Αντιστοίχως, ο εθελοντής χαρακτηριζόταν ως «μέτρια ενεργός» εάν ανέφερε: (1) ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα υψηλής έντασης ≥3 ημέρες και για ≥20 min/ημέρα ή (2) ενασχόληση με σωματική δραστηριότητα μέτριας έντασης και/ή περπάτημα ≥5 ημέρες και για ≥30 min/ημέρα ή (3) ενασχόληση με οποιονδήποτε συνδυασμό δραστηριοτήτων υψηλής έντασης, μέτριας έντασης και περπατήματος για ≥5 ημέρες, ο οποίος επιτυγχάνει συνολική σωματική δραστηριότητα ≥600 MET-min/εβδομάδα. Η μη-πλήρωση των παραπάνω προϋποθέσεων σηματοδοτεί ένα χαμηλό επίπεδο σωματικής δραστηριότητας και χαρακτηρισμό του εθελοντή ως «άτομο σωματικά αδρανές».

3.3.5. Αξιολόγηση κατάστασης άγχους

Για την εκτίμηση της κατάστασης άγχους στην οποία βρίσκονταν οι γυναίκες και οι άνδρες της μελέτης, βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροχρόνια, χρησιμοποιήθηκε ένα τυποποιημένο, σύντομο ερωτηματολόγιο αυτεπίγνωσης (State-Trait Anxiety Inventory, STAI, βλ. Παράρτημα 7.5). Το ερωτηματολόγιο αυτό αναπτύχθηκε από τους Spielberger και συν. (264), χρησιμοποιείται ευρέως και έχει προσαρμοσθεί στον ελληνικό πληθυσμό εμφανίζοντας καλή αξιοπιστία και εγκυρότητα (264-267). Αποτελείται από δύο ξεχωριστές ενότητες και περιέχει συνολικά 40 θέματα/φράσεις, για τα οποία οι ερωτώμενοι καλούνται να δηλώνουν τον βαθμό συμφωνίας ή διαφωνίας τους. Τα πρώτα 20 θέματα (1η ενότητα) διερευνούν την παρούσα συναισθηματική κατάσταση του εθελοντή, δηλαδή το πώς

αισθάνεται ο εθελοντής τη στιγμή συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου (το άγχος ως κατάσταση), ενώ τα υπόλοιπα 20 θέματα (2η ενότητα) διερευνούν το πώς αισθάνεται ο εθελοντής συνήθως (το άγχος ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας). Έτσι, το ερωτηματολόγιο STAI διαχωρίζει το άγχος ως κατάσταση (state) από το χρόνιο άγχος ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait). Ο βαθμός συμφωνίας ή διαφωνίας με κάθε θέμα δίνεται σε τετράβαθμη κλίμακα, βάσει του βαθμού ή της συχνότητας που τα συναισθήματα του ερωτώμενου ταυτίζονται με την κάθε φράση, με τη βαθμολογία να έχει ως εξής: 1=«καθόλου» ή «σχεδόν ποτέ», 2=«κάπως» ή «μερικές φορές», 3=«μέτρια» ή «συχνά» και 4=«πάρα πολύ» ή «σχεδόν πάντοτε». Η συνολική βαθμολογία για την κάθε ενότητα κυμαίνεται, επομένως, από 20 έως 80 μονάδες, με μία βαθμολογία 20-39 μονάδες να υποδηλώνει χαμηλά επίπεδα άγχους, 40-59 μονάδες μέτρια επίπεδα άγχους και >59 μονάδες υψηλά επίπεδα άγχους.

3.4. Ανάλυση σπέρματος και αξιολόγηση σπερμοδιαγράμματος

Δείγματα σπέρματος ελήφθησαν από τους άνδρες με αυνανισμό, στο πλαίσιο του κλινικοεργαστηριακού ελέγχου που διεξήχθη στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής πριν ξεκινήσει το ζευγάρι το πρόγραμμα IVF. Σε όλους τους άνδρες είχαν δοθεί οδηγίες να απέχουν από την εκσπερμάτιση για τουλάχιστον 48 ώρες, αλλά όχι περισσότερο από 5 ημέρες, πριν από τη δειγματοληψία. Για κάθε εθελοντή αναλύθηκε ένα δείγμα σπέρματος (σπερμοδιάγραμμα).

Η ανάλυση σπέρματος πραγματοποιήθηκε με τυποποιημένες μεθόδους στο ανδρολογικό εργαστήριο της Μονάδας. Αμέσως μετά τη συλλογή τους, τα δείγματα επωάστηκαν σε κλίβανο στους 37°C και ο χρόνος ρευστοποίησης του σπέρματος εκτιμήθηκε εντός της 1ης ώρας (σε όλες τις περιπτώσεις η πλήρης ρευστοποίηση επετεύχθη σε <1 ώρα). Ο όγκος εκσπερμάτισης προσδιορίστηκε μετά από ζύγιση του δείγματος σπέρματος που ελήφθη και την παραδοχή ότι η πυκνότητα σπέρματος είναι ίση με 1,0 g/ml. Η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων προσδιορίσθηκε σε κυτταρομετρική πλάκα (Bürker-Türk; Paul Marienfeld GmbH&Co. KG, Lauda-Königshofen, Germany) και ο ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων (σε εκατομμύρια) υπολογίστηκε ως η συγκέντρωση σπέρματος επί τον όγκο εκσπερμάτισης. Η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων εκτιμήθηκε σε μικροσκόπιο αντίθεσης φάσης και εκφράστηκε ως το κλάσμα των κινητικών σπερματοζωαρίων (%), που φυσιολογικά στο τέλος της 1ης ώρας είναι >40%. Προσδιορίστηκε τόσο η προωθητική κινητικότητα (γραμμική, γρήγορη κίνηση

σπερματοζωαρίων) όσο και η ολική κινητικότητα (προωθητική + μη-προωθητική/επιτόπια κίνηση σπερματοζωαρίων). Η μορφολογία των σπερματοζωαρίων αξιολογήθηκε μετά από χρώση Παπανικολάου, χρησιμοποιώντας τα «αυστηρά» κριτήρια φυσιολογικής μορφολογίας κατά Tygerberg (268). Άνδρες με σοβαρή ολιγοζωοσπερμία ή κρυπτοζωοσπερμία (συγκέντρωση σπερματοζωαρίων στο σπερματικό υγρό $<1\times10^4$) χαρακτηρίστηκαν στη συγκριμένη μελέτη ως «αζωοσπερμικοί».

Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (25) υπολογίστηκαν τα ποσοστά των εθελοντών με χαρακτηριστικά ποιότητας σπέρματος κάτω των φυσιολογικών ορίων (<1,5 ml για τον όγκο εκσπερμάτισης, $<39\times10^6$ για τον ολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων, $<15\times10^6$/ml για τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων, <40% για την ολική κινητικότητα και <32% για την προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, και <4% για το ποσοστό των φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων). Ως δείγματα σπέρματος καλής ποιότητας (φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα) αξιολογήθηκαν εκείνα για τα οποία όλες οι παράμετροι ποιότητας του σπέρματος ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων αναφοράς του WHO.

3.5. Διαδικασία και αξιολόγηση εκβάσεων της IVF

3.5.1. Διέγερση ωοθηκών, ωοληψία, γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά

Α. <u>Πρωτόκολλα διέγερσης ωοθηκών:</u> Κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου IVF χορηγήθηκε στις γυναίκες ειδική φαρμακευτική αγωγή με στόχο τη διέγερση των ωοθηκών (ανάπτυξη περισσοτέρων του ενός ωοθυλακίων) και την πρόκληση πολλαπλής ωορρηξίας. Τα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών που ακολουθούνται στην IVF περιλαμβάνουν αφενός το σκεύασμα που θα διεγείρει τις ωοθήκες (FSH, LH, κλομιφαίνη, συνδυασμός όλων αυτών), αφετέρου το φάρμακο που θα κρατήσει την ενδογενή LH σε χαμηλά επίπεδα μέχρι την κατάλληλη στιγμή της ωοληψίας. Η επιλογή του φαρμακευτικού σχήματος που εφαρμόστηκε στα ζευγάρια της μελέτης ήταν συνάρτηση διαφόρων παραμέτρων (ηλικίας της γυναίκας, ιστορικού του ζευγαριού, ορμονικού προφίλ/ ωοθηκικής εφεδρείας κ.λπ.) και συχνά οι δόσεις των φαρμάκων εξατομικεύτηκαν ανάλογα με την ανταπόκριση της κάθε γυναίκας. Βάσει των χαρακτηριστικών τους, οι γυναίκες της μελέτης εντάχθηκαν σε ένα από τρία βασικά πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών, όπως εφαρμόζονται στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής: (α) το βραχύ πρωτόκολλο με αγωνιστή *(flare protocol)* (σκευάσματα: Daronda/Arvekap), (β) το βραχύ πρωτόκολλο με ανταγωνιστή (σκευάσματα: Cetrotide/Orgalutran) ή (γ) το πρωτόκολλο ήπιας

διέγερσης με κιτρική κλομιφαίνη. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι γυναίκες ελάμβαναν υποδόρια ανασυνδυασμένη γοναδοτροπίνη FSH (σκευάσματα: Gonal-F/Puregon/ Altermon) ή/και ανθρώπινες εμμηνοπαυσιακές γοναδοτροπίνες, hMG (σκευάσματα: Menopur/Merional/Pergonal), με μέγιστο συνδυασμό δόσης τα 450 IU/ημέρα. Κατά τη διάρκεια του πρωτοκόλλου διέγερσης των ωοθηκών γινόταν τακτική παρακολούθηση των επιπέδων οιστραδιόλης στην κυκλοφορία, καθώς και υπερηχογραφικός έλεγχος του αριθμού και του μεγέθους των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων.

Β. Ωοληψία: Η λήψη των ωαρίων προγραμματίστηκε όταν τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια έφτασαν σε μέγεθος τα 16-18 mm και τα επίπεδα οιστραδιόλης στο πλάσμα ήταν ≥1.800 pmol/l. Η ωοληψία πραγματοποιήθηκε μετά την πάροδο 35-36 ωρών από τη χορήγηση hCG (σκευάσματα: Pregnyl/Ovitrelle), η οποία συμβάλλει στην ολοκλήρωση της ωρίμανσης των ωοθυλακίων και στην πρόκληση της ωορρηξίας. Η συλλογή των ωαρίων έγινε με διακολπική παρακέντηση των ωοθυλακίων υπό διαρκή υπερηχογραφικό έλεγχο και πραγματοποιήθηκε υπό ελαφριά νάρκωση (αναλγησία διάρκειας 10-15 min), χωρίς απώλεια συνείδησης και άλγος, μετά την ολοκλήρωση της οποίας και παρέλευση 30-60 min η γυναίκα αποχώρησε από τη Μονάδα. Το απόγευμα της ίδιας ημέρας, και μέχρι το τεστ κύησης, όλες οι γυναίκες άρχισαν να λαμβάνουν από το στόμα ή διακολπικά προγεστερόνη (600 mg/ημέρα).

Γ. Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI): Αμέσως μετά τη λήψη των ωαρίων, έγινε η αξιολόγηση και η ετοιμασία τους για τη γονιμοποίηση (~2 ώρες πριν από την προγραμματισμένη ωοληψία στις γυναίκες έγινε και λήψη σπέρματος των ανδρών). Σε όλα τα ζευγάρια της μελέτης, για τη γονιμοποίηση των ωαρίων ακολουθήθηκε η τεχνική της μικρογονιμοποίησης ή αλλιώς ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης του σπερματοζωαρίου στο ωάριο (ICSI). Η γονιμοποίηση των ωαρίων διαπιστώθηκε μετά από 12-18 ώρες, ενώ τις επόμενες ημέρες παρακολουθήθηκε η εξέλιξή τους και έγινε αξιολόγησή τους ώστε να προγραμματισθεί η εμβρυομεταφορά.

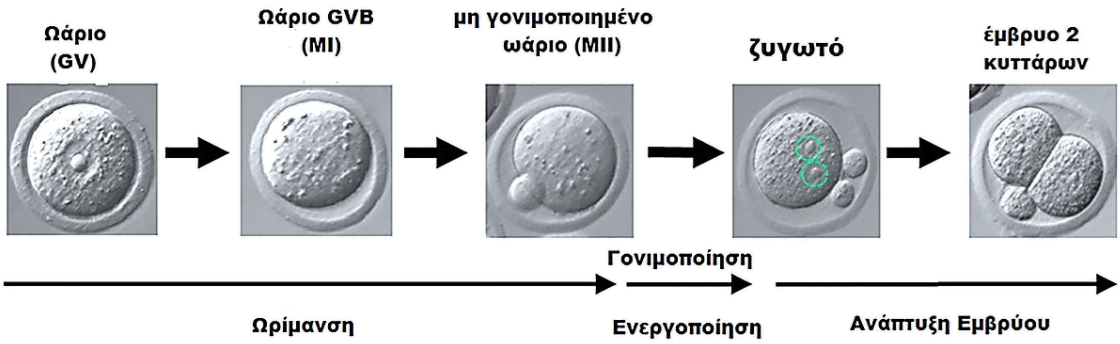
Δ. Εμβρυομεταφορά: Η εμβρυομεταφορά πραγματοποιήθηκε μέσω εύκαμπτου ατραυματικού καθετήρα, ο οποίος συνδεόταν με ειδική σύριγγα, χωρίς νάρκωση. Τα έμβρυα αναρροφήθηκαν στον καθετήρα μέσα σε ελάχιστο όγκο καλλιεργητικού μέσου και στη συνέχεια εισήχθησαν, δια μέσου του τραχήλου, στην κοιλότητα της μήτρας (υπό κοιλιακή υπερηχογραφική καθοδήγηση), όπου και εναποτέθηκαν. Η εμβρυομεταφορά πραγματοποιήθηκε σε όλες τις συμμετέχουσες την 3η ημέρα μετά την ωοληψία. Οι

γυναίκες παρέμειναν κλινήρεις για 15-30 min μετά την εμβρυομεταφορά και πριν την αναχώρησή τους από τη Μονάδα τους έγινε σύσταση να αποφεύγουν τις έντονες σωματικές δραστηριότητας για τις επόμενες 2-3 ημέρες. Μετά την παρέλευση δύο, περίπου, εβδομάδων (14-21 ημέρες μετά την ωοληψία) πραγματοποιήθηκε τεστ κύησης προκειμένου να διαπιστωθεί η παρουσία ή μη εγκυμοσύνης.

3.5.2. Ενδιάμεσες εκβάσεις IVF

Α. Αξιολόγηση ωαρίων: Οι εμβρυολόγοι της Μονάδας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής αξιολόγησαν τα παραγόμενα ωάρια σε 3 κατηγορίες: (α) ανώριμα ωάρια (στάδιο Πρόφασης-Ι), τα οποία χαρακτηρίζονται από παρουσία βλαστικού κυστιδίου (Germinal Vesicle – GV) και απουσία πολικού σωματίου, (β) ωάρια σε ενδιάμεσο στάδιο ωριμότητας (στάδιο Μετάφασης-Ι), τα οποία χαρακτηρίζονται από την απουσία πολικού σωματίου και βλαστικού κυστιδίου (Germinal Vesicle Breakdown – GVB) και έχουν ένα εκτεταμένο και μη-συμπαγές σύμπλεγμα κοκκιωδών κυττάρων και (γ) ωάρια που έχουν ολοκληρώσει την 1η μειωτική τους διαίρεση (παρουσία πολικού σωματίου) και βρίσκονται στο στάδιο της Μετάφασης-ΙΙ (ωοκύτταρα-MII) (βλ. Εικόνα 3.1). Μόνον τα ωοκύτταρα σταδίου MII είναι πλήρως ώριμα και ικανά να γονιμοποιηθούν, οπότε και επιλέχθηκαν να γονιμοποιηθούν με ICSI.

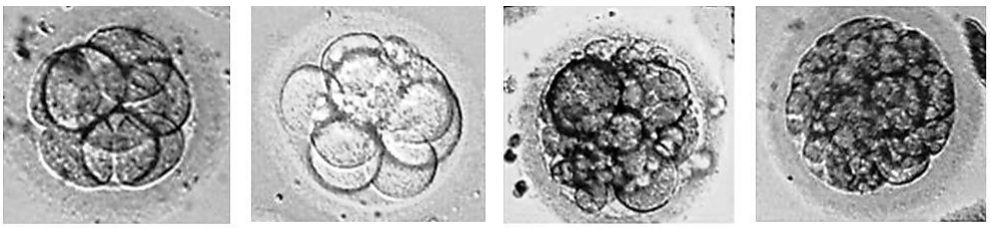
Η φυσιολογική γονιμοποίηση επιβεβαιώθηκε (12-20 ώρες μετά την ICSI) από την εμφάνιση δύο προπυρήνων στο ζυγωτό (ο ένας προερχόμενος από το γενετικό υλικό της μητέρας και ο άλλος από το γενετικό υλικό του πατέρα) και την παρουσία 2ου πολικού σωματίου (βλ. Εικόνα 3.1). Τα γονιμοποιημένα ωάρια μεταφέρθηκαν κατόπιν σε φρέσκο καλλιεργητικό υλικό και τοποθετήθηκαν σε επωαστικό θάλαμο μέχρι την εμβρυομεταφορά. Το ποσοστό (%) των γονιμοποιημένων ωαρίων προς τον αριθμό των ωοκυττάρων σταδίου MII που παρήχθησαν ορίσθηκε ως ποσοστό γονιμοποίησης.



Εικόνα 3.1. Στάδια ωρίμανσης ωοκυττάρων. Σε ένα πλήρως ώριμο ωάριο (MII) είναι εμφανής η παρουσία πολικού σωματίου. Μετά τη γονιμοποίηση, είναι χαρακτηριστική η εμφάνιση δύο προπυρήνων (διακεκομμένοι κύκλοι) και η παρουσία 2ου πολικού σωματίου.

Β. Αξιολόγηση εμβρύων: Η αξιολόγηση και επιλογή των εμβρύων έγινε την 3η ημέρα μετά την ωοληψία βάσει δύο κριτηρίων: (α) τον αριθμό των κυττάρων (βλαστομεριδίων) και (β) τη μορφολογική εμφάνιση των κυττάρων (σχήμα και ομοιομορφία βλαστομεριδίων, έλλειψη ή παρουσία θρυμματισμού κ.λπ.).

Υπό φυσιολογικές συνθήκες ανάπτυξης, τα γονιμοποιημένα ωάρια έχουν διαιρεθεί σε 6-8 βλαστομερίδια την 3η ημέρα επώασης στο καλλιεργητικό υλικό. Έτσι, έμβρυα με 6-8 κύτταρα την 3η ημέρα θεωρήθηκαν ότι αναπτύχθηκαν με κανονικό ρυθμό, ενώ έμβρυα με ≤5 κύτταρα και ≥9 κύτταρα θεωρήθηκαν ως «αργά αναπτυσσόμενα» και ως «ταχέως αναπτυσσόμενα», αντίστοιχα. Με βάση το κριτήριο της μορφολογικής εμφάνισης (βλ. Εικόνα 3.2), τα έμβρυα βαθμολογήθηκαν από το 1 μέχρι το 5 (όπου 1=καλύτερα και 5=χειρότερα). Ως έμβρυα καλής ποιότητας αξιολογήθηκαν εκείνα που ήταν τουλάχιστον 8 κυττάρων την 3η ημέρα και μορφολογικής ποιότητας 1 ή 2.



Εικόνα 3.2. Κατηγοριοποίηση εμβρύων με βάση το κριτήριο της μορφολογικής εμφάνισης.

Ανεξάρτητα από τον αριθμό και την ποιότητα των γονιμοποιημένων ωαρίων, ο αριθμός εμβρύων που μεταφέρθηκαν σε κάθε γυναίκα κατά τη διάρκεια του κύκλου IVF

δεν υπερέβη τα 4 έμβρυα, σύμφωνα με το εθνικό νομικό πλαίσιο για την εφαρμογή της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [Εθνική Αρχή Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Νόμος 3305/01/2005 (http://eaiya.gov.gr/law-fek/)].

3.5.3. Τελικές εκβάσεις IVF

Μετά την εμβρυομεταφορά, οι γυναίκες παρακολουθήθηκαν προοπτικά και εκτιμήθηκαν τα ποσοστά θετικής έκβασης για τρία κύρια καταληκτικά σημεία (τελικές εκβάσεις) της IVF: επιτυχής εμφύτευση εμβρύου, κλινική εγκυμοσύνη και ζώσα γέννηση.

Ως επιτυχής εμφύτευση ορίστηκε η ανίχνευση β-hCG στον ορό σε επίπεδα >20 IU/l μετά την παρέλευση 14-21 ημερών από την ωοληψία. Ως κλινική εγκυμοσύνη ορίστηκε η παρουσία ενδομήτριου κύησης που επιβεβαιώθηκε με υπερηχογράφημα (παρουσία τουλάχιστον ενός σάκου κύησης και εμβρυϊκής καρδιακής δραστηριότητας σε ηλικία κύησης 6 εβδομάδων) και ως ζώσα γέννηση, η γέννηση ζωντανού νεογνού μετά από τις 24 εβδομάδες κύησης.

Όλες οι κλινικές πληροφορίες για τις τελικές και τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF (αριθμός/ποιότητα ωαρίων και εμβρύων), συμπεριλαμβανομένων και στοιχείων σχετικών με αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά των εθελοντών και τη διαδικασία της IVF (ορμονικό προφίλ γυναικών, σπερμοδιάγραμμα, σχήμα διέγερσης ωοθηκών κ.λπ.), αντλήθηκαν από τα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία των ζευγαριών.

3.6. Προσδιορισμός βιολογικών δεικτών σε δείγματα ωοθυλακικού υγρού

Κατά τη διαδικασία της ωοληψίας συλλέχθηκαν από γυναίκες της μελέτης μετά από συγκατάθεσή τους (n=86) δείγματα ωοθυλακικού υγρού (ΩΥ) με σκοπό τον προσδιορισμό διαφόρων βιολογικών δεικτών (ορμονικών δεικτών και δεικτών οξειδωτικού στρες). Ειδικότερα, προσδιορίσθηκαν τα επίπεδα των ορμονών ακτιβίνης-Α, ανασταλτίνης-Β, φολιστατίνης και αντιπονεκτίνης, και μετρήθηκε η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ΩΥ καθώς και η δραστικότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (Glutathione Peroxidase, GPx).

Η συλλογή όλων των δειγμάτων ΩΥ έγινε στην Ιατρική Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής και όλες οι βιοχημικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Βιολογίας, Βιοχημείας και Φυσιολογίας του Ανθρώπου και των Μικροοργανισμών, του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.

3.6.1. Απομόνωση ωοθυλακικού υγρού

Κατά την ωοληψία, το περιεχόμενο του μεγαλύτερου σε διάμετρο ωοθυλακίου (ωοθυλακικό υγρό) αναρροφήθηκε ξεχωριστά και παραδόθηκε στο εμβρυολογικό εργαστήριο. Αμέσως μετά τον εντοπισμό και την απομάκρυνση του ωαρίου, το ΩΥ φυγοκεντρήθηκε (1.700Xg για 10 min) για την απομάκρυνση ερυθροκυττάρων, λευκοκυττάρων και κοκκιωδών κυττάρων και δείγματα του υπερκείμενου φυλάχθηκαν στους -80^{o} C για επακόλουθη βιοχημική ανάλυση.

3.6.2. Προσδιορισμός ορμονικών δεικτών

Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων όλων των ορμονών στο ΩΥ έγινε με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) και τη χρήση κατάλληλων εμπορικών συστημάτων προσδιορισμού. Τα δείγματα ΩΥ, αφού ξεπάγωσαν και αραιώθηκαν καταλλήλως ώστε οι τιμές να βρίσκονται εντός του γραμμικού τμήματος της πρότυπης καμπύλης, αναλύθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών.

Οι συγκεντρώσεις ακτιβίνης-Α και ανασταλτίνης-Β στο ΩΥ μετρήθηκαν με ELISA (Gen II, CEA001Ra-, CEA760Hu Cloud-Clone Corp., Houston, USA) μετά από αραίωση του δείγματος (1:30 για την ακτιβίνη-Α και 1:5 για την ανασταλτίνη-Β). Το κατώτατο όριο ανίχνευσης της ακτιβίνης-Α ήταν 4,66 pg/ml, ενώ για την ανασταλτίνη-Β 2,77 pg/ml. Οι συντελεστές διακύμανσης των τιμών επαναλαμβανόμενων μετρήσεων εντός της ίδιας αναλυτικής διαδικασίας (ενδοαναλυτικός συντελεστής διακύμανσης, intra-assay coefficient of variation) καθώς και μεταξύ διαφορετικών διαδικασιών (διαναλυτικός συντελεστής διακύμανσης, inter-assay coefficient of variation) ήταν στην περίπτωση και των δύο ορμονών <10% και <12%, αντιστοίχως.

Οι συγκεντρώσεις της ορμόνης φολιστατίνης μετρήθηκαν με ELISA (Gen II, DFN00 Human Follistatin, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) μετά από αραίωση του δείγματος (1:40). Η ευαισθησία του συστήματος προσδιορισμού ήταν 83 pg/ml και ο ενδο- και διαναλυτικός συντελεστής διακύμανσης ήταν 1,7–3,2% και 5,7–8,4%, αντιστοίχως.

Τέλος, οι συγκεντρώσεις της αντιπονεκτίνης μετρήθηκαν μετά από αραίωση του δείγματος ΩΥ (1:300) με ELISA (Human Total Adiponectin/Acrp30 Immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), με ευαισθησία 3,67 ng/ml και ενδο- και διαναλυτικό συντελεστή διακύμανσης 4,7-7,9% και 4,2-4,4%, αντιστοίχως.

Στα δείγματα ΩΥ προσδιορίστηκε, επιπλέον, η ολική περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, με τη μέθοδο Bradford (269). Οι συγκεντρώσεις όλων των ορμονών εκφράστηκαν τόσο ως ποσότητα/ml όσο και ως ποσότητα/mg ολικών πρωτεϊνών.

3.6.3. Προσδιορισμός αντιοξειδωτικής ικανότητας

Α. Προσδιορισμός ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (Total Antioxidant Capacity, TAC): Η μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του ΩΥ χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης του συνόλου των αντιοξειδωτικών συστημάτων στο μικροπεριβάλλον του ωοθυλακίου, δηλαδή του συνόλου των ενζυμικών και μη-ενζυμικών αντιοξειδωτικών ενώσεων. Η TAC προσδιορίστηκε με τη μέθοδο TEAC (trolox equivalent antioxidant capacity) (270) και τη χρήση εμπορικά διαθέσιμου συστήματος προσδιορισμού της εταιρείας Cayman (Κωδ. 709001, Cayman Chemical Corportation, Ann Arbor, MI, USA). Η δοκιμασία προσδιορίζει την ικανότητα υδρόφιλων και λιπόφιλων αντιοξειδωτικών να αναστέλλουν την επαγόμενη από μεθαιμοσφαιρίνη οξείδωση του 2,2'-αζινο-δις (3-αιθυλβενζο-θειαζολινο)-6-σουλφονικού οξέος [2,2'-Azino-bis (3-ethylbenzo-thiazoline)-6-sulfonic acid, ABTS] στην ελεύθερη ρίζα του. Η ποσότητα της παραγόμενης ρίζας ABTS παρακολουθείται με μέτρηση της απορρόφησης στα 750nm. Η παρουσία αντιοξειδωτικών στο δείγμα μειώνει την απορρόφηση στα 750nm σε αναλογία με τη συγκέντρωση τους και συγκρίνεται με τη μείωση που προκαλούν γνωστές ποσότητες Trolox (υδατοδιαλυτό ανάλογο της βιταμίνης Ε). Η συγκέντρωση εκφράζεται σε mM Trolox.

Β. Προσδιορισμός δραστικότητας υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (Glutathione Peroxidase, GPx): Παράλληλα με την TAC, προσδιορίστηκε και η δραστικότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (συγκεκριμένα της ισομορφής GPx3), ενός ενζύμου που καταλύει την αναγωγή των υδροϋπεροξειδίων [συμπεριλαμβανομένων και των υπεροξειδίων του υδρογόνου, (H_2O_2)], με τη βοήθεια της ανηγμένης γλουταθειόνης, λειτουργώντας έτσι ως προστατευτικός μηχανισμός ενάντια στην οξειδωτική καταστροφή των κυττάρων. Το ένζυμο χρησιμοποιεί τη γλουταθειόνη (GSH) ως τον μοναδικό δότη ηλεκτρονίων προκειμένου να αναγεννηθεί η ανηγμένη μορφή της σεληνοκυστεΐνης. Στη μελέτη, η δραστικότητα της GPx3 μετρήθηκε έμμεσα μέσω μιας συζευγμένης αντίδρασης με την αναγωγάση της γλουταθειόνης (Glutathione Reductase, GR) (271). Η οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG), που παράγεται ύστερα από την αναγωγή των υδροϋπεροξειδίων από την GPx, μετατρέπεται ξανά στην ανηγμένη της μορφή από την αναγωγάση της

γλουταθειόνης και το NADPH (ανηγμένη μορφή του β-νικοτιναμιδο-αδενινο-φωσφορικού-δινουκλεοτιδίου), σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση:

$$2GSH + H_2O_2 \xrightarrow{\text{Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx)}} GSSG + 2H_2O$$

$$GSSG + \beta\text{-NADPH} \xrightarrow{\text{Αναγωγάση της γλουταθειόνης (GR)}} \beta\text{-NADP} + 2GSH$$

Η οξείδωση του NADPH σε NADP+ συνοδεύεται από μείωση στην απορρόφηση στα 340nm. Ο ρυθμός της μείωσης της απορρόφησης στα 340nm είναι ανάλογος της δραστικότητας της GPx στο δείγμα, η οποία εκφράστηκε σε U/mg.

3.7. Στατιστική ανάλυση δεδομένων

Η κανονικότητα των κατανομών των συνεχών ποσοτικών μεταβλητών αξιολογήθηκε με το κριτήριο Shapiro-Wilk, καθώς και με τη χρήση γραφημάτων για τον έλεγχο της συμμετρίας και της κυρτότητας (P-P ή Q-Q plots). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως διάμεσες τιμές (25^o-75^o εκατοστημόριο) ή ως μέσες τιμές ± την τυπική απόκλιση, και οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτοι αριθμοί και σχετικές συχνότητες (%). Ο έλεγχος στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ ομάδων έγινε με τη δοκιμασία Student's t-test ή μέσω ανάλυσης συνδιακύμανσης (ANCOVA) για τις συνεχείς μεταβλητές υπό κανονική κατανομή, και με τις δοκιμασίες Mann-Whitney U και Kruskal-Wallis για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Για τις ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές, ο έλεγχος των διαφορών έγινε με τη δοκιμασία chi-square (χ^2) ή με τη δοκιμασία Fischer's exact test (στις περιπτώσεις μεταβλητών με αριθμό παρατηρήσεων σε μία ή περισσότερες ομάδες ≤5).

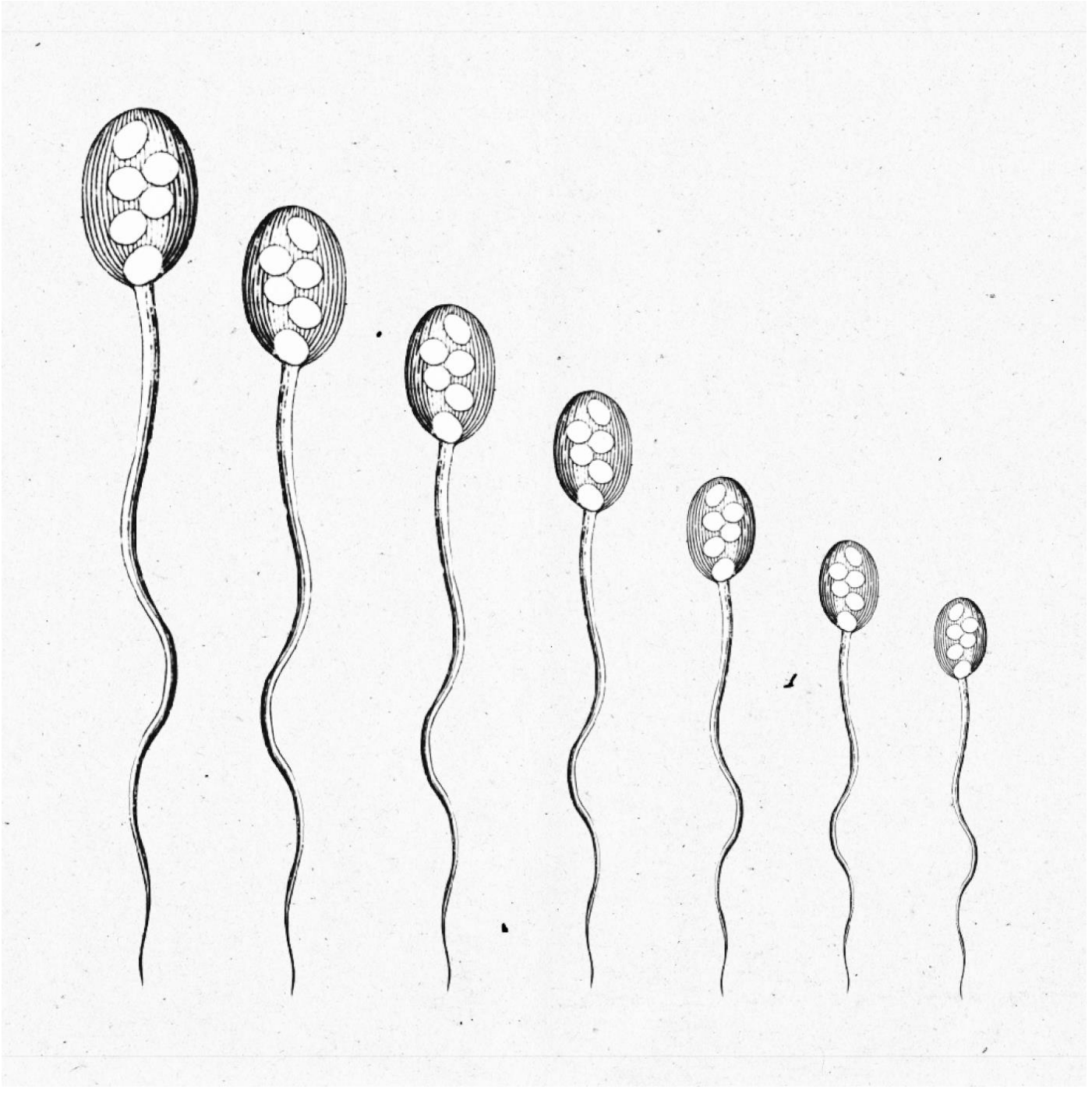
Για τη διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών (διατροφικών παραμέτρων, παραμέτρων ποιότητας σπέρματος, εκβάσεων IVF, βιολογικών δεικτών κ.λπ.) εξετάστηκαν απλές συσχετίσεις (εκτίμηση του συντελεστή συσχέτισης Pearson r ή Spearman rho, για τις υπό κανονική ή μη-κανονική κατανομή μεταβλητές, αντίστοιχα) και πραγματοποιήθηκαν πολυπαραγοντικές αναλύσεις για τον έλεγχο πιθανών επιδράσεων από συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, ο ΔΜΣ, το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα, η ολική ενεργειακή πρόσληψη κ.ά. Η επιλογή των συγχυτικών παραγόντων που συμπεριελήφθησαν στα μοντέλα που εφαρμόστηκαν (βλ. υποσημείωση στους σχετικούς Πίνακες των Αποτελεσμάτων) έγινε λαμβάνοντας υπόψη τόσο τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των εθελοντών στις υπό σύγκριση ομάδες, όσο και

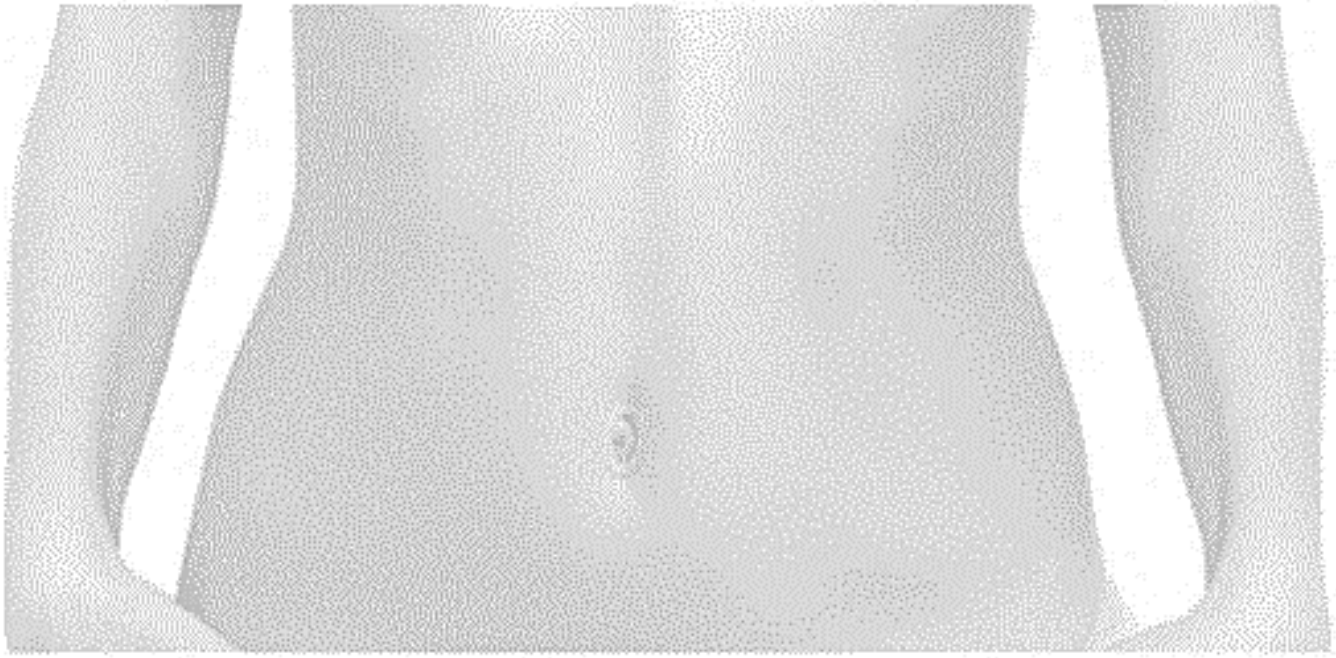
τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία αναφορικά με τις επιδράσεις τους στις παραμέτρους που εξετάστηκαν. Ως συγχυτικός παράγοντας δεν χρησιμοποιήθηκε ο αριθμός των εμβρύων που μεταφέρθηκαν ενδομητρίως, καθώς αποτελεί παράγοντα που σχετίζεται τόσο με την έκθεση σε θρεπτικά στοιχεία όσο και με τα τελικά κλινικά σημεία (εμφύτευση, κλινική εγκυμοσύνη και ζώσα γέννηση) (343).

Ειδικότερα, για την αξιολόγηση των συσχετίσεων μεταξύ του δείκτη MedDietScore και της πιθανότητας εμφάνισης μη-φυσιολογικών παραμέτρων ποιότητας σπέρματος εξετάστηκαν μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης μετά από προσαρμογή για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες (όπως αναλυτικά παρουσιάζονται στον σχετικό Πίνακα στο κεφάλαιο των Αποτελεσμάτων) και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ο Λόγος Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης αυτού. Για τη διερεύνηση των συσχετίσεων του δείκτη MedDietScore, καθώς και των βιολογικών δεικτών που προσδιορίστηκαν, με τις ενδιάμεσες και τις τελικές εκβάσεις της IVF χρησιμοποιήθηκαν γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (Generalized Linear Models, GLM), με κατανομή Poisson και λογαριθμική συνάρτηση σύνδεσμο (loglink function) στην περίπτωση της μελέτης των ενδιάμεσων εκβάσεων (αριθμητικά συνεχή δεδομένα) ή με διωνυμική κατανομή και τον λογαριθμικό λόγο σχετικών πιθανοτήτων ως συνάρτηση σύνδεσμο (logit link function) στην περίπτωση των τελικών εκβάσεων. Τα αποτελέσματα των αναλύσεων αυτών παρουσιάζονται ως ο Σχετικός Κίνδυνος (Relative Risk) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης αυτού.

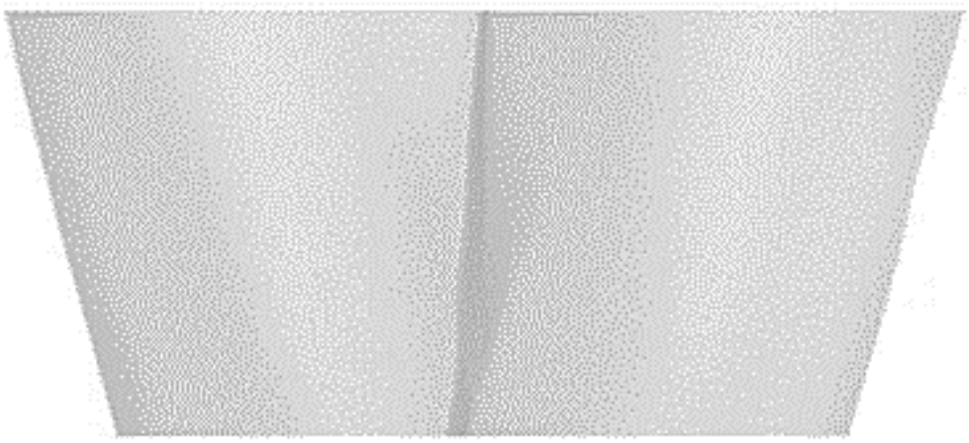
Επιπλέον, αναφορικά με τη σχέση της ΜΔ με τις τελικές εκβάσεις της IVF διερευνήθηκε η πιθανότητα διαφοροποίησης των αποτελεσμάτων (ύπαρξη αλληλεπιδράσεων) ανάλογα με την ηλικία των γυναικών (<35 έναντι ≥35 ετών), τον ΔΜΣ (<25 έναντι ≥25 kg/m^2) ή το αίτιο της υπογονιμότητας (ανδρικός/γυναικείος παράγοντας /ανεξήγητη υπογονιμότητα) εξετάζοντας την αλληλεπίδραση του δείκτη MedDietScore με τις παραμέτρους αυτές στα πλήρως προσαρμοσμένα πολυπαραγοντικά μοντέλα. Για τον έλεγχο ύπαρξης τάσης των αποτελεσμάτων (P for trend) κατά μήκος των τριτημορίων κατανομής του δείκτη MedDietScore χρησιμοποιήθηκε η διάμεσος τιμή του δείκτη σε κάθε τριτημόριο ως συνεχής μεταβλητή στα μοντέλα και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας εκτιμήθηκε με τη δοκιμή Wald. Όλες οι τιμές στατιστικής σημαντικότητας (P-values) προέκυψαν από αμφίπλευρες δοκιμές, ενώ ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5% για όλες τις αναλύσεις.

.





4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά των υπογόνιμων ζευγαριών της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 244 υπογόνιμα ζευγάρια, τα οποία υποβλήθηκαν για πρώτη φορά σε θεραπεία IVF/ICSI εντός 2 μηνών μετά τη διατροφική αξιολόγηση (για ένα ζευγάρι υπήρξε συγκατάθεση για την εθελοντική συμμετοχή της γυναίκας στη μελέτη, αλλά όχι και του συντρόφου της). Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ανδρών (n=243) και γυναικών (n=244) παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4.1.1**.

Η πλειονότητα των ανδρών (διάμεσος ηλικίας: 38 έτη, εύρος ηλικιών: 26-55 έτη) ήταν υψηλού μορφωτικού επιπέδου και οι μισοί, περίπου (51,1%), ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (διάμεσος ΔΜΣ: 25,2 kg/m^2, εύρος: 17,4-38,8 kg/m^2). Το 22,6% δήλωσαν καπνιστές, ενώ το ένα τρίτο, περίπου, ήταν σωματικά αδρανείς (33,9%). Για ορισμένους από τους συμμετέχοντες η ανάλυση σπέρματος φανέρωσε πως έπασχαν από αζωοσπερμία (n=18, 7,4% του συνόλου των ανδρών) και για τον λόγο αυτό εξαιρέθηκαν από τις υπόλοιπες στατιστικές αναλύσεις. Η διάμεσος (25^o-75^o εκατοστημόριο) για τις παραμέτρους ανάλυσης σπέρματος στο δείγμα των ανδρών χωρίς αζωοσπερμία (n=225) ήταν: 30×10^6/ml (10-55×10^6/ml) για τη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων, 60×10^6 (20-111×10^6) για τον ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, 40% (20-55%) για το ποσοστό των κινητικών σπερματοζωαρίων, 20% (10-35%) για το ποσοστό των σπερματοζωαρίων με προωθητική κινητικότητα και 4% (3-5%) για το ποσοστό των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων.

Σημειώνεται ότι στην πλειονότητά τους οι άνδρες της μελέτης εμφάνιζαν μη-φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα (n=193, 77,8%), καθώς σημαντικά ποσοστά των ανδρών είχαν κάτω από τις τιμές αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2010) για τουλάχιστον μία από τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος (όγκο σπέρματος, ολικό αριθμό ή/και συγκέντρωση σπερματοζωαρίων, ολική ή/και προωθητική κινητικότητα σπερματοζωαρίων, μορφολογία σπερματοζωαρίων) (Πίνακας 4.1.1).

Αναφορικά με τις γυναίκες του δείγματος (διάμεσος ηλικίας: 35 έτη, εύρος ηλικιών: 22-41 έτη), η πλειονότητα ήταν νορμοβαρείς (77%) και σε ποσοστό 23% υπέρβαρες, ενώ καμία δεν ήταν παχύσαρκη καθώς η παχυσαρκία αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη (διάμεσος ΔΜΣ: 22,7 kg/m^2, εύρος: 18,0-29,9 kg/m^2). Οι συμμετέχουσες ήταν είτε σωματικά αδρανείς (38,5%) είτε μέτρια δραστήριες (61,5%) και οι περισσότερες δεν είχαν καπνίσει ποτέ (77,5%). Η χρονική διάρκεια υπογονιμότητας των γυναικών ήταν περί τα 3 έτη και στην πλειονότητα των περιπτώσεων (54,5%) το αίτιο της υπογονιμότητας

παρέμενε άγνωστο. Σε περισσότερες από τις μισές συμμετέχουσες (n=146, 59,8%) το σχήμα διέγερσης ωοθηκών που ακολουθήθηκε ήταν αυτό με ανταγωνιστή, σε 88 γυναίκες (36,1%) εφαρμόστηκε το βραχύ πρωτόκολλο με αγωνιστή (flare protocol), ενώ σε 9 γυναίκες πραγματοποιήθηκε ήπια διέγερση με κιτρική κλομιφαίνη.

Συνολικά, σε 229 γυναίκες (93,9%) πραγματοποιήθηκε εμβρυομεταφορά, 138 (56,5%) είχαν επιτυχή εμφύτευση του εμβρύου (θετικό τεστ κυήσεως), 104 (42,6%) πέτυχαν κλινική εγκυμοσύνη και 99 (40,5%) γέννησαν τελικώς τουλάχιστον ένα ζωντανό μωρό (ζώσα γέννηση) (Πίνακας 4.1.1.).

Πίνακας 4.1.1. Δημογραφικά, κλινικά και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά των ανδρών και γυναικών της μελέτης (n=244 ζευγάρια).

Χαρακτηριστικό	**Άνδρες**	**Γυναίκες**	*P-value*
N	243	244	
Ηλικία, έτη	38 (35-42)	35 (33-38)	<0,001
Μορφωτικό επίπεδο, n (%)			
Α΄/Β΄-βάθμια εκπαίδευση	62 (25,5)	64 (26,2)	0,015
Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ	87 (32,9)	112 (45,9)	
Μεταπτυχιακή εκπαίδευση	94 (41,6)	68 (27,9)	
Οικονομικό επίπεδο, n (%)			
Χαμηλό (<10.000 €/ετησίως)	5 (2,1)	59 (24,2)	<0,001
Μέτριο (10-30.000 €/ετησίως)	150 (61,7)	161 (66,0)	
Υψηλό (>30.000 €/ετησίως)	88 (36,2)	24 (9,8)	
Περιφέρεια μέσης, cm	96 (90-101)	79 (75-88)	<0,001
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m^2	25,2 (23,4-27,2)	22,7 (21,3-24,8)	<0,001
Νορμοβαρείς (<25 kg/m^2), n (%)	119 (49)	188 (77,0)	<0,001
Υπέρβαροι (≥25 έως<30kg/m^2), n (%)	103 (42)	56 (23,0)	
Παχύσαρκοι (≥30kg/m^2), n (%)	21 (9)	0	
Κάπνισμα, n (%)			
Ποτέ	166 (68,3)	189 (77,5)	<0,001
Πρώην καπνιστής	22 (9,1)	22 (9,0)	
Καπνιστής	55 (22,6)	33 (13,5)	
Φυσική δραστηριότητα, MET-min/εβδομάδα	876 (438-1596)	749 (418-1017)	<0,001
Αδρανής, n (%)	82 (33,9)	94 (38,5)	0,001
Μέτρια ενεργός/ή, n (%)	94 (38,6)	150 (61,5)	
Πολύ ενεργός/ή, n (%)	67 (27,5)	0	
State-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)[a]	42 (34-46)	44 (35-52)	0,043
Trait-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)[b]	39 (32-43)	38 (33-47)	0,052
Γλυκόζη νηστείας, mg/dl[c]	88 (80-91)	86 (82-92)	0,521
Τριγλυκερίδια, mg/dl[c]	100 (72-122)	86 (66-118)	<0,001
Ολική χοληστερόλη, mg/dl[c]	183 (161-198)	184 (157-195)	0,121
LDL-χοληστερόλη, mg/dl[c]	106 (91-126)	102 (81-122)	0,008
HDL-χοληστερόλη, mg/dl[c]	48 (42-56)	56 (47-68)	0,008
<u>Αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά</u>			
Οικογενειακό ιστορικό υπογονιμότητας, n (%)	20 (25,3)	64 (26,2)	0,232
Διάρκεια υπογονιμότητας, έτη	-	3,0 (2,0-4,0)	
Αζωοσπερμία, n (%)	18 (7,4)	-	
Αιτία υπογονιμότητας στο δείγμα των γυναικών, n (%)			
Ανδρικής αιτιολογίας		89 (36,5)	
Γυναικείας αιτιολογίας		22 (9,0)	
Ανεξήγητη		133 (54,5)	
Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, n (%)		39 (16,0)	
		-	

Χαρακτηριστικό	**Άνδρες**	**Γυναίκες**	*P-value*
Όγκος σπέρματος, ml	2,0 (1,5-2,6)		
Μη-φυσιολογικός όγκος σπέρματος (<1,5ml), n (%)	42 (17,3)	-	
Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων ($\times 10^6$/ml)*	30,0 (10,0-55,0)	-	
Μη-φυσιολογική συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (<15×10^6/ml), n (%)*	65 (28,9)	-	
Ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων ($\times 10^6$)*	60,0 (20,0-111,0)	-	
Μη-φυσιολογικός ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων (<39×10^6), n (%)*	84 (37,3)	-	
Κινητικότητα σπερματοζωαρίων, %*	40,0 (20,0-55,0)	-	
Μη-φυσιολογική κινητικότητα σπερματοζωαρίων (<40% κινητικά σπερματοζωάρια), n (%)*	101 (44,9)	-	
Προωθητική κινητικότητα σπερματοζωαρίων, %*	20,0 (10,0-35,0)	-	
Μη-φυσιολογική προωθητική κινητικότητα (<32% κινητικά σπερματοζωάρια), n (%)*	167 (74,2)	-	
Μορφολογικά φυσιολογικά σπερματοζωάρια, %*	4,0 (3,0-5,0)	-	
Μη-φυσιολογική μορφολογία σπερματοζωαρίων (<4% φυσιολογικές μορφές), n (%)*	85 (37,8)	-	
Μη-φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα, n (%)†	193 (77,8)	-	
Σχήμα διέγερσης ωοθηκών, n (%)			
Ανταγωνιστής	-	146 (59,8)	
Αγωνιστής *(flare protocol)*	-	88 (36,1)	
Κιτρική κλομιφαίνη	-	9 (3,7)	
Παραχθέντα ωάρια, n	-	11 (7-15)	
Ωοκύτταρα-MII, n	-	7 (4-11)	
Ποσοστό γονιμοποίησης, %	-	83,9 (66,6-100,0)	
Παραχθέντα έμβρυα, n	-	6 (4-9)	
Έμβρυα καλής ποιότητας, %	-	33,3 (16,6-55,2)	
Εμβρυομεταφορά, n γυναίκες (%)			
Χωρίς εμβρυομεταφορά	-	15 (6,1)	
1 έμβρυο	-	37 (15,2)	
2 έμβρυα	-	104 (42,6)	
3+ έμβρυα	-	88 (36,1)	
Επιτυχής εμφύτευση, n (%)	-	138 (56,6)	
Κλινική εγκυμοσύνη, n (%)	-	104 (42,6)	
Ζώσα γέννηση, n (%)	-	99 (40,6)	

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεση τιμή (25ο-75ο εκατοστημόριο) ή σε αριθμό ατόμων (%). Για τον έλεγχο στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές των μεταβλητών μεταξύ ανδρών και γυναικών χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney U για τις συνεχείς μεταβλητές και ο έλεγχος χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές.

[a] Εκτίμηση του άγχους ως κατάσταση (state) – αφορά στην παρούσα συναισθηματική κατάσταση του ερωτώμενου, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

[b] Εκτίμηση του άγχους ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait) – αφορά στο πως αισθάνεται συνήθως ο ερωτώμενος, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

[c] Τιμές διαθέσιμες για n=176 άνδρες και n=178 γυναίκες.

* Εξαιρώντας 18 άνδρες με αζωοσπερμία (n=225)

† Κάτω από τις τιμές αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2010) για τουλάχιστον μία από τις παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος (όγκος σπέρματος, συγκέντρωση/ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων, ολική/προωθητική κινητικότητα, σπερματοζωαρίων, μορφολογία σπερματοζωαρίων).

Συντμήσεις: ΜΕΤ=μεταβολικό ισοδύναμο εργασίας, Ωοκύτταρα-MII=ωοκύτταρα σταδίου Μετάφασης-ΙΙ (ωοκύτταρα καλής ποιότητας).

Στον **Πίνακα 4.1.2** παρουσιάζονται τα διατροφικά χαρακτηριστικά των εθελοντών της μελέτης. Συγκριτικά με τις γυναίκες, οι άνδρες είχαν υψηλότερη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη (2387 έναντι 1949 kcal/ημέρα, P<0,001) και κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσότητες οινοπνεύματος (1,4 έναντι 0,8% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης, P=0,04), ενώ δεν διέφερε η πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών. Η πλειονότητα των ανδρών (76,1%) ανέφερε ότι δεν έκανε χρήση συμπληρωμάτων διατροφής, ενώ οι μισές, περίπου, γυναίκες (45,9%) ανέφεραν ότι χρησιμοποιούσαν συμπληρώματα διατροφής τουλάχιστον σε μηνιαία βάση ή λίγες φορές τον χρόνο (κυρίως πολυβιταμίνες, φυλλικό οξύ, βιταμίνη C ή/και σίδηρο) (Πίνακας 4.1.2).

Ο δείκτης MedDietScore δεν διέφερε μεταξύ ανδρών και γυναικών (διάμεσος δείκτη: 33 και 32 μονάδες, αντίστοιχα, P=0,23), με το εύρος τιμών του δείκτη να κυμαίνεται για μεν τους άνδρες σε 20-45 μονάδες, για δε τις γυναίκες σε 17-47 μονάδες. Κανένα ζευγάρι δεν ανέφερε αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες κατά τη διάρκεια της περιόδου των έξι μηνών που προηγήθηκε της διατροφικής αξιολόγησης.

Πίνακας 4.1.2. Διατροφικά χαρακτηριστικά των ανδρών και των γυναικών της μελέτης (n=244 ζευγάρια).

Χαρακτηριστικό	**Άνδρες**	**Γυναίκες**	*P-value*
N	243	244	
Ολική ενεργειακή πρόσληψη, kcal/ημέρα	2387 (2157-3059)	1949 (1663-2184)	<0,001
Υδατάνθρακες, %	35,4 (31,8-38,9)	34,2 (31,3-38,1)	0,292
Πρωτεΐνες, %	16,1 (14,6-17,8)	16,1 (14,9-18,1)	0,734
Λιπίδια, %	46,4 (43,3-50,2)	48,1 (43,9-51,7)	0,837
Αλκοόλ, %	1,4 (0,9-2,4)	0,8 (0,5-1,3)	0,038
Λήψη συμπληρωμάτων, n (%)			
Όχι	185 (76,1)	132 (54,1)	<0,001
Λίγες φορές τον χρόνο	7 (2,9)	24 (9,8)	
Μηνιαίως	27 (11,1)	16 (6,6)	
Εβδομαδιαίως	16 (6,6)	35 (14,3)	
Ημερησίως	8 (3,3)	37 (15,2)	
Είδος συμπληρωμάτων, n (%)			
Πολυβιταμίνες	37 (15,2)	37 (15,2)	0,006
Φυλλικό οξύ	4 (1,6)	22 (9,0)	
Βιταμίνη C	10 (4,1)	21 (8,6)	
Σίδηρος	0	20 (8,2)	
Ασβέστιο	0	3 (1,2)	
Ψευδάργυρος	6 (2,5)	2 (0,8)	
Ω-3 λιπαρά οξέα	2 (0,8)	2 (0,8)	
Άλλο*	0	4 (1.6)	
Δείκτης MedDietScore (εύρος 0-55)	33 (28-36)	32 (29-36)	0,234

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεσο (25ο-75ο εκατοστημόριο) ή σε αριθμό ατόμων (%). Για τον έλεγχο στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές των μεταβλητών μεταξύ ανδρών και γυναικών χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney U για τις συνεχείς μεταβλητές και ο έλεγχος χ^2 για τις κατηγορικές.
Το εύρος του δείκτη MedDietScore είναι 0-55, με υψηλότερες τιμές να υποδεικνύουν μεγαλύτερου βαθμού προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή. * Άλλο: βιταμίνη D, φυτικές στερόλες.

4.2. Ο ρόλος των συνηθειών διατροφής στην αναπαραγωγική υγεία των ανδρών – ποιότητα σπέρματος

Στον **Πίνακα 4.2.1** παρουσιάζονται τα γενικά χαρακτηριστικά των ανδρών εθελοντών με μη-φυσιολογικές τιμές παραμέτρων σπέρματος (n=193) σε σχέση με αυτούς με φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα (n=50). Οι άνδρες με μη-φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα είχαν συγκριτικά υψηλότερο ΔΜΣ (διάμεσος: 25,5 έναντι 24,1 kg/m^2, P=0,02), μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης (97 έναντι 91 cm, P<0,001), υψηλότερες τιμές LDL-χοληστερόλης (112 έναντι 102 mg/dl, P=0,03) και χαμηλότερες τιμές HDL-χοληστερόλης πλάσματος (47 έναντι 50 mg/dl, P=0,04). Επιπλέον, είχαν υψηλότερη πρόσληψη λίπους (46,9 έναντι 44,9% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, P<0,01) και αλκοόλ (1,5 έναντι 0,9%, P<0,01), ήταν σε μικρότερο ποσοστό χρήστες συμπληρωμάτων διατροφής (20,2 έναντι 38,0%, P<0,01) και είχαν χαμηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ (διάμεσος του δείκτη MedDietScore: 31 έναντι 34 μονάδες, P=0,001). Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε ως προς άλλες παραμέτρους του τρόπου ζωής (κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, επίπεδα άγχους) (βλ. Πίνακα 4.2.1).

Όπως αναμενόταν, ο ΔΜΣ και η περιφέρεια της μέσης συσχετίζονταν αρνητικά με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος, εκτός από τον όγκο του σπέρματος (σε όλες τις περιπτώσεις rho=–0,15 έως –0,32, P<0,05), ενώ παρατηρήθηκε, επίσης, αρνητική συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων του σπέρματος και των επιπέδων άγχους των εθελοντών (rho=–0,13 έως –0,18, P<0,05). Αντίθετα, ο δείκτης MedDietScore συσχετίστηκε θετικά με τη συγκέντρωση και τον ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων στο σπέρμα (rho=0,33 και rho=0,31, αντίστοιχα, P<0,001), την ολική και την προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (rho=0,35, P<0,001), καθώς και με το ποσοστό των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων (rho=0,20, P=0,01) (βλ. και Πίνακα 4.2.2α).

Στους **Πίνακες 4.2.2α** και **4.2.2β** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος (n=225 άνδρες χωρίς αζωοσπερμία) και της κατανάλωσης τροφίμων και ομάδων τροφίμων, εκφρασμένης σε μερίδες/ημέρα (Πίνακας 4.2.2α) και σε μερίδες/ημέρα προσαρμοσμένης ανά 1000 kcal ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης (Πίνακας 4.2.2β). Από την ανάλυση αυτή αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις των επιμέρους παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος με όλες, σχεδόν, τις κύριες ομάδες τροφίμων. Ειδικότερα, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.2.2α:

- η συγκέντρωση και ο ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων συσχετίστηκαν θετικά με την κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων προϊόντων δημητριακών (rho=0,29 & 0,27, αντίστοιχα, P<0,001), καθώς και με την κατανάλωση φρούτων (rho=0,33, P<0,001), λαχανικών (rho=0,26 & 0,24, αντίστοιχα, P<0,001), ψαριών/θαλασσινών (rho=0,30 & 0,29, αντίστοιχα, P<0,001), πουλερικών (rho=0,33 & 0,30, αντίστοιχα, P<0,001) και ξηρών καρπών (rho=0,27, P<0,001). Αντίθετα, αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος (rho=–0,27, P<0,001), επεξεργασμένων δημητριακών (rho=–0,20 & –0,16, αντίστοιχα, P≤0,01) και γαλακτοκομικών πλήρη λιπαρών οξέων (rho=–0,27 & –0,23, αντίστοιχα, P<0,001), καθώς και με την κατανάλωση οινοπνεύματος (rho=–0,22 & –0,24, αντίστοιχα, P<0,001) και αναψυκτικών (rho= –0,21 & –0,18, αντίστοιχα, P<0,01).
- Ανάλογες θετικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για την κινητικότητα των σπερματο-ζωαρίων (ολική και προωθητική) με την κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών, φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, ψαριών/θαλασσινών, πουλερικών ξηρών καρπών και ελαιόλαδου (σε όλες τις περιπτώσεις rho=0,14 έως 0,34, P<0,05), ενώ αρνητικές συσχετίσεις βρέθηκαν με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος και παραγώγων του (αλλαντικών), επεξεργασμένων δημητριακών, πατάτας, γαλακτοκομικών πλήρων σε λιπαρά οξέα, οινοπνεύματος και αναψυκτικών (rho=–0,13 έως –0,39, P≤0,05) (βλ. Πίνακα 4.2.2α).
- Τέλος, η ύπαρξη φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων στο σπέρμα συσχετίστηκε θετικά με την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών/θαλασσινών και πουλερικών (σε όλες τις περιπτώσεις rho=0,15 έως 0,17, P<0,05), και αρνητικά με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος-αλλαντικών, επεξεργασμένων δημητριακών και γαλακτοκομικών πλήρων σε λιπαρά οξέα (rho=–0,17 έως –0,24, P≤0,01, Πίνακας 4.2.2α).

Οι παραπάνω συσχετίσεις δεν διαφοροποιήθηκαν και παρέμειναν στατιστικά σημαντικές μετά από αναγωγή της κατανάλωσης των τροφίμων/ομάδων τροφίμων ανά 1000 kcal ημερήσιας πρόσληψης (Πίνακας 4.2.2β).

Πίνακας 4.2.1. Χαρακτηριστικά των ανδρών με βάση την ποιότητα του σπέρματος (n=243).

Χαρακτηριστικό	**Φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα**	**Μη-φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα†**	*P-value*
N	50	193	
Ηλικία, έτη	38 (36-41)	38 (35-42)	0,943
Μορφωτικό επίπεδο, n (%)			
Α΄/Β΄-βάθμια εκπαίδευση	6 (12,0)	56 (29,0)	0,042
Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ	22 (44,0)	65 (33,7)	
Μεταπτυχιακή εκπαίδευση	22 (44,0)	72 (37,3)	
Οικονομικό επίπεδο, n (%)			
Χαμηλό (<10.000 €/ετησίως)	1 (2,0)	4 (2,1)	0,583
Μέτριο (10-30.000 €/ετησίως)	34 (68,0)	116 (60,1)	
Υψηλό (>30.000 €/ετησίως)	15 (30,0)	73 (37,8)	
Περιφέρεια μέσης, cm	91,0 (85,0-98,0)	97,0 (91,0-104,0)	<0,001
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m^2	24,1 (22,6-26,3)	25,5 (23,4-27,4)	0,022
Νορμοβαρείς (<25 kg/m^2), n (%)	29 (58,0)	90 (46,6)	0,231
Υπέρβαροι (≥25 έως <30 kg/m^2), n (%)	19 (38,0)	84 (43,5)	
Παχύσαρκοι (≥30 kg/m^2), n (%)	2 (4,0)	19 (9,8)	
Κάπνισμα, n (%)			
Ποτέ	8 (16,0)	47 (24,4)	0,256
Πρώην καπνιστής	39 (78,0)	127 (65,8)	
Καπνιστής	3 (6,0)	19 (9,8)	
Φυσική δραστηριότητα, MET-min/εβδομάδα	1044 (428-1693)	870 (438-1575)	0,312
Αδρανής, n (%)	14 (28,0)	68 (35,2)	0,414
Μέτρια δραστήριος, n (%)	34 (68,0)	112 (58,0)	
Πολύ δραστήριος, n (%)	2 (4,0)	13 (6,7)	
State-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)[a]	40,0 (33,7-43,2)	42,0 (34,0-46,0)	0,262
Trait-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)[b]	36,0 (32,0-41,0)	40,0 (32,0-43,0)	0,067
Γλυκόζη, mg/dl[c]	85 (80-92)	88 (80-94)	0,795
Τριγλυκερίδια, mg/dl[c]	91 (71-120)	100 (75-124)	0,387
Ολική χοληστερόλη, mg/dl[c]	183 (156-195)	185 (163-199)	0,244
LDL-χοληστερόλη, mg/dl[c]	102 (84-119)	112 (93-132)	0,026
HDL-χοληστερόλη, mg/dl[c]	50 (45-59)	47 (42-56)	0,044
Διατροφικά Χαρακτηριστικά			
Ολική ενεργειακή πρόσληψη, kcal/ημέρα	2342 (2040-3047)	2398 (2165-3061)	0,299
Υδατάνθρακες, %	38,0 (32,4-40,1)	35,5 (31,6-38,1)	0,058
Λιπίδια, %	44,9 (42,5-47,0)	46,9 (44,1-50,6)	0,004
Πρωτεΐνες, %	16,2 (15,2-18,3)	16,1 (14,4-17,6)	0,071
Αλκοόλ, %	0,9 (0,5-1,9)	1,5 (0,9-2,4)	0,013
Λήψη συμπληρωμάτων, n (%)	19 (38,0)	39 (20,2)	0,009
Είδος συμπληρωμάτων, n (%)			
Πολυβιταμίνες	11 (22,0)	26 (13,5)	0,008
Φυλλικό οξύ	0	4 (2,1)	
Βιταμίνη C	4 (8,0)	6 (3,1)	
Ψευδάργυρος	4 (8,0)	2 (1,0)	
Ω-3 λιπαρά οξέα	1 (2,0)	1 (0,5)	
Δείκτης MedDietScore (εύρος 0-55)	34 (32-38)	31 (28-36)	0,001

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεσο (25ο-75ο εκατοστημόριο) ή σε αριθμό ατόμων (%). Για τον έλεγχο στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε το τεστ Mann-Whitney U για τις συνεχείς μεταβλητές & ο έλεγχος χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές.

[a] Εκτίμηση του άγχους ως κατάσταση (state) – αφορά στην παρούσα συναισθηματική κατάσταση του ερωτώμενου, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

[b] Εκτίμηση του άγχους ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait) – αφορά στο πως αισθάνεται συνήθως ο ερωτώμενος, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

[c] Τιμές διαθέσιμες για n=177 άνδρες.

† Κάτω από τις τιμές αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2010) για τουλάχιστον μία από τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος (όγκος σπέρματος, συγκέντρωση/ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων, ολική/προωθητική κινητικότητα και μορφολογία σπερματοζωαρίων). Συντμήσεις: MET=μεταβολικό ισοδύναμο εργασίας.

Πίνακας 4.2.2α. Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος (n=225 άνδρες).

	Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων ($\times 10^6$/ml)		**Ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων ($\times 10^6$)**		**Κινητικότητα σπερματοζωαρίων (%)**		**Προωθητική κινητικότητα σπερματοζωαρίων (%)**		**Φυσιολογικές μορφές σπερματοζωαρίων (%)**	
Ομάδες Τροφίμων *(μερίδες/ημέρα)*	***rho***	***P-value***	***rho***	***P-value***	***rho***	***P-value***	***rho***	***P-value***	***rho***	***P-value***
Δημητριακά (επεξεργασμένα)	–0,20	0,002	–0,16	0,013	–0,18	0,007	–0,26	<0,001	–0,17	0,009
Δημητριακά (ελάχιστα επεξεργασμένα)	0,29	<0,001	0,27	<0,001	0,27	<0,001	0,28	<0,001	0,07	0,191
Πατάτες	–0,12	0,066	–0,09	0,166	–0,13	0,054	–0,13	0,033	0,01	0,887
Φρούτα	0,33	<0,001	0,33	<0,001	0,34	<0,001	0,33	<0,001	0,15	0,022
Λαχανικά	0,26	<0,001	0,24	<0,001	0,28	<0,001	0,28	<0,001	0,14	0,036
Όσπρια	0,14	0,036	0,09	0,169	0,15	0,021	0,14	0,037	0,10	0,147
Ψάρια/Θαλασσινά	0,30	<0,001	0,29	<0,001	0,27	<0,001	0,25	<0,001	0,14	0,040
Κόκκινο κρέας	–0,27	<0,001	–0,27	<0,001	–0,28	<0,001	–0,28	<0,001	–0,17	0,010
Αλλαντικά	–0,36	<0,001	–0,33	<0,001	–0,39	<0,001	–0,37	<0,001	–0,24	<0,001
Πουλερικά	0,33	<0,001	0,30	<0,001	0,32	<0,001	0,30	<0,001	0,17	0,011
Γαλακτοκομικά πλήρη λιπαρών οξέων	–0,27	<0,001	–0,23	<0,001	–0,30	<0,001	–0,28	<0,001	–0,17	0,011
Ξηροί καρποί	0,27	<0,001	0,26	<0,001	0,31	<0,001	0,30	<0,001	0,04	0,516
Αλκοόλ	–0,22	<0,001	–0,24	<0,001	–0,23	<0,001	–0,25	<0,001	–0,04	0,490
Αναψυκτικά*	–0,21	0,001	–0,18	0,005	–0,18	0,005	–0,22	0,001	–0,06	0,348
Καφές/Τσάι	–0,14	0,035	–0,11	0,083	–0,11	0,079	–0,09	0,141	–0,10	0,132
Δείκτης MedDietScore	0,33	<0,001	0,31	<0,001	0,35	<0,001	0,35	<0,001	0,20	0,011

* Ολική κατανάλωση αναψυκτικών (με ή χωρίς ζάχαρη).

Πίνακας 4.2.2β. Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων ανά 1000 kcal ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος (n=225 άνδρες).

	Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (×10⁶/ml)		**Ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων (×10⁶)**		**Κινητικότητα σπερματοζωαρίων (%)**		**Προωθητική κινητικότητα σπερματοζωαρίων (%)**		**Φυσιολογικές μορφές σπερματοζωαρίων (%)**	
Ομάδες Τροφίμων *(μερίδες/ημέρα/1000kcal)*	***rho***	***P-value***	***rho***	***P-value***	***rho***	***P-value***	***rho***	***P-value***	***rho***	***P-value***
Δημητριακά (επεξεργασμένα)	–0,17	0,010	–0,14	0,039	–0,11	0,114	–0,19	0,004	–0,17	0,011
Δημητριακά (ελάχιστα επεξεργασμένα)	0,29	<0,001	0,26	<0,001	0,26	<0,001	0,31	<0,001	0,12	0,076
Πατάτες	–0,10	0,934	–0,10	0,834	–0,12	0,783	–0,10	0,990	–0,09	0,181
Φρούτα	0,33	<0,001	0,32	<0,001	0,33	<0,001	0,34	<0,001	0,16	0,022
Λαχανικά	0,27	<0,001	0,24	<0,001	0,30	<0,001	0,32	<0,001	0,16	0,015
Όσπρια	0,18	0,005	0,12	0,067	0,20	0,002	0,21	0,001	0,14	0,034
Ψάρια/Θαλασσινά	0,33	<0,001	0,31	<0,001	0,30	<0,001	0,31	<0,001	0,18	0,007
Κόκκινο κρέας	–0,20	0,002	–0,22	0,001	–0,21	0,002	–0,20	0,003	–0,11	0,087
Αλλαντικά	–0,34	<0,001	–0,31	<0,001	–0,36	<0,001	–0,34	<0,001	–0,22	0,001
Πουλερικά	0,29	<0,001	0,25	<0,001	0,29	<0,001	0,29	<0,001	0,15	0,022
Γαλακτοκομικά πλήρη λιπαρών οξέων	–0,23	0,001	–0,19	0,004	–0,25	<0,001	–0,21	0,002	–0,14	0,033
Ξηροί καρποί	0,35	<0,001	0,31	<0,001	0,38	<0,001	0,39	<0,001	0,10	0,128
Αλκοόλ	–0,16	0,014	–0,19	0,004	–0,16	0,017	–0,17	0,012	0,01	0,838
Αναψυκτικά *	–0,18	0,006	–0,17	0,012	–0,15	0,021	–0,18	0,007	–0,04	0,505
Καφές/Τσάι	–0,08	0,248	–0,08	0,244	–0,06	0,222	–0,02	0,737	–0,08	0,260

* Ολική κατανάλωση αναψυκτικών (με ή χωρίς ζάχαρη).

Αναφορικά με την κατανάλωση τροφίμων/ομάδων τροφίμων και τη σχέση τους με τα χαρακτηριστικά ποιότητας του σπέρματος, η στατιστική ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε, επίσης, σημαντικές διαφορές μεταξύ των εθελοντών με φυσιολογικές και μη-φυσιολογικές τιμές παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος (βάσει των κριτηρίων του WHO, 2010), ως προς την κατανάλωση (μερίδες/ημέρα) των κύριων ομάδων τροφίμων (**Πίνακες 4.2.3α** & **4.2.3β**). Ενδεικτικά, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.2.3β όπου η κατανάλωση μερίδων έχει αναχθεί ανά 1000 kcal ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας, συγκριτικά με τους άνδρες με μη-φυσιολογική συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (n=65, $<15\times10^6$/ml), εκείνοι με φυσιολογική συγκέντρωση (n=160, $\geq15\times10^6$/ml) δήλωσαν πως κατανάλωναν διπλάσιες, σχεδόν, ποσότητες φρούτων (0,79 έναντι 0,36), λαχανικών (0,79 έναντι 0,41), ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών (0,32 έναντι 0,21), πουλερικών (0,22 έναντι 0,07), ψαριών/θαλασσινών (0,23 έναντι 0,13) και ελαιόλαδου (0,62 έναντι 0,38). Αντίθετα, κατανάλωναν λιγότερες μερίδες/ημέρα κόκκινου κρέατος (0,36 έναντι 0,48), γαλακτοκομικών πλήρων σε λιπαρά οξέα (0,36 έναντι 0,48), οινοπνεύματος (0,13 έναντι 0,24) και αναψυκτικών (0,13 έναντι 0,24), (σε όλες στις περιπτώσεις $P\leq0,05$). Ανάλογες διαφορές ως προς την κατανάλωση των παραπάνω κύριων ομάδων τροφίμων παρατηρήθηκαν και μεταξύ ανδρών με φυσιολογική και μη-φυσιολογική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, ενώ η κατανάλωση ψαριών/θαλασσινών, πουλερικών και ελαιόλαδου διέφερε μεταξύ ανδρών με ποσοστά φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων εντός και εκτός των φυσιολογικών ορίων (βλ. Πίνακα 4.2.3β).

Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με εκείνα των συσχετίσεων μεταξύ των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος και της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων που παρουσιάστηκαν προηγουμένως (Πίνακες 4.2.2α & β), και καταδεικνύουν τη σημασία της υιοθέτησης πιο υγιεινών διατροφικών συνηθειών για τη διατήρηση ενός ποιοτικά υγιούς σπέρματος. Σε σχέση με αυτό, αξίζει να τονισθεί ότι οι άνδρες με μη-φυσιολογικές τιμές παραμέτρων του σπέρματος είχαν μικρότερου βαθμού προσκόλληση στη ΜΔ, καθώς οι τιμές του δείκτη MedDietScore ήταν σε κάθε περίπτωση στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες συγκριτικά με αυτές των ανδρών με παραμέτρους της ανάλυσης σπέρματος εντός των φυσιολογικών ορίων (Πίνακες 4.2.3α & β).

Πίνακας. 4.2.3α. Σχέση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος (n=225 άνδρες).

	Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων		**Ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων**		**Κινητικότητα σπερματοζωαρίων**		**Προωθητική κινητικότητα σπερματοζωαρίων**		**Φυσιολογικές μορφές σπερματοζωαρίων**	
Ομάδες Τροφίμων ***(μερίδες/ημέρα)***	**≥15×10⁶/ml n=160**	**<15×10⁶/ml n=65**	**≥39×10⁶/ml n=141**	**<39×10⁶/ml n=84**	**≥40% n=124**	**<40% n=101**	**≥32% n=58**	**<32% n=167**	**≥4% n=140**	**<4% n=85**
Δημητριακά, (επεξεργασμένα)	3,32* (2,50-4,63)	4,09 (3,26-5,43)	3,46 (2,53-4,78)	3,82 (3,02-4,61)	3,32* (2,53-4,78)	3,87 (2,79-5,43)	3,18* (2,43-3,75)	3,74 (2,76-5,53)	3,41 (2,48-4,55)	3,74 (3,08-5,53)
Δημητριακά (ελάχιστα επεξεργασμένα)	0,74* (0,55-1,06)	0,61 (0,47-0,71)	0,77* (0,58-1,11)	0,61 (0,47-0,77)	0,77* (0,58-1,11)	0,61 (0,47-0,77)	0,95* (0,62-1,31)	0,63 (0,49-0,90)	0,68 (0,54-1,05)	0,61 (0,54-0,96)
Πατάτες	0,26 (0,21-0,26)	0,26 (0,21-0,35)	0,26 (0,21-0,26)	0,26 (0,21-0,35)	0,26 (0,21-0,26)	0,26 (0,21-0,35)	0,26 (0,21-0,26)	0,26 (0,21-0,35)	0,26 (0,21-0,26)	0,26 (0,21-0,35)
Φρούτα	1,95* (1,05-2,77)	0,98 (0,49-1,73)	1,98* (1,05-2,77)	1,05 (0,63-1,96)	1,98* (1,05-2,77)	1,05 (0,63-1,96)	2,37* (1,20-3,92)	1,55 (0,70-2,56)	1,69 (1,00-2,77)	1,27 (0,63-2,44)
Λαχανικά	1,79* (1,20-2,71)	1,19 (0,91-2,06)	1,79* (1,21-2,83)	1,30 (0,91-2,11)	1,79* (1,32-2,87)	1,31 (0,91-2,11)	0,84* (0,64-0,94)	0,70 (0,49-0,84)	0,70 (0,50-0,87)	0,70 (0,59-0,88)
Όσπρια	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)	0,52 (0,17-0,52)	0,52 (0,17-0,52)	0,52 (0,17-0,52)	0,52 (0,17-0,52)
Ψάρια/Θαλασσινά	0,52* (0,52-0,88)	0,35 (0,35-0,70)	0,52* (0,52-0,88)	0,35 (0,35-0,70)	0,52* (0,52-1,05)	0,35 (0,35-0,70)	0,52 (0,52-1,05)	0,52 (0,35-0,87)	0,52 (0,35-0,87)	0,52 (0,35-0,78)
Κόκκινο κρέας	0,84* (0,66-1,29)	1,36 (0,84-1,71)	0,84* (0,66-1,29)	1,29 (0,78-1,71)	0,84* (0,66-1,29)	1,29 (0,80-1,71)	0,77* (0,49-1,29)	1,01 (0,66-1,64)	0,84* (0,66-1,34)	1,01 (0,77-1,64)
Αλλαντικά	0,38* (0,10-0,74)	0,85 (0,58-1,67)	0,42* (0,10-0,74)	0,81 (0,25-1,45)	0,22* (0,10-0,74)	0,78 (0,42-1,38)	0,16* (0,10-0,74)	0,70 (0,21-1,02)	0,42* (0,10-0,74)	0,74 (0,21-1,38)
Πουλερικά	0,52* (0,52-0,52)	0,17 (0,17-0,52)	0,52* (0,52-0,52)	0,17 (0,17-0,52)	0,52* (0,26-0,52)	0,17 (0,17-0,52)	0,52* (0,26-0,52)	0,17 (0,17-0,52)	0,52* (0,17-0,52)	0,17 (0,17-0,52)
Γαλακτοκομικά πλήρη λιπαρών οξέων	1,49* (0,84-2,42)	2,49 (1,92-3,28)	1,49* (0,84-2,49)	2,42 (1,42-3,21)	1,42* (0,59-2,42)	2,42 (1,45-3,06)	1,31* (0,56-2,50)	2,06 (1,28-2,71)	1,49* (0,92-2,49)	2,21 (1,31-3,21)
Ξηροί καρποί	0,07 (0,07-0,21)	0,07 (0,07-0,07)	0,07 (0,07-0,21)	0,07 (0,07-0,07)	0,07 (0,07-0,21)	0,07 (0,07-0,07)	0,07 (0,07-0,21)	0,07 (0,07-0,07)	0,07 (0,07-0,17)	0,07 (0,07-0,21)
Αλκοόλ	0,35* (0,21-0,49)	0,49 (0,21-0,85)	0,35* (0,21-0,49)	0,49 (0,28-0,85)	0,28* (0,21-0,49)	0,42 (0,28-0,85)	0,28* (0,21-0,43)	0,35 (0,28-0,71)	0,35 (0,21-0,69)	0,35 (0,21-0,71)
Αναψυκτικά	0,27* (0,09-0,94)	0,84 (0,27-0,94)	0,27* (0,09-0,94)	0,84 (0,27-0,94)	0,27* (0,09-0,94)	0,84 (0,27-0,94)	0,23* (0-0,85)	0,55 (0,27-0,94)	0,32 (0,09-0,93)	0,27 (0,23-0,84)
Καφές /Τσάι	1,00* (0,42-1,21)	1,07 (0,85-1,21)	1,00 (0,42-1,21)	1,07 (0,64-1,21)	1,03 (0,42-1,21)	1,07 (0,64-1,14)	0,71* (0,42-1,21)	1,07 (0,64-1,21)	1,07 (0,42-1,21)	1,07 (0,64-1,21)
Δείκτης MedDietScore	34* (29-36)	29 (29-34)	34* (29-37)	29 (28-34)	34* (30-37)	30 (28-34)	35* (31-37)	31 (28-35)	33* (29-36)	31 (28-35)

Τα δεδομένα αντιστοιχούν στη διάμεσο (25ο-75ο εκατοστημόριο). Για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε ο μη-παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney U test. *P≤0,05

Πίνακας. 4.2.3β. Σχέση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων ανά 1000 kcal ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος (n=225 άνδρες).

	Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων		**Ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων**		**Κινητικότητα σπερματοζωαρίων**		**Προωθητική κινητικότητα σπερματοζωαρίων**		**Φυσιολογικές μορφές σπερματοζωαρίων**	
Ομάδες Τροφίμων *(μερίδ/ημ)/1000 kcal*	**≥15×10⁶/ml n=160**	**<15×10⁶/ml n=65**	**≥39×10⁶/ml n=141**	**<39×10⁶/ml n=84**	**≥40% n=124**	**<40% n=101**	**≥32% n=58**	**<32% n=167**	**≥4% n=140**	**<4% n=85**
Δημητριακά (επεξεργασμένα)	1,34* (1,04-1,87)	1,40 (1,24-1,93)	1,35 (1,04-1,89)	1,39 (1,24-1,80)	1,33 (1,04-1,71)	1,39 (1,22-1,98)	1,24 (1,04-1,52)	1,44* (1,22-1,98)	1,31 (1,04-1,85)	1,45* (1,24-1,89)
Δημητριακά (ελάχιστα επεξεργασμένα)	0,32 (0,22-0,46)	0,21 (0,15-0,28)	0,31* (0,22-0,46)	0,22 (0,15-0,36)	0,32* (0,22-0,46)	0,23 (0,16-0,35)	0,39* (0,27-0,53)	0,25 (0,17-0,36)	0,28 (0,20-0,44)	0,25 (0,18-0,45)
Πατάτες	0,11 (0,07-0,12)	0,10 (0,07-0,11)	0,10 (0,07-0,11)	0,11 (0,07-0,11)	0,10 (0,08-0,12)	0,10 (0,07-0,11)	0,10 (0,07-0,11)	0,10 (0,07-0,11)	0,11 (0,08-0,12)	0,10 (0,07-0,11)
Φρούτα	0,79* (0,48-1,27)	0,36 (0,15-0,69)	0,82* (0,50-1,30)	0,45 (0,24-0,88)	0,84* (0,54-1,28)	0,44 (0,18-1,03)	1,01* (0,54-1,38)	0,61 (0,24-1,14)	0,73 (0,41-1,24)	0,55 (0,24-1,22)
Λαχανικά	0,79* (0,52-1,12)	0,41 (0,29-0,90)	0,79* (0,52-1,13)	0,53 (0,31-0,91)	0,80* (0,53-1,20)	0,53 (0,31-0,90)	0,94* (0,60-1,36)	0,62 (0,34-0,94)	0,76 (0,45-1,15)	0,62 (0,33-0,99)
Όσπρια	0,18* (0,08-0,23)	0,14 (0,07-0,18)	0,18* (0,08-0,23)	0,15 (0,07-0,22)	0,18* (0,09-0,23)	0,15 (0,07-0,21)	0,17* (0,10-0,24)	0,16 (0,07-0,23)	0,18 (0,08-0,23)	0,15 (0,07-0,22)
Ψάρια/Θαλασσινά	0,23* (0,18-0,39)	0,13 (0,10-0,23)	0,23* (0,18-0,39)	0,16 (0,10-0,25)	0,24* (0,20-0,39)	0,16 (0,10-0,29)	0,25* (0,20-0,40)	0,21 (0,11-0,34)	0,23* (0,15-0,39)	0,20 (0,10-0,29)
Κόκκινο κρέας	0,36 (0,29-0,51)	0,48* (0,33-0,59)	0,36* (0,28-0,51)	0,48 (0,33-0,59)	0,35* (0,29-0,51)	0,47 (0,32-0,56)	0,34* (0,22-0,51)	0,42 (0,30-0,55)	0,37 (0,29-0,53)	0,43 (0,32-0,56)
Αλλαντικά	0,18 (0,03-0,32)	0,33* (0,25-0,49)	0,18* (0,03-0,32)	0,30 (0,15-0,47)	0,10* (0,03-0,29)	0,31 (0,19-0,46)	0,07* (0,03-0,28)	0,25 (0,09-0,40)	0,20 (0,05-0,32)	0,29* (0,08-0,47)
Πουλερικά	0,22* (0,15-0,29)	0,07 (0,05-0,18)	0,22* (0,15-0,29)	0,08 (0,06-0,23)	0,22* (0,11-0,29)	0,09 (0,06-0,23)	0,22* (0,15-0,27)	0,18 (0,05-0,25)	0,21* (0,08-0,27)	0,14 (0,05-0,24)
Γαλακτοκομικά πλήρη λιπαρών οξέων	0,67* (0,29-0,98)	0,96 (0,73-1,14)	0,68* (0,30-0,99)	0,90 (0,65-1,09)	0,63* (0,26-0,97)	0,90 (0,65-1,07)	0,63 (0,22-1,01)	0,80 (0,51-1,04)	0,70 (0,34-1,00)	0,87 (0,51-1,06)
Ξηροί καρποί	0,03* (0,02-0,08)	0,02 (0,02-0,03)	0,03* (0,02-0,09)	0,03 (0,02-0,03)	0,03* (0,03-0,08)	0,03 (0,02-0,04)	0,03* (0,03-0,10)	0,03 (0,02-0,04)	0,03 (0,02-0,05)	0,03 (0,02-0,06)
Αλκοόλ	0,13 (0,10-0,21)	0,22 (0,11-0,26)	0,13 (0,10-0,20)	0,20* (0,12-0,26)	0,13 (0,10-0,20)	0,18 (0,11-0,26)	0,13 (0,07-0,20)	0,16* (0,11-0,24)	0,15 (0,10-0,24)	0,15 (0,09-0,24)
Αναψυκτικά	0,13 (0,03-0,33)	0,24* (0,11-0,33)	0,12* (0,03-0,32)	0,24 (0,12-0,35)	0,12 (0,03-0,32)	0,21 (0,10-0,33)	0,09 (0,00-0,30)	0,21* (0,11-0,33)	0,15 (0,04-0,33)	0,15 (0,08-0,31)
Καφές /Τσάι	0,35 (0,14-0,51)	0,35 (0,27-0,54)	0,33 (0,14-0,51)	0,35 (0,27-0,51)	0,33 (0,14-0,53)	0,35 (0,21-0,47)	0,31 (0,14-0,50)	0,36 (0,20-0,51)	0,35 (0,14-0,53)	0,35 (0,26-0,47)
Δείκτης MedDietScore	34* (29-36)	29 (29-34)	34* (29-37)	29 (28-34)	34* (30-37)	30 (28-34)	35* (31-37)	31 (28-35)	33* (29-36)	31 (28-35)

Τα δεδομένα αντιστοιχούν στη διάμεσο (25ο-75ο εκατοστημόριο). Για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε ο μη-παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney U test. *P≤0,05

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, στους άνδρες εθελοντές της μελέτης ο δείκτης MedDietScore συσχετίστηκε θετικά με όλες τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος (βλ. Πίνακα 4.2.2α). Στον **Πίνακα 4.2.4** παρουσιάζονται τα δημογραφικά, κλινικά και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά των εθελοντών (n=225 άνδρες χωρίς αζωοσπερμία) ανά τριτημόριο του δείκτη MedDietScore (εύρος τιμών δείκτη: 22-45 μονάδες).

Σε σύγκριση με τους άνδρες που ανήκαν στο χαμηλότερο τριτημόριο του δείκτη MedDietScore (≤30 μονάδες, n=76), οι άνδρες στο υψηλότερο τριτημόριο (≥37 μονάδες, n=66) εμφάνιζαν καλύτερα χαρακτηριστικά ποιότητας του σπέρματος (υψηλότερες τιμές διαμέσου για όλες τις παραμέτρους ποιότητας σπέρματος, εκτός από τον όγκο του σπέρματος, P≤0,02 σε όλες τις περιπτώσεις). Συγκεκριμένα, είχαν μεγαλύτερη συγκέντρωση και ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων (37,9 έναντι $30,5\times10^6$/ml και 82,1 έναντι $63,8\times10^6$, αντιστοίχως), υψηλότερα ποσοστά κινητικών και προωθητικά κινητικών σπερματοζωαρίων (42,6 έναντι 32,1% και 26,0 έναντι 20,0%, αντιστοίχως) και υψηλότερο ποσοστό μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων (4,6 έναντι 4,3%). Επιπλέον, εμφάνισαν σε μικρότερο ποσοστό μη-φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα (71,2 έναντι 86,8%, P=0,05). Οι συμμετέχοντες με μεγαλύτερη προσήλωση στη ΜΔ (3ο τριτημόριο του δείκτη MedDietScore) είχαν, συγκριτικά, χαμηλότερο ΔΜΣ και χαμηλότερη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη (P<0,001), ενώ εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και χαμηλότερα επίπεδα άγχους (P<0,001). Επιπλέον, ήταν λιγότερο συχνά καπνιστές (P<0,001), είχαν καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ στο πλάσμα (P<0,05) και ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό χρήστες συμπληρωμάτων διατροφής (P<0,001) (βλ. Πίνακα 4.2.4).

Πίνακας 4.2.4. Δημογραφικά, κλινικά και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά των ανδρών της μελέτης (n=225) ανά τριτημόριο του δείκτη MedDietScore.

	Τριτημόριο του δείκτη MedDietScore			
Χαρακτηριστικό	**1ο (≤30)**	**2ο (31-36)**	**3ο (≥37)**	*P-value*
N	76	83	66	
Ηλικία, έτη	37 (34-42)	38 (36-42)	38,0 (35-41)	0,315
Μορφωτικό επίπεδο, n (%)				0,122
Α΄/Β΄-βάθμια εκπαίδευση	22 (29,2)	21 (25,3)	12 (18,2)	
Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ	32 (41,6)	27 (32,5)	21 (31,8)	
Μεταπτυχιακή εκπαίδευση	22 (29,2)	35 (42,2)	33 (50,0)	
Οικονομικό επίπεδο, n (%)				0,205
Χαμηλό (<10.000 €/ετησίως)	2 (2,6)	1 (1,2)	1 (1,5)	
Μέτριο (10-30.000 €/ετησίως)	53 (69,7)	52 (62,7)	35 (53,0)	
Υψηλό (>30.000 €/ετησίως)	21 (27,7)	30 (36,2)	30 (45,6)	
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m^2	26,7 (24,3-28,8)$^{\alpha}$	24,8 (23,4-26,5)$^{\beta}$	23,8 (22,8-26,2)$^{\beta}$	<0,001
Νορμοβαρείς (<25 kg/m^2), n (%)	23 (30,3)	43 (51,8)	44 (66,7)	<0,001
Υπέρβαροι (≥25-<30 kg/m^2), n (%)	41 (53,9)	36 (43,4)	20 (30,3)	
Παχύσαρκοι (≥30 kg/m^2), n (%)	12 (15,8)	4 (4,8)	2 (3,0)	
Κάπνισμα, n (%)				<0,001
Ποτέ	43 (56,6)	60 (72,3)	56 (84,8)	
Πρώην καπνιστής	8 (10,5)	5 (6,0)	6 (9,1)	
Καπνιστής	25 (32,9)	18 (21,7)	4 (6,1)	
Φυσική δραστηριότητα, MET-min/εβδομάδα	647 (330-1345)$^{\alpha}$	891 (448-1596)$^{\beta}$	1381 (762-1887)$^{\gamma}$	<0,001
Αδρανής, n (%)	36 (47,4)	28 (33,7)	11 (16,7)	0,003
Μέτρια δραστήριος, n (%)	37 (48,7)	51 (61,4)	48 (72,7)	
Πολύ δραστήριος, n (%)	3 (3,9)	4 (4,8)	7 (10,6)	
State-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)^{a}	43 (38-47)^{a}	40 (33-43)^{b}	40 (33-44)^{b}	0,001
Trait-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)^{b}	42 (39-45)^{a}	36 (31-42)^{b}	36 (31-41)^{b}	<0,001
Ολική ενεργειακή πρόσληψη, kcal/ημέρα	2590 (2174-3055)$^{\alpha}$	2093 (1983-2415)$^{\beta}$	2177 (1979-2643)$^{\beta}$	<0,001
Λήψη συμπληρωμάτων, n (%)	7 (9,2)	11 (13,3)	34 (51,5)	<0,001
Γλυκόζη νηστείας, mg/dl^{c}	90 (84-96)	84 (79-95)	86 (81-92)	0,089
Τριγλυκερίδια, mg/dl^{c}	110 (81-133)$^{\alpha}$	104 (80-126)$^{\alpha}$	83 (67-103)$^{\beta}$	0,008
Ολική χοληστερόλη, mg/dl^{c}	195 (180-202)$^{\alpha}$	176 (160-192)$^{\beta}$	175 (155-187)$^{\beta}$	<0,001
LDL-χοληστερόλη, mg/dl^{c}	121 (98-132)$^{\alpha}$	102 (92-125)$^{\beta}$	99 (84-121)$^{\beta}$	0,012
HDL-χοληστερόλη, mg/dl^{c}	49 (42-57)	47 (41-53)	49 (44-58)	0,282
Ιστορικό υπογονιμότητας, n (%)	14 (18,4)	17 (20,5)	16 (24,2)	0,705
Ανάλυση σπέρματος				
Όγκος σπέρματος, ml*	2,0 (1,7- 2,2)	2,2 (2,0-2,3)	2,1 (1,9-2,3)	0,481
Μη-φυσιολογικός όγκος σπέρματος (<1,5 ml), n (%)	15 (19,7)	11 (13,3)	8 (12,1)	0,403
Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (×10^6/ml)*	30,5 (24,3-36,7)$^{\alpha}$	37,1 (31,5-42,6)$^{\beta}$	37,9 (31,4-44,4)$^{\beta}$	<0,001
Μη-φυσιολογική συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (<15×10^6/ml), n (%)	36 (47,4)$^{\alpha}$	18 (21,7)$^{\beta}$	11 (16,7)$^{\beta}$	<0,001
Ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων (×10^6)*	63,8 (47,2-80,4)$^{\alpha}$	86,6 (71,8-101,4)$^{\beta}$	82,1 (64,7-99,5)$^{\beta}$	0,001
Μη-φυσιολογικός ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων (<39×10^6), n (%)	42 (55,3)$^{\alpha}$	27 (32,5)$^{\beta}$	15 (22,7)$^{\beta}$	<0,001

	Τριτημόριο του δείκτη MedDietScore			
Κινητικότητα σπερματοζωαρίων, %*	32,1 (27,4-36,8)[α]	40,7 (36,5-44,9)[β]	42,6 (37,6-47,5)[β]	<0,001
Μη-φυσιολογική κινητικότητα (<40% κινητικά σπερματοζωάρια), n (%)	50 (65,8)[α]	30 (36,1)[β]	21 (31,8)[β]	<0,001
Προωθητική κινητικότητα σπερματοζωαρίων, %*	20,0 (16,2-23,8)[α]	24,1 (20,7-27,5)[β]	26,0 (22,0-30,0)[β]	0,001
Μη-φυσιολογική προωθητική κινητικότητα (<32% κινητικά σπερματοζωάρια), n (%)	64 (84,2)[α]	62 (74,7)[α]	41 (62,1)[β]	0,011
Μορφολογικά φυσιολογικά σπερματοζωάρια, %*	4,3 (3,7-4,9)[α]	4,3 (3,8-4,8)[α]	4,6 (4,0-5,1)[β]	0,026
Μη-φυσιολογική μορφολογία (<4% φυσιολογικές μορφές), n (%)	38 (50,0)[α]	28 (33,7)[β]	19 (28,8)[β]	0,023
Μη-φυσιολογικό σπερμοδιάγραμμα, n (%)†	66 (86,8)	62 (74,7)	47 (71,2)	0,051

Οι τιμές αντιπροσωπεύουν τη διάμεσο (25ο-75ο εκατοστημόριο) ή τον αριθμό των ατόμων (%). Οι παράμετροι ποιότητας του σπέρματος παρουσιάζονται ως προσαρμοσμένες μέσες τιμές (95% διαστήματα εμπιστοσύνης) και για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών στα τριτημόρια του Δείκτη ΜΔ χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA). Σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις, ο έλεγχος στατιστικής σημαντικότητας πραγματοποιήθηκε με το τεστ Kruskal-Wallis για τις συνεχείς μεταβλητές και το Fisher's exact τεστ για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τιμές με διαφορετικό γράμμα στον εκθέτη διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά (διόρθωση κατά Bonferroni: P<0,015).

*Τιμές προσαρμοσμένες ως προς την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα, τη σωματική δραστηριότητα, τα επίπεδα άγχους, την ολική πρόσληψη ενέργειας, το μορφωτικό και το οικονομικό επίπεδο, και το οικογενειακό ιστορικό υπογονιμότητας.

[a] Εκτίμηση του άγχους ως κατάσταση (state) – αφορά στην παρούσα συναισθηματική κατάσταση του ερωτώμενου, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

[b] Εκτίμηση του άγχους ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait) – αφορά στο πως αισθάνεται συνήθως ο ερωτώμενος, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

[c] Τιμές διαθέσιμες για 177 συμμετέχοντες στη μελέτη.

† Κάτω από τις τιμές αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2010) για τουλάχιστον μία από τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος (όγκος σπέρματος, συγκέντρωση/ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων, ολική/προωθητική κινητικότητα και μορφολογία σπερματοζωαρίων).

Συντμήσεις: MET=μεταβολικό ισοδύναμο εργασίας, LDL=λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, HDL=λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας.

Ο **Πίνακας 4.2.5** παρουσιάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης που διερευνά τη σχέση μεταξύ του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (τριτημόρια του δείκτη MedDietScore) και της πιθανότητας εμφάνισης μη-φυσιολογικών παραμέτρων ποιότητας σπέρματος.

Στα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν έγινε προσαρμογή για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα, το άγχος, η ολική ενεργειακή πρόσληψη, το μορφωτικό και το οικονομικό επίπεδο, καθώς και το ιστορικό υπογονιμότητας στην οικογένεια (μοντέλο 1). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτής, συγκριτικά με τους άνδρες με τη μεγαλύτερη προσήλωση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (3^{ο} τριτημόριο του δείκτη MedDietScore), οι άνδρες με τη χαμηλότερη προσήλωση (1^{ο} τριτημόριο του δείκτη) είχαν 2,5 έως 3 φορές, περίπου, μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν μη-φυσιολογικές τιμές συγκέντρωσης σπερματοζωαρίων [Λόγος Σχετικών Πιθανοτήτων (ΛΣΠ), (95% διάστημα εμπιστοσύνης, ΔΕ): 2,65 (1,05-6,71)], ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων [ΛΣΠ (95% ΔΕ): 2,55 (1,08-6,02)], καθώς και ποσοστών των ολικά και προωθητικά κινητικών σπερματοζωαρίων [ΛΣΠ (95% ΔΕ): 2,88 (1,26-6,62) και 2,74 (1,08-6,92), αντίστοιχα]. Αντιθέτως, δεν διέφεραν ως προς την πιθανότητα εμφάνισης μη-φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων. Περαιτέρω προσαρμογή για τον ΔΜΣ των εθελοντών (μοντέλο 2) δεν βρέθηκε να τροποποιεί τις παρατηρούμενες συσχετίσεις. Επιπλέον, μετά από έλεγχο και για τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (μοντέλο 3) οι συσχετίσεις παρέμειναν στατιστικώς σημαντικές, με εξαίρεση τη σχέση με την προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων που έπαψε πλέον να είναι στατιστικώς σημαντική (Πίνακας 4.2.5).

Πίνακας 4.2.5. Μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (τριτημόρια του δείκτη MedDietScore) και της πιθανότητας εμφάνισης μη-φυσιολογικών παραμέτρων ποιότητας σπέρματος.†

	Τριτημόριο του δείκτη MedDietScore			
Παράμετροι ποιότητας σπέρματος	**1ο**	**2ο**	**3ο**	*P for trend*
Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (<15×10^6/ml έναντι ≥15×10^6/ml)				
Μοντέλο 1	2,65 (1,05-6,71)*	1,19 (0,48-2,91)	1 (ref)	0,041
Μοντέλο 2	2,69 (1,05-6,90)*	1,03 (0,41-2,58)	1	0,042
Μοντέλο 3	2,53 (1,00-6,53)*	1,07 (0,39-2,90)	1	0,031
Συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων (<39×10^6 έναντι ≥39×10^6)				
Μοντέλο 1	2,55 (1,08-6,02)*	1,36 (0,62-2,99)	1 (ref)	0,033
Μοντέλο 2	2,61 (1,09-6,27)*	1,20 (0,53-2,70)	1	0,042
Μοντέλο 3	2,56 (1,01-6,46)*	1,28 (0,53-3,06)	1	0,010
Συνολική κινητικότητα σπερματοζωαρίων (<40% έναντι≥40% κινητικά σπερματοζωάρια)				
Μοντέλο 1	2,88 (1,26-6,62)*	1,14 (0,54-2,39)	1 (ref)	0,027
Μοντέλο 2	2,88 (1,23-6,78)*	0,98 (0,46-2,12)	1	0,029
Μοντέλο 3	2,62 (1,06-6,50)*	0,93 (0,41-2,14)	1	0,030
Προωθητική κινητικότητα σπερματοζωαρίων (<32% έναντι ≥32% κινητικά σπερματοζωάρια)				
Μοντέλο 1	2,74 (1,08-6,92)*	1,77 (0,84-3,73)	1 (ref)	0,025
Μοντέλο 2	2,67 (1,03-6,90)*	1,57 (0,73-3,37)	1	0,038
Μοντέλο 3	1,94 (0,71-5,36)	1,08 (0,46-2,51)	1	0,117
Μορφολογία σπερματοζωαρίων (<4% έναντι ≥4% φυσιολογικές μορφές)				
Μοντέλο 1	1,53 (0,66-3,53)	1,22 (0,57-2,62)	1 (ref)	0,321
Μοντέλο 2	1,56 (0,64-3,50)	1,07 (0,49-2,34)	1	0,342
Μοντέλο 3	1,37 (0,55-3,42)	0,93 (0,41-2,10)	1	0,244

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ο Λόγος Σχετικών Πιθανοτήτων (Odds Ratio) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης αυτού (σε παρένθεση). Στις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης λαμβάνοντας υπ' όψη διάφορους συγχυτικούς παράγοντες.
Μοντέλο 1: Προσαρμογή για την ηλικία (έτη), το κάπνισμα (ναι/όχι), τη σωματική δραστηριότητα (MET-min/εβδομάδα), το άγχος (τιμή βαθμολογίας), την ολική ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ημέρα), το μορφωτικό & οικονομικό επίπεδο (χαμηλό/μέτριο/υψηλό) και το ιστορικό υπογονιμότητας στην οικογένεια (ναι/όχι).
Μοντέλο 2: Μοντέλο 1 + προσαρμογή για τον δείκτη μάζας σώματος (kg/m^2).
Μοντέλο 3: Μοντέλο 2 + προσαρμογή για τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (συχνότητα χρήσης, ως τακτικής κλίμακας μεταβλητή).

[a] Η δοκιμή P for trend πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη διάμεσο του Δείκτη Μεσογειακής Διατροφής σε κάθε τριτημόριο ως συνεχή μεταβλητή στο μοντέλο. *P<0,05, ref=τριτημόριο αναφοράς.
† Με βάση τις τιμές αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τα χαρακτηριστικά ποιότητας του σπέρματος (WHO, 2010).

4.3. Ο ρόλος των συνηθειών διατροφής στην αναπαραγωγική υγεία των γυναικών – έκβαση της IVF

Από τις 244 υπογόνιμες γυναίκες που αποδέχθηκαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη (εύρος ηλικιών: 22-41 έτη), οι 148 (60,6%) ήταν ηλικίας ≥35 ετών, ηλικία μετά την οποία αρχίζει να παρατηρείται, σύμφωνα με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, σημαντική πτώση των ποσοστών επιτυχίας της IVF (268). Στον **Πίνακα 4.3.1** παρουσιάζονται τα γενικά περιγραφικά και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά των γυναικών της μελέτης ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα. Σε σύγκριση με τις γυναίκες νεότερης ηλικίας (<35 ετών), οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (≥35 ετών) δεν διέφεραν ως προς τα δημογραφικά και ανθρωπομετρικά τους χαρακτηριστικά, ούτε ως προς τις συνήθειες του τρόπου ζωής (κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, επίπεδα άγχους, πρόσληψη ενέργειας και μακρο-θρεπτικών συστατικών, χρήση συμπληρωμάτων διατροφής και προσκόλληση στη ΜΔ).

Σε σχέση με τα αναπαραγωγικά τους χαρακτηριστικά, οι γυναίκες ηλικίας ≥35 ετών παρουσίαζαν χαμηλότερο επιπολασμό του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών (10,8 έναντι 24,0%, P<0,001), ενώ σε ένα μεγαλύτερο ποσοστό από αυτές τα αίτια της υπογονιμότητας παρέμεναν ανεξήγητα (60,1 έναντι 45,8%, P<0,05) και εφαρμόστηκε το βραχύ πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών με αγωνιστή (flare protocol) (46,4 έναντι 19,8%, P<0,001). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ωοθηκική εφεδρεία των γυναικών στις δύο ηλικιακές ομάδες [όπως αξιολογήθηκε από τα επίπεδα της AMH και τις συγκεντρώσεις πλάσματος των FSH και LH την 3η ημέρα του έμμηνου κύκλου]. Ωστόσο, όπως αναμενόταν, συγκριτικά με τις γυναίκες ηλικίας <35 ετών, οι γυναίκες ηλικίας ≥35 ετών παρήγαγαν λιγότερα ωάρια, τόσο συνολικά όσο και από πλευράς καλής ποιότητας (ωοκυττάρα σταδίου-MII), καθώς και μικρότερο συνολικά αριθμό εμβρύων (σε όλες τις περιπτώσεις P<0,05). Επιπρόσθετα, είχαν χαμηλότερο ποσοστό επιτυχούς εμφύτευσης των εμβρύων (θετικό τεστ κύησης: 51,4 έναντι 64,6%, P=0,04) χωρίς, ωστόσο, να διαφέρουν μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης (Πίνακας 4.3.1).

Σημειώνεται, επίσης, πως καμία διαφορά μεταξύ των δύο ηλικιακών ομάδων δεν ανιχνεύθηκε στις συγκεντρώσεις ΩΥ των ορμονών ακτιβίνης-Α, ανασταλτίνης-Β, φολιστατίνης και αντιπονεκτίνης, καθώς και στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ΩΥ και στη δραστικότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GPx3), σε ένα δείγμα 86 γυναικών για τις οποίες υπήρχαν ισάριθμα διαθέσιμα δείγματα ΩΥ από το πρωτογενές ωοθυλάκιο κάθε γυναίκας (Πίνακας 4.3.1).

Πίνακας 4.3.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα.

	Ηλικιακή ομάδα		
Χαρακτηριστικό	<35 έτη	≥35 έτη	*P-value*
N	96	148	
Ηλικία, έτη	32 (31-33)	38 (36-39)	<0,001
Μορφωτικό επίπεδο, n (%)			
Α΄/Β΄-βάθμια εκπαίδευση	25 (26,0)	39 (26,4)	0,141
Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ	43 (44,8)	69 (46,6)	
Μεταπτυχιακή εκπαίδευση	28 (29,2)	40 (27,0)	
Οικονομικό επίπεδο, n (%)			
Χαμηλό (<10.000 €/ετησίως)	25 (26,0)	34 (23,0)	0,062
Μέτριο (10-30.000 €/ετησίως)	67 (69,8)	94 (63,5)	
Υψηλό (>30.000 €/ετησίως)	4 (4,2)	20 (13,5)	
Περιφέρεια μέσης, cm	80,5 (75,0-89,0)	79,0 (74,2-86,7)	0,222
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m^2	23,0 (21,3-24,8)	22,6 (21,3-24,6)	0,213
Νορμοβαρείς (<25 kg/m^2), n (%)	73 (76,0)	115 (77,7)	0,757
Υπέρβαρες (≥25-<30 kg/m^2), n (%)	23 (24,0)	33 (22,3)	
Κάπνισμα, n (%)			
Ποτέ	71 (74,0)	118 (79,7)	0,446
Πρώην καπνίστρια	10 (10,4)	12 (8,1)	
Καπνίστρια	15 (15,6)	18 (12,2)	
Φυσική δραστηριότητα, MET/εβδομάδα	790 (438-1036)	742 (412-1017)	0,746
Αδρανής, n (%)	37 (38,5)	57 (38,5)	0,998
Μέτρια δραστήριοι, n (%)	59 (61,5)	91 (61,5)	
State-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)[a]	42,5 (35,0-50,7)	44,0 (36,0-52,7)	0,510
Trait-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)[b]	38,5 (33,0-47,7)	38,0 (33,0-47,0)	0,956
Ολική ενεργειακή πρόσληψη, kcal/ημέρα	2031 (1663-22265)	1929 (1656-2159)	0,282
Υδατάνθρακες, %	34,2 (31,1-38,5)	34,7 (31,5-38,0)	0,791
Πρωτεΐνες, %	16,0 (15,0-17,9)	16,1 (14,9-18,3)	0,708
Λιπίδια, %	48,1 (44,5-51,8)	48,7 (43,4-51,6)	0,687
Λήψη συμπληρωμάτων, n (%)	41 (42,7)	71 (48,0)	0,795
Είδος συμπληρωμάτων, n (%)			
Πολυβιταμίνες	10 (10,4)	27 (18,2)	0,074
Φυλλικό οξύ	11 (11,5)	11 (7,4)	
Βιταμίνη C	4 (4,2)	17 (11,5)	
Σίδηρος	9 (9,4)	11 (7,4)	
Άλλο[c]	7 (7,3)	5 (3,4)	
Δείκτης MedDietScore (εύρος 0-55)	31 (27-36)	33 (29-36)	0,067
Αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά			
Ιστορικό υπογονιμότητας στην οικογένεια, n (%)	21 (21,9)	43 (29,1)	0,213
Φυσιολογικός έμμηνος κύκλος, n (%)	44 (45,8)	85 (57,4)	0,072
Αίτια υπογονιμότητας, n (%)			
Ανδρικής αιτιολογίας	39 (40,7)	50 (33,8)	0,044
Γυναικείας αιτιολογίας	13 (13,5)	9 (6,1)	
Ανεξήγητη υπογονιμότητα	44 (45,8)	89 (60,1)	
Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, n (%)	23 (24,0)	16 (10,8)	<0,001

	Ηλικιακή ομάδα		
Χαρακτηριστικό	<35 έτη	≥35 έτη	*P-value*
Σχήμα διέγερσης ωοθηκών, n (%)			
Ανταγωνιστής	74 (77,1)	72 (48,6)	<0,001
Αγωνιστής *(flare protocol)*	19 (19,8)	69 (46,6)	
Κιτρική κλομιφαίνη	2 (2,1)	7 (4,7)	
FSH-3ης ημέρας, IU/l[d]	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (5,1-8,8)	0,293
LH-3ης ημέρας, IU/l[d]	5,3 (4,7-7,0)	5,5 (4,1-7,0)	0,973
E2-3ης ημέρας, pmol/l[d]	122,0 (86,6-158,5)	133,0 (99,6-168,2)	0,304
AMH, ng/ml[d]	2,8 (1,1-5,2)	2,0 (1,2-3,1)	0,201
Παραχθέντα ωάρια, n	13 (8-16)	10 (6-14)	0,003
Ωοκύτταρα-MII, n	9 (5-13)	7 (4-10)	0,015
Ποσοστό γονιμοποίησης, %	83,3 (69,4-100,0)	84,6 (66,6-100,0)	0,934
Παραχθέντα έμβρυα, n	7 (4-10)	5 (3-8)	0,032
Έμβρυα καλής ποιότητας, n	2 (1-4)	2 (1-4)	0,453
Εμβρυομεταφορά, n γυναίκες (%)			
Χωρίς εμβρυομεταφορά	4 (4,2)	11 (7,4)	<0,001
1 έμβρυο	11 (11,4)	26 (17,6)	
2 έμβρυα	77 (80,2)	27 (18,2)	
3+ έμβρυα	4 (4,2)	84 (56,7)	
Επιτυχής εμφύτευση, n (%)	62 (64,6)	76 (51,4)	0,042
Κλινική εγκυμοσύνη, n (%)	44 (45,8)	60 (40,5)	0,414
Ζώσα γέννηση, n (%)	42 (43,8)	57 (38,5)	0,416
*Βιοχημικοί δείκτες στο ΩΥ**			
N	29	57	
Ακτιβίνη-Α, pg/ml	306 (269-372)	320 (273-377)	0,476
Ακτιβίνη-Α, pg/mg ολικής πρωτεΐνης†	48,7 (45,1-61,6)	53,3 (47,1-65,6)	0,171
Αναστολίνη-Β, pg/ml	44 (20,5-63,5)	44,0 (16,5-84,0)	0,916
Αναστολίνη-Β, pg/mg ολικής πρωτεΐνης†	7,2 (3,4-9,9)	7,5 (2,7-13,9)	0,916
Φολιστατίνη, ng/ml	411 (157-823)	411 (203-751)	0,877
Φολιστατίνη, ng/mg ολικής πρωτεΐνης†	67,0 (26,2-137,7)	64,6 (34,1-121,1)	0,882
Αντιπονεκτίνη, ng/ml	2124 (1683-2937)	2297 (1556-3189)	0,931
Αντιπονεκτίνη, ng/mg ολικής πρωτεΐνης†	360 (285-477)	388 (270-523)	0,907
Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, mMolTrolox	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,172
GPx3, U/l	46,0 ± 21,0	45,1 ± 21,4	0,932
GPx3, U/mg ολικής πρωτεΐνης†	7,7 ± 2,9	7,1 ± 3,2	0,922

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεσο (25ο-75ο εκατοστημόριο) ή στη μέση τιμή (± τυπική απόκλιση) ή σε αριθμό ατόμων (%). Για τον έλεγχο στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Mann- Whitney U test για τις συνεχείς μεταβλητές και ο έλεγχος t-test σε περίπτωση μεταβλητών υπό κανονική κατανομή, ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2.

[a] Εκτίμηση του άγχους ως κατάσταση (state) – αφορά στην παρούσα συναισθηματική κατάσταση του ερωτώμενου, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

[b] Εκτίμηση του άγχους ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait) – αφορά στο πως αισθάνεται συνήθως ο ερωτώμενος, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

[c] Ασβέστιο, Ψευδάργυρος, ω3-λιπαρά οξέα, βιταμίνη D, φυτικές στερόλες.

[d] Τιμές διαθέσιμες για n=187 γυναίκες.

* Τιμές διαθέσιμες για n=86 δείγματα ΩΥ από το πρωτογενές ωοθυλάκιο ισάριθμων γυναικών.

† Τιμές διορθωμένες ως προς την ολική περιεκτικότητα του ΩΥ σε πρωτεΐνη.

Συντμήσεις: FSH=ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, LH=ωχρινοτρόπος ορμόνη, E2=οιστραδιόλη, AMH=αντιμυλλέριος ορμόνη, Ωοκύτταρα-MII=ωοκύτταρα σταδίου Μετάφασης-ΙΙ (ωοκύτταρα καλής ποιότητας), ΩΥ=ωοθυλακικό υγρό, GPx3=υπεροξειδάση της γλουταθειόνης.

Στον **Πίνακα 4.3.2** παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των γυναικών ανάλογα με τα διάφορα κλινικά καταληκτικά σημεία της IVF/ICSI (επιτυχής εμφύτευση εμβρύου, κλινική εγκυμοσύνη, ζώσα γέννηση). Όπως διαφαίνεται, συγκριτικά με τις γυναίκες με θετικό τεστ κύησης (n=138), αυτές στις οποίες δεν επετεύχθη εμφύτευση του εμβρύου (n=106) ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (διάμεσος ηλικίας: 37 έναντι 35 έτη, P<0,001), ωστόσο, η ηλικία δεν διέφερε μεταξύ γυναικών με ή χωρίς κλινική εγκυμοσύνη και ζώσα γέννηση. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάλογα με τις τελικές εκβάσεις της IVF ως προς τον ΔΜΣ και τις συνήθειες του τρόπου ζωής των γυναικών, με εξαίρεση τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής που ήταν συγκριτικά συχνότερη στις γυναίκες που πέτυχαν κλινική εγκυμοσύνη και ζώσα γέννηση (P≤0,03) (βλ. Πίνακα 4.3.2).

Ένα μικρότερο ποσοστό γυναικών με θετική έκβαση της IVF είχαν ιστορικό υπογονιμότητας στην οικογένεια (P<0,01), ενώ διαφορά παρατηρήθηκε και ως προς το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών (P≤0,03), με το πρωτόκολλο διέγερσης με ανταγωνιστή να εφαρμόζεται αναλογικά συχνότερα στις περιπτώσεις επιτυχούς έκβασης της IVF έναντι αυτών με αγωνιστή και κιτρική κλομιφαίνη. Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.3.2, οι γυναίκες με επιτυχή εμφύτευση, κλινική εγκυμοσύνη και ζώσα γέννηση είχαν μεγαλύτερη, συγκριτικά, παραγωγή ωαρίων και ωαρίων καλής ποιότητας, από τα οποία προέκυψαν τελικώς περισσότερα αριθμητικά και ποιοτικά έμβρυα (σε όλες τις περιπτώσεις P≤0,003). Επιπλέον, η επιτυχής έκβαση της IVF φάνηκε πως συνοδευόταν από εμβρυομεταφορά ενός συνολικά μεγαλύτερου αριθμού εμβρύων (P≤0,001).

Πίνακας 4.3.2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση (n=244) ανάλογα με τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI.

	Εμφύτευση			**Κλινική εγκυμοσύνη**			**Ζώσα γέννηση**		
Χαρακτηριστικό	Ναι	Όχι	P-value	Ναι	Όχι	P-value	Ναι	Όχι	P-value
N	138	106		104	140		99	145	
Ηλικία (έτη)	35 (32-37)	37 (33-39)	0,001	35 (33-37)	36 (33-39)	0,112	35 (33-37)	36 (33-39)	0,173
Μορφωτικό επίπεδο, n (%)									
Α΄/Β΄-βάθμια εκπαίδευση	38 (27,5)	26 (24,5)	0,687	23 (29,3)	41 (29,3)	0,252	21 (21,2)	43 (29,6)	0,252
Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ	60 (43,5)	52 (49,1)		52 (50,0)	60 (42,9)		51 (51,5)	61 (42,1)	
Μεταπτυχιακή εκπαίδευση	40 (29,0)	28 (26,4)		29 (27,9)	39 (27,9)		27 (27,3)	41 (28,3)	
Οικονομικό επίπεδο, n (%)									
Χαμηλό (<10,000 €/ετησίως)	38 (27,5)	21 (19,8)	0,373	23 (22,1)	36 (25,7)	0,234	22 (22,2)	37 (25,5)	0,353
Μέτριο (10-30,000 €/ετησίως)	87 (63,0)	74 (69,8)		71 (68,3)	90 (64,3)		67 (67,7)	94 (64,8)	
Υψηλό (>30,000 €/ετησίως)	13 (9,4)	11 (10,4)		10 (9,6)	14 (10,0)		10 (10,1)	14 (9,7)	
Περιφέρεια μέσης, cm	79,0 (75,0-84,2)	79 (75,0-89,0)	0,566	79,0 (75,0-88,7)	79 (75,0-87,7)	0,692	78 (72-84)	79 (73-81)	0,815
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m^2	22,9 (21,0-25,1)	22,6 (21,4-24,1)	0,458	23,1 (21,2-24,9)	22,6 (21,3-24,4)	0,542	23,0 (21,2-24,8)	22,7 (21,3-24,4)	0,562
Νορμοβαρείς (<25 kg/m^2), n (%)	104 (75,4)	84 (79,2)	0,479	79 (76,0)	109 (77,9)	0,887	76 (76,8)	112 (77,2)	0,932
Υπέρβαρες (≥25-<30 kg/m^2), n (%)	34 (24,6)	22 (20,8)		25 (24,0)	31 (68,3)		23 (23,2)	33 (22,8)	
Κάπνισμα, n (%)									
Ποτέ	107 (77,5)	82(77,4)	0,678	80 (76,9)	109 (77,9)	0,723	76 (76,8)	113 (77,9)	0,924
Πρώην καπνίστρια	14 (10,2)	8 (7,5)		11 (10,6)	11 (7,9)		10 (10,1)	12 (8,3)	
Καπνίστρια	17 (12,3)	16 (15,1)		13 (12,5)	20 (14,2)		13 (13,1)	20 (13,8)	
Φυσική δραστηριότητα, MET/εβδ.	749 (412-990)	749 (445-1077)	0,514	809 (440-1014)	732 (396-1031)	0,893	792 (438-996)	738 (397-1064)	0,854
Αδρανής, n (%)	57 (41,3)	37 (34,9)	0,306	39 (37,5)	55 (39,3)	0,975	39 (39,4)	55 (37,9)	0,783
Μέτρια δραστηριότητα, n (%)	81 (58,7)	69 (65,1)		65 (62,5)	85 (60,7)		60 (60,6)	90 (62,1)	
State-στρες (εύρος 20-80)[a]	42,5 (35,0-50,0)	46,0 (36,0-53,2)	0,313	41,5 (34,2-50,0)	45,5 (37,0-53,0)	0,164	42,0 (35,0-50,0)	45,0 (36,5-53,0)	0,345
Trait-στρες (εύρος 20-80)[b]	38,0 (33,0-46,2)	38,0 (33,0-49,2)	0,534	38,0 (32,0-45,0)	39,0 (33,0-49,0)	0,433	38,0 (33,0-45,0)	38,0 (33,0-49,0)	0,656
ΟΕΠ (kcal/ημέρα)	1929 (1623-2183)	1980 (1712-2208)	0,427	1929 (1596-2181)	1979 (1711-2244)	0,442	1926 (1608-2183)	1974 (1703-2213)	0,444
Υδατάνθρακες (%)	35,0 (31,4-38,3)	33,9 (31,1-37,1)	0,306	35,3 (31,9-40,4)	33,6 (31,4-36,8)	0,265	34 (31-37)	35 (31-36)	0,205
Πρωτεΐνη (%)	16,0 (14,8-18,2)	16,1 (15,1-18,1)	0,713	15,8 (14,7-18,5)	16,3 (15,1-18,2)	0,993	16 (14-18)	16 (15-18)	0,652
Λιπίδια (%)	47,7 (43,4-51,4)	48,7 (44,3-51,9)	0,354	47,5 (42,7-51,0)	48,6 (45,3-51,9)	0,252	47 (43-51)	48 (44-51)	0,263
Λήψη συμπληρωμάτων, n (%)	69 (50,0)	43 (52,3)	0,112	53 (51,0)	59 (42,3)	0,031	52 (52,5)	60 (41,4)	0,013
Είδος συμπληρωμάτων, n (%)									
Πολυβιταμίνες	23 (16,7)	14 (13,2)	0,613	14 (13,5)	23 (16,4)	0,767	14 (14,1)	23 (15,9)	0,582
Φυλλικό οξύ	15 (10,0)	7 (6,6)		12 (11,5)	10 (7,1)		12 (12,1)	10 (6,9)	
Βιταμίνη C	11 (8,0)	10 (9,4)		8 (7,7)	13 (9,3)		8 (8,1)	13 (9,0)	
Σίδηρος	11 (8,0)	9 (8,5)		12 (11,5)	8 (5,7)		11 (11,1)	9 (6,2)	
Άλλο[c]	9 (6,5)	4 (2,9)		7 (6,7)	5 (3,5)		7 (7,0)	5 (3,5)	

	Εμφύτευση			**Κλινική εγκυμοσύνη**			**Ζώσα γέννηση**		
Αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά	Ναι	Όχι	P-value	Ναι	Όχι	P-value	Ναι	Όχι	P-value
Ιστορικό υπογονιμότητας, n (%)	27 (19,6)	37 (34,9)	0,001	16 (15,4)	48 (34,3)	0,001	16 (16,2)	48 (33,1)	0,003
Φυσιολογικός έμμηνος κύκλος, n (%)	68 (49,3)	61 (57,5)	0,193	57 (54,8)	72 (51,4)	0,872	21 (65,6)	38 (70,4)	0,643
Αίτια υπογονιμότητας, n (%)									
Ανδρικής αιτιολογίας	53 (38,4)	36 (34,0)	0,052	35 (47,1)	54 (38,6)	0,252	33 (33,3)	56 (38,6)	0,284
Γυναικείας αιτιολογίας	17 (12,3)	5 (4,7)		14 (13,5)	8 (5,7)		14 (14,1)	8 (5,5)	
Ανεξήγητη υπογονιμότητα	68 (49,3)	65 (61,3)		55 (52,9)	78 (55,7)		52 (52,5)	81 (55,9)	
Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, n (%)	26 (18,8)	13 (12,3)	0,161	21 (20,2)	18 (12,9)	0,354	4 (12,5)	10 (18,5)	0,462
Σχήμα διέγερσης ωοθηκών, n (%)									
Ανταγωνιστής	95 (68,8)	52 (49,1)	0,004	73 (70,2)	73 (52,1)	0,031	70 (70,7)	76 (52,4)	0,032
Αγωνιστής *(flare protocol)*	41 (29,7)	47 (44,3)		29 (27,9)	59 (42,1)		27 (27,3)	61 (42,1)	
Κιτρική κλομιφαίνη	2 (1,5)	7 (6,6)		2 (1,9)	7 (5,0)		2 (2,0)	7 (4,5)	
Παραχθέντα ωάρια, n	12 (8-15)	9 (5-14)	0,001	12 (8-16)	9 (6-14)	0,002	12 (9-16)	9 (6-14)	0,003
Ωοκύτταρα-MII, n	8 (6-12)	5 (3-10)	0,001	8 (6-12)	6 (4-11)	0,001	8 (6-12)	6 (4-11)	0,001
Ποσοστό γονιμοποίησης, %	85,7 (71,4-100)	80,0 (62,5-100)	0,080	85,7 (70,3-100)	82,5 (66,6-100)	0,288	85,7 (75,0-100)	81,8 (66,6-100)	0,151
Παραχθέντα έμβρυα, n	7 (5-10)	4 (2-8)	0,001	7 (5-10)	5 (3-9)	0,001	5 (3-9)	5 (3-9)	0,001
Έμβρυα καλής ποιότητας, n	3 (2-4)	1 (0-2)	0,001	3 (2-4)	1 (0-3)	0,001	7 (5-10)	1 (0-3)	0,001
							3 (2-4)		
Εμβρυομεταφορά, n γυναίκες (%)									
Χωρίς εμβρυομεταφορά	0 (0)	15 (14,2)	<0,001	0 (0)	15 (10,7)	<0,001	0 (0)	15 (10,4)	0,001
1 έμβρυο	10 (7,2)	27 (25,5)		8 (7,7)	29 (20,7)		8 (8,1)	29 (20,0)	
2 έμβρυα	67 (48,6)	37 (34,8)		49 (47,2)	55 (39,3)		45 (45,5)	59 (40,7)	
3+ έμβρυα	61 (43,2)	27 (25,5)		47 (45,1)	41 (29,3)		46 (46,4)	42 (28,9)	

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεσο (25ο-75ο εκατοστημόριο) ή σε αριθμό ατόμων (%). Για τον έλεγχο στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Mann-Whitney U test για τις συνεχείς μεταβλητές και ο έλεγχος χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές.

[a] Εκτίμηση του άγχους ως κατάσταση (state) – αφορά στην παρούσα συναισθηματική κατάσταση του ερωτώμενου, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

[b] Εκτίμηση του άγχους ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait) – αφορά στο πως αισθάνεται συνήθως ο ερωτώμενος, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

Συντμήσεις: ΟΕΠ = ολική ενεργειακή πρόσληψη, Ωοκύτταρα-MII=ωοκύτταρα Μετάφασης-ΙΙ (ωοκύτταρα καλής ποιότητας), TAC: ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, GPx3: υπεροξειδάση της γλουταθειόνης.

Αναφορικά με τις διαιτητικές συνήθειες των γυναικών και την έκβαση της IVF, στους **Πίνακες 4.3.3** και **4.3.4** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των αναλύσεων που διερευνούν τη σχέση της κατανάλωσης τροφίμων και ομάδων τροφίμων, εκφρασμένης σε μερίδες/ημέρα ανά 1000 kcal ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας, με τις ενδιάμεσες και τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI. Καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε με τις ενδιάμεσες εκβάσεις (αριθμό/ποιότητα ωαρίων, ρυθμό γονιμοποίησης, αριθμό/ποιότητα εμβρύων), με εξαίρεση μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ξηρών καρπών με τον ολικό αριθμό ωαρίων και με τον αριθμό των παραγόμενων εμβρύων καλής ποιότητας, αντιστοίχως (rho=–0,14, P<0,05 και για τις δύο περιπτώσεις). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του δείκτη MedDietScore με καμία από τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF (Πίνακας 4.3.3).

Σε σχέση με τις τελικές εκβάσεις (Πίνακας 4.3.4), βρέθηκε πως συγκριτικά με τις γυναίκες για τις οποίες η έκβαση της IVF/ICSI ήταν αρνητική, εκείνες με θετικό τεστ κύησης, κλινική εγκυμοσύνη και ζώσα γέννηση κατανάλωναν περισσότερα ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά (0,4 έναντι 0,3 μερίδες/ημέρα), περισσότερα φρούτα και λαχανικά (~1,0 έναντι 0,8 μερίδες/ημέρα), ενώ παρατηρήθηκε πως κατανάλωναν και μεγαλύτερη ποσότητα ξηρών καρπών (0,04 έναντι 0,03 μερίδες/ημέρα, P<0,05 για κάθε περίπτωση). Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κατανάλωση άλλων κύριων ομάδων τροφίμων, όπως κόκκινου κρέατος, πουλερικών, ψαριών/θαλασσινών, οσπρίων και γαλακτοκομικών. Επιπλέον, δεν διέφερε η κατανάλωση αλκοόλ και ροφημάτων (βλ. Πίνακα 4.3.4).

Στις γυναίκες, ο δείκτης MedDietScore έλαβε τιμές από 17 έως 47 μονάδες (διάμεσος δείκτη: 32 μονάδες) και βρέθηκε πως συσχετίζεται θετικά με τον δείκτη MedDietScore των ανδρών (rho=0,428, P<0,001), γεγονός που υποδηλώνει πως ανά ζευγάρι, η γυναίκα και ο άνδρας σύντροφός της ακολουθούσαν παρόμοιες διαιτητικές συνήθειες και είχαν παρόμοια προσήλωση στη ΜΔ. Επιπλέον, ο δείκτης MedDietScore συσχετίστηκε αρνητικά με την περιφέρεια μέσης και τον ΔΜΣ των γυναικών (rho=–0,28 και rho=–0,30, P<0,001, αντιστοίχως) και θετικά με τα επίπεδα σωματικής τους δραστηριότητας (rho=0,20, P=0,002).

Πίνακας 4.3.3. Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων ανά 1000 kcal ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας και των ενδιάμεσων εκβάσεων της IVF/ICSI (n=244 γυναίκες).

Ομάδες Τροφίμων ***(μερίδες/ημέρα)/1000 kcal***	**Παραχθέντα ωάρια (n)**	**Ωοκύτταρα σταδίου-MII (n)**	**Ποσοστό γονιμοποίησης (%)**	**Παραχθέντα έμβρυα (n)**	**Έμβρυα καλής ποιότητας (n)**
Δημητριακά (επεξεργασμένα)	0,05	0,07	–0,08	0,08	–0,03
Δημητριακά (ελάχιστα επεξεργασμένα)	0,05	0,07	0,06	0,07	–0,04
Πατάτες	–0,10	–0,08	–0,01	–0,09	0,00
Φρούτα	0,04	0,05	–0,02	0,05	0,03
Λαχανικά	–0,02	0,02	–0,07	0,00	–0,02
Όσπρια	0,02	0,05	0,09	0,06	0,03
Ψάρια/Θαλασσινά	0,04	0,05	–0,12	0,00	–0,04
Κόκκινο Κρέας	–0,01	–0,04	0,00	–0,05	0,09
Αλλαντικά	0,04	–0,01	0,01	–0,02	0,01
Πουλερικά	–0,04	0,00	0,01	0,00	–0,03
Γαλακτοκομικά πλήρη λιπαρών οξέων	–0,04	0,02	–0,06	0,02	0,07
Γαλακτοκομικά (χαμηλά σε λιπαρά)	0,11	–0,06	0,03	–0,07	–0,06
Ξηροί καρποί	–0,12	–0,11	0,04	–0,11	–0,14*
Αλκοόλ	0,00	0,03	0,04	0,00	0,02
Αναψυκτικά	–0,03	0,00	–0,10	0,00	0,03
Καφές/Τσάι	0,01	0,00	0,07	0,03	0,04
Δείκτης MedDietScore	0,01	0,03	–0,04	0,00	0,00

*P≤0,05

Πίνακας 4.3.4. Σχέση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων/ομάδων τροφίμων και των τελικών εκβάσεων της IVF/ICSI (n=244 γυναίκες).

Ομάδες Τροφίμων ***(μερίδες/ημέρα)/1000 kcal***	**Επιτυχής Εμφύτευση**		**Κλινική Εγκυμοσύνη**		**Ζώσα Γέννηση**	
	Ναι (n=138)	**Όχι (n=106)**	**Ναι (n=104)**	**Όχι (n=140)**	**Ναι (n=99)**	**Όχι(n=145)**
Δημητριακά (επεξεργασμένα)	1,16 (0,90-1,39)	1,19 (0,93-1,48)	1,11 (0,90-1,34)	1,19 (0,93-1,51)	1,11 (0,90-1,33)	1,19 (0,93-1,52)
Δημητριακά (ελάχιστα επεξεργασμένα)	0,38 (0,19-0,47)*	0,30 (0,19-0,47)	0,42 (0,25-0,61)*	0,30 (0,20-0,49)	0,42 (0,25-0,60)*	0,30 (0,20-0,49)
Πατάτες	0,10 (0,04-0,14)	0,10 (0,06-0,14)	0,10 (0,06-0,14)	0,11 (0,05-0,14)	0,10 (0,05-0,13)	0,11 (0,05-0,14)
Φρούτα	0,90 (0,41-1,50)	0,80 (0,38-1,17)	0,98 (0,52-0,63)*	0,78 (0,33-1,18)	1,02 (0,58-1,64)*	0,77 (0,31-1,18)
Λαχανικά	0,88 (0,55-1,22)	0,75 (0,40-1,10)	0,90 (0,64-1,25)*	0,69 (0,39-1,08)	0,94 (0,67-1,26)*	0,69 (0,39-1,08)
Όσπρια	0,11 (0,08-0,26)	0,10 (0,07-0,25)	0,11 (0,08-0,26)	0,11 (0,07-0,26)	0,11 (0,08-0,25)	0,11 (0,07-0,26)
Ψάρια/Θαλασσινά	0,21 (0,11-0,37)	0,23 (0,10-0,34)	0,21 (0,11-0,36)	0,23 (0,10-0,37)	0,21 (0,13-0,36)	0,23 (0,10-0,37)
Κόκκινο Κρέας	0,48 (0,30-0,67)	0,43 (0,30-0,68)	0,47 (0,30-0,67)	0,45 (0,30-0,68)	0,46 (0,29-0,67)	0,46 (0,31-0,68)
Αλλαντικά	0,17 (0,09-0,35)	0,17 (0,08-0,33)	0,16 (0,09-0,30)	0,18 (0,09-0,36)	0,16 (0,09-0,28)	0,18 (0,09-0,36)
Πουλερικά	0,23 (0,09-0,32)	0,24 (0,09-0-30)	0,23 (0,09-0,32)	0,23 (0,10-0-31)	0,23 (0,09-0,32)	0,23 (0,10-0-31)
Γαλακτοκομικά πλήρη λιπαρών οξέων	0,66 (0,29-0,97)	0,53 (0,30-0,92)	0,64 (0,29-0,98)	0,59 (0,30-0,92)	0,64 (0,29-1,05)	0,59 (0,30-0,92)
Γαλακτοκομικά (χαμηλά σε λιπαρά)	0,13 (0,03-0,45)	0,28 (0,03-0,48)	0,13 (0,03-0,45)	0,28 (0,03-0,48)	0,13 (0,02-0,45)	0,28 (0,03-0,48)
Ξηροί καρποί	0,04 (0,02-0,05)	0,03 (0,03-0,06)	0,04 (0,02-0,05)	0,03 (0,03-0,05)	0,04 (0,02-0,05)*	0,03 (0,03-0,05)
Αλκοόλ	0,09 (0,05-0,13)	0,11 (0,07-0,16)	0,09 (0,05-0,13)	0,10 (0,07-0,15)	0,09 (0,05-0,13)	0,10 (0,06-0,15)
Αναψυκτικά	0,38 (0,13-0,68)	0,38 (0,13-0,66)	0,13 (0,05-0,40)	0,17 (0,05-0,42)	0,13 (0,05-0,40)	0,17 (0,05-0,43)
Καφές/Τσάι	0,38 (0,12-0,68)	0,38 (0,14-0,64)	0,38 (0,12-0,68)	0,38 (0,14-0,64)	0,38 (0,12-0,68)	0,39 (0,14-0,65)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως η διάμεσος ($25^{ο}$-$75^{ο}$ εκατοστημόριο).
Για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές χρησιμοποιήθηκε το μη-παραμετρικό Mann-Whitney U τεστ. *P≤0,05

Στον **Πίνακα 4.3.5** παρουσιάζονται τα κλινικά και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά των υπογόνιμων γυναικών της μελέτης (n=244) ανά τριτημόριο του δείκτη MedDietScore.

Σε σύγκριση με τις γυναίκες που βρίσκονταν στο υψηλότερο τριτημόριο του δείκτη MedDietScore (≥36 μονάδες, n=86), οι γυναίκες στο χαμηλότερο τριτημόριο κατανομής (≤30 μονάδες, n=79) είχαν υψηλότερο ΔΜΣ (24,1 έναντι 22,2 kg/m^2, P=0,01) και περιφέρεια μέσης (85 έναντι 78 cm, P=0,01) και ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό σωματικά αδρανείς (51,9 έναντι 30,2%, P<0,01). Επιπλέον, εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα βραχυ- και μακροχρόνιου άγχους, είχαν υψηλότερη ολική ενεργειακή πρόσληψη (1870 έναντι 1757 kcal/ημέρα) και υψηλότερο ποσοστό προσλαμβανόμενου λίπους (50,2 έναντι 45,0% της προσλαμβανόμενης ενέργειας) και ανέφεραν λιγότερο συχνή χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (P≤0,01 για κάθε σύγκριση). Οι καπνιστικές τους συνήθειες δεν διέφεραν. Αντιθέτως, διέφερε το αίτιο της υπογονιμότητας (P=0,01), με ένα μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών στο υψηλότερο τριτημόριο της κατανομής του δείκτη ΜΔ να εμφανίζει ανεξήγητη υπογονιμότητα (66,3 έναντι 45,6%). Ωστόσο, δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ τριτημορίων όσον αφορά στην ηλικιακή κατανομή των γυναικών, στη διάρκεια της υπογονιμότητας ή σε βιοδείκτες ωοθηκικής εφεδρείας (συγκεντρώσεις FSH/LH 3^{ης} ημέρας εμμήνου κύκλου και επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης) και στο σχήμα διέγερσης των ωοθηκών που χρησιμοποιήθηκε. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στον αριθμό των ωαρίων ή ωαρίων καλής ποιότητας (ωοκύτταρα σταδίου-MII) που παρήχθησαν, στον ρυθμό γονιμοποίησης και στον αριθμό και την ποιότητα των παραγόμενων εμβρύων.

Συνολικά, σε 229 γυναίκες πραγματοποιήθηκε εμβρυομεταφορά ενός ή περισσοτέρων εμβρύων, από τις οποίες οι 138 (60,3%) είχαν θετικό τεστ εγκυμοσύνης, χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στο ποσοστό εμφύτευσης ανάλογα με το τριτημόριο του δείκτη MedDietScore. Αντιθέτως, τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης βρέθηκε πως ήταν σημαντικά χαμηλότερα στις γυναίκες με τη χαμηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ (1^ο τριτημόριο του δείκτη MedDietScore) σε σύγκριση με εκείνα μεταξύ των γυναικών με τη μεγαλύτερη προσκόλληση (3^ο τριτημόριο του δείκτη MedDietScore) (29,1 έναντι 50,0%, P=0,01 και 26,6 έναντι 48,8%, P<0,01, αντιστοίχως, βλ. Πίνακα 4.3.5).

Πίνακας 4.3.5. Δημογραφικά, κλινικά και αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά των υπογόνιμων γυναικών της μελέτης (n=244) ανά τριτημόριο του δείκτη MedDietScore.

	Τριτημόριο του δείκτη MedDietScore			
	1ο (≤30)	**2ο (31-35)**	**3ο (≥36)**	*P-value*
N	79	79	86	
Ηλικία, έτη	35 (32-37)	36 (32-39)	36 (34-38)	0,370
<35, n (%)	38 (48,1)	27 (34,2)	31 (36,0)	0,350
35-37, n (%)	22 (27,8)	26 (32,9)	25 (29,1)	
38-41, n (%)	19 (24,1)	26 (32,9)	30 (34,9)	
Μορφωτικό επίπεδο, n (%)				0,054
Α΄/Β΄-βάθμια εκπαίδευση	29 (36,7)	19 (24,1)	16 (18,6)	
Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ	29 (36,7)	35 (44,3)	48 (55,8)	
Μεταπτυχιακή εκπαίδευση	21 (27,6)	25 (31,6)	22 (25,6)	
Οικονομικό επίπεδο, n (%)				0,603
Χαμηλό (<10.000 €/ετησίως)	23 (29,1)	18 (22,8)	18 (20,9)	
Μέτριο (10-30.000 €/ετησίως)	49 (62,0)	51 (64,6)	61 (70,9)	
Υψηλό (>30.000 €/ετησίως)	7 (8,9)	10 (12,7)	7 (8,1)	
Περιφέρεια μέσης, cm	85,0 (79,0-93,0)[α]	78,0 (74,0-82,0)[β]	78,0 (72,0-81,0)[β]	<0,001
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m^2	24,1 (22,6-27,2)[α]	22,7 (21,2-23,6)[β]	22,2 (20,7-23,4)[β]	<0,001
Νορμοβαρείς, <25 kg/m^2, n (%)	50 (63,3)	65 (82,3)	73 (84,9)	
Υπέρβαροι, ≥25 kg/m^2, n (%)	29 (36,7)	14 (17,7)	13 (15,1)	
Κάπνισμα, n (%)				0,686
Ποτέ	59 (74,7)	64 (81,0)	66 (76,8)	
Πρώην καπνίστρια	7 (8,9)	5 (6,3)	10 (11,6)	
Καπνίστρια	13 (16,5)	10 (12,7)	10 (11,6)	
Φυσική δραστηριότητα, MET-min/εβδ.	594 (372-870)[α]	870 (447-1236)[β]	870 (590-1127)[β]	0,002
Αδρανής, n (%)	41 (51,9)	27 (34,2)	26 (30,2)	0,011
Μέτρια δραστήριοι, n (%)	38 (48,1)	52 (65,8)	60 (69,8)	
State-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)[a]	48 (39-56)[α]	43 (35-50)[β]	42 (34-48)[β]	0,001
Trait-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)[b]	45 (35-51)[α]	38 (32-46)[β]	37 (32-43)[β]	<0,001
Ολική ενεργειακή πρόσληψη, kcal/ημέρα	1870 (1658-2162)[α]	1754 (1582-1995)[β]	1757 (1460-2011)[β]	<0,001
Υδατάνθρακες (%)	32,0 (29,5-35,2)	33,5 (30,9-37,6)	36,8 (34,1-39,9)	0,007
Πρωτεΐνες (%)	16,0 (14,5-17,9)	15,9 (15,1-18,1)	16,4 (15,1-18,6)	0,312
Λιπίδια (%)	50,2 (47,4-52,4)	48,5 (43,4-52,2)	45,0 (42,3-49,1)	0,005
Αλκοόλ (%)	1,0 (0,6-1,8)	0,7 (0,3-1,2)	0,8 (0,6-1,2)	0,052
Λήψη συμπληρωμάτων, n (%)				0,002
Ποτέ	58 (73,5)	40 (50,6)	34 (39,5)	
Μηνιαίως/λίγες φορές τον χρόνο	11 (14,9)	13 (16,5)	16 (18,6)	
Εβδομαδιαίως	3 (3,8)	12 (15,2)	20 (23,3)	
Ημερησίως	7 (8,9)	14 (17,7)	16 (18,6)	
Είδος συμπληρωμάτων, n (%)				0,008
Πολυβιταμίνες	7 (8,9)	13 (16,5)	17 (19,8)	
Φυλλικό οξύ	4 (5,1)	7 (8,9)	15 (17,5)	
Βιταμίνη C	4 (5,1)	6 (7,6)	11 (14,0)	
Σίδηρος	5 (6,3)	11 (13,9)	7 (8,2)	
Άλλο[c]	1 (1,3)	2 (2,5)	5 (5,9)	
Δείκτης MedDietScore (άνδρες σύντροφοι)	30 (29-33)	34 (30-36)	36 (32-39)	<0,001

	Τριτημόριο του δείκτη MedDietScore			
	1ο (≤30)	**2ο (31-35)**	**3ο (≥36)**	*P-value*
Αναπαραγωγικά χαρακτηριστικά & Εκβάσεις IVF				
Οικογενειακό ιστορικό υπογονιμότητας, n (%)	20 (25,3)	24 (30,4)	20 (23,3)	0,568
Αιτία υπογονιμότητας, n (%)				0,011
Ανδρικής αιτιολογίας	38 (48,1)	32 (40,5)	19 (22,1)	
Γυναικείας αιτιολογίας	5 (6,3)	7 (8,9)	10 (11,6)	
Ανεξήγητη	36 (45,6)	40 (50,6)	57 (66,3)	
Διάρκεια υπογονιμότητας, έτη	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (1,5-4,0)	2,2 (1,5-4,0)	0,549
Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών, n (%)	13 (16,5)	14 (17,7)	12 (14,0)	0,797
FSH-3ης ημέρας κύκλου, IU/l[d]	7,0 (5,0-8,3)	7,0 (5,0-9,0)	7,0 (5,4-8,0)	0,761
LH-3ης ημέρας κύκλου, IU/l[d]	5,0 (4,0-7,7)	6,0 (5,0-7,3)	5,0 (4,0-6,8)	0,192
E2-3ης ημέρας κύκλου, pmol/l[e]	130,5 (92,4-199,0)	118,3 (82,6-164,4)	128,6 (97,6-159,7)	0,868
AMH, nmol/l[f]	16,5 (9,4-31,3)	14,1 (8,3-27,6)	14,3 (7,8-24,2)	0,746
Σχήμα διέγερσης ωοθηκών, n (%)				0,547
Ανταγωνιστής	47 (59,5)	51 (64,6)	48 (55,8)	
Αγωνιστής *(flare protocol)*	28 (35,4)	24 (30,4)	36 (41,9)	
Κιτρική κλομιφαίνη	4 (5,1)	3 (3,8)	2 (2,3)	
Παραχθέντα ωάρια, n	11 (7-15)	10 (6-14)	11 (7-15)	0,668
Ωοκύτταρα-MII, n	7 (4-10)	7 (4-11)	8 (5-12)	0,275
Ποσοστό γονιμοποίησης, %	81,8 (70,0-100,0)	86,6 (66,6-100,0)	83,3 (68,1-94,2)	0,884
Παραχθέντα έμβρυα, n	6 (3-9)	5 (3-9)	6 (4-10)	0,342
Έμβρυα καλής ποιότητας, %	33,3 (14,2-54,5)	33,3 (15,7 -55,5)	33,3 (17,2-57,1)	0,917
Εμβρυομεταφορά, n γυναίκες (%)				0,475
Χωρίς εμβρυομεταφορά	8 (10,1)	4 (5,0)	3 (3,5)	
1 έμβρυο	16 (20,3)	12 (15,2)	11 (12,8)	
2 έμβρυα	31 (39,2)	37 (46,8)	38 (44,2)	
3+ έμβρυα	24 (30,4)	26 (33,0)	34 (39,5)	
Επιτυχής εμφύτευση, n (%)	40 (50,6)	46 (58,2)	52 (60,5)	0,416
Κλινική εγκυμοσύνη, n (%)	23 (29,1)[α]	38 (48,1)[α,β]	43 (50,0)[β]	0,012
Ζώσα γέννηση, n (%)	21 (26,6)[α]	36 (45,6)[α,β]	42 (48,8)[β]	0,008

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεση τιμή (25ο-75ο εκατοστημόριο) ή σε αριθμό ατόμων (%). Για το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές των μεταβλητών μεταξύ των τριτημορίων του Δείκτη ΜΔ χρησιμοποιήθηκε το τεστ Kruskal-Wallis για τις συνεχείς μεταβλητές και τα τεστ χ^2 και Fisher's exact για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τιμές με διαφορετικό γράμμα στον εκθέτη υποδεικνύουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές (έλεγχος Bonferroni: P<0.015).

[a] Εκτίμηση του άγχους ως κατάσταση (state) – αφορά στην παρούσα συναισθηματική κατάσταση του ερωτώμενου, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

[b] Εκτίμηση του άγχους ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait) – αφορά στο πως αισθάνεται συνήθως ο ερωτώμενος, με μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν υψηλότερα επίπεδα άγχους.

[c] Άλλο: ω3-λιπαρά οξέα, ασβέστιο, βιταμίνηD, ψευδάργυρος, φυτικές στερόλες.

[d] Αριθμός ατόμων ανά τριτημόριο του Δείκτη ΜΔ: n=58, 53 και 70, αντιστοίχως.

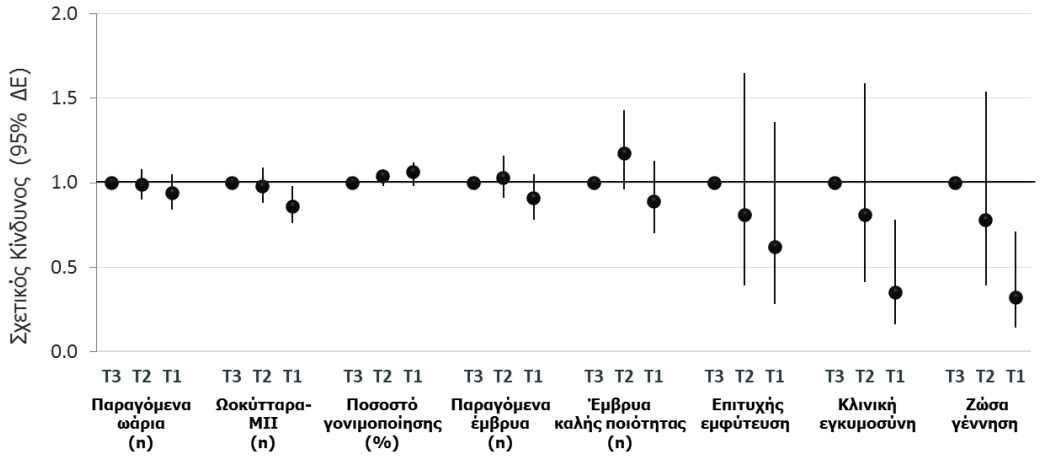
[e] Αριθμός ατόμων ανά τριτημόριο του Δείκτη ΜΔ: n=32, 23 και 25, αντιστοίχως.

[f] Αριθμός ατόμων ανά τριτημόριο του Δείκτη ΜΔ: n=33, 30 και 35, αντιστοίχως

Συντμήσεις: ΜΕΤ=μεταβολικό ισοδύναμο εργασίας, FSH=ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη; LH=ωχρινοτρόπος ορμόνη, E2=οιτραδιόλη, AMH=αντιμυλλέριος ορμόνη, Ωοκύτταρα-MII=ωοκύτταρα σταδίου Μετάφασης-ΙΙ (ωοκύτταρα καλής ποιότητας).

Στον **Πίνακα 4.3.6** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των πολυπαραγοντικών αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (τριτημόρια δείκτη MedDietScore) με τις ενδιάμεσες και τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI. Στα μοντέλα που εξετάστηκαν ελήφθη υπόψη η πιθανή συγχυτική επίδραση της ηλικίας, του σχήματος διέγερσης των ωοθηκών και του ΔΜΣ των γυναικών (μοντέλο 1), ενώ έγινε προσαρμογή και για άλλους συγχυτικούς παράγοντες όπως το αίτιο της υπογονιμότητας, τη σωματική δραστηριότητα, τα επίπεδα άγχους, την ολική ενεργειακή πρόσληψη και τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (μοντέλα 2 & 3).

Σε σχέση με τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF (παραγωγή/ποιότητα ωαρίων, ποσοστό γονιμοποίησης, παραγωγή/ποιότητα εμβρύων), και σε συμφωνία με τα αποτελέσματα του Πίνακα 4.3.5, δεν βρέθηκε συσχέτιση με τον βαθμό προσκόλλησης στη ΜΔ, αν και φάνηκε πως οι γυναίκες με τη χαμηλότερη υιοθέτηση της ΜΔ (1ο τριτημόριο του δείκτη MedDietScore) είχαν μειωμένες πιθανότητες να παράγουν ωάρια καλής ποιότητας (ωοκύτταρα-MII) συγκριτικά με εκείνες με τη μεγαλύτερη συμμόρφωση (3ο τριτημόριο του δείκτη) [Σχετικός Κίνδυνος (ΣΚ), (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης, (ΔΕ): 0,86 (0,76-0,98), P for trend=0,03] (βλ. Πίνακα 4.3.6 και **Σχήμα 4.1**). Σε σχέση με τις τελικές εκβάσεις της IVF (εμφύτευση, κλινική εγκυμοσύνη, ζώσα γέννηση), οι γυναίκες με τη χαμηλότερη προσκόλληση είχαν, συγκριτικά, σημαντικά μειωμένη πιθανότητα (κατά 65%) επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης [ΣΚ (95% ΔΕ): 0,35 (0,16-0,78), P for trend=0,01] και σημαντικά μειωμένη πιθανότητα (κατά 68%) να γεννήσουν τελικώς ένα ζωντανό μωρό [ΣΚ (95% ΔΕ): 0,32 (0,14-0,71), P for trend <0,01].



Σχήμα 4.1. Σχέση του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (τριτημόρια δείκτη MedDietScore) με τις ενδιάμεσες και τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI.

Στις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (GLM) με κατανομή Poisson και λογαριθμική συνάρτηση σύνδεσμο (log link function), μετά από προσαρμογή για την ηλικία (έτη), το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών (ανταγωνιστής/αγωνιστής/κλομιφαίνη), τον δείκτη μάζας σώματος (kg/m^2), τη φυσική δραστηριότητα (MET-min/εβδομάδα), το άγχος (τιμή βαθμολογίας), το αίτιο υπογονιμότητας (ανδρικός/γυναικείος παράγοντας/ανεξήγητη υπογονημότητα), την ολική ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ημέρα), τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής [λαμβάνοντας υπόψη τόσο τη συχνότητα χρήσης συμπληρωμάτων (ως τακτικής κλίμακας μεταβλητή) όσο και το είδος των συμπληρωμάτων (ως δίτιμες μεταβλητές)].*

Πίνακας 4.3.6. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για τη διερεύνησης της σχέσης του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (τριτημόρια δείκτη MedDietScore) με τις ενδιάμεσες και τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI (n=244 γυναίκες/κύκλοι IVF).

	Τριτημόριο του δείκτη MedDietScore			
	1ο	**2ο**	**3ο**	*P for trend* [a]
Ενδιάμεσες εκβάσεις				
Παραχθέντα ωάρια, n				
Μοντέλο 1	0,96 (0,86-1,06)	0,97 (0,88-1,05)	1 (ref)	0,401
Μοντέλο 2	0,93 (0,84-1,03)	0,97 (0,89-1,06)	1	0,168
Μοντέλο 3	0,94 (0,84-1,05)	0,99 (0,90-1,08)	1	0,252
Ωοκύτταρα σταδίου-MII, n				
Μοντέλο 1	0,89 (0,79-1,00)	0,96 (0,87-1,07)	1 (ref)	0,053
Μοντέλο 2	0,85 (0,75-0,96)*	0,96 (0,87-1,07)	1	0,014
Μοντέλο 3	0,86 (0,76-0,98)*	0,98 (0,88-1,09)	1	0,033
Ποσοστό γονιμοποίησης, %				
Μοντέλο 1	1,04 (0,97-1,09)	1,01 (0,97-1,06)	1 (ref)	0,198
Μοντέλο 2	1,05 (0,98-1,12)	1,02 (0,97-1,07)	1	0,089
Μοντέλο 3	1,06 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,08)	1	0,072
Παραχθέντα έμβρυα, n				
Μοντέλο 1	0,91 (0,80-1,04)	1,01 (0,90-1,14)	1 (ref)	0,161
Μοντέλο 2	0,89 (0,78-1,02)	1,01 (0,90-1,14)	1	0,118
Μοντέλο 3	0,91 (0,78-1,05)	1,03 (0,91-1,16)	1	0,231
Έμβρυα καλής ποιότητας, n				
Μοντέλο 1	0,89 (0,71-1,11)	1,17 (0,97-1,41)	1 (ref)	0,321
Μοντέλο 2	0,86 (0,69-1,09)	1,17 (0,97-1,41)	1	0,272
Μοντέλο 3	0,89 (0,70-1,13)	1,17 (0,96-1,43)	1	0,423
Τελικές εκβάσεις				
Επιτυχής εμφύτευση (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	0,49 (0,24-0,98)*	0,81 (0,42-1,58)	1 (ref)	0,049
Μοντέλο 2	0,52 (0,25-1,08)	0,81 (0,41-1,60)	1	0,090
Μοντέλο 3	0,62 (0,28-1,36)	0,81 (0,39-1,65)	1	0,257
Κλινική εγκυμοσύνη (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	0,30 (0,15-0,62)*	0,83 (0,43-1,56)	1 (ref)	0,002
Μοντέλο 2	0,35 (0,17-0,75)*	0,85 (0,45-1,64)	1	0,010
Μοντέλο 3	0,35 (0,16-0,78)*	0,81 (0,41-1,59)	1	0,013
Ζώσα γέννηση (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	0,28 (0,13-0,57)*	0,77 (0,40-1,47)	1 (ref)	0,001
Μοντέλο 2	0,31 (0,14-0,66)*	0,81 (0,42-1,55)	1	0,004
Μοντέλο 3	0,32 (0,14-0,71)*	0,78 (0,39-1,54)	1	0,007

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ο Σχετικός Κίνδυνος (Relative Risk) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης αυτού (σε παρένθεση).
Για τη διερεύνηση των συσχετίσεων με τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF (εκτός του ρυθμού γονιμοποίησης) χρησιμοποιήθηκαν γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (Generalized Linear Models, GLM) με κατανομή Poisson και λογαριθμική συνάρτηση σύνδεσμο (log link function). Στην περίπτωση των τελικών εκβάσεων και του ρυθμού γονιμοποίησης χρησιμοποιήθηκαν GLM με διωνυμική κατανομή και τον λογαριθμικό λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων ως συνάρτηση σύνδεσμο (logit link function).
Μοντέλο 1: προσαρμογή για την ηλικία (έτη), το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών (ανταγωνιστής/αγωνιστής/κλομιφαίνη) και τον δείκτη μάζας σώματος (kg/m^2).
Μοντέλο 2: Μοντέλο 1 + προσαρμογή για τη φυσική δραστηριότητα (MET-min/εβδομάδα), το άγχος (τιμή βαθμολογίας), το αίτιο υπογονιμότητας (ανδρικός/γυναικείος παράγοντας/ανεξήγητη υπογονιμότητα) και την ολική ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ημέρα).
Μοντέλο 3: Μοντέλο 2 + προσαρμογή για τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής [λαμβάνοντας υπόψη τόσο τη συχνότητα χρήσης συμπληρωμάτων (ως τακτικής κλίμακας μεταβλητή) όσο και το είδος των συμπληρωμάτων (ως δίτιμες μεταβλητές)].
[a] Η δοκιμή P for trend πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη διάμεσο του δείκτη MedDietScore σε κάθε τριτημόριο ως συνεχή μεταβλητή στο μοντέλο. *P<0,05, ref=τριτημόριο αναφοράς.

Παρά το γεγονός ότι στις αναλύσεις που διεξήχθησαν έγινε προσαρμογή και για τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (μοντέλο 3 στον Πίνακα 4.3.6), προκειμένου να περιοριστεί η πιθανότητα συγχυτικής επίδρασης από τον παράγοντα αυτό, η σχέση του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ με τις τελικές εκβάσεις της IVF διερευνήθηκε περαιτέρω στην υποομάδα των γυναικών της μελέτης που δεν λάμβαναν συμπληρώματα διατροφής (n=132, ανάλυση ευαισθησίας). Στα μοντέλα που εξετάστηκαν έγινε προσαρμογή για όλους τους συγχυτικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, εκτός από τη χρήση συμπληρωμάτων και τα αποτελέσματα που προέκυψαν ήταν παρόμοια με εκείνα στο συνολικό δείγμα των γυναικών (**Πίνακας 4.3.7**). Ειδικότερα, συγκριτικά με τις γυναίκες με τη μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ, εκείνες με τη χαμηλότερη προσκόλληση βρέθηκε πως είχαν σημαντικά μειωμένες πιθανότητες επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης [ΣΚ (95% ΔΕ):0,29 (0,10-0,89) και 0,25 (0,09-0,73), αντιστοίχως].

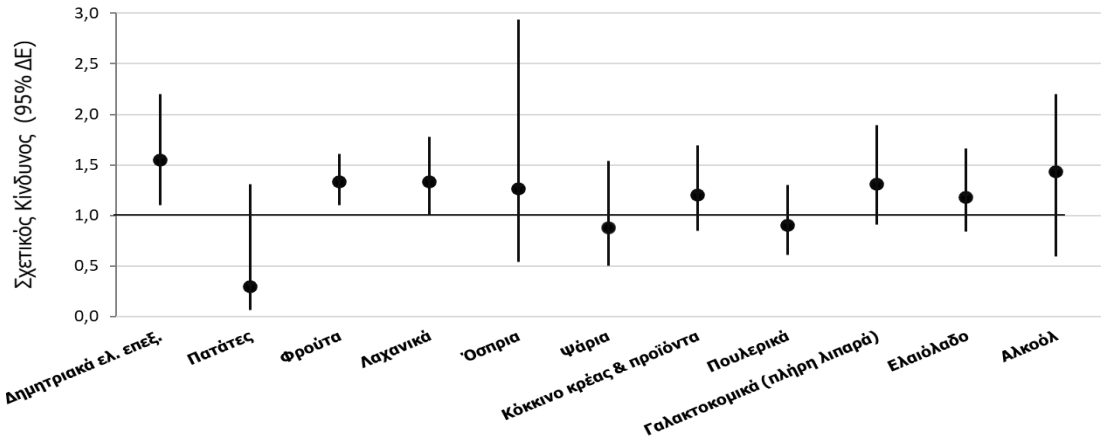
Πίνακας 4.3.7. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για τη διερεύνησης της σχέσης του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (τριτημόρια δείκτη MedDietScore) με τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI στις γυναίκες της μελέτης που δεν έκαναν χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (n=132 γυναίκες/κύκλοι IVF).

	Τριτημόριο του δείκτη MedDietScore			
	1ο	**2ο**	**3ο**	*P for trend* [a]
Επιτυχής εμφύτευση (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	0,49 (0,19-1,27)	1,02 (0,38-2,77)	1 (ref)	0,261
Μοντέλο 2	0,61 (0,22-1,70)	1,13 (0,40-3,21)	1	0,632
Κλινική εγκυμοσύνη (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	0,25 (0,09-0,67)*	0,65 (0,24-1,74)	1 (ref)	0,012
Μοντέλο 2	0,29 (0,10-0,89)*	0,69 (0,24-1,94)	1	0,058
Ζώσα γέννηση (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	0,22 (0,08-0,62)*	0,65 (0,24-1,75)	1 (ref)	0,011
Μοντέλο 2	0,25 (0,09-0,73)*	0,74 (0,26-2,10)	1	0,027

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ο Σχετικός Κίνδυνος (Relative Risk) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης αυτού (σε παρένθεση).
Οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (GLM) με διωνυμική κατανομή και τον λογαριθμικό λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων ως συνάρτηση σύνδεσμο (logit link function).
Μοντέλο 1: προσαρμογή για την ηλικία, το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών και τον δείκτη μάζας σώματος.
Μοντέλο 2: Μοντέλο 1 + προσαρμογή για τη φυσική δραστηριότητα, το άγχος, το αίτιο υπογονιμότητας και την ολική ενεργειακή πρόσληψη.
[a] Η δοκιμή P for trend πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη διάμεσο του δείκτη MedDietScore σε κάθε τριτημόριο ως συνεχή μεταβλητή στο μοντέλο. *P<0,05, ref=τριτημόριο αναφοράς.

Αξίζει να σημειωθεί ότι αναφορικά με την πρόσληψη των επιμέρους κύριων ομάδων τροφίμων που αποτελούν συνιστώσες του δείκτη MedDietScore για την εκτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, μόνο η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων προϊόντων δημητριακών, φρούτων και λαχανικών βρέθηκε πως συσχετίζεται θετικά και ανεξάρτητα με την πιθανότητα ζώσας γέννησης (**Σχήμα 4.2**).

Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα των πολυπαραγοντικών αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν (και σε συμφωνία με τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στον Πίνακα 4.3.4) φανέρωσαν ότι οι γυναίκες της μελέτης είχαν αυξημένη πιθανότητα γέννησης ζωντανού μωρού όταν κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσότητες ελάχιστα επεξεργασμένων προϊόντων δημητριακών [ΣΚ (95% ΔΕ): 1,56 (1,10-2,20)], φρούτων [1,33 (1,10-1,61)] ή λαχανικών [1,33 (1,00-1,78)], ανεξάρτητα από την κατανάλωση των υπολοίπων ομάδων τροφίμων (Σχήμα 4.2). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση με την κατανάλωση πατάτας, οσπρίων, ψαριών, κόκκινου κρέατος, πουλερικών, γαλακτοκομικών πλήρων σε λιπαρά οξέα, ελαιόλαδου ή αλκοολούχων ποτών.



Σχήμα 4.2. Σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και της πιθανότητας ζώσας γέννησης.

Στις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (GLM) με διωνυμική κατανομή και τον λογαριθμικό λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων ως συνάρτηση σύνδεσμο (logit link function), μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών, τον δείκτη μάζας σώματος, τη φυσική δραστηριότητα, το άγχος, το αίτιο υπογονιμότητας, την ολική ενεργειακή πρόσληψη, τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής, καθώς και για ένα «εναλλακτικό δείκτη MedDietScore» που χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο εκτίμησης της συνολικής δίαιτας πέραν της πρόσληψης μιας επιμέρους ομάδας τροφίμων.*

* Για κάθε ομάδα τροφίμων (π.χ. φρούτα), έγινε έλεγχος για τη διαιτητική πρόσληψη άλλων κύριων ομάδων τροφίμων (λαχανικών, δημητριακών, οσπρίων, κρέατος κλπ.) χρησιμοποιώντας στα μοντέλα ως συγχυτικό παράγοντα έναν «εναλλακτικό δείκτη MedDietScore» (ως συνεχή μεταβλητή), στον υπολογισμό του οποίου λαμβάνεται κάθε φορά υπόψη η κατανάλωση όλων των ομάδων τροφίμων που αποτελούν συνιστώσες του δείκτη MedDietScore πλην της υπό διερεύνηση ομάδας τροφίμων (στο παραπάνω παράδειγμα εκτός της ομάδας των φρούτων). Για κάθε «εναλλακτικό MedDietScore» η βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 50.

Από τις 138 γυναίκες με θετικό τεστ κύησης, 104 πέτυχαν τελικώς κλινική εγκυμοσύνη και 99 είχαν θετική έκβαση της IVF (γέννηση παιδιού) (βλ. και Πίνακα 4.1.1, ποσοστό απόρριψης του κυήματος: 28,3%).

Προκειμένου να διερευνηθεί αν η προσκόλληση στη ΜΔ μπορεί να επηρεάζει τη βιωσιμότητα του εμβρύου στο περιβάλλον της μήτρας, πραγματοποιήθηκαν πολυπαραγοντικές αναλύσεις για τη σχέση μεταξύ της ΜΔ με την πιθανότητα θετικής έκβασης της IVF/ICSI μεταξύ των γυναικών της μελέτης με θετικό τεστ κύησης (βλ. **Πίνακα 4.3.8)**. Βρέθηκε πως οι γυναίκες με θετικό τεστ κύησης και τη χαμηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ (1ο τριτημόριο του δείκτη MedDietScore) είχαν σημαντικά μειωμένη πιθανότητα να επιτύχουν τελικώς κλινική εγκυμοσύνη και ζώσα γέννηση συγκριτικά με εκείνες με την υψηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ [ΣΚ (95% ΔΕ):0,23 (0,07-0,69) και 0,20 (0,06-0,68), αντιστοίχως].

Πίνακας 4.3.8. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για τη διερεύνησης της σχέσης του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (τριτημόρια δείκτη MedDietScore) με τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI μεταξύ των γυναικών με θετικό τεστ κύησης (n=138 γυναίκες/κύκλοι IVF).†

	Τριτημόριο του δείκτη MedDietScore			
	1ο	**2ο**	**3ο**	*P for trend* [a]
Κλινική εγκυμοσύνη (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	0,25 (0,09-0,73)*	0,75 (0,27-2,08)	1 (ref)	0,011
Μοντέλο 2	0,26 (0,08-0,79)*	0,78 (0,27-2,23)	1	0,017
Μοντέλο 3	0,23 (0,07-0,69)*	0,72 (0,23-2,26)	1	0,020
Ζώσα γέννηση (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	0,22 (0,08-0,63)*	0,75 (0,28-2,01)	1 (ref)	0,005
Μοντέλο 2	0,22 (0,07-0,66)*	0,80 (0,29-2,21)	1	0,007
Μοντέλο 3	0,20 (0,06-0,68)*	0,77 (0,26-2,35)	1	0,009

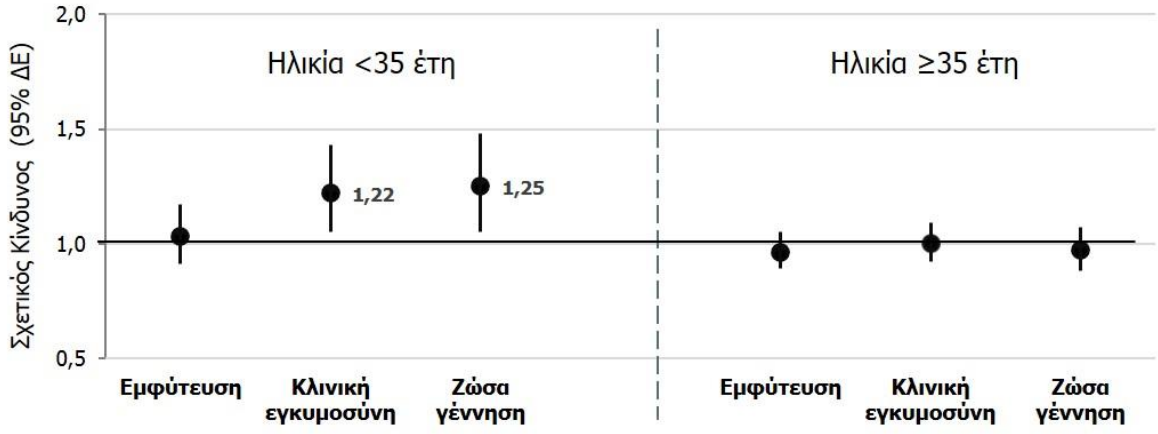
Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ο Σχετικός Κίνδυνος (Relative Risk) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης αυτού (σε παρένθεση).
Οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (GLM) με διωνυμική κατανομή και τον λογαριθμικό λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων ως συνάρτηση σύνδεσμο (logit link function).
Μοντέλο 1: προσαρμογή για την ηλικία, το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών και τον δείκτη μάζας σώματος.
Μοντέλο 2: Μοντέλο 1 + προσαρμογή για τη φυσική δραστηριότητα, το άγχος, το αίτιο υπογονιμότητας και την ολική ενεργειακή πρόσληψη.
Μοντέλο 3: Μοντέλο 2 + προσαρμογή για τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (συχνότητα χρήσης και είδος συμπληρώματος) (βλ. και υποσημείωση Πίνακα 4.3.6).

[a] Η δοκιμή P for trend πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη διάμεσο του δείκτη MedDietScore σε κάθε τριτημόριο ως συνεχή μεταβλητή στο μοντέλο. *P<0,05, ref=τριτημόριο αναφοράς.

†Επίπεδα β-hCG ορού >20 IU/l την 14η – 21η ημέρα μετά την ωοληψία.

Οι αναλύσεις φανέρωσαν, επίσης, ότι η παραπάνω σχέση μεταξύ ΜΔ και τελικών εκβάσεων της IVF εξαρτάται από την ηλικία των γυναικών (εύρεση στατιστικώς σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ ηλικίας και δείκτη MedDietScore σε σχέση με την πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης: P-αλληλεπίδρασης <0,01 και για τις δύο περιπτώσεις). Ειδικότερα, ο δείκτης MedDietScore (ως συνεχής μεταβλητή) συσχετίστηκε θετικά με την κλινική εγκυμοσύνη και τη ζώσα γέννηση στην ομάδα των γυναικών ηλικίας <35 ετών (P≤0,01), αλλά όχι και μεταξύ των γυναικών μεγαλύτερης ηλικίας (**Σχήμα 4.3**). Μεταξύ των γυναικών ηλικίας <35 ετών, μια αύξηση του δείκτη MedDietScore κατά μία μονάδα συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης κατά 20-25%, περίπου [ΣΚ (95% ΔΕ): 1,22 (1,05-1,43) και 1,25 (1,07-1,45), αντιστοίχως]. Περαιτέρω προσαρμογή για τις διαιτητικές συνήθειες των ανδρών συντρόφων (προσαρμογή για τον δείκτη MedDietScore των ανδρών) δεν διαφοροποίησε τα αποτελέσματα αυτά (**Πίνακας 4.3.9**). Επιπλέον, στις γυναίκες ηλικίας <35 ετών υπολογίστηκε ότι μια αύξηση στον δείκτη MedDietScore κατά 5 μονάδες ισοδυναμεί με μεγαλύτερη πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης κατά 2,7 έως 3 φορές, περίπου.

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη σχέση του MedDietScore με την κλινική εγκυμοσύνη και τη ζώσα γέννηση ανάλογα με τον ΔΜΣ των γυναικών ή με το αίτιο της υπογονιμότητας (P-αλληλεπίδρασης >0,05 σε όλες τις περιπτώσεις).



Σχήμα 4.3. Σχέση του δείκτη MedDietScore με τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα των γυναικών.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ο Σχετικός Κίνδυνος (ΣχΚ) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) αυτού. Οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (GLM) με διωνυμική κατανομή και τον λογαριθμικό λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων ως συνάρτηση σύνδεσμο (logit link function) μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών, τον δείκτη μάζας σώματος. τη φυσική δραστηριότητα, το άγχος, το αίτιο υπογονιμότητας, την ολική ενεργειακή πρόσληψη και τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (συχνότητα χρήσης και είδος συμπληρώματος)

Πίνακας 4.3.9. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για τη διερεύνησης της σχέσης του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (δείκτης MedDietScore ως συνεχής μεταβλητή) με τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα των γυναικών.

	Ηλικία <35 έτη		**Ηλικία ≥35 έτη**	
	ΣχΚ (95% ΔΕ)	*P-value*	ΣχΚ (95% ΔΕ)	*P-value*
Επιτυχής εμφύτευση (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	1,06 (0,96-1,17)	0,210	0,99 (0,93-1,07)	0,963
Μοντέλο 2	1,07 (0,96-1,19)	0,230	0,95 (0,87-1,03)	0,232
Μοντέλο 3	1,03 (0,91-1,17)	0,872	0,96 (0,89-1,05)	0,400
Μοντέλο 4	1,10 (0,94-1,28)	0,360	0,93 (0,85-1,02)	0,129
Κλινική εγκυμοσύνη (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	1,19 (1,07-1,32)	0,001	1,01 (0,94-1,08)	0,754
Μοντέλο 2	1,18 (1,05-1,33)	0,024	0,96 (0,88-1,04)	0,310
Μοντέλο 3	1,22 (1,05-1,43)	0,010	1,00 (0,92-1,09)	0,945
Μοντέλο 4	1,25 (1,05-1,48)	0,010	0,96 (0,88-1,06)	0,425
Ζώσα γέννηση (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	1,21 (1,08-1,34)	0,001	1,02 (0,94-1,10)	0,616
Μοντέλο 2	1,21 (1,07-1,36)	0,009	0,97 (0,89-1,05)	0,451
Μοντέλο 3	1,25 (1,07-1,45)	0,005	1,01 (0,93-1,11)	0,797
Μοντέλο 4	1,28 (1,08-1,52)	0,004	0,97 (0,88-1,07)	0,541

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως ο Σχετικός Κίνδυνος (ΣχΚ) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) αυτού.
Οι αναλύσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (GLM) με διωνυμική κατανομή και τον λογαριθμικό λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων ως συνάρτηση σύνδεσμο (logit link function).
Μοντέλο 1: προσαρμογή για την ηλικία, το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών και τον δείκτη μάζας σώματος.
Μοντέλο 2: Μοντέλο 1 + προσαρμογή για τη φυσική δραστηριότητα, το άγχος, το αίτιο υπογονιμότητας και την ολική ενεργειακή πρόσληψη.
Μοντέλο 3: Μοντέλο 2 + προσαρμογή για τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής (συχνότητα χρήσης και είδος συμπληρώματος) (βλ. και υποσημείωση Πίνακα 4.3.6).
Μοντέλο 4: Μοντέλο 3 + προσαρμογή για τον δείκτη MedDietScore των ανδρών συντρόφων.

4.4. Επίπεδα ορμονικών δεικτών και δεικτών οξειδωτικού στρες στο ωοθυλακικό υγρό και η σχέση τους με τις διατροφικές συνήθειες των γυναικών και τις εκβάσεις της IVF

Για 86 εθελόντριες γυναίκες της μελέτης συλλέχθηκαν δείγματα ΩΥ από το πρωτογενές ωοθυλάκιο κάθε γυναίκας. Από αυτές, σε 81 γυναίκες (94,2%) πραγματοποιήθηκε εμβρυομεταφορά, 41 (47,7%) είχαν θετικό τεστ κυήσεως, 34 (39,5%) πέτυχαν κλινική εγκυμοσύνη και 32 (37,2%) γέννησαν τελικώς τουλάχιστον ένα ζωντανό μωρό (ζώσα γέννηση).

Στον **Πίκακα 4.4.1** παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών για τις οποίες συλλέχθηκαν δείγματα ΩΥ ανάλογα με την επίτευξη ή όχι ζώσας γέννησης. Συγκριτικά με τις γυναίκες που γέννησαν ζωντανό μωρό, εκείνες για τις οποίες δεν επετεύχθη ζώσα γέννηση παρήγαγαν μικρότερο συνολικά αριθμό ωαρίων και ωαρίων καλής ποιότητας μετά την ωοθηκική διέγερση, καθώς και μικρότερο αριθμό εμβρύων και εμβρύων καλής ποιότητας (P=0,02), ενώ δεν διέφεραν ως προς την ηλικία, τον ΔΜΣ, το κάπνισμα, τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και άγχους ή το αίτιο της υπογονιμότητας. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς τον βαθμό προσκόλλησης στη ΜΔ (δείκτη MedDietScore). Σε ένα μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών χωρίς ζώσα γέννηση εφαρμόστηκε το βραχύ πρωτόκολλο με αγωνιστή (flare protocol) ως σχήμα διέγερσης των ωοθηκών (46,3% έναντι 21,9%).

Σε σχέση με τις συγκεντρώσεις των ορμονικών δεικτών που προσδιορίστηκαν στο ΩΥ, καμμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο ομάδων γυναικών στα επίπεδα ακτιβίνης-Α, ανασταλτίνης-Β, φολιστατίνης και αντιπονεκτίνης, καθώς και στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ΩΥ και τη δραστικότητα της GPx3. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις των παραπάνω ορμονών και στην αντιοξειδωτική ικανότητα του ΩΥ μεταξύ των γυναικών ηλικίας <35 ετών και αυτών ηλικίας ≥35 ετών (βλ. Πίνακα 4.3.1).

Πίνακας 4.4.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των γυναικών για τις οποίες συλλέχθηκαν δείγματα ωοθυλακικού υγρού (n=86) ανάλογα με την επίτευξη ή όχι ζώσας γέννησης.

	Ζώσα γέννηση		
Χαρακτηριστικό	Ναι	Όχι	*P-value*
N	32	54	
Ηλικία, έτη	36 (33-38)	37 (33-39)	0.178
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m^2	22,1 (20,5-24,6)	22,1 (21,3-23,9)	0,577
Κάπνισμα, n (%)			
Ποτέ	24 (75,0)	41 (75,9)	0,764
Πρώην καπνίστρια	2 (6,2)	3 (5,6)	
Καπνίστρια	6 (18,8)	10 (18,5)	
Φυσική δραστηριότητα, MET/εβδομάδα	858 (418-1014)	870 (469-1136)	0,858
State-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)[a]	41,0 (34,0-51,0)	47,0 (35,7-47,0)	0,342
Trait-στρες (εύρος βαθμολογίας 20-80)[a]	40,5 (33,2-46,7)	38,5 (33,0-50,2)	0,659
Δείκτης MedDietScore (εύρος 0-55)	33 (30-36)	31 (28-35)	0,233
Αίτια υπογονιμότητας, n (%)			
Ανδρικής αιτιολογίας	15 (46,9)	23 (42,6)	0,288
Γυναικείας αιτιολογίας	0	4 (7,4)	
Ανεξήγητη υπογονιμότητα	17 (53,1)	27 (50)	
Σχήμα διέγερσης ωοθηκών, n (%)			
Ανταγωνιστής	25 (78,1)	27 (50)	0,021
Αγωνιστής *(flare protocol)*	7 (21,9)	25 (46,3)	
Κιτρική κλομιφαίνη	0	2 (3,7)	
Παραχθέντα ωάρια, n	12 (9-16)	9 (6-14)	0,023
Ωοκύτταρα-MII, n	8 (6-13)	6 (4-11)	0,021
Ποσοστό γονιμοποίησης, %	86,5 (67,2-98,0)	81,6 (59,2-96,2)	0,235
Παραχθέντα έμβρυα, n	7 (6-9)	5 (3-9)	0,021
Έμβρυα καλής ποιότητας, n	3 (2-5)	2 (1-4)	0,018
Εμβρυομεταφορά, n γυναίκες (%)			
Χωρίς εμβρυομεταφορά	-	5 (9,3)	0,055
1 έμβρυο	2 (6,3)	12 (22,2)	
2 έμβρυα	13 (40,6)	19 (35,2)	
3+ έμβρυα	17 (53,2)	18 (33,3)	
*Βιοχημικοί δείκτες στο ΩΥ**			
Ακτιβίνη-Α, pg/ml	309 (267-364)	313 (272-376)	0,652
Ακτιβίνη-Α, pg/mg ολικής πρωτεΐνης†	49,5 (45,2-59,2)	52,6 (46,6-65,7)	0,153
Ανασταλτίνη-Β, pg/ml	45,5 (30,5-80,7)	39,5 (10,5-70,2)	0,222
Ανασταλτίνη-Β, pg/mg ολικής πρωτεΐνης†	7,7 (4,9-13,1)	6,8 (1,9-11,3)	0,235
Φολιστατίνη, ng/ml	405 (211-781)	412 (171-805)	0,671
Φολιστατίνη, ng/mg ολικής πρωτεΐνης†	65,8 (35,1-119,7)	65,6 (28,8-129,5)	0,652
Αντιπονεκτίνη, ng/ml	2485 (1625-3371)	2087 (1613-2781)	0,381
Αντιπονεκτίνη, ng/mg ολικής πρωτεΐνης†	405 (265-523)	372 (286-503)	0,767
Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, mMolTrolox	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,226
GPx3, U/l	45,0 ± 18,0	43,8 ± 22,1	0,795
GPx3, U/mg ολικής πρωτεΐνης†	7,3 ± 2,7	7,4 ± 3,4	0,919

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεσο (25ο-75ο εκατοστημόριο) ή στη μέση τιμή (± τυπική απόκλιση) ή σε αριθμό ατόμων (%). Για τον έλεγχο στατιστικής σημαντικότητας στις διαφορές των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Mann- Whitney U test για τις συνεχείς μεταβλητές και ο έλεγχος t-test σε περίπτωση μεταβλητών υπό κανονική κατανομή, ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2.

[a] Εκτίμηση του άγχους ως κατάσταση (state) και ως χαρακτηριστικό της προσωπικότητας (trait).

† Τιμές διορθωμένες ως προς την ολική περιεκτικότητα του ΩΥ σε πρωτεΐνη.

Συντμήσεις: GPx3=υπεροξειδάση της γλουταθειόνης.

Στον **Πίνακα 4.4.2** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της διερεύνησης συσχετίσεων μεταξύ των επιπέδων των διαφόρων ορμονικών δεικτών στο ΩΥ. Τα επίπεδα ακτιβίνης-Α βρέθηκε ότι συσχετίζονται ισχυρά και θετικά με τα επίπεδα ανασταλτίνης-Β (rho=0,51, P<0.001) και φολιστατίνης (rho=0,43, P<0.001), αλλά όχι και με τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης. Ισχυρή θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε, επίσης, τόσο μεταξύ των συγκεντρώσεων ανασταλτίνης-Β και φολιστατίνης (rho=0,60, P<0.001), όσο και μεταξύ των συγκεντρώσεων των δύο αυτών ορμονών με τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης στο ΩΥ (rho=0,49 και rho=0,54, αντιστοίχως, P<0,001 και στις δύο περιπτώσεις).

Πίνακας 4.4.2. Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho μεταξύ διαφόρων ορμονικών δεικτών στο ωοθυλακικό υγρό (n=86 γυναίκες).

	Ανασταλτίνη-Β (pg/ml)	Φολιστατίνη (ng/ml)	Αντιπονεκτίνη (μg/ml)
Ακτιβίνη-Α (pg/ml)	0,512*	0,427*	0,180
Ανασταλτίνη-Β (pg/ml)		0,604*	0,494*
Φολιστατίνη (ng/ml)			0,537*

* P<0,001

Στο πλαίσιο της μελέτης διερευνήθηκε, επίσης, κατά πόσον τα επίπεδα των διαφόρων βιολογικών δεικτών στο ΩΥ συσχετίζονται με τις διαιτητικές συνήθειες των γυναικών (**Πίνακας 4.4.3)**, και συγκεκριμένα με τον δείκτη MedDietScore και την κατανάλωση επιμέρους κύριων ομάδων τροφίμων εκφρασμένης σε μερίδες/ημέρα ανά 1000 kcal προσλαμβανόμενης ενέργειας.

Καμία συσχέτιση του δείκτη MedDietScore δεν παρατηρήθηκε με τα επίπεδα ακτιβίνης-Α, ανασταλτίνης-Β, φολιστατίνης και αντιπονεκτίνης, καθώς επίσης και με την αντιοξειδωτική ικανότητα του ΩΥ. Ωστόσο, σε σχέση με την κατανάλωση επιμέρους ομάδων τροφίμων βρέθηκε ότι:

- τα επίπεδα ακτιβίνης-Α και φολιστατίνης συσχετίζονταν αρνητικά με την κατανάλωση λαχανικών (rho=–0,22 και rho=–0,26, αντιστοίχως, P<0,05), ενώ τα επίπεδα φολιστατίνης συσχετίζονταν και θετικά με την κατανάλωση πατάτας (rho=0,31, P=0,003),
- τα επίπεδα αντιπονεκτίνης συσχετίζονταν αρνητικά με την κατανάλωση γαλακτοκομικών (rho=–0,25, P=0,02).

- τέλος, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με τα επίπεδα ανασταλτίνης-Β ή την αντιοξειδωτική ικανότητας του ΩΥ.

Για την περαιτέρω διερεύνηση των συσχετίσεων των επιπέδων των βιολογικών δεικτών στο ΩΥ με την κατανάλωση των παραπάνω ομάδων τροφίμων (τριτημόρια κατανάλωσης) χρησιμοποιήθηκαν γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (General Linear Models) προκειμένου να ληφθεί υπόψη η πιθανή συγχυτική επίδραση από παράγοντες όπως η ηλικία των γυναικών, το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών, ο δείκτης μάζας σώματος, το αίτιο υπογονιμότητας και η ολική ενεργειακή πρόσληψη (**Πίνακας 4.4.4**). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι:

- συγκριτικά με τις γυναίκες με τη χαμηλότερη κατανάλωση λαχανικών (<1,2 μερίδες/ημέρα), οι γυναίκες στο υψηλότερο τριτημόριο κατανάλωσης (>2,0 μερίδες/ημέρα) είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ακτιβίνης-Α (51,1 έναντι 66,3 pg/ml, P=0,02) και φολιστατίνης (63,6 έναντι 101,8 ng/ml, P=0,01) στο ΩΥ (P for trend μεταξύ τριτημορίων κατανάλωσης: ≤0,01 και στις δύο περιπτώσεις), ενώ
- συγκριτικά με τις γυναίκες με τη χαμηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών (<1,5 μερίδες/ημέρα), οι γυναίκες στο υψηλότερο τριτημόριο κατανάλωσης (>2,2 μερίδες/ημέρα) είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αντιπονεκτίνης (396 έναντι 498 ng/ml, P=0,01), (P for trend =0,01) (διάμεσοι τιμών σε κάθε περίπτωση) .

Πίνακας 4.4.3. Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho των επίπεδων βιολογικών δεικτών στο ωοθυλακικό υγρό με τον δείκτη MedDietScore και την κατανάλωση τροφίμων/ομάδων τροφίμων.[a]

	Ακτιβίνη-Α (pg/ml)†	**Ανασταλτίνη-Β** (pg/ml)†	**Φολιστατίνη** (ng/ml)†	**Αντιπονεκτίνη** (ng/ml)†	**TAC** (mMolTrolox)	**GPx3** (U/L)†
Δείκτης MedDietScore	-0.094	0.167	-0.090	0.082	0.013	0.046
Ομάδα Τροφίμων *(μερίδες/ημέρα/1000 kcal)*						
Δημητριακά (επεξεργασμένα)	0,08	-0,06	0,01	0,05	0,13	0,12
Δημητριακά (ελάχιστα επεξεργασμένα)	0,06	0,13	0,11	-0,05	0,13	-0,04
Πατάτες	0,15	0,19	0,31*	0,18	-0,03	-0,09
Φρούτα	-0,13	0,11	-0,20	0,08	0,11	0,08
Λαχανικά	-0,22*	<0,01	-0,26*	0,04	0,01	0,01
Λαχανικά (ωμά, ως σαλάτα)	-0,28*	-0,08	-0,36*	-0,04	0,01	0,01
Γαλακτοκομικά	0,03	-0,03	-0,04	-0,25*	-0,12	-0,04
Κόκκινο κρέας και προϊόντα	-0,06	-0,10	0,02	-0,01	-0,03	-0,07
Πουλερικά	0,09	0,11	0,02	0,01	0,05	0,06
Ψάρι	0,03	0,11	-0,08	-0,02	-0,04	-0,02
Ξηροί καρποί	<0,01	-0,09	-0,09	0,02	0,09	0,11
Αλκοόλ	0,04	-0,13	-0,20	0,07	-0,02	<0,01

[a] n=86 δείγματα ωοθυλακικού υγρού από το πρωτογενές ωοθυλάκιο ισάριθμων γυναικών. †Τιμές προσαρμοσμένες ως προς τη συνολική περιεκτικότητα του ωοθυλακικού υγρού σε πρωτεΐνη. *P≤0,05
Συντμήσεις: TAC=ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, GPx3=υπεροξειδάση της γλουταθειόνης.

Πίνακας 4.4.4. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα διερεύνησης της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και των επιπέδων βιολογικών δεικτών στο ωοθυλακικό υγρό.[a]

Τριτημόρια κατανάλωσης (εύρος, μερίδες/ημέρα)	**Ακτιβίνη-Α** (pg/ml)† (n=86)	**Ανασταλτίνη-Β** (pg/ml)† (n=86)	**Φολιστατίνη** (ng/ml)† (n=86)	**Αντιπονεκτίνη** (ng/ml)† (n=86)	**TAC** (mMolTrolox) (n=79)	**GPx3** (U/L)† (n=85)
Φρούτα						
T1 (<1,06)	58,3 (48,9-67,7)	5,9 (0,4-11,6)	89,6 (47,8-131,4)	408 (191-625)	0,3 (0,2-0,4)	5,5 (3,2-7,8)
T2 (1,06 - 2,34)	61,5 (52,2-70,8)	12,1 (6,8-17,8)	128,1(86,2-169,9)	497 (250-684)	0,3 (0,2-0,4)	10,1 (7,7-12,3)
T3 (2,35 - 4,35)	51,1 (41,5-60,2)	10,7 (6,6-15,5)	77,5 (47,5-107,6)	493 (337-649)	0,3 (0,3-0,5)	8,4 (6,7-10,1)
P for trend	0,237	0,121	0,142	0,231	0,192	0,667
Λαχανικά						
T1 (<1,24)	66,3 (55,8-76,2)	9,5 (6,4-12,6)	101 (77,6-124)	428 (372-605)	0,3 (0,3-0,4)	8,1 (6,6-9,4)
T2 (1,24 - 2,01)	54,5 (45,1-64,6)	9,6 (6,6-12,8)	85,4 (62,0-108)	420 (309-531)	0,4 (0,3-0,4)	7,1 (5,8-8,4)
T3 (2,02 - 3,90)	51,1 (41,5-59,2)*	7,3 (4,6-10,5)	63,6 (41,1-80,9)*	444 (339-558)	0,3 (0,3-0,4)	6,9 (5,7-8,1)
P for trend	0,003	0,068	0,013	0,413	0,392	0,653
Γαλακτοκομικά						
T1 (<1,50)	55,9 (45,8-66,2)	7,9 (4,9-10,6)	83,3 (59,7-106)	498 (387-610)	0,3 (0,2-0,4)	7,6 (6,3-8,9)
T2 (1,50 - 2,20)	60,3 (50,1-70,6)	8,4 (5,4-11,5)	85,7 (62,0-109)	456 (344-569)	0,4 (0,3-0,4)	6,7 (5,4-8,1)
T3 (2,21 - 5,28)	54,8 (45,5-64,2)*	7,8 (5,1-10,3)	79,9 (57,5-106)	396 (290-502)*	0,3 (0,3-0,4)	7,6 (6,4-8,8)
P for trend	0,530	0,222	0,166	0,013	0,322	0,882
Πατάτες						
T1 (<0,13)	51,9 (41,6-64,2)	8,6 (4,1-11,6)	75,1 (52,8-91,5)	433 (318-544)	0,3 (0,2-0,4)	7,2 (6,3-8,9)
T2 (0,13 - 0,26)	61,0 (52,2-70,1)	7,1 (4,3-9,1)	59,2 (38,5-79,6)	381 (276-486)	0,4 (0,3-0,4)	6,9 (5,4-8,1)
T3 (0,27 - 1,45)	56,8 (46,1-65,9)	10,9 (8,1-14,6)	117 (99,2-137)	549 (443-654)	0,3 (0,3-0,4)	7,1 (6,4-8,5)
P for trend	0,221	0,217	0,167	0,092	0,223	0,524

[a] n=86 δείγματα ωοθυλακικού υγρού από το πρωτογενές ωοθυλάκιο ισάριθμων γυναικών, †Τιμές προσαρμοσμένες ανά mg ολικής πρωτεΐνης.
Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Εκτιμώμενοι Μέσοι (Estimated Marginal Means) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης αυτών (σε παρένθεση).
Για τη διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ της κατανάλωσης ομάδων τροφίμων και βιολογικών δεικτών χρησιμοποιήθηκαν γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (General Linear Models, GLM) μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία (έτη), το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών (ανταγωνιστής/αγωνιστής/κλομιφαίνη), τον δείκτη μάζας σώματος (kg/m^2), το αίτιο υπογονιμότητας (ανδρικός/γυναικείος παράγοντας/ανεξήγητη υπογονιμότητα) και την ολική ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ημέρα).
Η δοκιμή P for trend πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τη διάμεσο κατανάλωσης σε κάθε τριτημόριο ως συνεχή μεταβλητή στο μοντέλο. *P<0,05

Συντμήσεις: Τ=τριτημόριο, TAC=ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, GPx3=υπεροξειδάση της γλουταθειόνης.

Στους **Πίνακες 4.4.5** και **4.4.6** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν για να διερευνηθεί η πιθανή ύπαρξη σχέσης μεταξύ επιπέδων των βιολογικών δεικτών που προσδιορίσθηκαν στο ΩΥ και των ενδιάμεσων και τελικών εκβάσεων της IVF/ICSI.

Βρέθηκε ότι τα επίπεδα ανασταλτίνης-Β και φολιστατίνης συσχετίζονταν θετικά με τον αριθμό των παραγόμενων ωαρίων και ωοκυττάρων σταδίου-MII (rho=0,32-0,39, P<0,01), καθώς και θετικά με τον αριθμό και την ποιότητα των παραγόμενων εμβρύων (rho=0,21-0,33, P≤0,05), ενώ παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ακτιβίνης-Α και ποσοστού γονιμοποίησης (rho= 0,24, P=0,03). Αντιθέτως, καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αντιπονεκτίνης ή της αντιοξειδωτικής ικανότητας του ΩΥ δεν παρατηρήθηκε με τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF/ICSI (βλ. Πίνακα 4.4.5).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση που διενεργήθηκε (Πίνακας 4.4.6) προκειμένου να ληφθεί υπόψη η πιθανή συγχυτική επίδραση παραγόντων όπως η ηλικία και το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών (μοντέλο 1), ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, το αίτιο υπογονιμότητας, καθώς και τα επίπεδα άγχους και σωματικής δραστηριότητας των γυναικών (μοντέλα 2 και 3), βρέθηκε πως η θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων ανασταλτίνης-Β και φολιστατίνης στο ΩΥ με τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF παρέμεναν στατιστικώς σημαντικές. Σε σχέση με τις τελικές εκβάσεις της IVF, ενδιαφέρον ήταν, επίσης, το εύρημα ότι υψηλότερες συγκεντρώσεις ακτιβίνης-Α στο ΩΥ συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα επιτυχούς εμφύτευσης και κλινικής εγκυμοσύνης. Ειδικότερα, μία αύξηση κατά 10pg/ml στη συγκέντρωση της ακτιβίνης-Α στο ΩΥ συσχετίστηκε με 60-70% μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχούς εμφύτευσης και επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης [ΣΚ (95% ΔΕ): 1,58 (1,03-2,45) και 1,69 (1,08-2,62), αντιστοίχως]. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις με τις συγκεντρώσεις ΩΥ των ορμονών ανασταλτίνης-Β, φολιστατίνης και αντιπονεκτίνης.

Τέλος, βρέθηκε πως η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ΩΥ συσχετίζονταν θετικά με τον αριθμό των παραγόμενων ωαρίων [ΣΚ (95% ΔΕ): 2,21 (1,08-4,52)], ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ανάλογες συσχετίσεις με τον αριθμό/ποιότητα των παραγόμενων εμβρύων ή με τις τελικές εκβάσεις της IVF.

Πίνακας 4.4.5. Συντελεστής συσχέτισης Spearman rho μεταξύ ορμονικών δεικτών / δεικτών οξειδωτικού στρες στο ωοθυλακικό υγρό και των ενδιάμεσων εκβάσεων της IVF/ICSI.[a]

Δείκτης	**Παραχθέντα ωάρια (n)**	*P-value*	**Ωοκύτταρα σταδίου-MII (n)**	*P-value*	**Ποσοστό γονιμοποίησης (%)**	*P-value*	**Παραχθέντα έμβρυα (n)**	*P-value*	**Έμβρυα καλής ποιότητας (n)**	*P-value*
Ακτιβίνη-Α (pg/ml)	0,196	0,071	0,199	0,067	-0,239	0,027	0,135	0,216	0,055	0,617
Ανασταλτίνη-Β (pg/ml)	0,316	0,003	0,326	0,002	-0,038	0,726	0,329	0,002	0,244	0,024
Φολιστατίνη (ng/ml)	0,362	0,001	0,389	<0,001	-0,059	0,592	0,372	<0,001	0,210	0,052
Αντιιπονεκτίνη (μg/ml)	0,139	0,201	0,095	0,382	0,079	0,469	0,123	0,258	0,023	0,836
TAC (mMolTrolox)	0,160	0,159	0,151	0,184	-0,053	0,437	0,159	0,162	0,134	0,238
GPx3 (U/mg)	0,120	0,272	0,098	0,370	-0,070	0,326	0,132	0,230	0,102	0,351

[a] n=86 δείγματα ωοθυλακικού υγρού από το πρωτογενές ωοθυλάκιο ισάριθμων γυναικών.
Συντμήσεις: TAC=ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, GPx3=υπεροξειδάση της γλουταθειόνης.

Πίνακας 4.4.6. Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα διερεύνησης της σχέσης μεταξύ των επιπέδων ορμονικών δεικτών στο ωοθυλακικό υγρό και των κλινικών εκβάσεων της IVF/ICSI.[a]

	Ακτιβίνη-Α (ανά 10 pg/ml)† (n=86)	**Ανασταλτίνη-Β** (pg/ml)† (n=86)	**Φολιστατίνη** (ανά 10 ng/ml)† (n=86)	**Αντιπονεκτίνη** (ng/ml)† (n=86)
Ενδιάμεσες εκβάσεις IVF				
Παραχθέντα ωάρια, n				
Μοντέλο 1	0,99 (0,96-1,02)	1,01 (1,00-1,02)*	1,02 (1,01-1,03)*	1,00 (1,00-1,00)
Μοντέλο 2	0,99 (0,96-1,02)	1,01 (1,00-1,02)*	1,02 (1,01-1,04)*	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 3	0,98 (0,95-1,01)	1,01 (1,00-1,02)*	1,02 (1,01-1,03)*	1,00 (0,99-1,00)
Ωοκύτταρα σταδίου-MII, n				
Μοντέλο 1	0,98 (0,94-1,02)	1,01 (1,00-1,02)*	1,02 (1,01-1,04)*	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 2	0,98 (0,94-1,01)	1,01 (1,00-1,02)*	1,03 (1,01-1,04)*	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 3	0,97 (0,93-1,01)	1,01 (1,00-1,02)*	1,03 (1,01-1,04)*	1,00 (0,99-1,00)
Παραχθέντα έμβρυα, n				
Μοντέλο 1	0,98 (0,93-1,02)	1,02 (1,00-1,03)*	1,03 (1,01-1,04)*	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 2	0,97 (0,93-1,02)	1,02 (1,01-1,03)*	1,03 (1,01-1,04)*	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 3	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (1,01-1,03)*	1,03 (1,01-1,04)*	1,00 (0,99-1,00)
Έμβρυα καλής ποιότητας, n				
Μοντέλο 1	0,91 (0,83-1,00)	1,02 (1,00-1,04)*	1,01 (0,99 -1,04)	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 2	0,91 (0,84-1,00)	1,02 (1,00-1,04)*	1,02 (1,00-1,04)*	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 3	0,92 (0,84-1,00)	1,03 (1,01-1,04)*	1,03 (1,01-1,05)*	1,00 (0,99-1,00)
Τελικές εκβάσεις IVF				
Επιτυχής εμφύτευση (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	1,57 (1,06–2,32)*	0,98 (0,92-1,04)	1,01 (0,94-1,08)	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 2	1,51 (1,01-2,26)*	0,97 (0,91-1,04)	1,00 (0,92-1,08)	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 3	1,58 (1,03-2,45)*	0,96 (0,90-1,03)	0,98 (0,99-1,07)	1,00 (0,99-1,00)
Κλινική εγκυμοσύνη (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	1,61 (1,07-2,43)*	0,94 (0,97–1,06)	1,02 (0,94-1,10)	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 2	1,58 (1,04-2,39)*	0,99 (0,93-1,05)	1,01 (0,93-1,09)	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 3	1,69 (1,08-2,62)*	0,98 (0,92-1,05)	1,01 (0,93-1,10)	1,00 (0,99-1,00)
Ζώσα γέννηση (Ναι έναντι Όχι)				
Μοντέλο 1	1,45 (0,98-2,14)	0,99 (0,93–1,05)	1,02 (0,94-1,10)	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 2	1,41 (0,95-2,10)	0,98 (0,93-1,05)	1,01 (0,93-1,10)	1,00 (0,99-1,00)
Μοντέλο 3	1,47 (0,96-2,26)	0,98 (0,92-1,05)	1,01 (0,93-1,10)	1,00 (0,99-1,00)

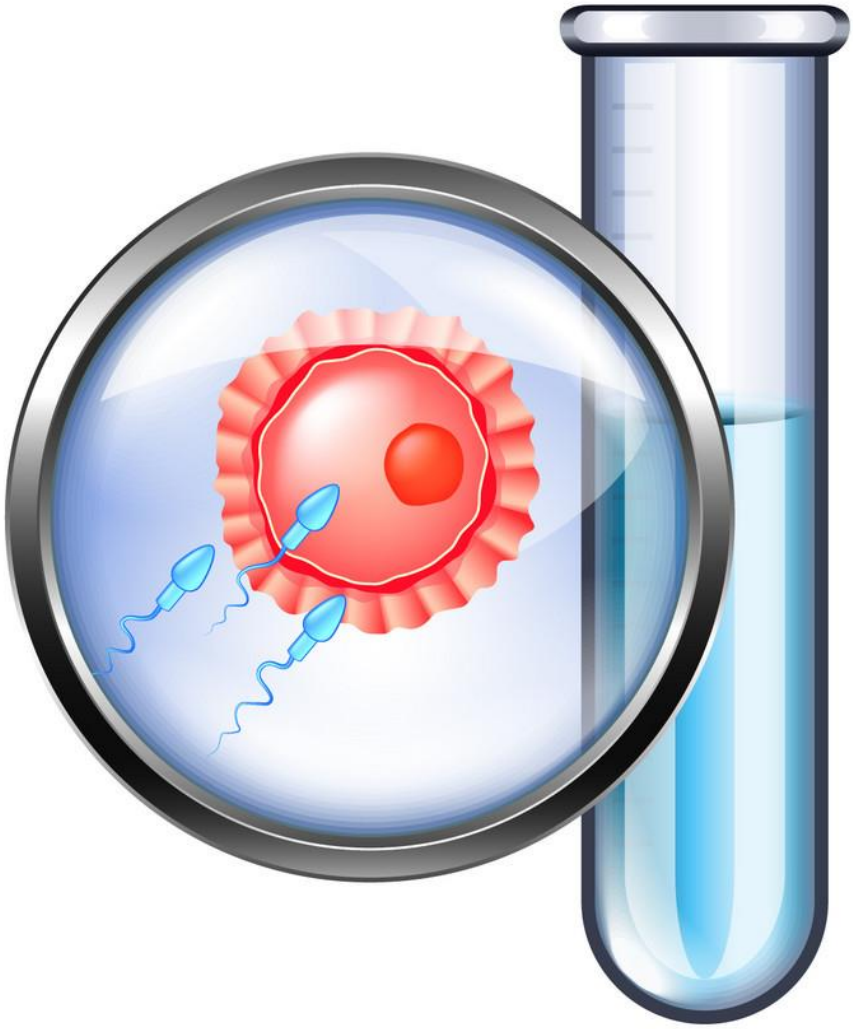
[a] n=86 δείγματα ωοθυλακικού υγρού από το πρωτογενές ωοθυλάκιο ισάριθμων γυναικών, †Τιμές διορθωμένες ως προς τη συνολική περιεκτικότητα του ωοθυλακικού υγρού σε πρωτεΐνη. *P≤0,05

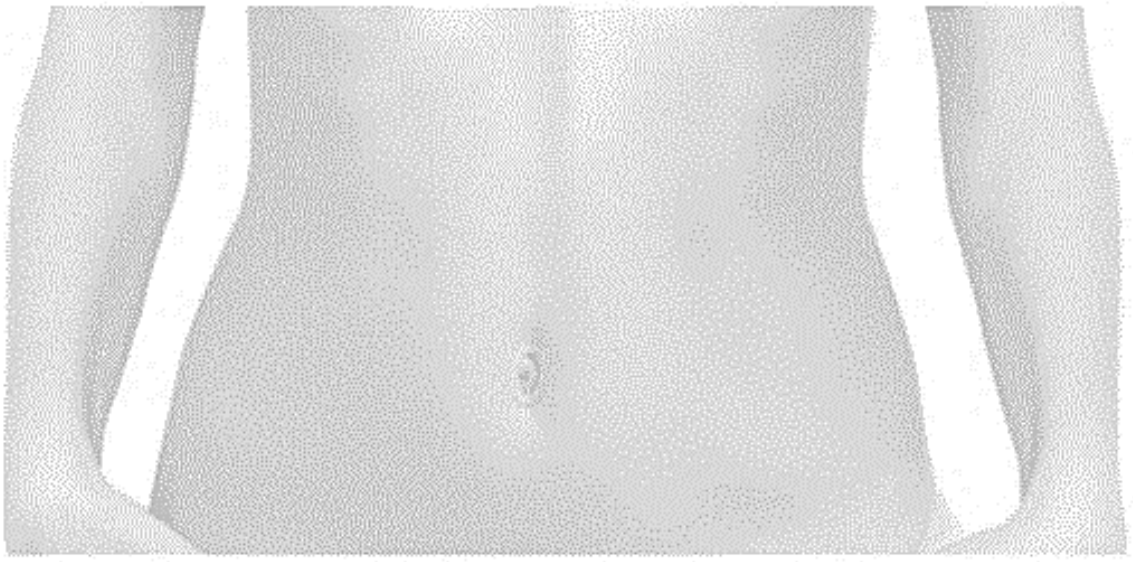
Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν τον Σχετικό Κίνδυνο (Relative Risk) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης αυτού (σε παρένθεση), Όλες οι αναλύσεις έγιναν με τη χρήση γενικευμένων γραμμικών μοντέλων (GLM) χρησιμοποιώντας την κατανομή Poisson και λογαριθμική συνάρτηση σύνδεσμο (log link function) για τις συσχετίσεις με τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF, ή τη διωνυμική κατανομή και τον λογαριθμικό λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων ως συνάρτηση σύνδεσμο (logit function) για τις συσχετίσεις με τις τελικές εκβάσεις της IVF.

Μοντέλο 1: προσαρμογή ως προς την ηλικία (έτη) και το σχήμα ωοθηκικής διέγερσης (ανταγωνιστής/αγωνιστής/κλομιφαίνη).

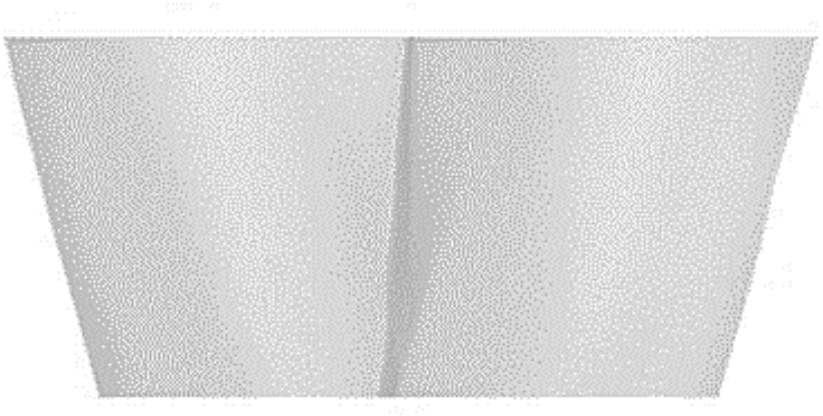
Μοντέλο 2: Μοντέλο 1 + προσαρμογή ως προς τον δείκτη μάζας σώματος (kg/m^2), το αίτιο υπογονιμότητας (ανδρικός/γυναικείο παράγοντα/ανεξήγητη υπογονιμότητα) και το κάπνισμα (ναι/όχι).

Μοντέλο 3: Μοντέλο 2 + προσαρμογή ως προς τα επίπεδα άγχους (τιμή βαθμολογίας) και τη σωματική δραστηριότητα (MET-min/εβδομάδα).





5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ



5.1. Γενικά

Ο επιπολασμός της υπογονιμότητας φαίνεται να παρουσιάζει αυξητικές τάσεις τα τελευταία χρόνια. Σε συνδυασμό με την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας κατά την οποία τα ζευγάρια επιχειρούν πλέον να τεκνοποιήσουν, η καταφυγή σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με σκοπό την επίτευξη τεκνογονίας αποτελεί πλέον συνήθη επιλογή. Μέχρι σήμερα ελάχιστα είναι τα στοιχεία σχετικά με το κατά πόσον οι παράγοντες του τρόπου ζωής και ειδικότερα η διατροφή σχετίζονται με την έκβαση μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Έχοντας υπόψη τα στοιχεία αυτά, στην παρούσα διδακτορική διατριβή διερευνήθηκε και αξιολογήθηκε το κατά πόσον υπάρχουν συσχετίσεις ανάμεσα στην προσήλωση στη ΜΔ και την αναπαραγωγική υγεία υπογόνιμων ζευγαριών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία IVF/ICSI. Ειδικότερα, διερευνήθηκε κατά πόσον η προσήλωση στη ΜΔ σχετίζεται με τις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος, τις εκβάσεις της IVF καθώς και τα επίπεδα διαφόρων ορμονικών δεικτών και δεικτών οξειδωτικού στρες στο ΩΥ

5.2. Υιοθέτηση της Μεσογειακής Δίαιτας και αναπαραγωγική υγεία ανδρών μέλη υπογόνιμων ζευγαριών.

Οι παράμετροι ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος αποτελούν την βασική μέθοδο αξιολόγησης της ανδρικής αναπαραγωγικής υγείας ακολουθούμενες από περισσότερο ειδικές δοκιμασίες (272). Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί δεδομένα τα οποία συσχετίζουν τη αυξημένη προσκόλληση σε υγιεινά διατροφικά πρότυπα με καλύτερες τιμές παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος, συμπεριλαμβανομένων μελετών που έχουν διεξαχθεί τόσο μεταξύ υγιών ανδρών όσο και μεταξύ ανδρών από ζευγάρια που υποβάλλονται σε θεραπεία αντιμετώπισης της υπογονιμότητας με τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΤΥΑ). Ορισμένες μελέτες επίσης προτείνουν ότι η μεγαλύτερη προσήλωση σε ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα σχετίζεται με χειρότερες τιμές παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος. Με την εξαίρεση κάποιων δεδομένων που προέρχονται από μελέτες ασθενών (άνδρες με ασθενοζωοσπερμία) και υγιών μαρτύρων (273), οι περισσότερες από τις μελέτες που συσχετίζουν τα διατροφικά πρότυπα με την ποιότητα του σπέρματος είναι προοπτικές (βλ. Πίνακα 1.3.1).

Δεδομένα από μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε υγιείς νεαρούς άνδρες αναφέρουν καλύτερες τιμές παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος στα άτομα με τη μεγαλύτερη προσήλωση σε υγιεινά διατροφικά πρότυπα, όπως αυτά καθορίζονται με βάση την μέθοδο ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες (Principal Component Analysis, PCA). Οι Gaskins και συν. έδειξαν ότι ένα «συνετό» διαιτητικό πρότυπο το οποίο χαρακτηριζόταν από υψηλή πρόσληψη ψαριών, κοτόπουλου, φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και δημητριακών ολικής αλέσεως, συσχετίζεται θετικά με την προοδευτική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (141), ενώ σε μια μελέτη των Cutillas και συν. η συμμόρφωση σε ένα πρότυπο διατροφής που χαρακτηριζόταν από υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και θαλασσινών συσχετίστηκε θετικά με τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων (274). Μελέτες σε υπογόνιμα άτομα έχουν επίσης δείξει ότι η υψηλότερη προσήλωση σε «συνετά» διατροφικά πρότυπα που παρουσιάζουν ομοιότητα με την ΜΔ συσχετίζεται θετικά με την τιμή τουλάχιστον μίας παραμέτρου ανάλυσης ποιότητας στου σπέρματος (συγκέντρωση, ολικός αριθμός και κινητικότητα σπερματοζωαρίων ή μειωμένο ποσοστό σπερματοζωαρίων που εμφανίζουν βλάβη του DNA) (144). Αντίθετα, η αυξημένη προσκόλληση σε μια «δυτικού τύπου» δίαιτα (υψηλή πρόσληψη γλυκών και σνακ, κόκκινου κρέατος, ζωικού λίπους, επεξεργασμένων δημητριακών, πατάτας και γαλακτοκομικών προϊόντων) έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη φυσιολογικών τιμών συνολικού αριθμού, προωθητικής κινητικότητας και μορφολογίας σπερματοζωαρίων (145).

Στην παρούσα προοπτική μελέτη ανδρών μέλη υπογόνιμων ζευγαριών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία αντιμετώπισης της υπογονιμότητας βρέθηκε ότι η μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ, όπως εκτιμήθηκε μέσω του δείκτη MedDietScore, συσχετίζεται με καλύτερες τιμές παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος (συγκέντρωση και ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, ολική και προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων). Ειδικότερα, βρέθηκε ότι οι άνδρες που ανήκαν στο χαμηλότερο τριτημόριο του δείκτη MedDietScore είχαν περίπου 2,6 φορές υψηλότερη πιθανότητα να παρουσιάζουν μη-φυσιολογική συγκέντρωση, ολικό αριθμό και κινητικότητα σπερματοζωαρίων.

Πρόσφατα, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα 3 μελετών οι οποίες αξιολόγησαν τις συσχετίσεις μεταξύ παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος και προσκόλλησης στην ΜΔ όπως αυτή αξιολογήθηκε με τη χρήση ειδικών διατροφικών δεικτών. Στην πρώτη μελέτη η οποία διεξήχθη μεταξύ 280 ανδρών που επισκέφθηκαν μια κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΥΑ) στο Ισραήλ (275), οι Efrat και συν. διερεύνησαν τη σχέση ανάμεσα στη προσκόλληση σε 4 διαφορετικά και εκ των προτέρων (a priori)

ορισμένα διατροφικά πρότυπα με παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος. Πιο συγκεκριμένα η ποιότητα της δίαιτας εκτιμήθηκε με τον δείκτη υγιεινής διατροφής (HEI), τον εναλλακτικό δείκτη μεσογειακής δίαιτας MedDiet (aMED), τον εναλλακτικό Δείκτη Υγιεινής Διατροφής (alternate HEI) και έναν δείκτη που εκτιμά την προσκόλληση στο διατροφικό πρότυπο Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). Η μεγαλύτερη προσκόλληση στα διάφορα υγιεινά διατροφικά πρότυπα όπως αξιολογήθηκε μέσα από τους τέσσερις δείκτες συσχετίσθηκε με καλύτερες τιμές παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος, με τον δείκτη aHEI να παρουσιάζει την ισχυρότερη θετική συσχέτιση. Μεταγενέστερα δημοσιευμένη εργασία σε Ιταλικό πληθυσμό 309 υπογόνιμων ανδρών (276) οι οποίοι επισκέφθηκαν μια κλινική ΥΑ διερεύνησε τη σχέση μεταξύ προσκόλλησης στη ΜΔ - χρησιμοποιώντας τον δείκτη Mediterranean Diet Score (MDS), ο οποίος αναπτύχθηκε από τους Trichopoulou και συν. (277) και παρουσιάζει παρόμοια λογική στην κατασκευή με τον δείκτη MedDietScore με πολύ μικρότερο εύρος τιμών όμως (εύρος δείκτη:0-9 μονάδες, με τις υψηλότερες τιμές να υποδεικνύουν υψηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ) - και πιθανότητας εμφάνισης μη φυσιολογικών παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος. Σε συμφωνία με τα προηγούμενα ευρήματα, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι άνδρες που είχαν χαμηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ (χαμηλότερη κατηγορία δείκτη MDS) είχαν κατά 2.1 έως 2.4 υψηλότερες πιθανότητες να έχουν χαμηλή συγκέντρωση και ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων σε σύγκριση με εκείνους με την υψηλότερη προσκόλληση (υψηλότερη κατηγορία δείκτη MDS). Πιο πρόσφατα, σε μια μελέτη μεταξύ υγιών νεαρών από την Ισπανία (278), η υψηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ (αξιολογούμενη και πάλι με τη χρήση του δείκτη MDS) συσχετίστηκε με αυξημένη συνολική και προοδευτική κινητικότητα σπερματοζωαρίων, επιβεβαιώνοντας έτσι τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν προηγουμένως σε σχέση με την κινητικότητα του σπέρματος, μια παράμετρο που σχετίζεται σημαντικά με τη γονιμότητα.

Σε σχέση με τα υπόλοιπα διατροφικά πρότυπα, η ΜΔ αποτελεί ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση τροφίμων και ομάδων τροφίμων που έχουν συσχετιστεί θετικά με την αναπαραγωγική υγεία όπως π.χ. τα ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά, τα φρούτα και τα λαχανικά (279). Στην παρούσα διατριβή, η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών, φρούτων, λαχανικών, ψαριών-θαλασσινών, πουλερικών και ξηρών καρπών συσχετίσθηκε θετικά με τουλάχιστον μία από τις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος, ενώ η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών, φρούτων και λαχανικών θετικά με την πιθανότητα

εμφάνισης ζώσας γέννηση. Οι συσχετίσεις αυτές παρέμειναν στατιστικά σημαντικές και μετά από αναγωγή ως προς την κατανάλωση ομάδων τροφίμων ανά 1000 kcal ημερησίας ενεργειακής πρόσληψης. Δεδομένα από πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση επιβεβαιώνουν ότι σε άνδρες υπογόνιμων ζευγαριών η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με καλύτερες τιμές παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος (280), όπως και αυξημένο ρυθμό γονιμοποίησης μετά από IVF (281).

Η ΜΔ χαρακτηρίζεται επίσης από χαμηλή κατανάλωση ζωικών προϊόντων όπως τα γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά οξέα και το κόκκινο κρέας και τα προϊόντα του. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά συσχετίζεται θετικά με τη συγκέντρωση και την ολική κινητικότητα σπερματοζωαρίων, ενώ η κατανάλωση κρέατος και κρεατοσκευασμάτων συσχετίζεται αρνητικά με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος (282). Στη μεγαλύτερη από πλευράς συμμετεχόντων συγχρονική μελέτη υπογόνιμων ανδρών που επισκέπτονταν μια κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στις Η.Π.Α., η πρόσληψη κρεατοσκευασμάτων φάνηκε ότι συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το ποσοστό φυσιολογικών μορφών των σπερματοζωαρίων (129), ενώ στις γυναίκες η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος φαίνεται ότι έχει αρνητική επίδραση στην πιθανότητα εμφύτευσης και επίτευξης εγκυμοσύνης (283).

Συνολικά, τα αποτελέσματα όλων των παραπάνω μελετών υποδεικνύουν ότι η μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση των παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος. Ωστόσο, απομένει να διασαφηνιστεί εάν αυτό το εύρημα μεταφράζεται και σε βελτίωση της συνολικής ανδρικής αναπαραγωγικής υγείας. Στην πραγματικότητα, η ποιότητα του σπέρματος δεν φαίνεται να αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο δείκτη γονιμότητας και έτσι τα ευρήματα από τις μελέτες παρατήρησης τα οποία αναφέρουν καλύτερες τιμές παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος στα άτομα με τη μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ, δεν μεταφράζονται και σε υψηλότερη γονιμότητα ζευγαριών που προσπαθούν να τεκνοποιήσουν χρησιμοποιώντας μεθόδου ΥΑ (284).

5.3. Υιοθέτηση Μεσογειακής Δίαιτας και έκβαση της IVF/ICSI σε γυναίκες υπογόνιμων ζευγαριών

Τις τελευταίες 4 δεκαετίες εκτιμάται ότι περίπου 1.2 εκατομμύριο νεογνά έχουν γεννηθεί παγκοσμίως με κάποια από τις τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΥΑ) (30). Είναι σαφές ότι η ΥΑ και ιδιαίτερα η IVF, έχει βοηθήσει μέχρι σήμερα σημαντικά τη

ζωή υπογόνιμων ατόμων, ιδιαίτερα γυναικών με διαταραχές της αναπαραγωγικής υγείας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων εφαρμογής της IVF, εφαρμόζονται πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης, η επιτυχή έκβαση των οποίων εξαρτάται και από παράγοντες του τρόπου ζωής όπως η δίαιτα. Παρόλο που σε σχέση με τη δίαιτα, υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με τα οφέλη στην γυναικεία αναπαραγωγική υγεία ορισμένων θρεπτικών ουσιών και ομάδων τροφίμων, όπως π.χ το φυλλικό οξύ και τα ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά (100), ελάχιστα είναι τα δεδομένα σχετικά με το ρόλο των διατροφικών προτύπων- και ειδικότερα της ΜΔ- στην αναπαραγωγική υγεία και την έκβαση μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΜΥΑ) (βλ. Πίνακα 1.3.2).

Σε σχέση με την επίδραση των διατροφικών πρότυπων στην έκβαση ΜΥΑ, οι Vujkovic και συν. (151) συνέκριναν δύο διαφορετικά πρότυπα διατροφής σε γυναίκες από τις Κάτω Χώρες. Τα διατροφικά πρότυπα αναδείχθηκαν στο συγκεκριμένο δείγμα με βάση την μέθοδο PCA. Πιο συγκεκριμένα η ανάλυση ανέδειξε ένα «υγιεινό» διατροφικό πρότυπο, χωρίς επεξεργασμένα τρόφιμα, που αποτελούνταν από υψηλές ποσότητες φρούτων, λαχανικών, ψαριών, ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών και χαμηλή κατανάλωση σνακ, κρέατος και μαγιονέζας και ένα «Μεσογειακού» τύπου πρότυπο διατροφής, το οποίο χαρακτηριζόταν από υψηλή πρόσληψη φυτικών ελαίων, λαχανικών, ψαριών και οσπρίων και χαμηλή κατανάλωση σνακ (π.χ σφολιατοειδή, γλυκίσματα, επιδόρπια, κέικ). Αν και τα δύο διατροφικά πρότυπα έδειξαν αξιοσημείωτη αλληλοεπικάλυψη όσον αφορά τα κύρια τρόφιμα-συνιστώσες που περιλάμβαναν, μόνο το «Μεσογειακού» τύπου πρότυπο διατροφής συσχετίσθηκε με αυξημένη πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης κατά 40% μετά από θεραπεία με IVF ICSI, γεγονός που σύμφωνα με τους ερευνητές μπορεί να αποδοθεί στην υψηλή πρόσληψη φυτικών ελαίων και στη μεγαλύτερη ευεργετική επίδραση επί των επιπέδων βιταμίνης Β6 και φυλλικού οξέος στο πλάσμα. Σε αντίστοιχη εργασία, οι Twigt και συν. (150) δημιούργησαν ένα σκορ διαιτητικού κινδύνου (Preconception Dietary Risk score, PDR), το οποίο προσδιορίσθηκε με βάση την πρόσληψη έξι κύριων ομάδων τροφίμων (φρούτα, λαχανικά, κρέας, ψάρι και ελάχιστα επεξεργασμένα προϊόντα δημητριακών) και με τις υψηλότερες βαθμολογίες στο δείκτη να υποδεικνύουν καλύτερη ποιότητα διατροφής. Αύξηση της βαθμολογίας του PDR κατά 1 βαθμό συνδέθηκε με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κλινικής εγκυμοσύνης κατά 65%.

Στην παρούσα διατριβή, διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της ΜΔ και αναπαραγωγικής υγείας γυναικών που υποβάλλονταν σε IVF. Το κύριο εύρημα είναι ότι η μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ κατά τη διάρκεια της περιόδου μέχρι και 6 μήνες πριν από την IVF

συσχετίζεται με υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι μια ευεργετική αύξηση κατά 5 μονάδες στη βαθμολογία του δείκτη MedDietScore συνδέεται με ~2,7 φορές υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης σε γυναίκες <35 ετών.

Πρόσφατα, δημοσιευθήκαν τα ευρήματα από 3 μελέτες που διεξήχθησαν σε διάφορους πληθυσμούς υπογόνιμων ατόμων και διερεύνησαν το κατά πόσο η προσκόλληση στη ΜΔ σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα επιτυχίας ΜΥΑ, ακολουθώντας την ίδια μεθοδολογική προσέγγιση με την παρούσα διατριβή. Στην πρώτη μελέτη, σε ανάλυση των δεδομένων από τις γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη EARTH Study (357 συμμετέχουσες) οι Gaskins και συν. (285) αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ της προσκόλλησης σε διάφορα διατροφικά πρότυπα το χρονικό διάστημα πριν από τη θεραπεία και της έκβασης ΜΥΑ. Τα διατροφικά πρότυπα που αξιολογήθηκαν περιλάμβαναν τη ΜΔ (με βάση το MedDietScore), ένα γενικό «υγιεινό πρότυπο» (με βάση τον εναλλακτικό Δείκτη Υγιεινής Διατροφής 2010 (aHEI-2010)), τη «δίαιτα γονιμότητας» (Fertility Diet) και μια «δίαιτα προ γονιμότητας» (Profertility Diet). Η Profertility Diet αναπτύχθηκε από τους ερευνητές βασισμένη σε παράγοντες που προηγουμένως είχαν συσχετισθεί με την έκβαση ΜΥΑ σε αυτόν τον πληθυσμό και χαρακτηριζόταν από υψηλή πρόσληψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος, βιταμίνης Β12, βιταμίνης D, φρούτων και λαχανικών χαμηλής περιεκτικότητας σε φυτοφάρμακα, ελάχιστα επεξεργασμένων προϊόντων δημητριακών, γαλακτοκομικών, σόγιας και θαλασσινών.

Σε συμφωνία με τα ευρήματα της παρούσας διατριβής, η υψηλότερη προσήλωση στη ΜΔ βρέθηκε ότι να είναι επωφελής όσον αφορά την πιθανότητα ζώσας γέννησης αν και όχι με δοσοεξαρτώμενη σχέση. Συγκεκριμένα, ενώ οι γυναίκες που ανήκαν στο 2ο ή μεγαλύτερο τεταρτημόριο προσκόλλησης στη ΜΔ είχαν υψηλότερη πιθανότητα εμφύτευσης, κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης σε σύγκριση με τις γυναίκες που ανήκαν στο 1ο (χαμηλότερο) τεταρτημόριο, δεν υπήρχε περαιτέρω αύξηση των πιθανοτήτων σε αυτές που ανήκαν στο 3ο και 4ο τεταρτημόριο προσκόλλησης. Αντίθετα, η αύξηση της προσκόλλησης στη Profertility Diet συνδέθηκε με σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα εμφύτευσης, κλινικής εγκυμοσύνης και ζωντανής γεννήσεως με δοσοεξαρτώμενη σχέση. Η υψηλότερη προσκόλληση στη Profertility Diet βρέθηκε επίσης ότι συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο ακούσιας διακοπής της εγκυμοσύνης, χωρίς ωστόσο να σχετίζεται με τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF (πάχος ενδομητρίου, αριθμός –ποιότητα ωαρίων/εμβρύων). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε κάποια ευεργετική επίδραση στις κλινικές

εκβάσεις της IVF στα άτομα που εμφάνισαν υψηλότερη προσκόλληση στα υπόλοιπα δύο υπό μελέτη διατροφικά πρότυπα. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι μερικές από τις διαφορές που παρατηρήθηκαν μετά της Profertility diet σε σχέση με τη ΜΔ σε αυτήν την ομάδα γυναικών από τις ΗΠΑ θα μπορούσαν να αποδοθούν στις διαφορές όσον αφορά την ιεράρχηση της σημασίας ορισμένων θρεπτικών συστατικών με οφέλη στην αναπαραγωγική υγεία, πέρα από τα τυπικά συστατικά μιας υγιεινής διατροφής. Επίσης τονίζουν ότι η ΜΔ δεν λαμβάνει υπόψη την περιεκτικότητα σε φυτοφάρμακα όσον αφορά την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, μια σημαντική παράμετρο, δεδομένου ότι στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ τα φρούτα και τα λαχανικά χρησιμεύουν ως η κύρια πηγή πρόσληψης φυτοφαρμάκων και, ως εκ τούτου, μπορεί να εξουδετερώσουν οποιαδήποτε πιθανά αναπαραγωγικά οφέλη μιας κατά τα άλλα υγιεινής διατροφής (286). Έτσι, τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υπογραμμίζουν τη σημασία της παροχής ειδικών διατροφικών οδηγιών σε γυναίκες που σχεδιάζουν να επιτύχουν εγκυμοσύνη, πέρα από τις γενικές διατροφικές συστάσεις.

Ομοίως, σε ένα δείγμα γυναικών από την Ιταλία που υποβάλλονταν σε ΜΥΑ, οι Ricci και συν (287) δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης στη ΜΔ (όπως αυτή αξιολογήθηκε με τον δείκτη MDS, εύρους 0-9 μονάδες) και την επιτυχή έκβαση των ΜΥΑ. Ωστόσο, στις γυναίκες ηλικίας> 35 ετών παρατηρήθηκε μια οριακή προστατευτική επίδραση του ενδιάμεσου βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ (εύρος δείκτη MDS 4-5) στον αριθμό ωαρίων καλής ποιότητας και την πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης, αλλά όχι ζώσας γέννησης. Τέλος, χρησιμοποιώντας την ίδια μεθοδολογική προσέγγιση (δείκτης MDS, εύρους 0-9 μονάδες) σε δείγμα γυναικών από την Κίνα που υποβάλλονταν σε θεραπεία IVF/ICSI, η υψηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ βρέθηκε ότι συσχετίζεται με μεγαλύτερο αριθμό γονιμοποιημένων ωαρίων και παραγόμενων εμβρύων αλλά όχι και με την πιθανότητα εμφύτευσης ή επίτευξης εγκυμοσύνης (288).

Επιπλέον υποστηρικτικά δεδομένα της ευεργετικής επίδρασης της προσκόλλησης στη ΜΔ στην έκβαση της κύησης έχουν αναδειχθεί από μία μελέτη η οποία έδειξε σε γυναίκες που κυοφορούσαν ότι ένα διαιτητικό πρότυπο που συμπεριελάμβανε μερικά από τα χαρακτηριστικά της ΜΔ (υψηλή πρόσληψη ψαριών και ελαιόλαδου και χαμηλή πρόσληψη κρέατος) φάνηκε ότι σχετίζεται με την εμβρυϊκή ανάπτυξη (289). Σε αντίστοιχη προοπτική μελέτη από τις Η.Π.Α (μελέτη Nurses Health Study-II) δεν διαπιστώθηκε καμία σχέση μεταξύ της προσκόλλησης στη ΜΔ πριν από την εγκυμοσύνη με τον κίνδυνο ακούσιας διακοπής της εγκυμοσύνης (290).

Στη παρούσα διατριβή, η θετική επίδραση της ΜΔ ήταν εμφανής στις γυναίκες ηλικίας <35 ετών, αλλά όχι σε αυτές μεγαλύτερης ηλικίας. Η ηλικία των γυναικών αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης υπογονιμότητας και αρνητικής έκβαση προγραμμάτων IVF (291). Στην παρούσα μελέτη, σε σύγκριση με τις γυναίκες ηλικίας <35, οι γυναίκες ≥35 ετών εμφάνισαν χαμηλότερη παραγωγή ωαρίων και χαμηλότερο ποσοστό επιτυχούς εμφύτευσης, χωρίς ωστόσο να υπάρχει διαφορά στα ποσοστά κλινικής κύησης και ζώσας γέννησης. Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν σημαντική μείωση της γονιμότητας καθώς μεγαλώνουν ηλικιακά (292) οπότε είναι πιθανό ότι αυτή η μείωση επηρεάζει τις επιρροές που μπορούν να ασκούν διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιμότητα, όπως η δίαιτα. Για παράδειγμα έχει βρεθεί ότι το αυξημένο σωματικό βάρος παρουσιάζει έντονη αρνητική επίδραση στην έκβαση της IVF σε νεαρότερες ηλικίες, αλλά αυτό το φαινόμενο εξασθενεί καθώς οι γυναίκες ξεπερνούν το όριο των 35 ετών (293). Άρα είναι πιθανό ότι σε γυναίκες ηλικίας>35 ετών, η επίδραση της ηλικίας στη γονιμότητα και την έκβαση της IVF γίνεται κυρίαρχη σε σχέση με τις επιδράσεις περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η δίαιτα, το σωματικό βάρος κ.ά.

Διερευνώντας κατά πόσον οι επιμέρους ομάδες τροφίμων που αποτελούν συνιστώσες του δείκτη MedDietScore συσχετίζονται με τις εκβάσεις της IVF, βρέθηκε ότι μόνο η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων προϊόντων δημητριακών, φρούτων και λαχανικών συσχετίζεται θετικά και ανεξάρτητα με την πιθανότητα ζώσας γέννησης. Δεν υπάρχουν αντίστοιχα δημοσιευμένα δεδομένα μέχρι σήμερα που να συσχετίζουν την λήψη φρούτων και λαχανικών με την πιθανότητα εμφάνισης ζώσας γέννησης μετά από θεραπεία IVF. Αντίθετα, υπάρχουν δεδομένα τα οποία δείχνουν ότι η κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών συσχετίζεται θετικά με την ποιότητα των παραγόμενων εμβρύων σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία IVF/ICSI (283). Επίσης, σε συμφωνία με τα ευρήματα από την παρούσα διατριβή, δεδομένα από προοπτική μελέτη γυναικών που παρακολουθούσαν μια κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στις ΗΠΑ (μελέτη EARTH), έδειξαν ότι η υψηλότερη πρόσληψη ελάχιστα επεξεργασμένων δημητριακών σχετίζεται θετικά με την πιθανότητα εμφάνισης ζώσας γέννησης (136). Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η υψηλότερη συνολική προσκόλληση από γυναίκες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών, σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο όπως η ΜΔ -και όχι τόσο οι επιμέρους ομάδες τροφίμων που το απαρτίζουν- συνδέεται με αυξημένες πιθανότητες επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης μετά από θεραπεία IVF/ICSI.

5.4. Προτεινόμενοι μηχανισμοί διαμέσου των οποίων δρα η Μεσογειακή δίαιτα στην αναπαραγωγική υγεία.

Τα ευνοϊκά αποτελέσματα της ΜΔ στην αναπαραγωγική υγεία που παρατηρήθηκαν τόσο στην παρούσα διατριβή όσο και σε διάφορες άλλες εργασίες είναι πιθανό να προκύπτουν μέσα από διάφορους υποκείμενους μηχανισμούς. Οι μηχανισμοί αυτοί δεν έχουν ξεκαθαρισθεί καθότι τα δεδομένα στο πεδίο προέρχονται κυρίως από μελέτες παρατήρησης, χωρίς να υπάρχουν στοιχεία από κλινικές μελέτες παρέμβασης.

Ένας πρώτος πιθανός υποκείμενος μηχανισμός θα μπορούσε να είναι η μείωση του οξειδωτικού στρες, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει αρνητικά την αναπαραγωγική λειτουργία (244). Η ΜΔ ως διατροφικό πρότυπο είναι πολύ υψηλής περιεκτικότητας σε αντιοξειδωτικά (294), δεδομένου ότι χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση τροφίμων που αποτελούν πηγές αντιοξειδωτικών όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, τα ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά και το ελαιόλαδο, τα οποία είναι υψηλής περιεκτικότητας σε συστατικά όπως το β-καροτένιο και οι βιταμίνες Ε και C που έχει προταθεί ότι συμβάλλουν στη βελτίωση της αναπαραγωγικής υγείας (295). Στα αντιοξειδωτικά εν γένει έχουν αποδοθεί πολυάριθμα οφέλη για την υγεία, κυρίως λόγω της προστατευτικής τους δράσης κατά της δημιουργίας δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), οι οποίες έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν αρνητικά την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και τη δυνατότητα σύντηξης ωαρίων-σπερματοζωαρίων (296) καθώς και τη συγκόλληση των σπερματοζωαρίων (297). Ειδικότερα, η πρόσληψη καροτενοειδών μέσω της διατροφής για παράδειγμα, έχει συσχετιστεί με αυξημένη ολική κινητικότητα σπερματοζωαρίων σε νεαρούς υγιείς άνδρες (298), ενώ πρόσφατα βρέθηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης Α ενισχύει την εξέλιξη της σπερματογένεσης in-vitro (299).

Εκτός από την βελτίωση παραμέτρων της ποιότητας του σπέρματος, τα αντιοξειδωτικά σχετίζονται και με τις τελικές εκβάσεις της IVF. Πρόσφατα, βρέθηκε ότι η χορήγηση αντιοξειδωτικών τρεις μήνες πριν από θεραπεία IVF βελτιώνει την ποιότητα των παραγόμενων ωαρίων (300), ενώ η αυξημένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών μέσω της διατροφής συσχετίστηκε με μικρότερο χρόνο για επιτυχή σύλληψη (301). Ωστόσο, μια συστηματική ανασκόπηση που διερεύνησε τις επιδράσεις της χορήγησης αντιοξειδωτικών υπό τη μορφή συμπληρωμάτων (συνδυασμοί αντιοξειδωτικών, μεμονωμένη χορήγηση βιταμίνης C, E, βιταμινών του συμπλέγματος Β, συνένζυμο Q10 κ.ά.) στη έκβαση ΜΥΑ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η λήψη αντιοξειδωτικών δεν βελτιώνει την έκβαση αυτών

των θεραπειών (253). Η ευνοϊκή επίδραση της ΜΔ που παρατηρήθηκε στη παρούσα διατριβή ήταν ανεξάρτητη από τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής και επιβεβαιώθηκε όταν έγινε ανάλυση στις γυναίκες που δεν λάμβαναν συμπληρώματα. Το εύρημα αυτό πιθανότατα οφείλεται στο ότι σε αντίθεση με τα συμπληρώματα διατροφής, η ΜΔ περιέχει αντιοξειδωτικά σε ιδανικές αναλογίες και συνδυασμούς οι οποίοι καταστέλλουν τον σχηματισμό δραστικών ριζών οξυγόνου και συμβάλλουν στη μείωση της οξειδωτικής βλάβης στο ενδομήτριο (244).

Για να διερευνηθεί κατά πόσο η θετική επίδραση της ΜΔ στην έκβαση της IVF σχετίζεται με την επίδραση της στην αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού, έγινε έλεγχος στη παρούσα διατριβή της σχέσης των διαιτητικών συνηθειών με τα επίπεδα δεικτών είτε αντιοξειδωτικών μηχανισμών όπως η δραστικότητα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης είτε εκτίμησης της συνολικού οξειδωτικού στρες (ΟΣ) μέσω προσδιορισμού της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας στο ΩΥ. Δεν παρατηρήθηκε κάποια σχέση μεταξύ του δείκτη MedDietScore και δραστικότητας της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης/ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας, ενώ το ίδιο παρατηρήθηκε και σε επίπεδο ομάδων τροφίμων. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση καθώς δεν υπάρχει μέχρι σήμερα άλλη μελέτη που να έχει εξετάσει την σχέση των διαιτητικών συνηθειών με δείκτες οξειδωτικού στρες στο ΩΥ ώστε να γίνει σύγκριση των ευρημάτων. Υπάρχουν κάποια δεδομένα για την επίδραση των διαιτητικών συνηθειών στα επίπεδα ΟΣ στον ορό, χωρίς όμως να υπάρχει αντιστοιχία στη σύσταση σε δείκτες ΟΣ μεταξύ ορού και ΩΥ (302).

Ένας ακόμα υποκείμενος μηχανισμός διαμέσου του οποίου θα μπορούσε η ΜΔ να ασκεί τα ευνοϊκά αποτελέσματα στην αναπαραγωγική υγεία θα μπορούσε να είναι η αντιφλεγμονώδης δράση της. Είναι γνωστό ότι η φλεγμονή μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική υγεία μέσω ανατομικών ή λειτουργικών μεταβολών του αναπαραγωγικού συστήματος ή/και άμεσων αρνητικών επιπτώσεων στα σπερματοζωάρια (303). Ως διατροφικό πρότυπο η ΜΔ χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση θρεπτικών συστατικών με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (π.χ πολυφαινόλες, ω-3 λιπαρά οξέα, βιταμίνες Ε και C) και χαμηλή κατανάλωση θρεπτικών συστατικών με προφλεγμονώδη δράση (π.χ τα κορεσμένα λιπαρά οξέα). Άτομα που παρουσιάζουν υψηλή προσκόλληση στη ΜΔ παρουσιάζουν χαμηλότερες μέσες τιμές παραγόντων φλεγμονής όπως η CRP, η IL-6, το ινωδογόνο, η ομοκυστεΐνη και ο αριθμός λευκοκυττάρων (304, 305) και υψηλότερες τιμές λιποκυταροκινών στο πλάσμα όπως η αντιπονεκτίνη (306).

Στις συμμετέχουσες στην παρούσα διατριβή, η πιθανή αντιφλεγμονώδης δράση της ΜΔ θα μπορούσε να ασκείται διαμέσου ρύθμισης των επιπέδων αντιπονεκτίνης, καθώς είναι γνωστό ότι η αντιπονεκτίνη έχει αντιφλεγμονώδη ρόλο, μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και έχει θετικές επιδράσεις στην αναπαραγωγική λειτουργία (307). Πρόσφατη εργασία έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης στο ΩΥ γυναικών που υποβάλλονταν σε πρωτόκολλο ωοθηκικής διέγερσης ήταν προβλεπτικός παράγοντας της φυσιολογικής γονιμοποίησης των ωαρίων (235). Επιπρόσθετα, υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι η προσκόλληση στη ΜΔ συσχετίζεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης στην κυκλοφορία τόσο σε υγιή άτομα (241), όσο και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (242). Στη παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν τα επίπεδα αντιπονεκτίνης στο ΩΥ, για τα οποία υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση με τα επίπεδα αντιπονεκτίνης ορού (233). Δεν βρέθηκε ωστόσο κάποια συσχέτιση μεταξύ βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ και επιπέδων αντιπονεκτίνης στο ΩΥ, και συνεπώς ευεργετική επίδραση της ΜΔ στις τελικές εκβάσεις της IVF δεν φαίνεται πως προκύπτει από την επίδραση αυτής στα επίπεδα αντιπονεκτίνης στο ΩΥ.

Στην προσπάθεια να ανιχνευθεί κάποιος άλλος υποκείμενος μηχανισμός που να συνδέει την προσκόλληση στη ΜΔ με τις τελικές εκβάσεις της IVF, προσδιορίσθηκαν στο ΩΥ τα επίπεδα ορμονών του συστήματος ακτιβίνης-Α/ανασταλτίνης-Β/φολιστατίνης. Δεν παρατηρήθηκε κάποια σχέση μεταξύ προσκόλλησης στη ΜΔ και των επιπέδων αυτών των βιολογικών δεικτών, παρόλο που κάποιες επιμέρους ομάδες τροφίμων, όπως η κατανάλωση λαχανικών βρέθηκε να συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα ακτιβίνης-Α και φολιστατίνης. Η μοναδική αντίστοιχη εργασία που υπάρχει δημοσιευμένη σχετικά με την επίδραση των διαιτητικών συνηθειών στη σύσταση του ΩΥ διεξήχθη σε ζευγάρια από την Ολλανδία και έδειξε ότι η αυξημένη προσκόλληση σε ένα διατροφικό πρότυπο που μοιάζει με το Μεσογειακό, συσχετίζεται με υψηλότερη συγκέντρωση βιταμίνης Β6 στο πλάσμα και το ΩΥ (151), η οποία έχει βρεθεί ότι ασκεί θετική επίδραση στη ρύθμιση της γονιμότητας. Αξίζει να αναφερθεί πως παρόλο που υπάρχουν κάποια δεδομένα για την επίδραση των διαιτητικών συνηθειών στα επίπεδα ορμονών στον ορό, είναι πολύ δύσκολο να γίνει αναγωγή με τα επίπεδα αυτών των δεικτών στο ΩΥ. Η αιτία είναι ότι σε σχέση με τον ορό, η σύσταση του ΩΥ είναι παρόμοια όσον αφορά τα συστατικά χαμηλού μοριακού βάρους όπως για παράδειγμα οι περισσότεροι ηλεκτρολύτες, οι οποίοι εμφανίζουν ίδιες συγκεντρώσεις στο ΩΥ και τον ορό (308, 309, 313), ενώ για μεγαλύτερα μεγέθη μορίων

όπως είναι οι περισσότερες ορμόνες, οι συγκεντρώσεις στο ΩΥ βρίσκονται σε σταδιακά χαμηλότερες επίπεδα από ό,τι στο πλάσμα (310-312).

Πέρα από την πιθανή αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, η θετική επίδραση της ΜΔ στις τελικές εκβάσεις της IVF είναι πιθανό να οφείλεται στην αυξημένη περιεκτικότητα αυτού του διατροφικού προτύπου σε διάφορα συστατικά όπως οι διαιτητικές ινες, οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β και οι λιγνάνες. Κλινικές δοκιμές σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν δείξει ότι η διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε διαιτητικές ίνες συσχετίζεται με καλή ρύθμιση των επιπέδων οιστρογόνων ορού (314, 315). Παράλληλα δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε διαιτητικές ίνες έχουν συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ανωοθυλακιορρηξίας (316). Εκτός από τις διαιτητικές ίνες, η αυξημένη πρόσληψη βιταμινών του συμπλέγματος Β -εκτός από αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες- παρουσιάζει και ευεργετικές επιδράσεις στον μεταβολισμό της γλυκόζης, επηρρεάζοντας θετικά την αναπαραγωγική υγεία (244). Παράλληλα, οι λιγνάνες που περιέχονται κυρίως στα ελάχιστα επεξεργασμένα δημητριακά, αποτελούν μια τάξη φυτοοιστρογόνων τα οποία δύνανται να ασκήσουν αναπαραγωγικά οφέλη μέσω προοιστρογονικών επιδράσεων (317).

Η ποιότητα του προσλαμβανόμενου λίπους φαίνεται να σχετίζεται επίσης με την αναπαραγωγική υγεία. Η ΜΔ χαρακτηρίζεται από μια βέλτιστη αναλογία πρόσληψης μακροθρεπτικών ουσιών και ωφέλιμων λιπαρών οξέων, όπως τα μονο- και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (από ελαιόλαδο, ψάρι και ξηρούς καρπούς). Η χρήση ελαιόλαδου αποτελεί βασική συνιστώσα της ΜΔ και συμβάλλει σε υψηλή αναλογία πρόσληψης μονοακόρεστων προς κορεσμένα/trans λιπαρά οξέα (110). Δεδομένα από μια μεγάλη προοπτική μελέτη προεμμηνοπαυσιακών γυναικών χωρίς ιστορικό υπογονιμότητας έδειξαν ότι η αντικατάσταση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, που συνήθως απαντώνται στα φυτικά έλαια, με trans λιπαρά οξέα, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης υπογονιμότητας που συσχετίζεται με διαταραχές της ωοθυλακιωορρηξίας και είναι πιθανό να επηρεάσει την τελική έκβαση της IVF (113). Επίσης, η προσκόλληση από την μητέρα σε ένα διατροφικό πρότυπο υψηλής περιεκτικότητας σε ελαιόλαδο και ψάρια και χαμηλής περιεκτικότητας σε κρέας -άρα και ευνοϊκό προφίλ πρόσληψης λιπαρών οξέων - το χρονικό διάστημα πριν από την κύηση έχει συσχετιστεί θετικά με την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε εγκυμοσύνες που προέκυψαν φυσικά χωρίς της χρήση ΜΥΑ (289).

Σε σχέση με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, δύο πρόσφατες μελέτες παρατήρησης διαπίστωσαν ότι η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον ολικό αριθμό και τη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων μεταξύ υπογόνιμων ζευγαριών από τις Η.Π.Α. (109), όπως και μεταξύ νεαρών υγιών ανδρών από τη Δανία (111). Από την άλλη, τα τρανς-λιπαρά οξέα (τα οποία απαντώνται κυρίως σε προμαγειρευμένα και τηγανητά τρόφιμα) έχουν την ιδιότητα να συσσωρεύονται στους όρχεις (318), με τα επίπεδα τους στη μεμβράνη των σπερματοζωαρίων να συσχετίζονται αρνητικά με τις τιμές παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος (110). Στην πραγματικότητα, ζωικά μοντέλα υποδεικνύουν ότι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε trans-λιπαρά έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη σπερματογένεση, την μείωση της παραγωγής τεστοστερόνης και την επαγωγή του εκφυλισμού των όρχεων (319). Εκτός από την ιδανική πρόσληψη λιπιδίων, η ΜΔ είναι υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και φυτικές πρωτεΐνες. Πρόσφατα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της ποιότητας της πρωτεΐνης και των υδατανθράκων στη δίαιτα και τον κίνδυνο υπογονιμότητας που οφείλεται σε διαταραχή της ωοθυλακιωορρηξίας, συσχέτισαν θετικά την υψηλή πρόσληψή υδατανθράκων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη και ζωικών πρωτεϊνών με τον κίνδυνο εμφάνισης της (115, 320).

Τέλος, δεδομένου ότι η προσκόλληση με τη ΜΔ βρέθηκε ότι συσχετίζεται με τις τελικές αλλά όχι και με τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η ΜΔ ασκεί την ευεργετική της επίδραση κυρίως στο ενδομήτριο περιβάλλον, συντελώντας στην εμφύτευση και στη διατήρηση της εγκυμοσύνης. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε στη παρούσα διατριβή με την πραγματοποίηση περαιτέρω ανάλυσης στις γυναίκες που πέτυχαν εμφύτευση, όπου και διαπιστώθηκε ότι η χαμηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ συσχετιζόταν με χαμηλότερη πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης (βλ. Πίνακα 4.3.7), γεγονός που υποδηλώνει ότι η ΜΔ μπορεί να συσχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας επιβίωσης του εμβρύου. Προς επίρρωση των παραπάνω, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη μελέτη Nurses' Health Study-II, οι Gaskins και συν. διαπίστωσαν ότι η αυξημένη προσκόλληση πριν από την εγκυμοσύνη σε υγιείς διατροφικές συνήθειες, όπως η δίαιτα γονιμότητας (Fertility diet) συσχετίζεται με αύξηση της πιθανότητας διατήρησης της εγκυμοσύνης (290). Το ποιοι μηχανισμοί εμπλέκονται στην παρατηρούμενη σχέση μεταξύ δίαιτας και ενδομήτριου περιβάλλοντος παραμένει άγνωστο.

5.5. Επίδραση ορμονικών δεικτών και δεικτών οξειδωτικού στρες στο ωοθυλακικό υγρό στην έκβαση της IVF/ICSI.

Στην παρούσα διατριβή διερευνήθηκε η αλληλεπίδραση των επιπέδων ακτιβίνης-Α/φολιστατίνης/ανασταλτίνης-Β και αντιπονεκτίνης στο ΩΥ σε σχέση με την έκβαση της IVF/ICSI. Παρατηρήθηκε η ύπαρξη θετικής συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων ακτιβίνης-Α, φολιστατίνης και ανασταλτίνης-Β στο ΩΥ. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με την θετική σχέση που έχει παρατηρηθεί και πάλι σε υπογόνιμες γυναίκες οι οποίες υποβάλλονται σε IVF (321). Ειδικότερα προσδιορίζοντας τη σύσταση δειγμάτων ΩΥ τα οποία προήλθαν από 31 γυναίκες, οι Fujiwaea και συν. βρήκαν ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ακτιβίνης-Α και φολιστατίνης (rho=0,69). Σε σχέση με τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF, τα δεδομένα της παρούσας διατριβής έδειξαν ότι υψηλότερες τιμές ανασταλτίνης-Β και φολιστατίνης στο ΩΥ συσχετίζονται θετικά με τον αριθμό και την ποιότητα των παραγόμενων ωαρίων/εμβρύων. Χωρίς να είναι γνωστοί οι υποκείμενοι μηχανισμοί, είναι πιθανό τα ενδο ωοθυλακικά επίπεδα αυτών των ορμονών να συμμετέχουν στη ρύθμιση της διαφοροποίησης και της ωρίμανσης των ωαρίων (322). Το εύρημα αυτό είναι παρόμοιο με τα δεδομένα από την εργασία των Chang και συν. (323) στην οποία αναλύθηκαν 233 δείγματα ΩΥ υπογόνιμων γυναικών. Στη μελέτη αυτή τα επίπεδα της ανασταλτίνης-Β συσχετίσθηκαν θετικά με τις βαθμολογίες (σκορ) μορφολογικής αξιολόγησης των εμβρύων τη 2η και 3η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση. Τα δεδομένα αυτά παράλληλα με την γνώση ότι τα επίπεδα της ανασταλτίνης-Β στο ΩΥ αυξάνουν καθώς τα ωάρια αναπτύσσονται και ωριμάζουν (324), μας δείχνουν ότι πιθανόν τα επίπεδα ανασταλτίνης-Β αποτελούν δείκτη αξιολόγησης της ποιότητας των ωαρίων και συνακόλουθα των εμβρύων που προκύπτουν. Τέλος, τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής φαίνεται να επιβεβαιώνουν δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα τα οποία δείχνουν ότι η φολιστατίνη εμπλέκεται στην ωρίμανση των ωαρίων και στην ρύθμιση της ποιότητας των εμβρύων (325, 326), χωρίς ωστόσο να είναι γνωστοί οι υποκείμενοι μηχανισμοί.

Σε σχέση με τις τελικές εκβάσεις της IVF, παρατηρήθηκε ότι οι τιμές της ακτιβίνης-Α στο ΩΥ σχετίζονταν σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα επιτυχούς εμφύτευσης και κλινικής εγκυμοσύνης. Η συσχέτιση αυτή με τις τελικές εκβάσεις δεν παρατηρήθηκε και για τα επίπεδα ανασταλτίνης-Β και φολιστατίνης, παρόλο που υπήρχε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ακτιβίνης-Α -ανασταλτίνης-Β – φολιστατίνης. Δεν είναι γνωστό το αίτιο μη συσχέτισης των επιπέδων ανασταλτίνης-Β και φολιστατίνης με τις τελικές εκβάσεις.

Πιθανότατα, οι συγχυτικοί παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν στα μοντέλα διερεύνησης της σχέσης μεταξύ των επιπέδων στο ΩΥ και της έκβασης της IVF όπως π.χ η ηλικία, ή το σχήμα διέγερσης των ωοθηκών να τροποποίησαν/εξαφάνισαν πιθανή συσχέτιση. Από τις μέχρι σήμερα δημοσιευμένες βιβλιογραφικές αναφορές, δεν υπάρχει καμία άλλη εργασία που να συνδέει τα επίπεδα ακτιβίνης-Α στο ΩΥ με την πιθανότητα επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης. Προηγούμενες μελέτες δείχνουν όμως ότι η ακτιβίνη-Α στον ορό αποτελεί δυνητικό παράγοντα αλληλεπίδρασης μεταξύ μητέρας-εμβρύου εξαιτίας των ρόλων που έχει στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της απόπτωσης, της αναδιαμόρφωσης των ιστών, της εμβρυογένεσης και της οργανογένεσης (327). Εμπλέκεται επίσης στη ρύθμιση της φυσιολογίας του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος γεγονός το οποίο δείχνει ότι μπορεί να συμβάλει στη διαδικασία της εμφύτευσης του εμβρύου (328, 329). Επιπρόσθετα, οι ακτιβίνες εν γένει έχουν περιγραφεί ως σημαντικοί ρυθμιστές της δεκτικότητας του ενδομητρίου, σε διάφορα είδη όπως και στον άνθρωπο (330). Όλα αυτά συνηγορούν υπέρ του ευεργετικού ρόλου που μπορεί να διαδραματίζουν τα αυξημένα επίπεδα ακτιβίνης-Α στην επίτευξη και ρύθμιση της κυήσεως.

Σχετικά με τους δείκτες οξειδωτικού στρες που διερευνήθηκαν στην παρούσα διατριβή και τις εκβάσεις της IVF θεραπείας, παρατηρήθηκε η ύπαρξη θετικής σχέσης της TAC με τον αριθμό των παραγόμενων ωαρίων. Εκτός από μια μελέτη από μια κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ινδία στην οποία και βρέθηκε ότι οι τιμές δεικτών οξειδωτικού στρες (δραστικότητα αναγωγάσης γλουταθειόνης) ήταν υψηλότερες σε αυτές που παρήγαγαν αυξημένο αριθμό ωαρίων (>6) σε σχέση με αυτές που παρήγαγαν χαμηλό αριθμό (0-5) (331), όλα τα υπόλοιπα δημοσιευμένα στοιχεία δεν έχουν κατορθώσει να αναδείξουν μια συνεπή σχέση μεταξύ των δεικτών ΟΣ με την έκβαση της IVF. Πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία από υπογόνιμα ζευγάρια από τη Σαουδική Αραβία (332) όπως και από την Ιαπωνία (249) έδειξαν ότι τα επίπεδα TAC δεν σχετίζονται με τις ενδιάμεσες εκβάσεις της IVF. Αντίστοιχη εργασία από ερευνητική ομάδα από την Ουγγαρία, έδειξε ότι τα επίπεδα TAC στο ΩΥ παρουσιάζουν αρνητική σχέση με τον αριθμό των εμβρύων καλής ποιότητας που παράγουν γυναίκες υπό IVF (302). Δεν είναι γνωστό για ποιο λόγο δεν υπάρχει κάποια τεκμηριωμένη ευεργετική επίδραση των δεικτών του ΟΣ που διερευνήθηκαν όπως θα αναμενόταν στην έκβαση της IVF, αλλά ίσως είναι πιθανό ότι υπάρχει ένα βέλτιστο εύρος τιμών όσον αφορά τις ευεργετικές εκβάσεις στην αναπαραγωγική υγεία το οποίο απομένει να προσδιορισθεί. Το ίδιο φαίνεται ότι ισχύει και για τις τελικές εκβάσεις της IVF/ICSI, στις οποίες η επίδραση των δεικτών (ΟΣ) στο ΩΥ

παραμένει ασαφής λόγω αμφιλεγόμενων δεδομένων (248-250), παρόλο που σε αντίστοιχη εργασία βρέθηκε αρνητική συσχέτιση των δεικτών του ΟΣ που διερευνήθηκαν με το ποσοστό επίτευξης κλινικής κύησης (251). Ειδικότερα, μετά την προσαρμογή ως προς την ηλικία, γυναίκες από την Ιταλία οι οποίες δεν εμφάνισαν κλινική εγκυμοσύνη είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα δεικτών υπεροξείδωσης λιπιδίων σε σχέση με αυτές που εμφάνισαν.

Καταληκτικά, για την περαιτέρω αποσαφήνιση της λειτουργίας και της ενδεχόμενης κλινικής αξίας των ενδο ωοθυλακικών επιπέδων του συστήματος ακτιβίνης-Α, ανασταλτίνης-Β, φολιστατίνης καθώς και των δεικτών ΟΣ στην έκβαση της IVF απαιτείται η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σε δείγμα πληθυσμών υπογόνιμων ατόμων που υποβάλλονται σε IVF.

5.6. Περιορισμοί – πλεονεκτήματα της μελέτης.

Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ΜΔ και έκβασης της IVF στην παρούσα διατριβή. Αρχικά, λόγω της συγχρονικής αξιολόγησης των διατροφικών παραμέτρων, η δυνατότητα εξαγωγής αιτιολογικών συσχετίσεων είναι περιορισμένη. Το ότι τα υπό μελέτη ζευγάρια ήταν Ελληνικής καταγωγής και ακολουθούσαν θεραπεία IVF αποτελεί επίσης περιοριστικό παράγοντα, με συνέπεια τα ευρήματα της παρούσας διατριβής να μην μπορούν να γενικευθούν στον γενικό πληθυσμό ή σε άτομα διαφορετικής εθνικότητας. Σε σχέση με την εξαγωγή συμπερασμάτων για την ωφέλιμη επίδραση της ΜΔ στις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί εάν το εύρημα αυτό μεταφράζεται και σε υψηλότερη πιθανότητα επιτυχούς σύλληψης. Επιπρόσθετα, το γεγονός ότι αναλύθηκε μόνο ένα δείγμα σπέρματος από κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη αποτελεί περιοριστικό παράγοντα. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι ακόμα και ένα δείγμα είναι αρκετό για την αξιολόγηση της ποιότητας του σπέρματος σε επιδημιολογικές μελέτες (334). Τέλος, οι άνδρες που παρουσίαζαν υψηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ ήταν γενικά υγιέστεροι όσον αφορά το βιοχημικό προφίλ, οπότε αν και έγινε προσαρμογή ως προς μεγάλο αριθμό γνωστών και πιθανών συγχυτικών παραγόντων, είναι δύσκολο να καθορισθεί εάν η δίαιτα ή άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την υγεία είναι αυτοί που έχουν την κύρια επίδραση στις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα υπολειπόμενης συγχυτικής επίδρασης από άλλους παράγοντες που δεν ελήφθησαν υπόψη στη παρούσα διατριβή, αν και έγινε προσαρμογή ως προς τους

κύριους παράγοντες του τρόπου ζωής συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του ΔΜΣ, της σωματικής δραστηριότητας και των επιπέδων στρες και, επιπλέον, προσαρμογή και ως προς τις διατροφικές συνήθειες του άλλου μέλους του ζευγαριού.

Σε σχέση με τον προσδιορισμό των επιπέδων ορμονικών και δεικτών οξειδωτικού στρες, η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στη παρούσα διατριβή περιλάμβανε την αναρρόφηση ΩΥ από το επικρατούν (μεγαλύτερο σε μέγεθος) ωοθυλάκιο, οπότε δεν μπορούμε να αποκλείσουμε τη πιθανότητα η συγκέντρωση των βιολογικών δεικτών που προσδιορίσθηκαν να είναι διαφορετική στα υπόλοιπα ωοθυλάκια. Στις περισσότερες αντίστοιχες εργασίες που έχουν δημοσιευθεί δεν υπάρχει κάποιο κοινό μεθοδολογικό πλαίσιο: άλλες προσδιορίζουν δείκτες από το ΩΥ που προέρχεται από ένα μόνο ωοθυλάκιο, ενώ άλλες από μια κοινή δεξαμενή (Pool) διαφορετικών ωοθυλακίων. Η μεθοδολογία προσδιορισμού δεικτών σε ένα μόνο ωοθυλάκιο είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν υπάρχει δυνατότητα προοπτικής παρακολούθησης του ωοθυλακίου σχετικά με την πιθανότητα γονιμοποίησης και εξέλιξης σε έμβρυο, ενώ η μέθοδος της κοινή δεξαμενής είναι χρήσιμη όταν ο σκοπός είναι η διερεύνηση της απόκρισης στο σχήμα διέγερσης ωοθηκών κατά την IVF (π.χ ολικός αριθμός ωοθυλακίων MII και εμβρύων που προκύπτουν, τελικές εκβάσεις IVF). Στην παρούσα διατριβή δεν υπήρχε η δυνατότητα προοπτικής παρακολούθησης του ωοθυλακίου από το εργαστήριο της Ιατρικής Μονάδας ΥΑ.

Πλεονέκτημα της παρούσας διατριβής σε σχέση με την υπάρχουσα βιβλιογραφία αποτελεί το γεγονός ότι οι διατροφικές συνήθειες διερευνήθηκαν σε επίπεδο ζευγαριών και όχι μόνο σε επίπεδο ανδρών ή γυναικών. Η διατροφική αξιολόγηση των συμμετεχόντων έγινε μέσω ενός Ερωτηματολογίου Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (ΕΣΚΤ), το οποίο ως μέθοδος διατροφικής αξιολόγησης είναι η καλύτερη επιλογή για την γενική αποτίμηση των μακροχρόνιων συνηθειών πληθυσμιακών ομάδων (333). Το συγκεκριμένο ΕΣΚΤ που χρησιμοποιήθηκε στη παρούσα διατριβή έχει αξιολογηθεί ως προς την εγκυρότητά του στην αποτίμηση της πρόσληψης σχεδόν όλων των ομάδων τροφίμων, καθώς και της πρόληψης ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών. Επιπλέον, έχει δειχθεί πως είναι αξιόπιστο για την αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών ενηλίκων και των δύο φύλων κατά τη διάρκεια του έτους που προηγείται της συμπλήρωσής του, καθώς και ότι είναι αξιόπιστο τόσο μεταξύ νορμοβαρών ατόμων όσο και μεταξύ ατόμων με υπερβάλλον σωματικό βάρος (255). Τέλος, το γεγονός ότι η διατροφική αξιολόγηση έγινε σε όλα τα ζεύγη από τον υποψήφιο διδάκτορα, ελαχιστοποίησε την μεταβλητότητα μεταξύ των συνεντεύξεων. Επιπλέον, για την αξιολόγηση της προσκόλλησης με τη ΜΔ εφαρμόσθηκε η

χρήση του σταθμισμένου δείκτη MedDietScore, ο οποίος έχει αξιολογηθεί μέσα από πολλαπλές μελέτες όσον αφορά την διαγνωστική του ακρίβεια ως μέσο αποτίμησης των διατροφικών συνηθειών. Αξιοσημείωτο είναι το εύρημα ότι οι τιμές του δείκτη MedDietScore δείγματος της παρούσας διατριβής ήταν συγκρίσιμες με τις εκτιμώμενες τιμές για τους υγιείς ενήλικες σε αντίστοιχες μελέτες που έχουν διεξαχθεί στον ελληνικό πληθυσμό, όπως αυτές αξιολογήθηκαν πάλι μέσω ενός σταθμισμένου ΕΣΚΤ (305). Ακόμα, ισχυρό σημείο αυτής της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι συμπεριλήφθηκαν μόνο γυναίκες με ΔΜΣ <30 kg/m^2 που έλαβαν την πρώτη τους θεραπεία IVF. Οι παχύσαρκες γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση απαιτούν υψηλότερες δόσεις γοναδοτροπινών, έχουν χαμηλότερη πιθανότητα επίτευξης εμφύτευσης, κλινικής ενδομήτριας κύησης και ποσοστά ζωντανών γεννήσεων όπως και αυξημένα ποσοστά απώλειας της εγκυμοσύνης (335). Σε αυτό το πλαίσιο, σε μια μελέτη που περιελάβανε περισσότερες από 4,600 γυναίκες υπό θεραπεία IVF, βρέθηκε ότι αυτές με ΔΜΣ >30 kg/m^2 είχαν έως και 68% χαμηλότερες πιθανότητες να επιτύχουν ζώσα γέννηση σε σύγκριση με εκείνες με ΔΜΣ <30 kg/m^2 (69). Κατά συνέπεια, δεδομένης της ισχυρής επίδρασης της παχυσαρκίας στην έκβαση της θεραπείας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είναι πιθανό ότι οι επιδράσεις της διατροφής και των διαιτητικών συνηθειών είναι πιο δύσκολο να εντοπιστούν και αξιολογηθούν σε παχύσαρκες γυναίκες. Τέλος, η μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης των ζευγαριών (μέχρι να του σημείου της γέννησης ζώντος τέκνου) επέτρεψε να αξιολογηθούν όχι μόνο οι ενδιάμεσες αλλά και οι τελικές εκβάσεις της IVF.

Ένα ακόμα πλεονέκτημα ήταν ότι στις αναλύσεις διερευνήθηκε η επίδραση διάφορων συγχυτικών παραγόντων που σχετίζονται με την αναπαραγωγική υγεία όπως η ηλικία, ο ΔΜΣ, το κάπνισμα και η σωματική δραστηριότητα. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η ύπαρξη ιστορικού υπογονιμότητας στην οικογένεια συνδέεται με μείωση της ποιότητας του σπέρματος και των πιθανοτήτων επιτυχούς έκβασης της IVF (336, 337). Παρομοίως, πρόσφατες αναφορές επιβεβαιώνουν την ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης μεταξύ της αναπαραγωγικής υγείας, του υπέρβαρου (36, 54), του καπνίσματος και των χαμηλότερων επίπεδων φυσικής δραστηριότητας (36, 54, 82). Επιπλέον, τα ευρήματα από μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι τα επίπεδα βραχυπρόθεσμου και μακροπρόθεσμου άγχους (97, 338), και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (36, 54) αντιπροσωπεύουν επίσης σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα του σπέρματος. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονισθεί ότι η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών συσχετίζεται με επιδείνωση των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος (339-341) όπως και αυξημένο

κίνδυνο αποτυχίας της IVF (121). Στις αναλύσεις της παρούσας διατριβής δεν έγινε προσαρμογή ως προς την πρόσληψη αλκοόλ, επειδή η κατανάλωση αλκοόλ λήφθηκε υπόψη κατά τον υπολογισμό του δείκτη MedDietScore (342). Αξιοσημείωτο είναι ότι πραγματοποιήθηκε επιπλέον ανάλυση ευαισθησίας υπολογίζοντας τον δείκτη MedDietScore χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η κατανάλωση αλκοόλ και βρέθηκαν παρόμοια αποτελέσματα.

5.7. Γενικά Συμπεράσματα – Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς αφορά περίπου το 10% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας που κάνουν προσπάθειες τεκνοποίησης. Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί σε 80-90 εκατομμύρια ζευγάρια περίπου παγκοσμίως, αριθμός ο οποίος αυξάνεται ανά έτος κατά 2 εκατομμύρια, περίπου. Τα τελευταία χρόνια έχει εντατικοποιηθεί η έρευνα σχετικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν την αναπαραγωγική υγεία, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Οι παράγοντες αυτοί εκτός από τους παραδοσιακούς (γενετικοί, ενδοκρινικοί κ.λπ.), περιλαμβάνουν και συνιστώσες του τρόπου ζωής όπως η διατροφή, το κάπνισμα, η άσκηση και το άγχος, οι οποίοι επηρεάζουν την αναπαραγωγική υγεία εν γένει καθώς και την έκβαση προγραμμάτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ειδικότερα. Σε αντίθεση με τους παράγοντες κινδύνου για υπογονιμότητα που δεν μπορούν να τροποποιηθούν, οι παράγοντες του τρόπου ζωής και ειδικότερα η δίαιτα είναι τροποποιήσιμοι και προσδίδουν ευκαιρίες παρέμβασης ιδιαίτερα μεταξύ υπογόνιμων ζευγαριών.

Στην παρούσα διατριβή φάνηκε ότι η υψηλότερη προσκόλληση στη ΜΔ συνδέεται με αυξημένες πιθανότητες επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης και ζώσας γέννησης μετά από θεραπεία IVF/ICSI σε γυναίκες ηλικίας<35 ετών. Η συσχέτιση αυτή φάνηκε να είναι ανεξάρτητη από τα επίπεδα ακτιβίνης-Α/φολιστατίνης/ανασταλτίνης-Β και αντιπονεκτίνης στο ΩΥ. Αντίστοιχα, στους άνδρες που συμμετείχαν στη μελέτη βρέθηκε ότι η μεγαλύτερη προσκόλληση συσχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης φυσιολογικών τιμών στις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η τροποποίηση των διατροφικών συνήθειών και η αύξηση της προσκόλλησης στη ΜΔ μπορούν να συμβάλουν στη βελτίωση τουλάχιστον μιας από της παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος όπως και στην αύξηση των πιθανοτήτων θετικής έκβασης μετά από θεραπεία IVF/ICSI. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα ευρήματά μας είναι συνεπή με αντίστοιχες μελέτες που έχουν διεξαχθεί είτε σε υπογόνιμα είτε σε υγιή άτομα και οι οποίες τονίζουν ότι διατροφικά πρότυπα με κάποια από τα χαρακτηριστικά της ΜΔ σχετίζονται

θετικά με τις τιμές των παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος και υψηλότερη πιθανότητα θετικής έκβασης προγραμμάτων IVF/ICSI. Απαιτούνται ωστόσο δεδομένα από μελέτες παρέμβασης ώστε να διερευνηθεί ο ακριβής ρόλος της ΜΔ στην έκβαση των θεραπειών ΥΑ, να αποκαλυφθούν οι υποκείμενοι μηχανισμοί και να θεσπιστούν κατευθυντήριες οδηγίες σε σχέση με την διατροφή ώστε να επιτευχθεί περαιτέρω βελτίωση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών γονιμότητας. Το γεγονός όμως ότι η τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών και η υιοθέτηση νέων απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα (συνήθως μεγαλύτερο των 12 μηνών) σε συνδυασμό με τον αυξημένο μέσο όρο ηλικίας με τον οποίο προσέρχονται τα υπογόνιμα ζευγάρια για θεραπείες ΥΑ, καθιστά πολύ δύσκολη την εφαρμογή τέτοιων μελετών παρέμβασης.

Τα ευρήματα της παρούσας διατριβής καθιστούν αναγκαία την ενσωμάτωση παρεμβάσεων αλλαγών του τρόπου ζωής και ειδικότερα αύξηση της προσήλωσης στη ΜΔ τόσο στον γενικό πληθυσμό- καθώς πολύ μεγάλο τμήμα του πληθυσμού φαίνεται να εμφανίζει διαταραχές της αναπαραγωγικής υγείας - όσο και στα άτομα με διαταραχές της αναπαραγωγικής υγείας. Οι αλλαγές αυτές μπορούν να συμβάλουν στην βελτίωση της εν γένει αναπαραγωγικής υγείας, καθώς στην βέλτιστη έκβαση προγραμμάτων ΥΑ. Επίσης, η εμπειρία και η γνώση που αποκτήθηκαν από τα αποτελέσματα της διατριβής θα μπορούσαν να ενσωματωθούν και στην εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας οι οποίοι εμπλέκονται στην ρύθμιση της αναπαραγωγικής υγείας του πληθυσμού.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Joffe M. Time trends in biological fertility in Britain. Lancet 2000;355(9219):1961-1965.
2. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. Hum Reprod 2002;17(5):1399-1403.
3. The World Bank. Fertility rate, total (births per woman). https://dataworldbankorg/indicator/SPDYNTFRTIN 2018;2018(5/11):Fertility rate, total (births per woman).
4. Pfeifer S. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2013;99(5 Suppl):S60.
5. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. Fertil Steril 2009;92(5):1520-1524.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted Reproductive Technology (ART). CDC 2012;http://www.cdc.gov/art/reports/2012/national-summary-report-slides.html.
7. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod 2007;22(6):1506-1512.
8. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med 2012;9(12):e1001356.
9. Harper J, Geraedts J, Borry P, Cornel MC, Dondorp WJ, Gianaroli L, Harton G, Milachich T, Kaariainen H, Liebaers I, et al. Current issues in medically assisted reproduction and genetics in Europe: research, clinical practice, ethics, legal issues and policy. Hum Reprod 2014;29(8):1603-1609.
10. Μπαλούρδος Δ. Η χαμηλή γονιμότητα στην Ελλάδα, δημογραφική κρίση και πολιτικές ενίσχυσης της οικογένειας. Διανεοσις Οργανισμός Ερευνας και Ανάλυσης. 2019.
11. Eurostat. Fertility Statistics. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Fertility_statistics, 2018.
12. Εθνικη Στατιστική Αρχή. Η Ελλάδα με αριθμούς. http://www.statistics.gr/greece-in-figures?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fgreece-in-figures&_101_assetEntryId=10087006&_101_type=content&_101_urlTitle=infographic-18-13-press&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fwww.statistics.gr%2Fgreece-in-figures%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3D%25CE%25B3%25CE%25B5%25CE%25BD%25CE%25BD%25CE%25B7%25CF%2583%25CE%25B5%25CE%25B9%25CF%2582%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_redirect%3D%252Fgreece-in-figures, 2018.
13. Templeton A. Assessing the outcome of IVF. Ann N Y Acad Sci 2000;900:345-350.
14. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, Sunde A, Templeton A, Van Steirteghem A, Cohen J, et al. Fertility and ageing. Hum Reprod Update 2005;11(3):261-276.
15. Nelson AR. Impaired fertility. Edtion ed. In: Hatcher R, ed. Contraceptive technology New York: Ardent Media., 2004.
16. Kuohung W, Hornstein MD. Evaluation of female infertility. UptoDate 2015.
17. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96(6):659-667.
18. Briceag I, Costache A, Purcarea VL, Cergan R, Dumitru M, Briceag I, Sajin M, Ispas AT. Current management of tubal infertility: from hysterosalpingography to ultrasonography and surgery. J Med Life 2015;8(2):157-159.
19. Gunn DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. Fertil Steril 2016;105(6):1566-1574.e1561.
20. Stephen McPhee XM. Διαταραχές του Αναπαραγωγικού Συστήματος του Άρρενος. In: Stephen J. McPhee M, ed. Παθολογική Φυσιολογία Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2009.
21. Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, Swan SH. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. Hum Reprod Update 2017;23(6):646-659.
22. Barazani Y, Katz BF, Nagler HM, Stember DS. Lifestyle, environment, and male reproductive health. Urol Clin North Am 2014;41(1):55-66.
23. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. Eur Urol 2012;62(2):324-332.

24. Comninos AN, Jayasena CN, Dhillo WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. Hum Reprod Update 2014;20(2):153-174.
25. World Health Organization. Department of Reproductive Health and Research WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition. 2010.
26. Goldman Ausiello AA, Clemmons Drazen, Griggs LaRusso. Ο όρχις και η αρσενική σεξουαλική λειτουργία. In: Ronald S. Swerdloff CW, ed. Cecil ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ 23η έκδοση, 2010.
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril 2015;103(6):e44-50.
28. Kuohung W, Hornstein MD. Overview of treatment of female infertility. Up to Date 2019
29. McLernon DJ, Maheshwari A, Lee AJ, Bhattacharya S. Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-based study of linked cycle data from 178,898 women. Hum Reprod 2016;31(3):572-581.
30. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Jamieson DJ, Barfield WD. Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2011. MMWR Surveill Summ 2014;63(10):1-28.
31. O'Neill CL, Chow S, Rosenwaks Z, Palermo GD. Development of ICSI. Reproduction 2018;156(1):F51-f58.
32. Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Ali KR. Assisted hatching in assisted reproduction: a state of the art. J Assist Reprod Genet 2011;28(2):119-128.
33. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. Fertil Steril 2000;73(6):1155-1158.
34. Li Y, Zhou N, Han X, Ma M, Li L, Cai M, Cui Z, Lin H, Zhou Z, Xiong H, et al. Socio-psycho-behavioural factors associated with male semen quality in China: results from 1346 healthy men in Chongqing. J Fam Plan Reprod Health Care 2013;39(2):102-110.
35. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Lifestyle and semen quality: role of modifiable risk factors. Syst Biol Reprod Med 2014;60(1):43-51.
36. Parn T, Grau Ruiz R, Kunovac Kallak T, Ruiz JR, Davey E, Hreinsson J, Wanggren K, Salumets A, Sjostrom M, Stavreus-Evers A, et al. Physical activity, fatness, educational level and snuff consumption as determinants of semen quality: findings of the ActiART study. Reprod Biomed Online 2015;31(1):108-119.
37. Raisanen S, Randell K, Nielsen HS, Gissler M, Kramer MR, Klemetti R, Heinonen S. Socioeconomic status affects the prevalence, but not the perinatal outcomes, of in vitro fertilization pregnancies. Hum Reprod 2013;28(11):3118-3125.
38. Kunzle R, Mueller MD, Hanggi W, Birkhauser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. Fertil Steril 2003;79(2):287-291.
39. Marinelli D, Gaspari L, Pedotti P, Taioli E. Mini-review of studies on the effect of smoking and drinking habits on semen parameters. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2004;207(3):185-192.
40. Omu AE. Sperm parameters: paradigmatic index of good health and longevity. Med Princ Practice 2013;22 Suppl 1:30-42.
41. Kumar S MS, Mishra VV, Gautam AK. Environmental & lifestyle factors in deterioration of male reproductive health. Ind J Med Res 2014;140(7):29-35.
42. Mostafa RM, Nasrallah YS, Hassan MM, Farrag AF, Majzoub A, Agarwal A. The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation. Andrologia 2018;50(3).
43. Smoking and infertility: a committee opinion. Fertil Steril 2012;98(6):1400-1406.
44. Rooney KL, Domar AD. The impact of lifestyle behaviors on infertility treatment outcome. Curr Opin Obstet Gynecol 2014;26(3):181-185.
45. Gruber I, Just A, Birner M, Losch A. Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote, and day 3 pre-embryo quality in in vitro fertilization and embryo transfer program. Fertil Steril 2008;90(4):1249-1252.
46. Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, Barriere P. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. Reprod Biomed Online 2008;16(1):96-102.
47. Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. Reprod Toxicol 2018;80:49-59.
48. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, Marczak L, Mokdad AH, Moradi-Lakeh M, Naghavi M, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med 2017;377(1):13-27.
49. American Society for Reproductive Medicine. Abnormal Body Weight: A Preventable Cause Of Infertility. 2015;03/2015.
50. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? Fertil Steril 2008;90(3):619-626.

51. Braga DP, Halpern G, Figueira Rde C, Setti AS, Iaconelli A, Jr., Borges E, Jr. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. Fertil Steril 2012;97(1):53-59.
52. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. Fertil Steril 2010;93(7):2222-2231.
53. Chung WS, Sohn JH, Park YY. Is obesity an underlying factor in erectile dysfunction? Eur Urol 1999;36(1):68-70.
54. Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, Buck Louis GM. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study. Hum Reprod 2014;29(2):193-200.
55. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta R. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. BJU Int 2012;110(6):863-867.
56. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, Meikle AW, Carrell DT. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. Fertil Steril 2008;90(4):897-904.
57. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Lifestyle and semen quality: role of modifiable risk factors. Syst Biol Reprod Med 2014;60(1):43-51.
58. Kapoor D, Clarke S, Channer KS, Jones TH. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. International Journal of Andrology 2007;30(6):500-507.
59. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roudebush WE. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. Journal of Andrology 2006;27(3):450-452.
60. Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. Hum Reprod 2005;20(1):208-215.
61. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. Hum Reprod 2007;22(9):2488-2493.
62. Qin DD, Yuan W, Zhou WJ, Cui YQ, Wu JQ, Gao ES. Do reproductive hormones explain the association between body mass index and semen quality? As J Andrology 2007;9(6):827-834.
63. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. Human Reproduction 2007;22(6):1634-1637.
64. Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced fertility among overweight and obese men. Epidemiology 2006;17(5):520-523.
65. Rufus O, James O, Michael A. Male obesity and semen quality: Any association? Int J Reprod Biomed (Yazd) 2018;16(4):285-290.
66. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. Ferti Steril 2010;93(7):2222-2231.
67. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta R. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. International Br J Urol 2012;110(6):863-867.
68. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014;384(9945):766-781.
69. Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 2012;98(1):102-108.
70. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. Hum Reprod 2011;26(1):245-252.
71. Davies DM CW, Reed J, et al. Are the adverse effects of weight on reproductive potential an embryo or endometrial factor? . Fertil Steril 2013; 100 (Suppl.):S85–S86..
72. Dickey RP, Xiong X, Xie Y, Gee RE, Pridjian G. Effect of maternal height and weight on risk for preterm singleton and twin births resulting from IVF in the United States, 2008-2010. Am J Obstet Gynecol 2013;209(4):349 e341-346.
73. Kayatas S BA, Api M, et al. Does body composition can be used as a predictive factor of cycle fecundity in unexplained infertile women. Fertil Steril 2013; 100 (Suppl.):S335.
74. Gunn DD MM, Griffin RL, McLaren JF. Impact of body mass index on the correlation of follicle stimulating hormone and antral follicle count with antimullerian hormone to measure ovarian reserve. Fertil Steril 2013; 100 (Suppl.):S160.

75. Norman RJ, Mol BWJ. Successful weight loss interventions before in vitro fertilization: fat chance? Fertil Steril 2018;110(4):581-586.
76. Kasum M, Oreskovic S, Cehic E, Lila A, Ejubovic E, Soldo D. The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. Gynecol Endocrinol 2018;34(3):184-188.
77. Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlstrom PO, Kluge L, Larsson I, Loft A, Mikkelsen-Englund AL, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2017;32(8):1621-1630.
78. Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, Koks CA, van Golde R, Kaaijk EM, Schierbeek JM, et al. Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. N Engl J Med 2016;374(20):1942-1953.
79. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. Fertil Steril 2016;106(7):1742-1750.
80. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J, Schmidt L. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. Reprod Biomed Online 2011;23(4):490-499.
81. Wise LA, Cramer DW, Hornstein MD, Ashby RK, Missmer SA. Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic. Fertil Steril 2011;95(3):1025-1030.
82. Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Tanrikut C, Petrozza JC, Chavarro JE. Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. Hum Reprod 2014;29(11):2575-2582.
83. Jozkow P, Medras M, Lwow F, Zagrodna A, Slowinska-Lisowska M. Associations between physical activity and semen quality in young healthy men. Fertil Steril 2017;107(2):373-378.e372.
84. Hall HL, Flynn MG, Carroll KK, Brolinson PG, Shapiro S, Bushman BA. Effects of intensified training and detraining on testicular function. Clinical Journal of Sport Medicine 1999;9(4):203-208.
85. Maleki BH, Tartibian B. High-Intensity Exercise Training for Improving Reproductive Function in Infertile Patients: A Randomized Controlled Trial. J Obstet Gynaecol Can 2017;39(7):545-558.
86. Rosety MA, Diaz AJ, Rosety JM, Pery MT, Brenes-Martin F, Bernardi M, Garcia N, Rosety-Rodriguez M, Ordonez FJ, Rosety I. Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults. Nutr Hosp 2017;34(3):603-607.
87. Gudmundsdottir SL, Flanders WD, Augestad LB. Physical activity and fertility in women: the North-Trondelag Health Study. Hum Reprod 2009;24(12):3196-3204.
88. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis AH, Hatch EE. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. Fertil Steril 2012;97(5):1136-1142.e1131-1134.
89. Morris SN, Missmer SA, Cramer DW, Powers RD, McShane PM, Hornstein MD. Effects of lifetime exercise on the outcome of in vitro fertilization. Obstet Gynecol 2006;108(4):938-945.
90. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Wand H, Manson JE. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. Epidemiology 2002;13(2):184-190.
91. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. Obstet Gynecol 2007;110(5):1050-1058.
92. Rao M, Zeng Z, Tang L. Maternal physical activity before IVF/ICSI cycles improves clinical pregnancy rate and live birth rate: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol 2018;16(1):11.
93. Ilacqua A, Izzo G, Emerenziani GP, Baldari C, Aversa A. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. Reprod Biol Endocrinol 2018;16(1):115.
94. Stanhiser J, Steiner AZ. Psychosocial Aspects of Fertility and Assisted Reproductive Technology. Obstet Gynecol Clin North Am 2018;45(3):563-574.
95. Schaller MA, Griesinger G, Banz-Jansen C. Women show a higher level of anxiety during IVF treatment than men and hold different concerns: a cohort study. Arch Gynecol Obstet 2016;293(5):1137-1145.
96. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Buck Louis GM. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study--the LIFE study. Hum Reprod 2014;29(5):1067-1075.
97. Vellani E, Colasante A, Mamazza L, Minasi MG, Greco E, Bevilacqua A. Association of state and trait anxiety to semen quality of in vitro fertilization patients: a controlled study. Fertil Steril 2013;99(6):1565-1572.
98. Turner K, Reynolds-May MF, Zitek EM, Tisdale RL, Carlisle AB, Westphal LM. Stress and anxiety scores in first and repeat IVF cycles: a pilot study. PLoS One 2013;8(5):e63743.
99. Haimovici F, Anderson JL, Bates GW, Racowsky C, Ginsburg ES, Simovici D, Fichorova RN. Stress, anxiety, and depression of both partners in infertile couples are associated with cytokine levels and adverse IVF outcome. Am J Reprod Immunol 2018;79(4):e12832.

100. Chiu YH, Chavarro JE, Souter I. Diet and female fertility: doctor, what should I eat? Fertil Steril 2018;110(4):560-569.
101. Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman MB. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. Hum Reprod Update 2008;14(4):345-357.
102. Irani M SD, Minkoff H, Merhi Z. Vitamin D supplementation appears to normalize serum AMH levels in vitamin D deficient premenopausal women. Fertil Steril 2013;100 (Suppl.):S338.
103. Chang E KY, Won HJ, et al. Association between sex steroid, ovarian reserve and vitamin D levels in healthy fertile women. Fertil Steril 2013; 100 (Suppl):S326 2013.
104. Polak de Frieda E NMB, J.A. Notricaa, M.H. Vazquez Levina,b. Vitamin-D treatment does not improve pregnancy rates in patients undergoing ART: a prospective, randomized, double-blind placebo controlled trial. Fertil Steril 2013;100(3):S493-494.
105. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. Am J Obstet Gynecol 2018;218(4):379-389.
106. Gaskins AJ, Afeiche MC, Wright DL, Toth TL, Williams PL, Gillman MW, Hauser R, Chavarro JE. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction. Obstet Gynecol 2014;124(4):801-809.
107. Hammiche F, Vujkovic M, Wijburg W, de Vries JH, Macklon NS, Laven JS, Steegers-Theunissen RP. Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. Fertil Steril 2011;95(5):1820-1823.
108. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Moley KH. Elevated serum alpha-linolenic acid levels are associated with decreased chance of pregnancy after in vitro fertilization. Fertil Steril 2011;96(4):880-883.
109. Attaman JA, Toth TL, Furtado J, Campos H, Hauser R, Chavarro JE. Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic. Hum Reprod 2012;27(5):1466-1474.
110. Chavarro JE, Minguez-Alarcon L, Mendiola J, Cutillas-Tolin A, Lopez-Espin JJ, Torres-Cantero AM. Trans fatty acid intake is inversely related to total sperm count in young healthy men. Hum Reprod 2014;29(3):429-440.
111. Jensen TK, Heitmann BL, Blomberg Jensen M, Halldorsson TI, Andersson AM, Skakkebaek NE, Joensen UN, Lauritsen MP, Christiansen P, Dalgard C, et al. High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population. Am J Clin Nutr 2013;97(2):411-418.
112. Safarinejad MR. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. Andrologia 2011;43(1):38-47.
113. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. Am J Clin Nutr 2007;85(1):231-237.
114. Chiu YH, Karmon AE, Gaskins AJ, Arvizu M, Williams PL, Souter I, Rueda BR, Hauser R, Chavarro JE. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. Hum Reprod 2018;33(1):156-165.
115. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. Eur J Clin Nutr 2009;63(1):78-86.
116. Eslamian G, Baghestani AR, Eghtesad S, Hekmatdoost A. Dietary carbohydrate composition is associated with polycystic ovary syndrome: a case-control study. J Hum Nutr Diet 2017;30(1):90-97.
117. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. Am J Obstet Gynecol 2008;198(2):210 e211-217.
118. Souter I, Chiu YH, Batsis M, Afeiche MC, Williams PL, Hauser R, Chavarro JE. The association of protein intake (amount and type) with ovarian antral follicle counts among infertile women: results from the EARTH prospective study cohort. BJOG 2017;124(10):1547-1555.
119. Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Ernst E, Bonde JP, Skakkebaek NE, Olsen J. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. BMJ 1998;317(7157):505-510.
120. Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Vigano P, Noli S, Parazzini F. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2017;34(1):38-47.
121. Nicolau P, Miralpeix E, Sola I, Carreras R, Checa MA. Alcohol consumption and in vitro fertilization: a review of the literature. Gynecol Endocrinol 2014;30(11):759-763.
122. Dodge LE, Missmer SA, Thornton KL, Hacker MR. Women's alcohol consumption and cumulative incidence of live birth following in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet 2017;34(7):877-883.
123. Afeiche MC, Bridges ND, Williams PL, Gaskins AJ, Tanrikut C, Petrozza JC, Hauser R, Chavarro JE. Dairy intake and semen quality among men attending a fertility clinic. Fertil Steril 2014;101(5):1280-1287 e1282.

124. Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Mendiola J, Jorgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Sugar-sweetened beverage intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels in young men. Hum Reprod 2014.
125. Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, Moreno-Grau S, Bernabeu R. Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. Fertil Steril 2009;91(3):812-818.
126. Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi MR, Hekmatdoost A. Intake of food groups and idiopathic asthenozoospermia: a case-control study. Hum Reprod 2012;27(11):3328-3336.
127. Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi MR, Baghestani AR, Hekmatdoost A. Adherence to the Western Pattern Is Potentially an Unfavorable Indicator of Asthenozoospermia Risk: A Case-Control Study. J Am Coll Nutr 2015:1-9.
128. Vujkovic M, de Vries JH, Dohle GR, Bonsel GJ, Lindemans J, Macklon NS, van der Spek PJ, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Associations between dietary patterns and semen quality in men undergoing IVF/ICSI treatment. Hum Reprod 2009;24(6):1304-1312.
129. Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Toth TL, Wright DL, Tanrikut C, Hauser R, Chavarro JE. Processed meat intake is unfavorably and fish intake favorably associated with semen quality indicators among men attending a fertility clinic. J Nutr 2014;144(7):1091-1098.
130. Minguez-Alarcon L, Afeiche MC, Williams PL, Arvizu M, Tanrikut C, Amarasiriwardena CJ, Ford JB, Hauser R, Chavarro JE. Hair mercury (Hg) levels, fish consumption and semen parameters among men attending a fertility center. Int J Hyg Environ Health 2018;221(2):174-182.
131. Minguez-Alarcon L, Afeiche MC, Chiu YH, Vanegas JC, Williams PL, Tanrikut C, Toth TL, Hauser R, Chavarro JE. Male soy food intake was not associated with in vitro fertilization outcomes among couples attending a fertility center. Andrology 2015;3(4):702-708.
132. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B, Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. Hum Reprod 2007;22(5):1340-1347.
133. Cramer DW, Xu H, Sahi T. Adult hypolactasia, milk consumption, and age-specific fertility. Am J Epidemiol 1994;139(3):282-289.
134. Vanegas JC, Afeiche MC, Gaskins AJ, Minguez-Alarcon L, Williams PL, Wright DL, Toth TL, Hauser R, Chavarro JE. Soy food intake and treatment outcomes of women undergoing assisted reproductive technology. Fertil Steril 2015;103(3):749-755.e742.
135. Al-Saleh I, El-Doush I, Grisellhi B, Coskun S. The effect of caffeine consumption on the success rate of pregnancy as well various performance parameters of in-vitro fertilization treatment. Med Sci Monit 2010;16(12):Cr598-605.
136. Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Keller MG, Toth TL, Hauser R, Chavarro JE. Maternal whole grain intake and outcomes of in vitro fertilization. Fertil Steril 2016;105(6):1503-1510.e1504.
137. Afeiche MC, Chiu YH, Gaskins AJ, Williams PL, Souter I, Wright DL, Hauser R, Chavarro JE. Dairy intake in relation to in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. Hum Reprod 2016;31(3):563-571.
138. Braga DP, Halpern G, Setti AS, Figueira RC, Iaconelli A, Jr., Borges E, Jr. The impact of food intake and social habits on embryo quality and the likelihood of blastocyst formation. Reprod Biomed Online 2015.
139. Kant AK. Indexes of overall diet quality: a review. J Am Diet Assoc 1996;96(8):785-791.
140. Millen BE, Quatromoni PA, Gagnon DR, Cupples LA, Franz MM, D'Agostino RB. Dietary patterns of men and women suggest targets for health promotion: the Framingham Nutrition Studies. Am J Health Promot 1996;11(1):42-52; discussion 52-43.
141. Gaskins AJ, Colaci DS, Mendiola J, Swan SH, Chavarro JE. Dietary patterns and semen quality in young men. Hum Reprod 2012;27(10):2899-2907.
142. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Dietary Patterns and Their Relationship With Semen Quality. Am J Mens Health 2016.
143. Orzylowska EM, Jacobson JD, Bareh GM, Ko EY, Corselli JU, Chan PJ. Food intake diet and sperm characteristics in a blue zone: a Loma Linda Study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016;203:112-115.
144. Oostingh EC, Steegers-Theunissen RP, de Vries JH, Laven JS, Koster MP. Strong adherence to a healthy dietary pattern is associated with better semen quality, especially in men with poor semen quality. Fertil Steril 2017;107(4):916-923.e912.
145. Danielewicz A, Przybylowicz KE, Przybylowicz M. Dietary Patterns and Poor Semen Quality Risk in Men: A Cross-Sectional Study. Nutrients 2018;10(9).
146. Kermack AJ, Finn-Sell S, Cheong YC, Brook N, Eckert JJ, Macklon NS, Houghton FD. Amino acid composition of human uterine fluid: association with age, lifestyle and gynaecological pathology. Hum Reprod 2015;30(4):917-924.

147. Houghton FD, Hawkhead JA, Humpherson PG, Hogg JE, Balen AH, Rutherford AJ, Leese HJ. Non-invasive amino acid turnover predicts human embryo developmental capacity. Hum Reprod 2002;17(4):999-1005.
148. Brison DR, Houghton FD, Falconer D, Roberts SA, Hawkhead J, Humpherson PG, Lieberman BA, Leese HJ. Identification of viable embryos in IVF by non-invasive measurement of amino acid turnover. Hum Reprod 2004;19(10):2319-2324.
149. Sugawa M, Okubo H, Sasaki S, Nakagawa Y, Kobayashi T, Kato K. Lack of a meaningful association between dietary patterns and in vitro fertilization outcome among Japanese women. Reprod Med Biol 2018;17(4):466-473.
150. Twigt JM, Bolhuis ME, Steegers EA, Hammiche F, van Inzen WG, Laven JS, Steegers-Theunissen RP. The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment. Hum Reprod 2012;27(8):2526-2531.
151. Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, Macklon NS, van der Spek PJ, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. Fertil Steril 2010;94(6):2096-2101.
152. Toledo E, Lopez-del Burgo C, Ruiz-Zambrana A, Donazar M, Navarro-Blasco I, Martinez-Gonzalez MA, de Irala J. Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case-control study. Fertil Steril 2011;96(5):1149-1153.
153. Ludwig AK, Katalinic A, Steinbicker V, Diedrich K, Ludwig M. Antenatal care in singleton pregnancies after ICSI as compared to spontaneous conception: data from a prospective controlled cohort study in Germany. Hum Reprod 2006;21(3):713-720.
154. Gormack AA, Peek JC, Derraik JG, Gluckman PD, Young NL, Cutfield WS. Many women undergoing fertility treatment make poor lifestyle choices that may affect treatment outcome. Hum Reprod 2015;30(7):1617-1624.
155. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Fleischer K, Showell MG. Antioxidants in fertility: impact on male and female reproductive outcomes. Fertil Steril 2018;110(4):578-580.
156. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2019;3:Cd007411.
157. Szymanski W, Kazdepka-Zieminska A. [Effect of homocysteine concentration in follicular fluid on a degree of oocyte maturity]. Ginekol Pol 2003;74(10):1392-1396.
158. Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Ford JB, Toth TL, Hauser R, Chavarro JE. Association between serum folate and vitamin B-12 and outcomes of assisted reproductive technologies. Am J Clin Nutr 2015;102(4):943-950.
159. Haggarty P, McCallum H, McBain H, Andrews K, Duthie S, McNeill G, Templeton A, Haites N, Campbell D, Bhattacharya S. Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: prospective cohort study. Lancet 2006;367(9521):1513-1519.
160. Murto T, Skoog Svanberg A, Yngve A, Nilsson TK, Altmae S, Wanggren K, Salumets A, Stavreus-Evers A. Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. Reprod Biomed Online 2014;28(6):766-772.
161. Hook EB, Czeizel AE. Can terathanasia explain the protective effect of folic-acid supplementation on birth defects? Lancet 1997;350(9076):513-515.
162. Wald NJ, Hackshaw AK. Folic acid and miscarriage: an unjustified link. Am J Med Genet 2001;98(2):204.
163. Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, Mori R. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2016(5):Cd004073.
164. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Antoniou N, Maziotis E, Rapani A, Bakas P, Anifandis G, Kalampokas T, Bolaris S, Pantou A, et al. Making IVF more effective through the evolution of prediction models: is prognosis the missing piece of the puzzle? Syst Biol Reprod Med 2018;64(5):305-323.
165. Fang T, Su Z, Wang L, Yuan P, Li R, Ouyang N, Zheng L, Wang W. Predictive value of age-specific FSH levels for IVF-ET outcome in women with normal ovarian function. Reprod Biol Endocrinol 2015;13:63.
166. Knight PG, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. Reproduction 2006;132(2):191-206.
167. Vale W, Rivier J, Vaughan J, McClintock R, Corrigan A, Woo W, Karr D, Spiess J. Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. Nature 1986;321(6072):776-779.
168. Ling N, Ying SY, Ueno N, Shimasaki S, Esch F, Hotta M, Guillemin R. Pituitary FSH is released by a heterodimer of the beta-subunits from the two forms of inhibin. Nature 1986;321(6072):779-782.
169. de Kretser DM, Hedger MP, Loveland KL, Phillips DJ. Inhibins, activins and follistatin in reproduction. Hum Reprod Update 2002;8(6):529-541.
170. Harrison CA, Gray PC, Vale WW, Robertson DM. Antagonists of activin signaling: mechanisms and potential biological applications. Trends Endocrinol Metab 2005;16(2):73-78.

171. Brosh N, Sternberg D, Honigwachs-Sha'anani J, Lee BC, Shav-Tal Y, Tzehoval E, Shulman LM, Toledo J, Hacham Y, Carmi P, et al. The plasmacytoma growth inhibitor restrictin-P is an antagonist of interleukin 6 and interleukin 11. Identification as a stroma-derived activin A. J Biol Chem 1995;270(49):29594-29600.
172. Hedger MP, de Kretser DM. The activins and their binding protein, follistatin-Diagnostic and therapeutic targets in inflammatory disease and fibrosis. Cytokine Growth Factor Rev 2013;24(3):285-295.
173. Wijayarathna R, de Kretser DM. Activins in reproductive biology and beyond. Hum Reprod Update 2016;22(3).
174. Gold EJ, O'Bryan MK, Mellor SL, Cranfield M, Risbridger GP, Groome NP, Fleming JS. Cell-specific expression of betaC-activin in the rat reproductive tract, adrenal and liver. Mol Cell Endocrinol 2004;222(1-2):61-69.
175. Robertson DM, Klein R, de Vos FL, McLachlan RI, Wettenhall RE, Hearn MT, Burger HG, de Kretser DM. The isolation of polypeptides with FSH suppressing activity from bovine follicular fluid which are structurally different to inhibin. Biochem Biophys Res Commun 1987;149(2):744-749.
176. Nakamura T, Takio K, Eto Y, Shibai H, Titani K, Sugino H. Activin-binding protein from rat ovary is follistatin. Science 1990;247(4944):836-838.
177. Ueno N, Ling N, Ying SY, Esch F, Shimasaki S, Guillemin R. Isolation and partial characterization of follistatin: a single-chain Mr 35,000 monomeric protein that inhibits the release of follicle-stimulating hormone. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84(23):8282-8286.
178. Thompson TB, Lerch TF, Cook RW, Woodruff TK, Jardetzky TS. The structure of the follistatin:activin complex reveals antagonism of both type I and type II receptor binding. Dev Cell 2005;9(4):535-543.
179. Hashimoto O, Nakamura T, Shoji H, Shimasaki S, Hayashi Y, Sugino H. A novel role of follistatin, an activin-binding protein, in the inhibition of activin action in rat pituitary cells. Endocytotic degradation of activin and its acceleration by follistatin associated with cell-surface heparan sulfate. J Biol Chem 1997;272(21):13835-13842.
180. Phillips DJ, de Kretser DM. Follistatin: a multifunctional regulatory protein. Front Neuroendocrinol 1998;19(4):287-322.
181. Dasarathy S, McCullough AJ, Muc S, Schneyer A, Bennett CD, Dodig M, Kalhan SC. Sarcopenia associated with portosystemic shunting is reversed by follistatin. J Hepatol 2011;54(5):915-921.
182. Rodino-Klapac LR, Janssen PM, Shontz KM, Canan B, Montgomery CL, Griffin D, Heller K, Schmelzer L, Handy C, Clark KR, et al. Micro-dystrophin and follistatin co-delivery restores muscle function in aged DMD model. Hum Mol Genet 2013;22(24):4929-4937.
183. Jeong J, Conboy MJ, Conboy IM. Pharmacological inhibition of myostatin/TGF-beta receptor/pSmad3 signaling rescues muscle regenerative responses in mouse model of type 1 diabetes. Acta Pharmacol Sin 2013;34(8):1052-1060.
184. Nicolas N, Muir JA, Hayward S, Chen JL, Stanton PG, Gregorevic P, de Kretser DM, Loveland KL, Bhushan S, Meinhardt A, et al. Induction of experimental autoimmune orchitis in mice: responses to elevated circulating levels of the activin-binding protein, follistatin. Reproduction 2017;154(3):293-305.
185. Hardy CL, King SJ, Mifsud NA, Hedger MP, Phillips DJ, Mackay F, de Kretser DM, Wilson JW, Rolland JM, O'Hehir RE. The activin A antagonist follistatin inhibits cystic fibrosis-like lung inflammation and pathology. Immunol Cell Biol 2015;93(6):567-574.
186. Schneider-Kolsky M, Manuelpillai U, Gargett C, Wallace EM. Activin betaA-subunit and activin receptors in human myometrium at term and during labour. BJOG 2001;108(8):869-874.
187. Leung PH, Salamonsen LA, Findlay JK. Immunolocalization of inhibin and activin subunits in human endometrium across the menstrual cycle. Hum Reprod 1998;13(12):3469-3477.
188. Otani T, Minami S, Kokawa K, Shikone T, Yamoto M, Nakano R. Immunohistochemical localization of activin A in human endometrial tissues during the menstrual cycle and in early pregnancy. Obstet Gynecol 1998;91(5 Pt 1):685-692.
189. Kaitu'u-Lino TJ, Phillips DJ, Morison NB, Salamonsen LA. A new role for activin in endometrial repair after menses. Endocrinology 2009;150(4):1904-1911.
190. Jones RL, Salamonsen LA, Critchley HO, Rogers PA, Affandi B, Findlay JK. Inhibin and activin subunits are differentially expressed in endometrial cells and leukocytes during the menstrual cycle, in early pregnancy and in women using progestin-only contraception. Mol Hum Reprod 2000;6(12):1107-1117.
191. O'Connor AE, McFarlane JR, Hayward S, Yohkaichiya T, Groome NP, de Kretser DM. Serum activin A and follistatin concentrations during human pregnancy: a cross-sectional and longitudinal study. Hum Reprod 1999;14(3):827-832.
192. Harada K, Shintani Y, Sakamoto Y, Wakatsuki M, Shitsukawa K, Saito S. Serum immunoreactive activin A levels in normal subjects and patients with various diseases. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(6):2125-2130.
193. Reddy A, Suri S, Sargent IL, Redman CW, Muttukrishna S. Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia. PLoS One 2009;4(2):e4453.

194. Eldar-Geva T, Spitz IM, Groome NP, Margalioth EJ, Homburg R. Follistatin and activin A serum concentrations in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2001;16(12):2552-2556.
195. Norman RJ, Milner CR, Groome NP, Robertson DM. Circulating follistatin concentrations are higher and activin concentrations are lower in polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2001;16(4):668-672.
196. Shen ZJ, Chen XP, Chen YG. Inhibin B, activin A, and follistatin and the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2005;88(3):336-337.
197. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. Lancet 1997;349(9061):1285-1288.
198. Ong CY, Liao AW, Munim S, Spencer K, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum activin A in pre-eclampsia and fetal growth restriction. J Matern Fetal Neonatal Med 2004;15(3):176-180.
199. Diesch CH, Holzgreve W, Hahn S, Zhong XY. Comparison of activin A and cell-free fetal DNA levels in maternal plasma from patients at high risk for preeclampsia. Prenat Diagn 2006;26(13):1267-1270.
200. Muttukrishna S, North RA, Morris J, Schellenberg JC, Taylor RS, Asselin J, Ledger W, Groome N, Redman CW. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. Hum Reprod 2000;15(7):1640-1645.
201. Williamson RD, O'Keeffe GW, Kenny LC. Activin signalling and pre-eclampsia: from genetic risk to pre-symptomatic biomarker. Cytokine 2015;71(2):360-365.
202. Muttukrishna S, Hyett J, Paine M, Moodley J, Groome N, Rodeck C. Uterine vein and maternal urinary levels of activin A and inhibin A in pre-eclampsia patients. Clin Endocrinol (Oxf) 2006;64(4):469-473.
203. Naf S, Escote X, Ballesteros M, Yanez RE, Simon-Muela I, Gil P, Albaiges G, Vendrell J, Megia A. Serum activin A and follistatin levels in gestational diabetes and the association of the Activin A-Follistatin system with anthropometric parameters in offspring. PLoS One 2014;9(4):e92175.
204. Petraglia F, De Vita D, Gallinelli A, Aguzzoli L, Genazzani AR, Romero R, Woodruff TK. Abnormal concentration of maternal serum activin-A in gestational diseases. J Clin Endocrinol Metab 1995;80(2):558-561.
205. Gallinelli A, Gallo R, Genazzani AD, Matteo ML, Caruso A, Woodruff TK, Petraglia F. Episodic secretion of activin A in pregnant women. Eur J Endocrinol 1996;135(3):340-344.
206. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? BJOG 2004;111(11):1248-1253.
207. Muttukrishna S, Tannetta D, Groome N, Sargent I. Activin and follistatin in female reproduction. Mol Cell Endocrinol 2004;225(1-2):45-56.
208. Wallace EM, Schneider-Kolsky ME, Edwards A, Baker L, Jenkin G. Maternal serum activin A levels in association with intrauterine fetal growth restriction. BJOG 2003;110(3):306-310.
209. Morpurgo PS, Cetin I, Borgato S, Cortelazzi D, Nobile-Desantis MS, Vaghi I, Beck-Peccoz P. Circulating levels of inhibin A, inhibin B and activin A in normal and intrauterine growth restricted (IUGR) fetuses. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;117(1):38-44.
210. Daponte A, Deligeoroglou E, Garas A, Pournaras S, Hadjichristodoulou C, Messinis IE. Activin A and follistatin as biomarkers for ectopic pregnancy and missed abortion. Dis Markers 2013;35(5):497-503.
211. Horne AW, van den Driesche S, King AE, Burgess S, Myers M, Ludlow H, Lourenco P, Ghazal P, Williams AR, Critchley HO, et al. Endometrial inhibin/activin beta-B subunit expression is related to decidualization and is reduced in tubal ectopic pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(6):2375-2382.
212. Luisi S, Florio P, D'Antona D, Severi FM, Sanseverino F, Danero S, Petraglia F. Maternal serum inhibin A levels are a marker of a viable trophoblast in incomplete and complete miscarriage. Eur J Endocrinol 2003;148(2):233-236.
213. Prakash A, Tuckerman E, Laird S, Ola B, Li TC, Ledger WL. A preliminary study comparing the endometrial expression of inhibin, activin and follistatin in women with a history of implantation failure after IVF treatment and a control group. BJOG 2008;115(4):532-536; discussion 536-537.
214. Reame NE, Lukacs JL, Olton P, Ansbacher R, Padmanabhan V. Differential effects of aging on activin A and its binding protein, follistatin, across the menopause transition. Fertil Steril 2007;88(4):1003-1005.
215. Santoro N, Adel T, Skurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women. Fertil Steril 1999;71(4):658-662.
216. Klein NA, Battaglia DE, Woodruff TK, Padmanabhan V, Giudice LC, Bremner WJ, Soules MR. Ovarian follicular concentrations of activin, follistatin, inhibin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and vascular endothelial growth factor in spontaneous menstrual cycles of normal women of advanced reproductive age. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(12):4520-4525.
217. Erickson GF, Kokka S, Rivier C. Activin causes premature superovulation. Endocrinology 1995;136(11):4804-4813.
218. Muttukrishna S, Fowler PA, George L, Groome NP, Knight PG. Changes in peripheral serum levels of total activin A during the human menstrual cycle and pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(9):3328-3334.

219. Lau CP, Ledger WL, Groome NP, Barlow DH, Muttukrishna S. Dimeric inhibins and activin A in human follicular fluid and oocyte-cumulus culture medium. Hum Reprod 1999;14(10):2525-2530.
220. Schneyer AL, Fujiwara T, Fox J, Welt CK, Adams J, Messerlian GM, Taylor AE. Dynamic changes in the intrafollicular inhibin/activin/follistatin axis during human follicular development: relationship to circulating hormone concentrations. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(9):3319-3330.
221. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation 2001;103(8):1057-1063.
222. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat Med 2002;8(11):1288-1295.
223. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol 2006;6(10):772-783.
224. Campos DB, Palin MF, Bordignon V, Murphy BD. The 'beneficial' adipokines in reproduction and fertility. Int J Obes (Lond) 2008;32(2):223-231.
225. Angelidis G, Dafopoulos K, Messini CI, Valotassiou V, Tsikouras P, Vrachnis N, Psimadas D, Georgoulias P, Messinis IE. The Emerging Roles of Adiponectin in Female Reproductive System-Associated Disorders and Pregnancy. Reprod Sci 2012.
226. Dos Santos E, Pecquery R, de Mazancourt P, Dieudonne MN. Adiponectin and reproduction. Vitam Horm 2012;90:187-209.
227. Michalakis KG, Segars JH. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. Fertil Steril 2010;94(6):1949-1957.
228. Lu M, Tang Q, Olefsky JM, Mellon PL, Webster NJ. Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in LbetaT2 gonadotropes. Mol Endocrinol 2008;22(3):760-771.
229. Chabrolle C, Tosca L, Rame C, Lecomte P, Royere D, Dupont J. Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. Fertil Steril 2009;92(6):1988-1996.
230. Budak E, Fernandez Sanchez M, Bellver J, Cervero A, Simon C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. Fertil Steril 2006;85(6):1563-1581.
231. Kawwass JF, Summer R, Kallen CB. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review. Mol Hum Reprod 2015.
232. Liu YH, Tsai EM, Chen YL, Chen HS, Chen YC, Wu LC, Lee CH, Jong SB, Chan TF. Serum adiponectin levels increase after human chorionic gonadotropin treatment during in vitro fertilization. Gynecol Obstet Invest 2006;62(2):61-65.
233. Bersinger NA, Birkhauser MH, Wunder DM. Adiponectin as a marker of success in intracytoplasmic sperm injection/embryo transfer cycles. Gynecol Endocrinol 2006;22(9):479-483.
234. Liu YH, Tsai EM, Wu LC, Chen SY, Chang YH, Jong SB, Chan TF. Higher basal adiponectin levels are associated with better ovarian response to gonadotropin stimulation during in vitro fertilization. Gynecol Obstet Invest 2005;60(3):167-170.
235. Chang HJ, Lee JH, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH. Relationship between follicular fluid adipocytokines and the quality of the oocyte and corresponding embryo development from a single dominant follicle in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Clin Exp Reprod Med 2014;41(1):21-28.
236. Llaneza-Suarez D, Llaneza P, Gonzalez C, De-La-Fuente P, Garcia-Ochoa C, Garrido P, Castanon V, Perez-Lopez FR. Assessment of follicular fluid leptin levels and insulin resistance as outcome predictors in women undergoing in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2014;102(6):1619-1625.
237. Inal HA, Yilmaz N, Gorkem U, Oruc AS, Timur H. The impact of follicular fluid adiponectin and ghrelin levels based on BMI on IVF outcomes in PCOS. J Endocrinol Invest 2016;39(4):431-437.
238. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. JAMA 2003;289(14):1799-1804.
239. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, Moussa A, Mantzoros CS. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. Obes Res 2003;11(9):1048-1054.
240. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Melistas L, Kontogianni MD, Malagaris I, Mantzoros CS. A dietary pattern characterized by high consumption of whole-grain cereals and low-fat dairy products and low consumption of refined cereals is positively associated with plasma adiponectin levels in healthy women. Metabolism 2008;57(6):824-830.

241. Fragopoulou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tampourlou M, Chrysohoou C, Nomikos T, Antonopoulou S, Stefanadis C. The association between adherence to the Mediterranean diet and adiponectin levels among healthy adults: the ATTICA study. J Nutr Biochem 2010;21(4):285-289.
242. Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. Am J Clin Nutr 2006;84(2):328-335.
243. Izadi V, Azadbakht L. Specific dietary patterns and concentrations of adiponectin. J Res Med Sci 2015;20(2):178-184.
244. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. Reprod Biol Endocrinol 2012;10:49.
245. Agarwal A, Bui AD. Oxidation-reduction potential as a new marker for oxidative stress: Correlation to male infertility. Investig Clin Urol 2017;58(6):385-399.
246. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. Reprod Biol Endocrinol 2018;16(1):80.
247. Plessis Stefan KM, Nisarg R Desai & Ashok Agarwa. Impact of oxidative stress on IVF. Expert Review of Obstetrics & Gynecology 2008:539-554.
248. Das S, Chattopadhyay R, Ghosh S, Ghosh S, Goswami SK, Chakravarty BN, Chaudhury K. Reactive oxygen species level in follicular fluid--embryo quality marker in IVF? Hum Reprod 2006;21(9):2403-2407.
249. Nishihara T, Matsumoto K, Hosoi Y, Morimoto Y. Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in follicular fluid for human in vitro fertilization outcome. Reprod Med Biol 2018;17(4):481-486.
250. Pasqualotto EB, Lara LV, Salvador M, Sobreiro BP, Borges E, Pasqualotto FF. The role of enzymatic antioxidants detected in the follicular fluid and semen of infertile couples undergoing assisted reproduction. Hum Fertil (Camb) 2009;12(3):166-171.
251. Pasqualotto EB, Agarwal A, Sharma RK, Izzo VM, Pinotti JA, Joshi NJ, Rose BI. Effect of oxidative stress in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive procedures. Fertil Steril 2004;81(4):973-976.
252. Wright C, Milne S, Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. Reprod Biomed Online 2014;28(6):684-703.
253. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2017;7:Cd007807.
254. Bountziouka V, Bathrellou E, Giotopoulou A, Katsagoni C, Bonou M, Vallianou N, Barbetseas J, Avgerinos PC, Panagiotakos DB. Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: methodological considerations. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012;22(8):659-667.
255. Bountziouka V, Tzavelas G, Polychronopoulos E, Constantinidis TC, Panagiotakos DB. Validity of dietary patterns derived in nutrition surveys using a priori and a posteriori multivariate statistical methods. Int J Food Sci Nutr 2011;62(6):617-627.
256. Panagiotakos DB, Milias GA, Pitsavos C, Stefanadis C. MedDietScore: a computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk. Comput Methods Programs Biomed 2006;83(1):73-77.
257. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006;16(8):559-568.
258. Ministry of Health Supreme Scientific Health Council. Dietary guidelines for adults in Greece. Arch Hellenic Med 1999;16:516-524.
259. Arvaniti F, Panagiotakos DB. Healthy indexes in public health practice and research: a review. Crit Rev Food Sci Nutr 2008;48(4):317-327.
260. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med 2007;44(4):335-340.
261. Kolia M, Kavouras SA, Gioxari A, Maraki M, Sidossis LS. Development, validity and realibility of the Harokopio Physical Activity Questionnaire in Greek adults. Proceedings of the 8th Panhellenic Congress on Nutrition and Dietetics.: Abstract book, 2006:pp. 130-131.
262. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc 2003;35(8):1381-1395.
263. IPAQ Group. Guidelines for data processing and analysis of the international physical activity questionnaire: Short and long forms. [Internet]. The Group; 2005 [cited 2018 Feb].
264. Spielperger CD. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.

265. Costarelli V, Demerzi M, Stamou D. Disordered eating attitudes in relation to body image and emotional intelligence in young women. J Hum Nutr Diet 2009;22(3):239-245.
266. Fountoulakis KN, Papadopoulou M, Kleanthous S, Papadopoulou A, Bizeli V, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis GS. Reliability and psychometric properties of the Greek translation of the State-Trait Anxiety Inventory form Y: preliminary data. Ann Gen Psychiatry 2006;5:2.
267. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Sakkas P, Vlahos L. The psychometric properties of the Greek version of the State-Trait Anxiety Inventory in cancer patients receiving palliative care. Psychol Health 2009;24(10):1215-1228.
268. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Oehninger S. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. Fertil Steril 1988;49(1):112-117.
269. Gotham SM, Fryer PJ, Paterson WR. The measurement of insoluble proteins using a modified Bradford assay. Anal Biochem 1988;173(2):353-358.
270. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. Clin Chem 1998;44(6 Pt 1):1309-1315.
271. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 1967;70(1):158-169.
272. Khatun A, Rahman MS, Pang MG. Clinical assessment of the male fertility. Obstet Gynecol Sci 2018;61(2):179-191.
273. Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi MR, Hekmatdoost A. Nutrient patterns and asthenozoospermia: a case-control study. Andrologia 2017;49(3).
274. Cutillas-Tolin A, Minguez-Alarcon L, Mendiola J, Lopez-Espin JJ, Jorgensen N, Navarrete-Munoz EM, Torres-Cantero AM, Chavarro JE. Mediterranean and western dietary patterns are related to markers of testicular function among healthy men. Hum Reprod 2015;30(12):2945-2955.
275. Efrat M, Stein A, Pinkas H, Unger R, Birk R. Dietary patterns are positively associated with semen quality. Fertil Steril 2018;109(5):809-816.
276. Ricci E, Bravi F, Noli S, Ferrari S, De Cosmi V, La Vecchia I, Cavadini M, La Vecchia C, Parazzini F. Mediterranean diet and the risk of poor semen quality: cross-sectional analysis of men referring to an Italian Fertility Clinic. Andrology 2019;7(2):156-162.
277. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med 2003;348(26):2599-2608.
278. Salas-Huetos A, Babio N, Carrell DT, Bullo M, Salas-Salvado J. Adherence to the Mediterranean diet is positively associated with sperm motility: A cross-sectional analysis. Sci Rep 2019;9(1):3389.
279. Nassan FL, Chavarro JE, Tanrikut C. Diet and men's fertility: does diet affect sperm quality? Fertil Steril 2018;110(4):570-577.
280. Ricci E, Al-Beitawi S, Cipriani S, Alteri A, Chiaffarino F, Candiani M, Gerli S, Vigano P, Parazzini F. Dietary habits and semen parameters: a systematic narrative review. Andrology 2018;6(1):104-116.
281. Firns S, Cruzat VF, Keane KN, Joesbury KA, Lee AH, Newsholme P, Yovich JL. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. Reprod Biol Endocrinol 2015;13:134.
282. Afeiche M, Williams PL, Mendiola J, Gaskins AJ, Jorgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Dairy food intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels among physically active young men. Hum Reprod 2013;28(8):2265-2275.
283. Braga DP, Halpern G, Setti AS, Figueira RC, Iaconelli A, Jr., Borges E, Jr. The impact of food intake and social habits on embryo quality and the likelihood of blastocyst formation. Reprod Biomed Online 2015;31(1):30-38.
284. Chavarro JE. Healthy diets and men's contribution to fertility; is semen quality good enough? Fertil Steril 2017;107(4):906-907.
285. Gaskins AJ, Nassan FL, Chiu YH, Arvizu M, Williams PL, Keller MG, Souter I, Hauser R, Chavarro JE, Team ES. Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. Am J Obstet Gynecol 2019;220(6):567 e561-567 e518.
286. Chiu YH, Williams PL, Gillman MW, Gaskins AJ, Minguez-Alarcon L, Souter I, Toth TL, Ford JB, Hauser R, Chavarro JE. Association Between Pesticide Residue Intake From Consumption of Fruits and Vegetables and Pregnancy Outcomes Among Women Undergoing Infertility Treatment With Assisted Reproductive Technology. JAMA Intern Med 2018;178(1):17-26.
287. Ricci E, Bravi F, Noli S, Somigliana E, Cipriani S, Castiglioni M, Chiaffarino F, Vignali M, Gallotti B, Parazzini F. Mediterranean diet and outcomes of assisted reproduction: an Italian cohort study. Am J Obstet Gynecol 2019.

288. Sun H, Lin Y, Lin D, Zou C, Zou X, Fu L, Meng F, Qian W. Mediterranean diet improves embryo yield in IVF: a prospective cohort study. Reprod Biol Endocrinol 2019;17(1):73.
289. Parisi F, Rousian M, Huijgen NA, Koning AHJ, Willemsen SP, de Vries JHM, Cetin I, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM. Periconceptional maternal 'high fish and olive oil, low meat' dietary pattern is associated with increased embryonic growth: The Rotterdam Periconceptional Cohort (Predict) Study. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;50(6):709-716.
290. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Penzias A, Missmer SA, Chavarro JE. Prepregnancy dietary patterns and risk of pregnancy loss. Am J Clin Nutr 2014;100(4):1166-1172.
291. Grondahl ML, Christiansen SL, Kesmodel US, Agerholm IE, Lemmen JG, Lundstrom P, Bogstad J, Raaschou-Jensen M, Ladelund S. Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence-A multicenter cohort study. PLoS One 2017;12(4):e0172456.
292. Diamanti-Kandarakis E, Dattilo M, Macut D, Duntas L, Gonos ES, Goulis DG, Gantenbein CK, Kapetanou M, Koukkou E, Lambrinoudaki I, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Aging and anti-aging: a Combo-Endocrinology overview. Eur J Endocrinol 2017;176(6):R283-r308.
293. Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, Rapisarda JJ, Lederer KJ, Beltsos AN. Body mass index: impact on IVF success appears age-related. Hum Reprod 2008;23(8):1835-1839.
294. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A, Costanzo S, De Lucia F, Pounis G, Zito F, Donati MB, de Gaetano G, Iacoviello L. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. BMJ Open 2013;3(8).
295. Salas-Huetos A, James ER, Aston KI, Jenkins TG, Carrell DT. Diet and sperm quality: Nutrients, foods and dietary patterns. Reprod Biol 2019;19(3):219-224.
296. Ko EY, Sabanegh ES, Jr., Agarwal A. Male infertility testing: reactive oxygen species and antioxidant capacity. Fertil Steril 2014;102(6):1518-1527.
297. Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. Cell Mol Life Sci 2020;77(1):93-113.
298. Zareba P, Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Jorgensen N, Mendiola J, Swan SH, Chavarro JE. Semen quality in relation to antioxidant intake in a healthy male population. Fertil Steril 2013;100(6):1572-1579.
299. Dumont L, Oblette A, Rondanino C, Jumeau F, Bironneau A, Liot D, Duchesne V, Wils J, Rives N. Vitamin A prevents round spermatid nuclear damage and promotes the production of motile sperm during in vitro maturation of vitrified pre-pubertal mouse testicular tissue. Mol Hum Reprod 2016;22(12):819-832.
300. Luddi A, Capaldo A, Focarelli R, Gori M, Morgante G, Piomboni P, De Leo V. Antioxidants reduce oxidative stress in follicular fluid of aged women undergoing IVF. Reprod Biol Endocrinol 2016;14(1):57.
301. Ruder EH, Hartman TJ, Reindollar RH, Goldman MB. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. Fertil Steril 2014;101(3):759-766.
302. Varnagy A, Koszegi T, Gyorgyi E, Szegedi S, Sulyok E, Premusz V, Bodis J. Levels of total antioxidant capacity and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine of serum and follicular fluid in women undergoing in vitro fertilization: focusing on endometriosis. Hum Fertil (Camb) 2018:1-9.
303. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, Tumino D, Morgia G, Favilla V, Cimino S, Calogero AE. Markers of semen inflammation: supplementary semen analysis? J Reprod Immunol 2013;100(1):2-10.
304. Richard C, Royer MM, Couture P, Cianflone K, Rezvani R, Desroches S, Lamarche B. Effect of the Mediterranean diet on plasma adipokine concentrations in men with metabolic syndrome. Metabolism 2013;62(12):1803-1810.
305. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. J Am Coll Cardiol 2004;44(1):152-158.
306. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Melistas L, Fappa E, Vidra N, Kontogianni MD, Mantzoros CS. Dietary factors associated with plasma high molecular weight and total adiponectin levels in apparently healthy women. Eur J Endocrinol 2008;159(4):R5-10.
307. Barbe A, Bongrani A, Mellouk N, Estienne A, Kurowska P, Grandhaye J, Elfassy Y, Levy R, Rak A, Froment P, et al. Mechanisms of Adiponectin Action in Fertility: An Overview from Gametogenesis to Gestation in Humans and Animal Models in Normal and Pathological Conditions. Int J Mol Sci 2019;20(7).
308. Emori MM, Drapkin R. The hormonal composition of follicular fluid and its implications for ovarian cancer pathogenesis. Reprod Biol Endocrinol 2014;12:60.
309. Jiang JY, Macchiarelli G, Miyabayashi K, Sato E. Follicular microvasculature in the porcine ovary. Cell Tissue Res 2002;310(1):93-101.
310. Perloff WH, Schultz J, Farris EJ, Balin H. Some aspects of the chemical nature of human ovarian follicular fluid. Fertil Steril 1954;6(1):11-17.

311. Manarang-Pangan S, Menge AC. Immunologic studies on human follicular fluid. Fertil Steril 1971;22(6):367-372.
312. Shalgi R, Kraicer P, Rimon A, Pinto M, Soferman N. Proteins of human follicular fluid: the blood-follicle barrier. Fertil Steril 1973;24(6):429-434.
313. Andersen MM, Kroll J, Byskov AG, Faber M. Protein composition in the fluid of individual bovine follicles. J Reprod Fertil 1976;48(1):109-118.
314. Gann PH, Chatterton RT, Gapstur SM, Liu K, Garside D, Giovanazzi S, Thedford K, Van Horn L. The effects of a low-fat/high-fiber diet on sex hormone levels and menstrual cycling in premenopausal women: a 12-month randomized trial (the diet and hormone study). Cancer 2003;98(9):1870-1879.
315. Rose DP, Goldman M, Connolly JM, Strong LE. High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. Am J Clin Nutr 1991;54(3):520-525.
316. Gaskins AJ, Mumford SL, Zhang C, Wactawski-Wende J, Hovey KM, Whitcomb BW, Howards PP, Perkins NJ, Yeung E, Schisterman EF. Effect of daily fiber intake on reproductive function: the BioCycle Study. Am J Clin Nutr 2009;90(4):1061-1069.
317. Adlercreutz H. Lignans and human health. Crit Rev Clin Lab Sci 2007;44(5-6):483-525.
318. Privett OS, Phillips F, Shimasaki H, Nozawa T, Nickell EC. Studies of effects of trans fatty acids in the diet on lipid metabolism in essential fatty acid deficient rats. Am J Clin Nutr 1977;30(7):1009-1017.
319. L MI-A, Chavarro JE, Mendiola J, Roca M, Tanrikut C, Vioque J, Jorgensen N, Torres-Cantero AM. Fatty acid intake in relation to reproductive hormones and testicular volume among young healthy men. Asian J Androl 2017;19(2):184-190.
320. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. Am J Obstet Gynecol 2008;198(2):210.e211-217.
321. Fujiwara T, Lambert-Messerlian G, Sidis Y, Leykin L, Isaacson K, Toth T, Schneyer A. Analysis of follicular fluid hormone concentrations and granulosa cell mRNA levels for the inhibin-activin-follistatin system: relation to oocyte and embryo characteristics. Fertil Steril 2000;74(2):348-355.
322. Da Broi MG, Giorgi VSI, Wang F, Keefe DL, Albertini D, Navarro PA. Influence of follicular fluid and cumulus cells on oocyte quality: clinical implications. J Assist Reprod Genet 2018;35(5):735-751.
323. Chang CL, Wang TH, Horng SG, Wu HM, Wang HS, Soong YK. The concentration of inhibin B in follicular fluid: relation to oocyte maturation and embryo development. Hum Reprod 2002;17(7):1724-1728.
324. Bailey MT, Coe CL. Endometriosis is associated with an altered profile of intestinal microflora in female rhesus monkeys. Hum Reprod 2002;17(7):1704-1708.
325. Fullerton PT, Jr., Monsivais D, Kommagani R, Matzuk MM. Follistatin is critical for mouse uterine receptivity and decidualization. Proc Natl Acad Sci U S A 2017;114(24):E4772-e4781.
326. Lee KB, Bettegowda A, Wee G, Ireland JJ, Smith GW. Molecular determinants of oocyte competence: potential functional role for maternal (oocyte-derived) follistatin in promoting bovine early embryogenesis. Endocrinology 2009;150(5):2463-2471.
327. Refaat B. Role of activins in embryo implantation and diagnosis of ectopic pregnancy: a review. Reprod Biol Endocrinol 2014;12:116.
328. Gandolfi F, Modina S, Brevini TA, Passoni L, Artini P, Petraglia F, Lauria A. Activin beta A subunit is expressed in bovine oviduct. Mol Reprod Dev 1995;40(3):286-291.
329. Lu RZ, Matsuyama S, Nishihara M, Takahashi M. Developmental expression of activin/inhibin beta A, beta B, and alpha subunits, and activin receptor-IIB genes in preimplantation mouse embryos. Biol Reprod 1993;49(6):1163-1169.
330. Florio P, Luisi S, Ciarmela P, Severi FM, Bocchi C, Petraglia F. Inhibins and activins in pregnancy. Mol Cell Endocrinol 2004;225(1-2):93-100.
331. Thaker R, Mishra V, Gor M, Agarwal R, Sheth H, Kapadia P, Kumar S. The role of stimulation protocol, number of oocytes retrieved with respect to follicular fluid oxidative stress and IVF outcome. Hum Fertil (Camb) 2019:1-9.
332. Al-Saleh I, Coskun S, Al-Doush I, Al-Rajudi T, Al-Rouqi R, Abduljabbar M, Al-Hassan S. Exposure to phthalates in couples undergoing in vitro fertilization treatment and its association with oxidative stress and DNA damage. Environ Res 2019;169:396-408.
333. Naska A, Lagiou A, Lagiou P. Dietary assessment methods in epidemiological research: current state of the art and future prospects. (2046-1402 (Print)).
334. Stokes-Riner A, Thurston SW, Brazil C, Guzick D, Liu F, Overstreet JW, Wang C, Sparks A, Redmon JB, Swan SH. One semen sample or 2? Insights from a study of fertile men. J Androl 2007;28(5):638-643.
335. Luke B. Adverse effects of female obesity and interaction with race on reproductive potential. Fertil Steril 2017;107(4):868-877.

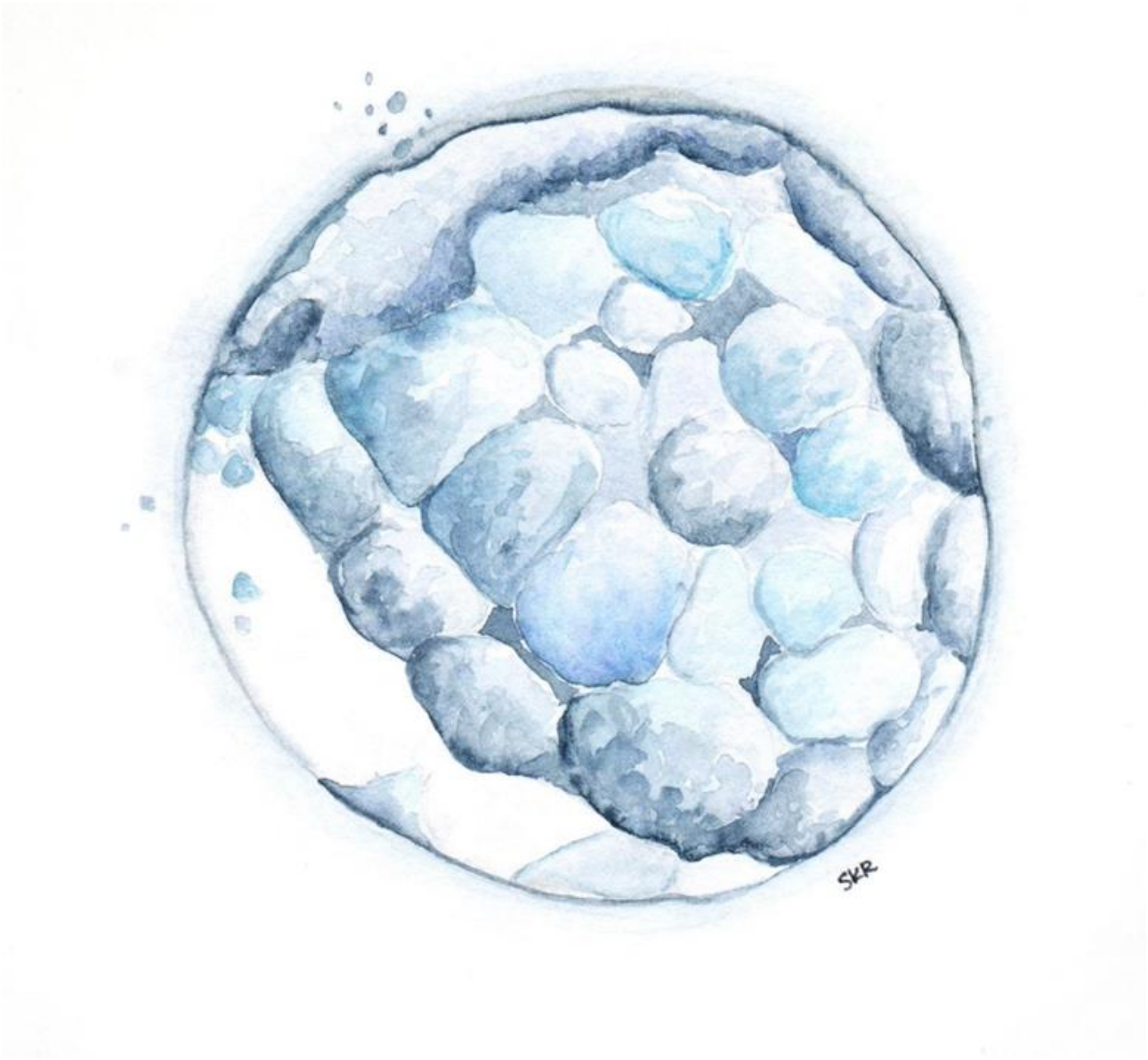
336. Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. Reprod Biol Endocrinol 2015;13:35.
337. Meschede D, Lemcke B, Behre HM, De Geyter C, Nieschlag E, Horst J. Clustering of male infertility in the families of couples treated with intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 2000;15(7):1604-1608.
338. Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. Fertil Steril 2011;95(1):116-123.
339. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. Eur Urol 2016.
340. Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, La Vignera S. Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. Andrologia 2015;47(4):368-379.
341. La Vignera S, Condorelli RA, Balercia G, Vicari E, Calogero AE. Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. Asian J Androl 2013;15(2):221-225.
342. Karayiannis D, Kontogianni MD, Mendorou C, Douka L, Mastrominas M, Yiannakouris N. Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility. Hum Reprod 2017;32(1):215-222.
343. Messerlian C, Gaskins AJ. Epidemiologic Approaches for Studying Assisted Reproductive Technologies: Design, Methods, Analysis and Interpretation. Curr Epidemiol Rep 2017;4(2):124-132.
344. Geva E, Bartoov B, Zabludovsky N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Amit A. The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. Fertil Steril 1996;66(3):430-434.
345. Jacobsen K, Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Olsen J, Bonde JP. Maternal folic acid supplement intake and semen quality in Danish sons: a follow-up study. Fertil Steril 2011;96(2):295-298.
346. Minguez-Alarcon L, Mendiola J, Lopez-Espin JJ, Sarabia-Cos L, Vivero-Salmeron G, Vioque J, Navarrete-Munoz EM, Torres-Cantero AM. Dietary intake of antioxidant nutrients is associated with semen quality in young university students. Hum Reprod 2012;27(9):2807-2814.
347. Jensen TK, Swan S, Jorgensen N, Toppari J, Redmon B, Punab M, Drobnis EZ, Haugen TB, Zilaitiene B, Sparks AE, et al. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. Hum Reprod 2014;29(8):1801-1809.
348. Karmon AE, Toth TL, Chiu YH, Gaskins AJ, Tanrikut C, Wright DL, Hauser R, Chavarro JE. Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and in vitro fertilization outcomes among fertility patients. Andrology 2017;5(2):354-361.
349. Tiseo BC, Gaskins AJ, Hauser R, Chavarro JE, Tanrikut C. Coenzyme Q10 Intake From Food and Semen Parameters in a Subfertile Population. Urology 2017;102:100-105.
350. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2002;77(3):491-498.
351. Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. J Urol 2009;182(1):237-248.
352. Morgante G, Scolaro V, Tosti C, Di Sabatino A, Piomboni P, De Leo V. [Treatment with carnitine, acetyl carnitine, L-arginine and ginseng improves sperm motility and sexual health in men with asthenopermia]. Minerva Urol Nefrol 2010;62(3):213-218.
353. Hawkes WC, Turek PJ. Effects of dietary selenium on sperm motility in healthy men. J Androl 2001;22(5):764-772.
354. Hadwan MH, Almashhedy LA, Alsalman AR. Study of the effects of oral zinc supplementation on peroxynitrite levels, arginase activity and NO synthase activity in seminal plasma of Iraqi asthenospermic patients. Reprod Biol Endocrinol 2014;12:1.
355. Gonzalez-Ravina C, Aguirre-Lipperheide M, Pinto F, Martin-Lozano D, Fernandez-Sanchez M, Blasco V, Santamaria-Lopez E, Candenas L. Effect of dietary supplementation with a highly pure and concentrated docosahexaenoic acid (DHA) supplement on human sperm function. Reprod Biol 2018;18(3):282-288.
356. Rafiee B, Morowvat MH, Rahimi-Ghalati N. Comparing the Effectiveness of Dietary Vitamin C and Exercise Interventions on Fertility Parameters in Normal Obese Men. Urol J 2016;13(2):2635-2639.
357. Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Petrozza JC, Tanrikut C, Hauser R, Chavarro JE. Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic. Hum Reprod 2015.
358. Chiu YH, Gaskins AJ, Williams PL, Mendiola J, Jorgensen N, Levine H, Hauser R, Swan SH, Chavarro JE. Intake of Fruits and Vegetables with Low-to-Moderate Pesticide Residues Is Positively Associated with Semen-Quality Parameters among Young Healthy Men. J Nutr 2016;146(5):1084-1092.

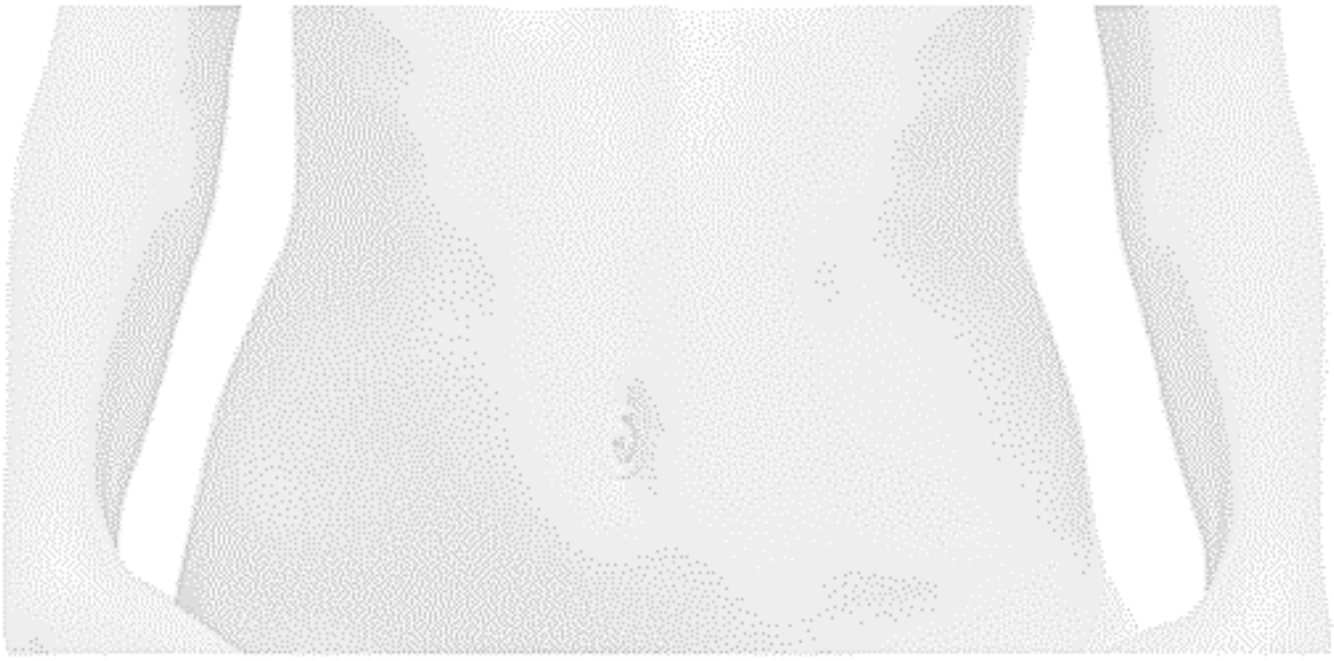
359. Tartibian B, Maleki BH. The effects of honey supplementation on seminal plasma cytokines, oxidative stress biomarkers, and antioxidants during 8 weeks of intensive cycling training. J Androl 2012;33(3):449-461.
360. Robbins WA, Xun L, FitzGerald LZ, Esguerra S, Henning SM, Carpenter CL. Walnuts improve semen quality in men consuming a Western-style diet: randomized control dietary intervention trial. Biol Reprod 2012;87(4):101.
361. Liu CY, Chou YC, Chao JC, Hsu CY, Cha TL, Tsao CW. The Association between Dietary Patterns and Semen Quality in a General Asian Population of 7282 Males. PLoS One 2015;10(7):e0134224.
362. Wdowiak A, Bien A, Iwanowicz-Palus G, Makara-Studzinska M, Bojar I. Impact of emotional disorders on semen quality in men treated for infertility. Neuro Endocrinol Lett 2017;38(1):50-58.
363. Zou P, Sun L, Chen Q, Zhang G, Yang W, Zeng Y, Zhou N, Li Y, Liu J, Ao L, et al. Social support modifies an association between work stress and semen quality: Results from 384 Chinese male workers. J Psychosom Res 2018.
364. Lucia A, Chicharro JL, Perez M, Serratosa L, Bandres F, Legido JC. Reproductive function in male endurance athletes: sperm analysis and hormonal profile. J Appl Physiol (1985) 1996;81(6):2627-2636.
365. Gebreegziabher Y, Marcos E, McKinon W, Rogers G. Sperm characteristics of endurance trained cyclists. International Journal of Sports Medicine 2004;25(4):247-251.
366. Wise LA, Cramer DW, Hornstein MD, Ashby RK, Missmer SA. Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic. Fertility and Sterility 2011;95(3):1025-1030.
367. Minguez-Alarcon L, Chavarro JE, Mendiola J, Gaskins AJ, Torres-Cantero AM. Physical activity is not related to semen quality in young healthy men. Fertil Steril 2014;102(4):1103-1109.
368. Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Tanrikut C, Petrozza JC, Chavarro JE. Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. Hum Reprod 2014;29(11):2575-2582.
369. Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jorgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. Br J Sport Med 2015;49(4):265-270.
370. Priskorn L, Jensen TK, Bang AK, Nordkap L, Joensen UN, Lassen TH, Olesen IA, Swan SH, Skakkebaek NE, Jorgensen N. Is Sedentary Lifestyle Associated With Testicular Function? A Cross-Sectional Study of 1,210 Men. Am J Epidemiol 2016;184(4):284-294.
371. Lalinde-Acevedo PC, Mayorga-Torres BJM, Agarwal A, du Plessis SS, Ahmad G, Cadavid AP, Cardona Maya WD. Physically Active Men Show Better Semen Parameters than Their Sedentary Counterparts. Int J Fertil Steril 2017;11(3):156-165.
372. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. Combined aerobic and resistance exercise training for improving reproductive function in infertile men: a randomized controlled trial. Appl Physiol Nutr Metab 2017;42(12):1293-1306.
373. Vaamonde D, Algar-Santacruz C, Abbasi A, Garcia-Manso JM. Sperm DNA fragmentation as a result of ultra-endurance exercise training in male athletes. Andrologia 2018;50(1).
374. Fejes I, Koloszar S, Zavaczki Z, Daru J, Szollosi J, Pal A. Effect of body weight on testosterone/estradiol ratio in oligozoospermic patients. Arch Androl 2006;52(2):97-102.
375. Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. Hum Reprod 2007;22(9):2488-2493.
376. Eisenberg ML, Kim S, Chen Z, Sundaram R, Schisterman EF, Buck Louis GM. The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study. Hum Reprod 2014;29(2):193-200.
377. Taha EA, Sayed SK, Gaber HD, Abdel Hafez HK, Ghandour N, Zahran A, Mostafa T. Does being overweight affect seminal variables in fertile men? Reprod Biomed Online 2016;33(6):703-708.
378. Bieniek JM, Kashanian JA, Deibert CM, Grober ED, Lo KC, Brannigan RE, Sandlow JI, Jarvi KA. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. Fertil Steril 2016;106(5):1070-1075.
379. Andersen JM, Ronning PO, Herning H, Bekken SD, Haugen TB, Witczak O. Fatty acid composition of spermatozoa is associated with BMI and with semen quality. Andrology 2016;4(5):857-865.
380. Liu Z, Shi X, Wang L, Yang Y, Fu Q, Tao M. Associations between male reproductive characteristics and the outcome of assisted reproductive technology (ART). Biosci Rep 2017;37(3).
381. Alshahrani S, Ahmed AF, Gabr AH, Abalhassan M, Ahmad G. The impact of body mass index on semen parameters in infertile men. Andrologia 2016;48(10):1125-1129.
382. Wang EY, Huang Y, Du QY, Yao GD, Sun YP. Body mass index effects sperm quality: a retrospective study in Northern China. Asian J Androl 2017;19(2):234-237.
383. Veron GL, Tissera AD, Bello R, Beltramone F, Estofan G, Molina RI, Vazquez-Levin MH. Impact of age, clinical conditions, and lifestyle on routine semen parameters and sperm kinematics. Fertil Steril 2018;110(1):68-75.e64.

384. Engin-Ustun Y, Yilmaz N, Akgun N, Aktulay A, Tuzluoglu AD, Bakirarar B. Body Mass Index Effects Kruger's Criteria in Infertile Men. Int J Fertil Steril 2018;11(4):258-262.
385. Ma J, Wu L, Zhou Y, Zhang H, Xiong C, Peng Z, Bao W, Meng T, Liu Y. Association between BMI and semen quality: an observational study of 3966 sperm donors. Hum Reprod 2018.
386. Oliveira JBA, Petersen CG, Mauri AL, Vagnini LD, Renzi A, Petersen B, Mattila M, Dieamant F, Baruffi RLR, Franco JG, Jr. Association between body mass index and sperm quality and sperm DNA integrity. A large population study. Andrologia 2018;50(3).
387. Samavat J, Cantini G, Lotti F, Di Franco A, Tamburrino L, Degl'Innocenti S, Maseroli E, Filimberti E, Facchiano E, Lucchese M, et al. Massive Weight Loss Obtained by Bariatric Surgery Affects Semen Quality in Morbid Male Obesity: a Preliminary Prospective Double-Armed Study. Obes Surg 2018;28(1):69-76.
388. Holzki G, Gall H, Hermann J. Cigarette smoking and sperm quality. Andrologia 1991;23(2):141-144.
389. Sofikitis N, Miyagawa I, Dimitriadis D, Zavos P, Sikka S, Hellstrom W. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. J Urol 1995;154(3):1030-1034.
390. Fawzy IA KN, Abdulla AM. Reproductive toxicity of tobacco shisha smoking on semen parameters and hormones levels among adult Egyptian men. Research Journal of Environmental Toxicology 2011.
391. Santos EP, Lopez-Costa S, Chenlo P, Pugliese MN, Curi S, Ariagno J, Repetto H, Sardi M, Palaoro L, Mendeluk G. Impact of spontaneous smoking cessation on sperm quality: case report. Andrologia 2011;43(6):431-435.
392. Gormack AA, Peek JC, Derraik JG, Gluckman PD, Young NL, Cutfield WS. Many women undergoing fertility treatment make poor lifestyle choices that may affect treatment outcome. Hum Reprod 2015.
393. Andrews MA, Schliep KC, Wactawski-Wende J, Stanford JB, Zarek SM, Radin RG, Sjaarda LA, Perkins NJ, Kalwerisky RA, Hammoud AO, et al. Dietary factors and luteal phase deficiency in healthy eumenorrheic women. Hum Reprod 2015.
394. Minguez-Alarcon L, Gaskins AJ, Chiu YH, Souter I, Williams PL, Calafat AM, Hauser R, Chavarro JE. Dietary folate intake and modification of the association of urinary bisphenol A concentrations with in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. Reprod Toxicol 2016;65:104-112.
395. Abadia L, Chiu YH, Williams PL, Toth TL, Souter I, Hauser R, Chavarro JE, Gaskins AJ. The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. Hum Reprod 2017;32(9):1846-1854.
396. La Vecchia I, Paffoni A, Castiglioni M, Ferrari S, Bortolus R, Ferraris Fusarini C, Bettinardi N, Somigliana E, Parazzini F. Folate, homocysteine and selected vitamins and minerals status in infertile women. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22(1):70-75.
397. Eskew AM, Wormer KC, Matthews ML, Norton HJ, Papadakis MA, Hurst BS. The association between fatty acid index and in vitro fertilization outcomes. J Assist Reprod Genet 2017;34(12):1627-1632.
398. Rizzo P, Raffone E, Benedetto V. Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010;14(6):555-561.
399. Twigt JM, Hammiche F, Sinclair KD, Beckers NG, Visser JA, Lindemans J, de Jong FH, Laven JS, Steegers-Theunissen RP. Preconception folic acid use modulates estradiol and follicular responses to ovarian stimulation. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(2):E322-329.
400. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. Fertil Steril 2009;91(5):1750-1754.
401. Ozkaya MO, Naziroglu M, Barak C, Berkkanoglu M. Effects of multivitamin/mineral supplementation on trace element levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization (IVF). Biol Trace Elem Res 2011;139(1):1-9.
402. Moran LJ, Tsagareli V, Noakes M, Norman R. Altered Preconception Fatty Acid Intake Is Associated with Improved Pregnancy Rates in Overweight and Obese Women Undertaking in Vitro Fertilisation. Nutrients 2016;8(1).
403. Nouri K, Walch K, Weghofer A, Imhof M, Egarter C, Ott J. The Impact of a Standardized Oral Multinutrient Supplementation on Embryo Quality in in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: A Prospective Randomized Trial. Gynecol Obstet Invest 2017;82(1):8-14.
404. Chavarro JE, Minguez-Alarcon L, Chiu YH, Gaskins AJ, Souter I, Williams PL, Calafat AM, Hauser R. Soy Intake Modifies the Relation Between Urinary Bisphenol A Concentrations and Pregnancy Outcomes Among Women Undergoing Assisted Reproduction. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(3):1082-1090.
405. Machtinger R, Gaskins AJ, Mansur A, Adir M, Racowsky C, Baccarelli AA, Hauser R, Chavarro JE. Association between preconception maternal beverage intake and in vitro fertilization outcomes. Fertil Steril 2017;108(6):1026-1033.

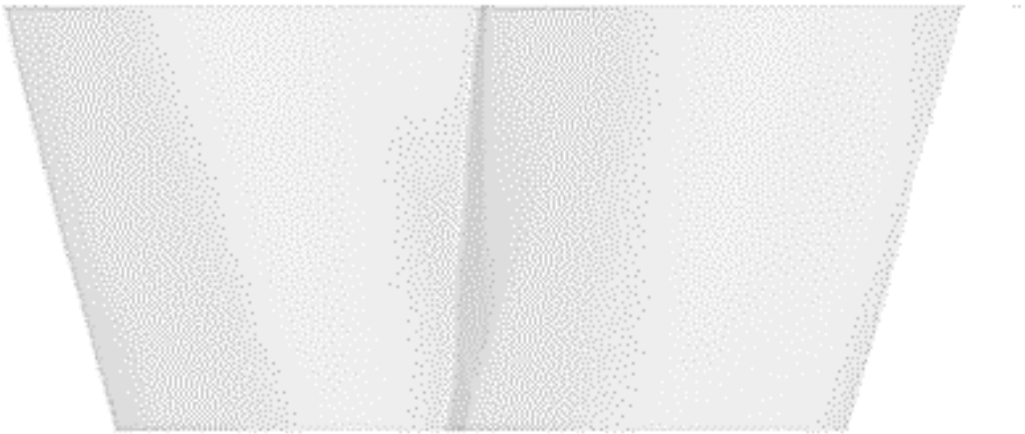
406. Jahangirifar M, Taebi M, Nasr-Esfahani MH, Askari GH. Dietary Patterns and The Outcomes of Assisted Reproductive Techniques in Women with Primary Infertility: A Prospective Cohort Study. Int J Fertil Steril 2019;12(4):316-323.
407. Hashemi S, Simbar M, Ramezani-Tehrani F, Shams J, Majd HA. Anxiety and success of in vitro fertilization. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012;164(1):60-64.
408. Domar AD, Conboy L, Denardo-Roney J, Rooney KL. Lifestyle behaviors in women undergoing in vitro fertilization: a prospective study. Fertil Steril 2012;97(3):697-701.e691.
409. Evenson KR, Calhoun KC, Herring AH, Pritchard D, Wen F, Steiner AZ. Association of physical activity in the past year and immediately after in vitro fertilization on pregnancy. Fertil Steril 2014;101(4):1047-1054.e1045.
410. Palomba S, Falbo A, Valli B, Morini D, Villani MT, Nicoli A, La Sala GB. Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. Reprod Biomed Online 2014.
411. Gaskins AJ, Williams PL, Keller MG, Souter I, Hauser R, Chavarro JE. Maternal physical and sedentary activities in relation to reproductive outcomes following IVF. Reprod Biomed Online 2016;33(4):513-521.
412. Orvieto R, Meltcer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby EY, Ashkenazi J. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. Int J Gynaecol Obstet 2009;104(1):53-55.
413. Bellver J, Ayllon Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, Remohi J, Meseguer M. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. Fertil Steril 2010;93(2):447-454.
414. Zhang D, Zhu Y, Gao H, Zhou B, Zhang R, Wang T, Ding G, Qu F, Huang H, Lu X. Overweight and obesity negatively affect the outcomes of ovarian stimulation and in vitro fertilisation: a cohort study of 2628 Chinese women. Gynecol Endocrinol 2010;26(5):325-332.
415. Kupka MS, Gnoth C, Buehler K, Dahncke W, Kruessel JS. Impact of female and male obesity on IVF/ICSI: results of 700,000 ART-cycles in Germany. Gynecol Endocrinol 2011;27(3):144-149.
416. Shah DK, Missmer SA, Berry KF, Racowsky C, Ginsburg ES. Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization. Obstet Gynecol 2011;118(1):63-70.
417. Haghighi Z, Rezaei Z, Es-Haghi Ashtiani S. Effects of women's body mass index on in vitro fertilization success: a retrospective cohort study. Gynecol Endocrinol 2012;28(7):536-539.
418. Schliep KC, Mumford SL, Ahrens KA, Hotaling JM, Carrell DT, Link M, Hinkle SN, Kissell K, Porucznik CA, Hammoud AO. Effect of male and female body mass index on pregnancy and live birth success after in vitro fertilization. Fertil Steril 2015;103(2):388-395.
419. Zander-Fox DL, Henshaw R, Hamilton H, Lane M. Does obesity really matter? The impact of BMI on embryo quality and pregnancy outcomes after IVF in women aged </=38 years. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2012;52(3):270-276.
420. Legge A, Bouzayen R, Hamilton L, Young D. The impact of maternal body mass index on in vitro fertilization outcomes. J Obstet Gynaecol Can 2014;36(7):613-619.
421. Bailey AP, Hawkins LK, Missmer SA, Correia KF, Yanushpolsky EH. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol 2014;211(2):163.e161-166.
422. Atzmon Y, Shoshan-Karchovsky E, Michaeli M, Aslih N, Shrem G, Ellenbogen A, Shalom-Paz E. Obesity results with smaller oocyte in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles-a prospective study. J Assist Reprod Genet 2017;34(9):1145-1151.
423. Zhang JJ, Feret M, Chang L, Yang M, Merhi Z. Obesity adversely impacts the number and maturity of oocytes in conventional IVF not in minimal stimulation IVF. Gynecol Endocrinol 2015;31(5):409-413.
424. Wang X, Hao J, Zhang F, Li J, Kong H, Guo Y. Effects of female and male body mass indices on the treatment outcomes and neonatal birth weights associated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment in China. Fertil Steril 2016;106(2):460-466.
425. Banker M, Sorathiya D, Shah S. Effect of Body Mass Index on the Outcome of In-Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection in Women. J Hum Reprod Sci 2017;10(1):37-43.
426. Christensen MW, Ingerslev HJ, Degn B, Kesmodel US. Effect of Female Body Mass Index on Oocyte Quantity in Fertility Treatments (IVF): Treatment Cycle Number Is a Possible Effect Modifier. A Register-Based Cohort Study. PLoS One 2016;11(9):e0163393.
427. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. Fertil Steril 2016;105(2):364-368.
428. Sheng Y, Lu G, Liu J, Liang X, Ma Y, Zhang X, Zhang S, Sun Y, Sun Y, Chen W, et al. Effect of body mass index on the outcomes of controlled ovarian hyperstimulation in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a multicenter, prospective, observational study. J Assist Reprod Genet 2017;34(1):61-70.

429. Moran L, Tsagareli V, Norman R, Noakes M. Diet and IVF pilot study: short-term weight loss improves pregnancy rates in overweight/obese women undertaking IVF. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2011;51(5):455-459.
430. Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. Clin Obes 2014;4(2):61-68.
431. Espinos JJ, Polo A, Sanchez-Hernandez J, Bordas R, Pares P, Martinez O, Calaf J. Weight decrease improves live birth rates in obese women undergoing IVF: a pilot study. Reprod Biomed Online 2017;35(4):417-424.
432. Freour T, Dessolle L, Jean M, Masson D, Barriere P. Predictive value of ovarian reserve markers in smoking and non-smoking women undergoing IVF. Reprod Biomed Online 2010;20(6):857-860.
433. Benedict MD, Missmer SA, Vahratian A, Berry KF, Vitonis AF, Cramer DW, Meeker JD. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success. Hum Reprod 2011;26(9):2525-2531.
434. Freour T, Dessolle L, Lammers J, Lattes S, Barriere P. Comparison of embryo morphokinetics after in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection in smoking and nonsmoking women. Fertil Steril 2013;99(7):1944-1950.
435. Cinar O, Dilbaz S, Terzioglu F, Karahalil B, Yucel C, Turk R, Taskin L, Kose SK. Does cigarette smoking really have detrimental effects on outcomes of IVF? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;174:106-110.
436. Kim H, Kim SK, Yu EJ, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH. The prevalence of positive urinary cotinine tests in Korean infertile couples and the effect of smoking on assisted conception outcomes. Clin Exp Reprod Med 2015;42(4):136-142.
437. Budani MC, Carletti E, Tiboni GM. Cigarette smoke is associated with altered expression of antioxidant enzymes in granulosa cells from women undergoing in vitro fertilization. Zygote 2017;25(3):296-303.


SKR



7. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ



Παράρτημα 7.1. Έγκριση Επιτροπής Βιοηθικής

HAROKOPIO UNIVERSITY
70 EL. VENIZELOU STR., 176 71 ATHENS, GREECE – TEL. +30 (210) 9577051-5, FAX: +30 (210) 9577050

Ethical Review Board

Athens, 18/07/2013

To: Dr. Nikos Yiannakouris,
Associate Professor in Biology-Physiology

Subject: Research Study entitled *"Association of the Mediterranean diet with fertility outcomes: a study among couples undergoing in vitro fertilization treatment."*

The Ethical Review Board of Harokopio University after examining the contents of the research study entitled *"Association of the Mediterranean diet with fertility outcomes: a study among couples undergoing in vitro fertilization treatment"* ruled unanimously that the above project can be carried out at the premises of the Harokopio University and the *Embryogenesis* Medical Assisted Reproduction Unit in Athens (http://www.embryogenesis.gr/). The committee also approved the form of the written consent, as attached to the records of the 38/18-07-2013 meeting.

For the Ethical Review Board
The President

Evangelos Polychronopoulos, MD, MPH(HSPH), PhD
Associate Professor in PreventiveMedicine and Nutrtion

Παράρτημα 7.2. Συμφωνητικό Εθελοντικής Συμμετοχής



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΕΛ. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ 70, 176 71 ΑΘΗΝΑ – ΤΗΛ: 210-9549110-17, FAX: 210-9577050

ΕΓΩ, Ο/Η .....

ΚΑΤΟΙΚΟΣ .....

ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΟΝ ΕΓΓΡΑΦΟ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΩ ΚΑΙ ΠΙΣΤΟΠΟΙΩ ΤΑ ΑΚΟΛΟΥΘΑ:

Δηλώνω τη συγκατάθεσή μου για τη συμμετοχή μου στην ερευνητική μελέτη με τίτλο: *«Συσχέτιση της ΜΔ με τη γονιμότητα: μελέτη σε δείγμα υπογόνιμων ζευγαριών που ακολουθούν πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης»* με επιστημονικό υπεύθυνο τον κ. Νικόλαο Γιαννακούρη, Αναπλ. Καθηγητή του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Κατανοώ ότι πριν από τη συμμετοχή μου στην έρευνα θα ενημερωθώ επαρκώς για τον σκοπό και τη διαδικασία της μελέτης, στο πλαίσιο της οποίας παράλληλα με τις προβλεπόμενες εξετάσεις μου στην Ιατρική Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής *ΕΜΒΡΥΟΓΕΝΕΣΙΣ* (Υπεύθυνος Ιατρός κλινικού προγράμματος: κ. Μηνάς Μαστρομηνάς) θα πραγματοποιηθούν ορισμένες επιπρόσθετες βιοχημικές αναλύσεις και θα μου ζητηθεί να συμπληρώσω σύντομα ερωτηματολόγια σχετικά με τα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά μου, τις διατροφικές μου συνήθειες, τη φυσική μου δραστηριότητα κ.λπ.

Αντιλαμβάνομαι πως όλες οι διαδικασίες θα γίνουν από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό και δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος για την υγεία μου από τη συμμετοχή μου στη μελέτη. Οποιαδήποτε ερωτήματά μου σχετικά με οποιαδήποτε διαδικασία της μελέτης θα απαντηθούν πλήρως από τους ερευνητές. Αν επιθυμώ, μπορώ να λάβω αναλυτικότερη περιγραφή των παραμέτρων που θα αξιολογηθούν και των μεθόδων που θα χρησιμοποιηθούν. Διατηρώ το δικαίωμα να διακόψω ανά πάσα στιγμή τη συμμετοχή μου στη μελέτη. Οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με τα αποτελέσματα των μετρήσεών που θα προκύψουν κατά τη διάρκεια της μελέτης, θα παραμείνουν απόρρητα και θα χρησιμοποιηθούν από τους ερευνητές ανώνυμα για τους ερευνητικούς σκοπούς.

Δηλώνω ότι υπογράφω αυτό το Συμφωνητικό Εθελοντικής Συμμετοχής με ελεύθερη βούληση.

Ημερομηνία: ..... /..... / 201..

Ο εθελοντής	Ο ερευνητής
(όνομα και υπογραφή)	*(όνομα και υπογραφή)*

<u>Παράρτημα 7.3.</u> Γενικό Ερωτηματολόγιο Καταγραφής Ατομικών Στοιχείων

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)*

<u>ΑΤΟΜΙΚΟ</u> 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 ☐ Διαβήτη Ναι ☐ Όχι ☐ Καρδιαγγειακά Ναι ☐ Όχι ☐ Καρκίνο Ναι ☐ Όχι ☐ Νεφρική ανεπάρκεια Ναι ☐ Όχι ☐
Λαμβάνετε κάποιο φάρμακο από τις εξής κατηγορίες:	Υπολιπιδαιμικά ☐ Αντιϋπερτασικά ☐ Αντικαταθλιπτικά ☐ Αντιδιαβητικά ☐ Ινσουλίνη ☐ Τ3/Τ4 ☐

	Κορτιζόλη ☐ Άλλο .....
Υπάρχει ιστορικό υπογονιμότητας στην οικογένεια σας;	Μεταξύ συγγενών 1ου βαθμού: Ναι ☐ Όχι ☐ Μεταξύ συγγενών 2ου 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

<u>Παράρτημα 7.4.</u> Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων

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

Σημειώστε ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ καταναλώσατε τα παρακάτω τρόφιμα τον <u>τελευταίο μήνα</u>:
Προσοχή, θα πρέπει να απαντήσετε έχοντας ως **<u>μερίδα αναφοράς την ποσότητα που αναγράφεται</u>** στις παρενθέσεις.
(Συντμήσεις: *φ* = φορές, *γρ.* = γραμμάρια, *τμχ.* = τεμάχιο, *φλ.* = φλιτζάνι τσαγιού = 240 ml)

	Ποτέ/ Σπάνια	**1-3 φ/ μήνα**	**1-2 φ/ εβδομ.**	**3-6 φ/ εβδομ.**	**1 φ/ ημέρα**	**≥2 φ/ ημέρα**
ΑΜΥΛΟΥΧΑ ΤΡΟΦΙΜΑ						
Ψωμί άσπρο (1 φέτα 30γρ ή φέτα τοστ), φρυγανιά (2 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ψωμί ολικής άλεσης (1 φέτα 30γρ ή φέτα τοστ), φρυγανιά (2 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κουλούρι Θες/κης, πίτα (σουβλάκι), ψωμάκια μπέργκερ (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κριτσίνια (2 λεπτά), παξιμάδια (1 μέτριο), κουλούρια (2 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
Δημητριακά πρωινού (½ φλ), μπάρες δημητριακών (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ρύζι λευκό (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ρύζι καστανό (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μακαρόνια, κριθαράκι, χυλοπίτες, άλλα ζυμαρικά (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ζυμαρικά ολικής άλεσης (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πατάτες βραστές, φούρνου, πουρές (1 μέτρια/ ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πατάτες τηγανιτές (½ μερίδα εστιατορίου)	α	β	γ	δ	ε	στ
ΦΡΕΣΚΑ ΛΑΧΑΝΙΚΑ (ωμές/βραστές σαλάτες)						
Τομάτα, αγγούρι, καρότο, πιπεριά (1 φλ. ωμά)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μαρούλι, λάχανο, σπανάκι, ρόκα (1 φλ. ωμά)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μπρόκολο, κουνουπίδι, κολοκυθάκια, (½ φλ. βραστά)	α	β	γ	δ	ε	στ
Χόρτα, πράσο, σπανάκι, σέλινο (½ φλ. βραστά)	α	β	γ	δ	ε	στ
ΦΡΕΣΚΑ ΦΡΟΥΤΑ						
Πορτοκάλι (1 μέτριο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μήλο, αχλάδι (1 μέτριο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Άλλα χειμερινά φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μπανάνα (1 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
Άλλα καλοκαιρινά φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αποξηραμένα φρούτα (¼ φλ.)	α	β	γ	δ	ε	στ
ΟΣΠΡΙΑ, ΚΑΡΠΟΙ						
Όσπρια (π.χ. φακές, φασόλια, ρεβίθια) (1 πιάτο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ελιές (10 μικρές/ 5 μεγάλες)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ξηροί καρποί, σπόροι (1 φλιτζανάκι καφέ)	α	β	γ	δ	ε	στ
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ						
Γάλα/ γιαούρτι πλήρες (1 ποτήρι/ 1 κεσεδάκι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Γάλα/ γιαούρτι χαμηλό σε λιπαρά (1 ποτήρι/ 1 κεσεδάκι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τυρί κίτρινο, τυρί σε κρέμα (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τυρί φέτα, ανθότυρο (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τυρί άπαχο ή χαμηλό σε λιπαρά (light, κότατζ) (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ

	Ποτέ/ Σπάνια	**1-3 φ/ μήνα**	**1-2 φ/ εβδομ.**	**3-6 φ/ εβδομ.**	**1 φ/ ημέρα**	**≥2 φ/ ημέρα**
ΤΡΟΦΙΜΑ ΥΨΗΛΗΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ						
Αυγό (βραστό, τηγανιτό, ομελέτα) (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μοσχάρι (μπριζόλα, κομμάτι) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μπιφτέκι (2 τμχ), κεφτεδάκια (4 τμχ), κιμάς (1 κουτάλα)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κοτόπουλο/ γαλοπούλα (όλα τα είδη) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Χοιρινό (μπριζόλα, κομμάτι, σουβλάκι) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αρνί, κατσίκι, κυνήγι, παϊδάκια (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αλλαντικά (1 φέτα)	α	β	γ	δ	ε	στ
Λουκάνικα (1 μέτριο), μπέικον (2 φέτες)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αλλαντικά/ κρεατοσκευάσματα άπαχα ή light (όπως παραπάνω)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ψάρια μικρά (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ψάρια μεγάλα (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Θαλασσινά (χταπόδι, καλαμάρι, γαρίδες) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
ΜΑΓΕΙΡΕΥΤΑ ΦΑΓΗΤΑ						
Σπανακόρυζο/ λαχανόρυζο (1 πιάτο), γεμιστά (2 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
Παστίτσιο, μουσακάς, παπουτσάκια (1 μερίδα = 150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αρακάς, φασολάκια, μπάμιες, αγκινάρες (1 πιάτο)	α	β	γ	δ	ε	στ
ΑΡΤΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ						
Πίτες σπιτικές (π.χ. τυρόπιτα, σπανακόπιτα) (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πίτες έτοιμες (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τοστ, σάντουιτς (1 ολόκληρο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πίτσα (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κρουασάν (1), γκοφρέτες (1 μέτρια), κέικ (1 φέτα), μπισκότα (3-4)	α	β	γ	δ	ε	στ
ΓΛΥΚΙΣΜΑΤΑ						
Γλυκά ταψιού (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Γλυκά κουταλιού, κομπόστα, ζελέ (1 μερίδα)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πάστες, τάρτα (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Σοκολάτα (όλα τα είδη) (1 μέτρια ~60 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη (π.χ. σε ψωμί, καφέ) (1 κουτ. γλυκού)	α	β	γ	δ	ε	στ
Παγωτό, μιλκ σέικ, κρέμα, ρυζόγαλο (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
ΣΝΑΚ						
Πατατάκια, γαριδάκια, ποπ κορν (1 σακουλάκι ~70 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
ΜΗ-ΑΛΚΟΟΛΟΥΧΑ ΡΟΦΗΜΑΤΑ						
Καφές (1 φλ. ή ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τσάι, άλλα αφεψήματα (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Χυμός φρούτων (1 ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αναψυκτικά (1 κουτί ~330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αναψυκτικά light (1 κουτί ~330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ

	Ποτέ/ Σπάνια	**1-3 φ/ μήνα**	**1-2 φ/ εβδομ.**	**3-6 φ/ εβδομ.**	**1 φ/ ημέρα**	**≥2 φ/ ημέρα**
ΑΛΚΟΟΛΟΥΧΑ ΡΟΦΗΜΑΤΑ						
Κρασί (1 ποτήρι = 125 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μπύρα (1 ποτήρι = 240 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Άλλο είδος αλκοόλ (1 ποτό)	α	β	γ	δ	ε	στ
ΛΙΠΑΡΕΣ ΟΥΣΙΕΣ						
Μαγιόνεζα, σως (1 κουτ. σούπας)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μαγιονέζα/ σως λάιτ (1 κουτ. σούπας)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείς ελαιόλαδο (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείς σπορέλαιο (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείς μαργαρίνη (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείς βούτυρο (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ						
Πόσο συχνά καταναλώνεις πρωινό;	α	β	γ	δ	ε	–
Πόσα γεύματα έχεις συνολικά την ημέρα μαζί με τα σνακ;	1-3		4-5		>6	
Πόσα από αυτά είναι κυρίως γεύματα (πρωινό, μεσ/νό, βρ/νό);	1		2		3	
Πόσο τρως από το ορατό λίπος και την πέτσα στο κρέας;	όλο	περισσότερο		μέρος		καθόλου
Πόσο συχνά παραγγέλνεις από έξω ή τρως εκτός σπιτιού;	α	β	γ	δ	ε	στ
Καταναλώνεις βιολογικά προϊόντα ή προϊόντα σόγιας;	Ναι			Όχι		
Λαμβάνεις συμπληρώματα διατροφής (π.χ. βιταμίνες);	Ναι			Όχι		
Αν ναι, πόσο συχνά συμβαίνει αυτό; ☐ καθημερινά ☐ εβδομαδιαία ☐ μηνιαία ☐ λίγες φορές τον χρόνο						
Τι είδους συμπληρώματα λαμβάνεις; ☐ πολυβιταμινούχα σκευάσματα ☐ σίδηρο ☐ ασβέστιο ☐ βιταμίνη C ☐ βιταμίνη D ☐ φυλλικό οξύ ☐ ω-3 λιπαρά οξέα ☐ φυτικές στερόλες ☐ μαγνήσιο ☐ ψευδάργυρο						



Ευχαριστούμε για τη συνεργασία σας!

Παράρτημα 7.5. Ερωτηματολόγιο εκτίμησης άγχους (**State-Trait Anxiety Inventory) (STAI–Gr.X-1)**

Ημερομηνία ..... /..... /.....

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

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 *α υ τ ή τ η σ τ ι γ μ ή.* 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 *τ ώ ρ α.*

		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 & «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 *σ υ ν ή θ ω ς.*

		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


pregnant
not pregnant

Παράρτημα 7.6. Ανασκόπηση μελετών που διερευνούν τη σχέση της διατροφής και άλλων παραμέτρων του τρόπου ζωής με την υπογονιμότητα

Πίνακας 1.3.1. Μελέτες που διερευνούν τη σχέση διατροφής και τρόπου ζωής με την αναπαραγωγική υγεία των ανδρών.

Αναφορά	Σχεδιασμός & Δείγμα	Διερευνούμενη σχέση/Είδος παρέμβασης	Βασικά ευρήματα
Θρεπτικά Συστατικά, Μελέτες Παρατήρησης			
Geva et al., 1996 (344)	Προοπτική Μελέτη 15 άνδρες με χαμηλούς ρυθμούς γονιμοποίησης σε κύκλους IVF	Επίδραση της ημερήσιας χορήγησης 200 mg βιταμίνης Ε για 3 μήνες στην ποιότητα των σπερματοζωαρίων.	Η βιταμίνη Ε μπορεί να βελτιώσει το ποσοστό γονιμοποίησης υπογόνιμων ανδρών από τον 1ο μήνα χορήγησης.
Jacobsen et al., 2011 (345)	Συγχρονική Μελέτη 347 υγιείς άνδρες	Συσχέτιση της πρόσληψης φυλλικού οξέος μέσω συμπληρωμάτων από τη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με την ποιότητα του σπέρματος στους άνδρες απογόνους.	Η υπόθεση ότι η συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος στους άνδρες απογόνους δεν επιβεβαιώθηκε σε αυτή τη μελέτη.
Attaman et al., 2012 (109)	Συγχρονική Μελέτη 99 υγιείς άνδρες	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ του λίπους της δίαιτας όπως υπολογίσθηκε μέσω ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος.	Η πρόσληψη κορεσμένου λίπους βρέθηκε να έχει αρνητική συσχέτιση με τη συγκέντρωση του σπέρματος, ενώ η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων παρουσίασε θετική συσχέτιση με τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων.
Mínguez-Alarcón et al., 2012 (346)	Συγχρονική Μελέτη 215 υγιείς άνδρες	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της πρόσληψης αντιοξειδωτικών μέσω της δίαιτας όπως υπολογίστηκαν μέσω FFQ και παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος.	Παρουσιάστηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης κρυπτοξανθίνης, βιταμίνης C, λυκοπενίου, β-καροτενίου και του ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων. Ο όγκος του σπέρματος βρέθηκε ότι αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης C.
Zareba et al., 2013 (298)	Συγχρονική μελέτη 189 νεαροί υγιείς άνδρες	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της συνήθους πρόσληψης αντιοξειδωτικών από τη διατροφή όπως αυτή προσδιορίσθηκε μέσω FFQ και της ποιότητας του σπέρματος σε νεαρούς υγιείς άνδρες.	Βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης καροτενοειδών και κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, ενώ στην περίπτωση του λυκοπενίου παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση με το ποσοστό μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων
Jensen et al., 2013 ((111)	Συγχρονική Μελέτη 701 υγιή άτομα	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της πρόσληψης κορεσμένου λίπους όπως προσδιορίσθηκε μέσω FFQ και της ποιότητας του σπέρματος.	Η αυξημένη πρόσληψη κορεσμένου λίπους σχετίσθηκε με χαμηλότερη συγκέντρωση και ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων.
Chavarro et al., 2014 (110)	Συγχρονική Μελέτη 209 υγιείς φοιτητές ηλικίας 18-23 ετών	Αναζήτηση σχέσης μεταξύ λιπαρών οξέων της δίαιτας όπως προσδιορίστηκαν μέσω FFQ και ποιότητας σπέρματος σε νεαρούς άνδρες.	Η πρόσληψη trans-λιπαρών οξέων φαίνεται να συσχετίζεται με χαμηλή ποιότητα σπέρματος μετά από προσαρμογή ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.
Jensen et al., 2014 (347)	Συγχρονική Μελέτη 8.344 άνδρες (1.872 γόνιμοι και 6.472 υπογόνιμοι)	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της πρόσληψης αλκοόλ και της αναπαραγωγικής λειτουργίας.	Η μέτρια πρόσληψη αλκοόλ (8 μερίδες/εβδομ.) δεν συσχετίζεται αρνητικά με κάποια από τις ποιοτικές παραμέτρους του σπέρματος
Mınguez-Alarcón et al., 2017 (319)	Συγχρονική Μελέτη 209 υγιείς άνδρες	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της πρόσληψης λίπους και επιπέδων των αναπαραγωγικών ορμονών στην κυκλοφορία.	Η πρόσληψη λίπους και ιδιαίτερα ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων σχετιζόταν θετικά με τα επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και το μέγεθος των όρχεων.

Karmon et al. 2017 (348)	Προοπτική Μελέτη 171 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών που υπεβλήθησαν σε IVF	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της πρόσληψης αλκοόλ και καφεΐνης και επιπέδων των ποιοτικών παραμέτρων ανάλυσης του σπέρματος.	Η πρόσληψη αλκοόλ και καφεΐνης δεν σχετίσθηκαν με καμία από τις ποιοτικές παραμέτρους ανάλυσης του σπέρματος αλλά με χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης ζώσας γέννησης.
Tiseo et al. 2017 (349)	Προοπτική Μελέτη 211 άνδρες Μέλη υπογόνιμων ζευγαριών που υπεβλήθησαν σε IVF	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της πρόσληψης συνενζύμου Q10 από τρόφιμα και επιπέδων των ποιοτικών παραμέτρων ανάλυσης του σπέρματος.	Η πρόσληψη συνενζύμου Q10 από τρόφιμα δεν σχετίσθηκαν με καμία από τις ποιοτικές παραμέτρους ανάλυσης του σπέρματος.
Θρεπτικά Συστατικά, Μελέτες Παρέμβασης			
Wong et al., 2002 (350)	Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη Μελέτη Παρέμβασης 108 γόνιμοι και 103 υπογόνιμοι άνδρες	Και οι 2 ομάδες τυχαιοποιήθηκαν σε 1 από 4 είδη θεραπείας για 26 εβδομάδες: α) 5 mg φυλλικό οξύ + εικονικό χάπι, β) 66 mg ψευδάργυρος + εικονικό χάπι, γ) 66 mg ψευδάργυρος + 5 mg φυλλικό οξύ και δ) εικονικό + εικονικό χάπι.	Ο ολικός αριθμός σπερματοζωαρίων αυξήθηκε μετά από τη συνδυασμένη θεραπεία με θειϊκό ψευδάργυρο και φυλλικό οξύ τόσο στα υπογόνιμα όσο και στα γόνιμα άτομα.
Nadjarzadeh et al. 2014	Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη Μελέτη Παρέμβασης 47 υπογόνιμοι άνδρες	Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε 200 mg συνενζύμου Q10 από το στόμα (ομάδα 1) είτε εικονικό χάπι (ομάδα 2) για 3 μήνες..	Το συμπλήρωμα συνενζύμου Q10 οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στους δείκτες οξειδωτικού στρες στο σπερματικό υγρό και οδήγησε σε βελτίωση της συγκέντρωσης και της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων.
Safarinejad, 2009 (351)	Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή 212 υπογόνιμοι άνδρες	Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε 300 mg συνενζύμου Q10 από το στόμα (ομάδα 1, n=106) είτε εικονικό χάπι, (ομάδα 2, n=106) για 26 εβδομάδες, με την μεσολάβηση 30 εβδομάδων χωρίς θεραπεία.	Το συμπλήρωμα συνενζύμου Q10 οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις παρακάτω παραμέτρους του σπέρματος: συγκέντρωση, κινητικότητα και μορφολογία σπερματοζωαρίων
Morgante et al., 2010 (352)	Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή 180 άνδρες με ασθενοζωοσπερμία	Εξέταση της επίδρασης της συμπληρωματικής χορήγησης καρνιτίνης, ακέτυλοκαρνιτινης, L-αργινίνης και ginseng (ομάδα Α, n=90 είτε εικονικού φαρμάκου (n=90, ομάδα Β) στην ποιότητα του σπέρματος.	Η θεραπεία με καρνιτίνη, ακέτυλοκαρνιτινη, L-αργινίνη και ginseng βελτιώνει την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και τη σεξουαλική υγεία σε άνδρες με ασθενοζωοσπερμία.
Hawkes & Turek, 2011 (353)	Τυχαιοποιημένη, Απλά Τυφλή, Ελεγχόμενη Μελέτη Παρέμβασης 11 υγιείς άνδρες	Επίδραση της χορήγησης δίαιτας πλούσιας σε σελήνιο για 120 ημέρες στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.	Παρόλο που η περιεκτικότητα σε σελήνιο του σπερματικού υγρού αυξήθηκε, το ποσοστό των σπερματοζωαρίων που κινούνταν μειώθηκε στα άτομα που κατανάλωσαν δίαιτα υψηλή σε σελήνιο.
Hadwan et al., 2014 (354)	Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή 60 άνδρες με φυσιολογικό σπέρμα και 60 με ασθενοζωοσπερμία, ίδιας ηλικίας	Επίδραση της συμπληρωματικής ημερησίας χορήγησης 440 mg ψευδαργύρου για 3 μήνες στα ποσοτικά και ποιοτικά χαρακτηριστικά του σπέρματος των ατόμων με ασθενοσπερμία.	Το συμπλήρωμα ψευδαργύρου στους ασθενείς με ασθενοζωοσπερμία οδήγησε σε βελτίωση των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
González-Ravina et al. 2018 (355)	Τυχαιοποιημένη Διπλά Τυφλή Κλινική Δοκιμή 60 υπογόνιμοι άνδρες οι οποίοι απευθύνθηκαν σε κλινική ART	Επίδραση της συμπληρωματικής ημερησίας χορήγησης: α) 0.5 g δοκοσαεξανοικού οξέος (DHA), β) 1g DHA, γ) 2g DHA και δ) εικονικό χάπι, για χρονικό διάστημα 1 και 3 μηνών, στα ποιοτικά χαρακτηριστικά του σπέρματος.	Η χορήγηση DHA για 3 μήνες σε ποσότητα 0.5 g/ημέρα βελτίωσε την προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.

Rafiee et al. 2016 (356)	Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή 200 υπογόνιμοι άνδρες και 50 άνδρες με φυσιολογικό σπέρμα	Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν για 6 μήνες: α) πρόγραμμα εντατικής άσκησης (ομάδα 1), είτε β) 1000 mg βιταμίνης C από το στόμα (ομάδα 2), είτε γ) εικονικό χάπι στους άνδρες με φυσιολογικό σπέρμα.	Η χορήγηση 1000 mg βιταμίνης C για 6 μήνες οδήγησε σε αύξηση της συγκέντρωσης και της ολικής κινητικότητας των σπερματοζωαρίων.
Τρόφιμα/Ομάδες Τροφίμων, Μελέτες Παρατήρησης			
Mendiola et al. 2009 (125)	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων 30 άνδρες με χαμηλή ποιότητα σπέρματος (ασθενείς) και 30 ζευγάρια (μάρτυρες) με φυσιολογικό σπέρμα	Αξιολόγηση και σύγκριση διαιτητικών συνηθειών μέσω FFQ σε ασθενείς με φυσιολογικό σπέρμα και σε ασθενείς με ολιγοασθενοτερατοζωοσπερμία.	Η συχνή πρόσληψη ομάδων τροφίμων πλούσιων σε λιπαρά όπως το κρέας ή το γάλα μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα του σπέρματος, ενώ η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών μπορεί να διατηρήσουν ή να βελτιώσουν την ποιότητα του σπέρματος.
Braga et al., 2012 (51)	Συγχρονική Μελέτη 250 άνδρες σε κύκλους ISCI	Αξιολόγηση της επίδρασης συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων, όπως αυτές προσδιορίσθηκαν μέσω FFQ, και συνηθειών τρόπου ζωής στην ποιότητα του σπέρματος.	Η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων επηρεάστηκε αρνητικά από την κατανάλωση αλκοόλ και θετικά από την κατανάλωση δημητριακών και τον αριθμό των γευμάτων/ημέρα. Η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων επηρεάστηκε θετικά από την κατανάλωση φρούτων και δημητριακών. Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος είχε αρνητική επίδραση στην πιθανότητα επιτυχούς εμφύτευσης του εμβρύου και επιτυχούς εγκυμοσύνης.
Eslamian et al., 2012 (126)	Μελέτη ασθενών-μαρτύρων 72 άνδρες με ασθενοζωοσπερμία και 169 με νορμοζωοσπερμία	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων, όπως προσδιορίσθηκαν μέσω ενός ημιποσοτικού FFQ, και του κινδύνου εμφάνισης ιδιοπαθούς ασθενοζωοσπερμίας.	Η υψηλή κατανάλωση κρέατος και γλυκών συσχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ασθενοζωοσπερμίας. Αντίθετα, η συνολική κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, σκούρων πράσινων λαχανικών, ημι-άπαχου γάλακτος, πουλερικών και θαλασσινών συσχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ασθενοζωοσπερμίας.
Braga et al., 2012 (51)	Συγχρονική Μελέτη 250 άνδρες σε κύκλους IVF/ISCI	Επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης ομάδων τροφίμων, όπως προσδιορίσθηκαν μέσω FFQ, και των συνηθειών του τρόπου ζωής στην ποιότητα σπέρματος.	Η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων επηρεάστηκε θετικά από την κατανάλωση φρούτων και δημητριακών.
Jurewicz et al., 2014 (35)	Συγχρονική Μελέτη 344 άνδρες με φυσιολογικό σπέρμα ή με ελαφρά ασθενοζωοσπερμία	Εξέταση της σχέσης μεταξύ τροποποιήσιμων παραγόντων του τρόπου ζωής των ανδρών οι οποίοι προσδιορίσθηκαν μέσα από ερωτηματολόγια, με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.	Η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε θετικά με το ποσοστό των σπερματοζωαρίων που κινούνταν και το ποσοστό εκείνων που είχαν ανωμαλίες στην κεφαλή και στον αυχένα τους. Η κατανάλωση κόκκινου κρασιού 1-3 φορές/εβδομάδα συσχετίστηκε αρνητικά με τις ανωμαλίες στον αυχένα των σπερματοζωαρίων.
Chiu et al., 2014 (124)	Συγχρονική Μελέτη 189 νεαροί άνδρες	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών, όπως αυτή προσδιορίσθηκε μέσω ενός επικυρωμένου FFQ, και των ποιοτικών παραμέτρων ανάλυσης σπέρματος.	Η αυξημένη πρόσληψη αναψυκτικών (>1,3 μερίδες/ημέρα) σχετίσθηκε με χαμηλότερη προοδευτική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων

Afeiche et al., 2014 (123)	Συγχρονική Μελέτη 189 νεαροί άνδρες	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων, όπως αυτή προσδιορίσθηκε μέσω ενός επικυρωμένου FFQ, και της εμφάνισης χαμηλής ποιότητας σπέρματος.	Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών σε λιπαρά, ιδιαίτερα γάλακτος, συσχετίστηκε θετικά με την συγκέντρωση και την προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Η υψηλότερη κατανάλωση τυριού σχετίσθηκε με χαμηλότερη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων ιδιαίτερα στους πρώην/νυν καπνιστές.
Afeiche et al., 2014 (129)	Προοπτική Μελέτη 155 υπογόνιμοι άνδρες	Αξιολόγηση της κατανάλωσης κρέατος και ψαριού, όπως αυτή προσδιορίσθηκε μέσω ενός επικυρωμένου FFQ, στην ποιότητα του σπέρματος.	Η κατανάλωση κρέατος και κρεατοσκευασμάτων συσχετίστηκε αρνητικά με τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων, ενώ η κατανάλωση ψαριού συσχετίστηκε θετικά με τον αριθμό των σπερματοζωαρίων και τη μορφολογία τους.
Chiu et al., 2015 (357)	Προοπτική Μελέτη Κοορτής 155 άνδρες, μέλη υπογόνιμων ζευγαριών	Αξιολόγηση του κατά πόσο η πρόσληψη φυτοφαρμάκων μέσω της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών (μέσω FFQ) συσχετίζεται με την ποιότητα του σπέρματος.	Η υψηλότερη πρόσληψη φυτοφαρμάκων μέσω των φρούτων και λαχανικών σχετιζόταν με χαμηλότερη ποιότητα του σπέρματος.
Chiu et al., 2016 (358)	Προοπτική Μελέτη Κοορτής 189 νεαροί άνδρες	Αξιολόγηση του κατά πόσο η πρόσληψη φυτοφαρμάκων μέσω της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, όπως αυτή προσδιορίσθηκε μέσω ενός επικυρωμένου FFQ, συσχετίζεται με την ποιότητα του σπέρματος σε υγιείς άνδρες.	Η υψηλότερη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών με μέτρια προς χαμηλή συγκέντρωση φυτοφαρμάκων σχετιζόταν θετικά με τον ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων.
Mínguez-Alarcón et al., 2018 (130)	Προοπτική Μελέτη 129 υπογόνιμοι άνδρες	Αξιολόγηση της κατανάλωσης ψαριού, όπως αυτή προσδιορίσθηκε μέσω ενός επικυρωμένου FFQ, στην ποιότητα του σπέρματος.	Η κατανάλωση ψαριού φάνηκε να τροποποεί την σχέση που βρέθηκε μεταξύ των επιπέδων υδραργύρου στα μαλλιά και παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος.
Tartibian & Maleki, 2012 (359)	Διπλά Τυφλή Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή 39 υγιείς ερασιτέχνες άνδρες ποδηλάτες ηλικίας 18-28 ετών	Επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης 70 g μελιού (n=20) έναντι της χορήγησης 70 g τεχνητού γλυκαντικού (n=19, ομάδα Β) στα επίπεδα κυταροκινών του πλάσματος και του σπέρματος, στους δείκτες οξειδωτικού στρες και τα επίπεδα αντιοξειδωτικών, κατά τη διάρκεια 8 εβδομάδων εντατικής προπόνησης σε άνδρες ποδηλάτες.	Η συμπληρωματική χορήγηση μελιού σε ποδηλάτες, μετά από εντατική προπόνηση μεγάλης διάρκειας παρουσιάζει θετική επίδραση στη μείωση των πιθανών επιβαρυντικών συνεπειών της άσκησης στη σπερματογένεση, αλλά και στην ικανότητα γονιμοποίησης των ανδρών αυτών.
Robbins et al., 2012 (360)	Τυχαιοποιημένη Κλινική Μελέτη Παρέμβασης 117 υγιείς άνδρες ηλικίας 21-35 ετών	Παράλληλη τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης: ομάδα Α: 75 g καρυδιών/ημέρα, ενσωματωμένα σε δυτικού τύπου δίαιτα υγιών ανδρών (n=59) έναντι ομάδας Β: συνήθη δίαιτα, χωρίς καρύδια. Αξιολόγηση της επίδρασης της παρέμβασης στην ποιότητα του σπέρματος.	Τα ευρήματα έδειξαν ότι η προσθήκη καρυδιών στη δυτικού τύπου δίαιτα βελτίωσε τη ζωτικότητα, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων.

Διατροφικά Πρότυπα, Μελέτες Παρατήρησης			
Vujkovic et al., 2009 (128)	Προοπτική Μελέτη 161 ζευγάρια που έκαναν κύκλους IVF/ICSI	Αξιολόγηση της συσχέτισης διατροφικών προτύπων, όπως προέκυψαν μέσα από ένα FFQ, με τη χρήση της μεθόδου ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες (PCA) με την ποιότητα του σπέρματος.	Ένα υγιές διατροφικό πρότυπο (υψηλή λήψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης και ψαριού) συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης του αίματος και πλάσματος του σπερματικού υγρού, ενώ θετικά με τη βιταμίνη Β6 του αίματος. Το παραδοσιακό Ολλανδικό διατροφικό πρότυπο (υψηλή κατανάλωση κρέατος, πατάτας, δημητριακών ολικής άλεσης και χαμηλή κατανάλωση αναψυκτικών και γλυκών παρουσίασε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα φυλλικού οξέος πλάσματος και τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων.
Gaskins et al., 2012 (141)	Συγχρονική Μελέτη Άνδρες ηλικίας 18-22 ετών	Εξέταση για το αν διαφορετικά διατροφικά πρότυπα, όπως προέκυψαν μέσα από ένα FFQ και τη χρήση της μεθόδου ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες (PCA), σχετίζονται με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος σε νεαρούς άνδρες.	Τα ευρήματα της μελέτης υποστήριξαν ότι μία δίαιτα συνετού τύπου, πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, κοτόπουλο, ψάρι και ολικής άλεσης προϊόντα συσχετίζεται με καλύτερη προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, ενώ δεν παρουσιάσθηκε συσχέτιση με τη συγκέντρωση και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Η δίαιτα δυτικού τύπου δεν σχετίστηκε με καμία παράμετρο της ποιότητας του σπέρματος.
Eslamian et al. 2015 (127)	Μελέτη Ασθενών-Μαρτύρων 107 ασθενοσπερμικοί και 235 ταιριασμένοι μάρτυρες	Αξιολόγηση διαφορών στις διαιτητικές συνήθειες μεταξύ ασθενών-μαρτύρων, όπως αυτές προσδιορίσθηκαν μέσω ενός ημιποσοτικού FFQ.	Η συμμόρφωση σε μία δυτικού τύπου δίαιτα είναι προγνωστικός δείκτης του κινδύνου εμφάνισης ασθενοσπερμίας.
Cutillas-Tolín et al. 2015 (274)	Συγχρονική Μελέτη 215 υγιείς άνδρες	Αξιολόγηση της συσχέτισης διατροφικών προτύπων, όπως προέκυψαν μέσα από ένα FFQ και τη χρήση της μεθόδου ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες (PCA), με την ποιότητα του σπέρματος.	Ένα «Μεσογειακό» διατροφικό πρότυπο (υψηλή λήψη φρούτων, λαχανικών και θαλασσινών) συσχετίστηκε θετικά με τον ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων. Αντίθετα, ένα πρότυπο Δυτικού τύπου (υψηλή κατανάλωση κρέατος, τηγανητών τροφίμων και σνακ) παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με τις φυσιολογικές μορφές σπερματοζωαρίων.
Liu et al., 2015 (361)	Συγχρονική Μελέτη 7.284 Ασιάτες μέλη του γενικού πληθυσμού της Ταιβάν	Αξιολόγηση της συσχέτισης διατροφικών προτύπων, όπως προέκυψαν μέσα από ένα FFQ, με την ποιότητα του σπέρματος σε ένα δείγμα ανδρών που αυτοχαρακτηρίσθηκαν ως φυτοφάγοι ή μη φυτοφάγοι.	Η συμμόρφωση σε ένα δυτικού τύπου διατροφικό πρότυπο σχετίσθηκε με χαμηλότερες τιμές συγκέντρωσης και φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων.
Jurewicz et al., 2016 (142)	Προοπτική Μελέτη 336 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών	Αξιολόγηση της συσχέτισης διατροφικών προτύπων, όπως προέκυψαν μέσα από ένα FFQ και τη χρήση της μεθόδου ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες (PCA), με την ποιότητα του σπέρματος.	Η συμμόρφωση σε ένα υγιές διατροφικό πρότυπο σχετίσθηκε με υψηλότερες τιμές συγκέντρωσης σπερματοζωαρίων, ενώ παράλληλα φάνηκε να μειώνει τις τιμές κατακερματισμού του σπερματικού DNA.

Orzylowska et al. 2016 (143)	Συγχρονική Μελέτη 474 υγιείς άνδρες	Αξιολόγηση της συσχέτισης διατροφικών προτύπων, όπως προέκυψαν μέσα από ένα FFQ, με την ποιότητα του σπέρματος σε ένα δείγμα ανδρών που αυτοχαρακτηρίσθηκαν ως φυτοφάγοι ή μη φυτοφάγοι.	Η φυτοφαγία ως πρότυπο διατροφής σχετίσθηκε με χαμηλότερες τιμές παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος. Οι Γαλακτο- ωο-φυτοφάγοι σε σχέση με τους μη-φυτοφάγους είχαν χαμηλότερες τιμές συγκέντρωσης σπερματοζωαρίων.
Oostingh et al. 2017 (144)	Προοπτική Μελέτη 129 υπογόνιμοι άνδρες	Αξιολόγηση της συσχέτισης διατροφικών προτύπων, όπως προέκυψαν μέσα από ένα FFQ και τη χρήση της μεθόδου ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες (PCA), με την ποιότητα του σπέρματος.	Η συμμόρφωση σε ένα υγιές διατροφικό πρότυπο σχετίσθηκε θετικά με όλες τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος εκτός από το ποσοστό των φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων.
Eslamian et al.. 2017 (273)	Μελέτη Ασθενών Μαρτύρων 107 ασθενοσπερμικοί άνδρες και 235 ταιριασμένοι υγιείς άνδρες.	Αξιολόγηση της συσχέτισης διατροφικών προτύπων, όπως προέκυψαν μέσα από ένα FFQ και τη χρήση της μεθόδου ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες (PCA), με την ποιότητα του σπέρματος.	Μετά από προσαρμογή ως προς δυνητικά συγχυτικούς παράγοντες, οι συμμετέχοντες στο υψηλότερο τριτημόριο υιοθέτησης ενός συνετού διατροφικού προτύπου είχαν κατά 51% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ασθενοζωοσπερμίας (p-trend: 0.004).
Danielewicz et al., 2018 (145)	Προοπτική Μελέτη 114 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών	Αξιολόγηση της συσχέτισης διατροφικών προτύπων, όπως προέκυψαν μέσα από ένα FFQ και τη χρήση της μεθόδου ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες (PCA), με παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.	Η συμμόρφωση σε ένα διατροφικό πρότυπο δυτικού τύπου σχετίσθηκε με μειωμένες τιμές ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων, προωθητικής κινητικότητας και φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων.
Efrat et al., 2018 (275)	Συγχρονική Μελέτη 280 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών	Αξιολόγηση της συσχέτισης διατροφικών προτύπων, όπως προέκυψαν μέσα από ένα FFQ και τη χρήση διαφόρων διατροφικών δεικτών (HEI, AHEI, aMED, DASH), με παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.	Η αύξηση στις τιμές των διατροφικών δεικτών σχετίσθηκε με βελτίωση στις τιμές των ποιοτικών παραμέτρων του σπέρματος, με τον δείκτη AHEI να παρουσιάζει την καλύτερη συσχέτιση.
Ricci et al., 2019 (276)	Προοπτική Μελέτη 309 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών	Αξιολόγηση της συσχέτισης των διατροφικών προτύπων προέκυψαν μέσα από ένα FFQ με τις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος.. Η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον δείκτη Mediterranean Diet Score (MDS)	Ο δείκτης MDS συσχετίστηκε θετικά με τη συγκέντρωση και τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, αλλά όχι με τον όγκο του σπέρματος.
Salas-Huetos *et al.* (2019), (278)	Συγχρονική Μελέτη 106 υγιείς μη καπνιστές ανδρες	Αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ υιοθέτησης της ΜΔ με τις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος. Η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον δείκτη Mediterranean Diet Score (MDS, ευρος 0-9)	Η υψηλότερη συμμόρφωση με την ΜΔ συσχετίσθηκε με αυξημένες τιμές ολικής και προωθητικής κινητικότητας.

Κοινωνικοοικονομικοί Παράγοντες του Τρόπου Ζωής και Ψυχολογική Κατάσταση, Μελέτες Παρατήρησης			
Li, et al., 2013 (34)	Συγχρονική Μελέτη 1.346 υγιείς άνδρες	Αναζήτηση πιθανής σχέσης μεταξύ κοινωνικών, ψυχολογικών και συμπεριφοριστικών παραγόντων (μέσω της χρήσης σταθμισμένων ερωτηματολογίων) με την ποιότητα του σπέρματος σε Κινέζους άνδρες.	Οι άνδρες με υψηλότερα αμειβόμενα επαγγέλματα είχαν μεγαλύτερο όγκο σπέρματος, ενώ αυτοί με χαμηλότερα επίπεδα στρες είχαν μεγαλύτερο αριθμό και περισσότερα φυσιολογικά μορφολογικώς σπερματοζωάρια.
Vellani et al. 2013 (97)	Συγχρονική Μελέτη 94 άνδρες υπό IVF και 85 άνδρες ταιριασμένοι ως προς την ηλικία	Εξέταση της σχέσης μεταξύ βραχυ/μακροπρόθεσμου άγχους, όπως εκτιμήθηκαν από το ερωτηματολόγιο αυτοεκτίμησης STAI, και της ποιότητας του σπέρματος.	Τόσο το βραχυπρόθεσμο όσο και το μακροπρόθεσμο άγχος σχετίζονταν με χαμηλότερες τιμές ποιοτικών παραμέτρων του σπέρματος.
Jurewicz et al., 2014 (35)	Συγχρονική Μελέτη 344 άνδρες με φυσιολογικό σπέρμα ή με ελαφρά ασθενοζωοσπερμία	Εξέταση της σχέσης μεταξύ τροποποιήσιμων παραγόντων του τρόπου ζωής των ανδρών, οι οποίοι προσδιορίσθηκαν μέσα από ερωτηματολόγια, με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.	Οι παράγοντες του τρόπου ζωής φάνηκε ότι μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του σπέρματος. Η χρήση κινητού τηλεφώνου για >10 χρόνια μείωσε των αριθμό κινητών σπερματοζωαρίων. Οι άνδρες που φόραγαν εσώρουχα τύπου boxer είχαν μικρότερο ποσοστό ανωμαλιών στον αυχένα των σπερματοζωαρίων και χαμηλότερο ποσοστά κατακερματισμού του DNA.
Wdowiak et al. 2017 (362)	Μελέτη ασθενών μαρτύρων 60 φυσιολογικοί και 112 υπογόνιμοι άνδρες.	Εξέταση της σχέσης μεταξύ συναισθηματικών διαταραχών (αξιολόγηση μέσω ερωτηματολογίων), με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.	Η κατάθλιψη και το άγχος σχετίσθηκαν με μειωμένο όγκο σπέρματος και χαμηλότερο ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων.
Haimovici et al. 2018 (99)	Προοπτική Μελέτη 45 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών υπό IVF	Εξέταση της σχέσης μεταξύ στρες/άγχους και κατάθλιψης των ανδρών, που προσδιορίσθηκαν μέσα από ερωτηματολόγια και οπτικές αναλογικές κλίμακες, με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.	Τα επίπεδα στρες δεν σχετίσθηκαν με κάποια από τις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος αλλά μόνο με την τελική έκβαση της IVF
Zou et al. 2018 (363)	Συγχρονική Μελέτη 384 άνδρες εργάτες	Εξέταση της σχέσης μεταξύ του εργασιακού στρες με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.	Το εργασιακό στρες σχετίσθηκε αρνητικά με τη συγκέντρωση και τον ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων.
Φυσική Δραστηριότητα, Μελέτες Παρατήρησης			
Lucia et al., 1996 (364)	Συγχρονική Μελέτη 40 άνδρες: 12 επαγγελματίες ποδηλάτες, 9 αθλητές τριάθλου, 10 μαραθωνοδρόμοι και 9 με καθιστική ζωή	Εξέταση της επίδρασης διαφορετικών ειδών άσκησης αντοχής (ποδηλασία vs. τρίαθλο vs. μαραθώνιος vs. καθιστική ζωή) στην ανδρική αναπαραγωγική υγεία.	Παρά τις διαφορές στα χαρακτηριστικά της κάθε είδους προπόνησης και στο % ποσοστά λίπους του σώματος των ανδρών, δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές στο ορμονικά προφίλ ή στα χαρακτηριστικά του σπέρματος μεταξύ των επιμέρους ομάδων. Μόνο στους ποδηλάτες παρατηρήθηκε μειωμένη κινητικότητα σπερματοζωαρίων κατά την περίοδο των αγώνων, συγκριτικά με άλλες περιόδους προπόνησης ή σε σχέση με τις άλλες ομάδες της μελέτης κατά την ίδια περίοδο.

Gebreeqziabher et al., 2004 (365)	Μελέτη κοορτής 20 νεαροί άνδρες: 10 ποδηλάτες μεγάλων αποστάσεων και 10 άνδρες με καθιστική ζωή	Εξέταση της επίδρασης της ποδηλασίας και παραμέτρων του τρόπου ζωής (προσδιορισμός μέσω ερωτηματολογίου) στα χαρακτηριστικά του σπέρματος.	Σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, οι ποδηλάτες είχαν σημαντικά λιγότερα σπερματοζωάρια με φυσιολογική μορφολογία και σημαντικά περισσότερα με ανώμαλες μορφές.
Wise, et al., 2011 (366)	Προοπτική Μελέτη 2.261 άνδρες πριν από την πρώτη προσπάθεια IVF σε Κλινική Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της συνήθους φυσικής δραστηριότητας, όπως αυτή προσδιορίσθηκε μέσω ερωτηματολογίου, και της ποιότητας σπέρματος.	Καμία από τις παραμέτρους του σπέρματος δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τη φυσική δραστηριότητα. Συγκριτικά όμως με την πλήρη έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, η ποδηλασία για πάνω από 5 ώρες/εβδομάδα συσχετίστηκε με χαμηλότερη συγκέντρωση σε σπερματοζωάρια.
Minquez-Alarcon et al., 2014 (367)	Συγχρονική Μελέτη 215 υγιείς άνδρες	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας, όπως προέκυψαν από ερωτηματολόγιο, και της ποιότητας σπέρματος σε νεαρούς, υγιείς άνδρες από την Ισπανία.	Η φυσική δραστηριότητα δεν συσχετίστηκε με κάποια από τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος και συγκριτικά με παλαιότερες μελέτες, δεν θεωρήθηκε επιβλαβής για τη λειτουργία των όρχεων.
Jurewicz et al., 2014 (35)	Συγχρονική Μελέτη 344 άνδρες με φυσιολογικό σπέρμα ή με ελαφρά ασθενοζωοσπερμία	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ τροποποιήσιμων παραγόντων του τρόπου ζωής των ανδρών, όπως αυτοί αξιολογήθηκαν με τη χρήση ερωτηματολογίων, με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.	Οι παράγοντες του τρόπου ζωής μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του σπέρματος. Βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των δραστηριοτήτων στον ελεύθερο χρόνο και της συγκέντρωσης του σπέρματος.
Gaskins et al., 2014 (368)	Προοπτική Μελέτη 231 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών υπό IVF	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ φυσικής δραστηριότητας του άντρα, όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω σταθμισμένου ερωτηματολογίου, και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας υπογονιμότητας.	Ανάμεσα σε άνδρες που επισκέπτονταν κλινική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, οι ασκήσεις με βάρη και οι εξωτερικές (εκτός σπιτιού) δραστηριότητες συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων, αλλά όχι και με μεγαλύτερη επιτυχία στη θεραπεία υπογονιμότητας.
Gaskins et al., 2015 (369)	Συγχρονική Μελέτη 189 υγιείς άνδρες, ηλικίας 18-22 ετών	Αξιολόγηση μέσω ερωτηματολογίων των συνηθειών φυσικής δραστηριότητας και παρακολούθησης τηλεόρασης κατά το τελευταίο 3-μηνο σε σχέση με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος σε νεαρούς υγιείς άνδρες.	Η μέτρια-προς-υψηλή σε ένταση φυσική δραστηριότητα και η λιγότερη τηλεθέαση συσχετίστηκαν σημαντικά με μεγαλύτερη συγκέντρωση και υψηλότερο ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων.
Pärn et al., 2015 (36)	Συγχρονική Μελέτη 62 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών υπό IVF	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ φυσικής δραστηριότητας του άντρα, όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω επιταχυνσιό-μετρου και παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος.	Οι άνδρες με υψηλότερα επίπεδα παρατεταμένης δραστηριότητας (>10 λεπτά) είχαν καλύτερες τιμές παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος.
Priskorn et al., 2016 (370)	Συγχρονική Μελέτη 1.210 υγιείς νεαροί άνδρες	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας, όπως προέκυψαν από ερωτηματολόγιο, και της ποιότητας σπέρματος σε νεαρούς, υγιείς άνδρες από την Δανία.	Η αυξημένη ώρα τηλεθέασης (>5 ώρες/ημέρα) σχετίσθηκε με χαμηλότερες τιμές συγκέντρωσης και ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων.

Lalinde-Acevedo et al., 2017 (371)	Μελέτη ασθενών μαρτύρων 17 σωματικά δραστήριοι και 15 αδρανείς άνδρες	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας, όπως προέκυψαν από ερωτηματολόγιο, και ποιότητας σπέρματος.	Οι σωματικά δραστήριοι άνδρες είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές παραμέτρων ανάλυσης της ποιότητας του σπέρματος εκτός από τη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων.
Jóźków et al. 2017 (83)	Συγχρονική Μελέτη 177 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών υπό IVF	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ φυσικής δραστηριότητας του άντρα, όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω ερωτηματολογίων, και παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος.	Οι άνδρες με υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα ολικής κινητικότητας σπερματοζωαρίων.
Φυσική Δραστηριότητα, Μελέτες Παρέμβασης			
Hall, et al., 1999 (84)	Μελέτη Παρέμβασης, με ομάδα ελέγχου 8 άνδρες δρομείς και 8 άνδρες με καθιστική ζωή (ομάδα ελέγχου)	Εξέταση της επίδρασης διαφορετικού όγκου προπονήσεων (2 εβδομάδες φυσιολογικής προπόνησης, 2 εβδομ. προπόνησης στο 146% της έντασης της φυσιολογικής προπόνησης, 2 εβδομ. προπόνησης στο 186% της έντασης της φυσιολογικής προπόνησης και 2 εβδομ. προπόνησης στο 50% της έντασης της φυσιολογικής προπόνησης) στη λειτουργία των όρχεων σε άνδρες δρομείς αποστάσεων.	Έπειτα από αλλαγές στην ένταση των προπονήσεων των δρομέων, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους δρομείς και στην ομάδα ελέγχου σε καμία από τις αναπαραγωγικές ορμόνες ή την κορτιζόλη. Επίσης, δεν υπήρχε κάποια επίδραση στον αριθμό των σπερματοζωαρίων, στην κινητικότητα ή τη μορφολογία τους.
Rosety et al., 2017 (86)	Μελέτη Παρέμβασης, με ομάδα ελέγχου 90 παχύσαρκοι άνδρες με καθιστικό τρόπο ζωής (45 παρέμβαση+45 ομάδα ελέγχου)	Εξέταση της επίδρασης της αύξησης της φυσικής δραστηριότητας για 16 εβδομάδες (3 φορές/εβδομ. αερόβιο πρόγραμμα γυμναστικής σε διάδρομο) στα επίπεδα αναπαραγωγικών ορμονών σε 45 άνδρες με καθιστικό τρόπο ζωής.	Μετά από την ολοκλήρωση της παρέμβασης παρατηρήθηκε αύξηση του ολικού αριθμού, της κινητικότητας και των φυσιολογικών μορφών των σπερματοζωαρίων στην ομάδα της παρέμβασης σε σχέση με τις αρχικές τιμές.
Maleki, et al 2017 (372)	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με ομάδα ελέγχου 556 υπογόνιμοι άνδρες ηλικίας 26-40 ετών	Εξέταση της επίδρασης της αύξησης της φυσικής δραστηριότητας για 24 εβδομάδες (συνδυασμός αερόβιας και αναερόβιας προπόνησης) στα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και δεικτών οξειδωτικού στρες, σε 278 άνδρες με καθιστικό τρόπο ζωής σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.	Μετά από την ολοκλήρωση της παρέμβασης παρατηρήθηκε βελτίωση των φλεγμονωδών δεικτών και των δεικτών οξειδωτικού στρες, καθώς και τον ποσοστών κλινικής κύησης στην ομάδα της παρέμβασης.
Maleki et al., 2017 (85)	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με ομάδα ελέγχου. 433 υπογόνιμοι άνδρες (218 ομάδα παρέμβασης, 215 ομάδα ελέγχου)	Εξέταση της επίδρασης ενός εντατικοποιημένου προγράμματος φυσικής δραστηριότητας για 24 εβδομάδες (αερόβια προπόνηση) στα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και δεικτών οξειδωτικού στρες, καθώς και στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος, σε 218 άνδρες.	Όλες οι παράμετροι ποιότητας του σπέρματος βελτιώθηκαν μετά από την εφαρμογή του εντατικοποιημένου προγράμματος άσκησης.
Vaamonde et al., 2018 (373)	Μελέτη Παρέμβασης 12 αθλητές υψηλού επιπέδου	Εξέταση της επίδρασης της συμμετοχής σε έναν εθνικό αγώνα τριάθλου στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.	Ο δείκτης κατακερματισμού του DNA αυξήθηκε μετά από τη συμμετοχή στον αγώνα τριάθλου.

Παχυσαρκία, Μελέτες Παρατήρησης (+ 1 μελέτη παρέμβασης)			
Kort et al., 2006 (59)	Συγχρονική Μελέτη 520 άνδρες	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων του ΔΜΣ και των παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος.	Παρουσιάστηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και του ολικού αριθμού κινητικών σπερματοζωαρίων, όπως και σημαντική διαφορά του αριθμού αυτού ανάμεσα στις επιμέρους κατηγοριοποιήσεις του ΔΜΣ (φυσιολογικό, υπέρβαρο, παχύσαρκο), με το υπέρβαρο να παρουσιάζει το χειρότερο προφίλ.
Fejes et al., 2006 (374)	Συγχρονική Μελέτη Άνδρες με ολιγοζωοσπερμία	Αξιολόγηση της επίδρασης του ΔΜΣ στο ορμονικό προφίλ (αναλογία τεστοστερόνης/οιστραδιόλης) και τις παραμέτρους ποιότητας σπέρματος σε υπογόνιμους άνδρες με ολιγοζωοσπερμία.	Η αναλογία τεστοστερόνης/οιστραδιόλης και η συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων ήταν σημαντικά μειωμένη στην ομάδα των υπέρβαρων και των παχύσαρκων ανδρών έναντι των φυσιολογικών βάσει του ΔΜΣ των ατόμων.
Sallmen, et al., 2006 (64)	Συγχρονική Μελέτη Άνδρες ζευγαριών που επισκέπτονταν Κλινική ART	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων του ΔΜΣ και της υπογονιμότητας σε ζευγάρια που είχαν λάβει μέρος στη μελέτη Agricultural Health Study στις ΗΠΑ.	Μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες, μια αύξηση κατά 3 μονάδες στον ΔΜΣ συσχετίστηκε με αύξηση κατά 12% του κινδύνου υπογονιμότητας.
Nquyen et al., 2007 (375)	Αναδρομική Μελέτη Κοορτής Δεδομένα από 26.303 προγραμματισμένες εγκυμοσύνες.	Διερεύνηση εάν και σε ποιο βαθμό τα υψηλά επίπεδα του ΔΜΣ στον άντρα σχετίζονται με την υπογονιμότητα.	Η πιθανότητα εμφάνισης υπογονιμότητας βρέθηκε μεγαλύτερη για τους υπέρβαρους και τους παχύσαρκους άνδρες σε σχέση με τους φυσιολογικού βάρους άνδρες.
Qin et al., 2007 (62)	Συγχρονική Μελέτη 990 υπογόνιμοι Κινέζοι άνδρες	Διερεύνηση εάν τα επίπεδα συγκεκριμένων αναπαραγωγικών ορμονών (Τεστοστερόνη, Ε2, LH, FSH) παίζουν ρόλο στη σχέση μεταξύ του ΔΜΣ και της ποιότητας του σπέρματος.	Η ποιότητα του σπέρματος βρέθηκε μειωμένη στους λιποβαρείς άνδρες σε σχέση με τους φυσιολογικού βάρους και τους υπέρβαρους άνδρες, ανεξαρτήτως των επιπέδων των αναπαραγωγικών ορμονών. Οι λιποβαρείς άνδρες είχαν μειωμένη συγκέντρωση σπέρματος, μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων και μειωμένο ποσοστό φυσιολογικών μορφών, συγκριτικά με τους άνδρες με φυσιολογικό ΔΜΣ.
Ramlau-Hansen, et al., 2007 (63)	Αναδρομική Μελέτη Δεδομένα από 47.835 ζευγάρια	Διερεύνηση της πιθανότητας εμφάνισης υπογονιμότητας σε σχέση με το υπέρβαρο και την παχυσαρκία (προσδιορισμός μέσω ΔΜΣ) σε ζευγάρια.	Μεταξύ των ανδρών και των γυναικών με ΔΜΣ>18,5 kg/m^2 βρέθηκε δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ του αυξανόμενου ΔΜΣ και της υπογονιμότητας διάρκειας >12 μήνες.
Chavarro, et al., 2010 (66)	Συγχρονική Μελέτη 483 άνδρες υπογόνιμων ζευγαριών	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ βάρους σώματος και των επιπέδων αναπαραγωγικών ορμονών (Τ, Ε2, SHBG, LH, ανασταλτίνης Β) στους άνδρες.	Παρά τις μεγάλες διαφορές στα επίπεδα των αναπαραγωγικών ορμονών που επέρχονταν με την αύξηση του βάρους, μόνο η σοβαρού βαθμού παχυσαρκία μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά την αναπαραγωγική ικανότητα του άντρα.
Fariello et al., 2012 (67)	Συγχρονική Μελέτη 305 άνδρες υπο κλινική εξέταση	Επίδραση των επιπέδων του ΔΜΣ στην ποιότητα και τη λειτουργικότητα του σπέρματος.	Αυξημένες τιμές του ΔΜΣ σχετίζονταν με μειωμένη μιτοχονδριακή λειτουργικότητα, μειωμένη προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και αυξημένο κατακερματισμό του DNA.

Eisenberg et al., 2014 (376)	Προοπτική Μελέτη Άνδρες από 501 ζευγάρια που προσπαθούσαν να συλλάβουν	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ σχήματος σώματος, όπως αυτό προσδιορίσθηκε μέσω του ΔΜΣ και της περιφέρειας μέσης, φυσικής δραστηριότητας και παραμέτρων του σπέρματος σε άνδρες ζευγαριών που προσπαθούν να συλλάβουν.	Το υπέρβαρο και η παχυσαρκία σχετίζονται με αυξημένο επιπολασμό μειωμένου όγκου σπέρματος, μειωμένης συγκέντρωσης και ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων. Η αυξημένη περιφέρεια μέσης συσχετίστηκε αρνητικά με μειωμένο όγκο σπέρματος και αριθμό σπερματοζωαρίων.
Jurewicz, et al., 2014 (35)	Συγχρονική Μελέτη 344 άνδρες με φυσιολογικό σπέρμα ή με ελαφρά ασθενοζωοσπερμία	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ τροποποιήσιμων παραγόντων του τρόπου ζωής των ανδρών όπως αξιολογήθηκαν μέσω ερωτηματολογίων με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.	Οι παράγοντες του τρόπου ζωής μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα του σπέρματος. Βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΔΜΣ και όγκου σπέρματος.
Taha et al., 2016 (377)	Προοπτική Μελέτη 165 γόνιμοι άνδρες	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του ΔΜΣ και παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος σε άνδρες χωρίς κάποιο πρόβλημα υπογονιμότητας.	Αυξημένες τιμές του ΔΜΣ σχετίσθηκαν αρνητικά με τη συγκέντρωση, προωθητική κινητικότητα και το ποσοστό φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων.
Bieniek et al., 2016 (378)	Συγχρονική Μελέτη 4.400 ενήλικες άνδρες υπό αξιολόγηση για θέματα γονιμότητας (πολυεθνικό δείγμα)	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους των ανδρών με τις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος.	Ο ΔΜΣ σχετίσθηκε οριακά αρνητικά με τον όγκο, τη συγκέντρωση, την ολική κινητικότητα και το ποσοστό των φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων.
Andersen et al., 2016 (379)	Συγχρονική Μελέτη 144 ενήλικες άνδρες	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του ΔΜΣ και της περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα των σπερματοζωαρίων.	Ο ΔΜΣ σχετίσθηκε αρνητικά με τα επίπεδα δοκοσαεξανοικού και παλμιτικού οξέος των σπερματοζωαρίων.
Liu et al., 2017 (380)	Προοπτική Μελέτη 636 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του ΔΜΣ και παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος σε άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών.	Οι αυξημένες τιμές του ΔΜΣ δεν είχαν κάποια επίδραση στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.
Alshahrani et al., 2016 (381)	Συγχρονική Μελέτη 439 ενήλικες άνδρες υπό αξιολόγηση για θέματα γονιμότητας	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του ΔΜΣ με τις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος.	Ο ΔΜΣ σχετίσθηκε αρνητικά με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων.
Wang et al., 2017 (382)	Αναδρομική Μελέτη 2.384 ενήλικες άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών.	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του ΔΜΣ με τις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος.	Ο ΔΜΣ σχετίσθηκε αρνητικά με όλες τις παραμέτρους ανάλυσης του σπέρματος εκτός από τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων..
Veron et al., 2018 (383)	Συγχρονική Μελέτη 11.706 ενήλικες άνδρες	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους των ανδρών, όπως αξιολογήθηκαν μέσω του ΔΜΣ και της ηλικίας, με τις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος.	Ο σημαντικότερος παράγοντας που επηρέασε τις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος ήταν το ηλικιακό κατώφλι των 40 ετών.
Rufus et al., 2018 (65)	Συγχρονική Μελέτη 206 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους των ανδρών, όπως αξιολογήθηκε μέσω του ΔΜΣ, με τις παραμέτρους ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος.	Οι αυξημένες τιμές του ΔΜΣ σε σχέση με τις φυσιολογικές, δεν σχετίσθηκαν με διαφορές στις τιμές των παραμέτρων ανάλυσης ποιότητας του σπέρματος.
Engin-Ustun et al., 2018 (384)	Προοπτική Μελέτη Άνδρες από 159 ζευγάρια που προσπαθούσαν να συλλάβουν	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του ΔΜΣ και παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος σε άνδρες ζευγαριών που προσπαθούν να συλλάβουν.	Οι αυξημένες τιμές του ΔΜΣ σχετίσθηκαν με μειωμένες τιμές όγκου σπέρματος, προωθητικής κινητικότητας και μορφολογίας σπερματοζωαρίων.

Ma et al., 2018 (385)	Μελέτη Παρατήρησης 3.966 δότες σπέρματος	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του ΔΜΣ και παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος σε άνδρες δότες σπέρματος.	Οι αυξημένες τιμές του ΔΜΣ σχετίσθηκαν με μειωμένες τιμές όγκου σπέρματος, ολικής κινητικότητας και ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων. Αντίθετα, οι μειωμένες τιμές του ΔΜΣ σχετίσθηκαν με μειωμένες τιμές συγκέντρωσης και ολικού αριθμού σπερματοζωαρίων.
Oliveira et al., 2018 (386)	Συγχρονική Μελέτη 1.284 άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ΔΜΣ και παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος σε άνδρες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών.	Οι αυξημένες τιμές του ΔΜΣ σχετίσθηκαν με μειωμένες τιμές συγκέντρωσης, ολικής κινητικότητας σπερματοζωαρίων και φυσιολογικών μορφών.
Samavat et al., 2018 (387)	Προοπτική Μελέτη Παρέμβασης 31 Νοσογόνα παχύσαρκοι άνδρες	Διερεύνηση των επιδράσεων της απώλειας σωματικού βάρους μέσω βαριατρικής χειρουργικής στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος και στα επίπεδα ορμονών του φύλου.	6 μήνες μετά το χειρουργείο υπήρχε μια τάση βελτίωσης των ποιοτικών παραμέτρων, χωρίς αυτή να είναι σημαντική, αλλά συνοδεύτηκε από μεγάλη βελτίωση στα επίπεδα ορμονών του φύλου.
Κάπνισμα, Μελέτες Παρατήρησης			
Holzki et al., 1991 (388)	Αναδρομική Μελέτη Κοορτής 90 υγιείς άνδρες (50 μη καπνιστές - 40 καπνιστές) που επισκέπτονταν Κλινική Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής	Διερεύνηση της επίδρασης του καπνίσματος στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος.	Οι καπνιστές βρέθηκαν να έχουν μικρότερο όγκο σπέρματος από τους μη καπνιστές ίδιας ηλικίας. Δεν βρέθηκε καμία άλλη επίπτωση στις παραμέτρους του σπέρματος. Συνεπώς, το κάπνισμα δεν παρουσίασε κάποια βλαπτική επίδραση στη σπερματογένεση.
Sofikitis, et al., 1995 (389)	Αναδρομική Μελέτη Κοορτής 77 άνδρες (49 καπνιστές και 28 μη καπνιστές)	Διερεύνηση της επίδρασης του καπνίσματος στη λειτουργία των όρχεων και τη φυσιολογία του σπέρματος.	Στους καπνιστές βρέθηκε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης και ανδρογονοδεσμεύουσα πρωτεΐνη στον αριστερό όρχι, χαμηλότερη κινητικότητα και χαμηλότερο ποσοστό φυσιολογικών μορφών σπερματοζωαρίων.
Kunzle et al., 2003 (38)	Μελέτη Κοορτής Άνδρες προς εξέταση υπογονιμότητας (839 καπνιστές και 1.266 μη καπνιστές)	Διερεύνηση της επίδρασης του καπνίσματος στις βασικές παραμέτρους του σπερμοδιαγράμματος.	Το κάπνισμα συσχετίστηκε με μειωμένη συγκέντρωση και μειωμένο αριθμό ολικών και κινητικών σπερματοζωαρίων. Το ποσοστό των φυσιολογικών μορφών ήταν σημαντικά μειωμένο στους καπνιστές, όμως η ζωτικότητα, ο όγκος σπέρματος και η συγκέντρωση φρουκτόζης επηρεάστηκαν σε μικρό, μη στατιστικά σημαντικό, βαθμό.
Fawzy et al., 2011 (390)	Συγχρονική Μελέτη 42 καπνιστές ναργιλέ, 81 υγιείς μη καπνιστές και 65 καπνιστές τσιγάρου	Διερεύνηση των τοξικών επιπτώσεων του καπνίσματος ναργιλέ στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος και στα επίπεδα ορμονών του άντρα.	Το κάπνισμα ναργιλέ είναι πιο τοξικό από το τσιγάρο, λόγω της σημαντικής αύξησης καρβοξυαιμοσφαιρίνης (COHb) στο αίμα και της μείωσης του ποσοστού της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Τόσο ο ναργιλές όσο και το τσιγάρο μείωσαν σημαντικά τον όγκο, τον αριθμό και τις φυσιολογικές μορφές των σπερματοζωαρίων, καθώς και τον χρόνο ρευστοποίησης του προς ανάλυση δείγματος.

Braga, et al., 2012 (51)	Συγχρονική Μελέτη 250 άνδρες σε κύκλους ISCI	Διερεύνηση των επιδράσεων των συνηθειών τρόπου ζωής, όπως αυτές προσδιορίστηκαν μέσω ερωτηματολογίων, στην ποιότητα του σπέρματος.	Το κάπνισμα επηρέασε αρνητικά την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.
Kumar et al., 2014 (41)	Συγχρονική Μελέτη 240 άνδρες ζευγαριών που επισκέπτονταν Κλινική Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής	Αξιολόγηση της επίδρασης του τρόπου ζωής και των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανδρική αναπαραγωγική υγεία και εξέταση της πιθανής τους σύνδεσης με τη χαμηλή ποιότητα σπέρματος, το αυξημένο οξειδωτικό στρες και την καταστροφή του DNA του σπέρματος.	Το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και η έκθεση σε τοξικούς παράγοντες (βαρέα μέταλλα, φυτοφάρμακα) συνέβαλαν στην πτώση της ποιότητας του σπέρματος. Η παρουσία μη-φυσιολογικών παραμέτρων ποιότητας του σπέρματος ήταν σημαντικά υψηλότερη στα άτομα αυτά που είχαν εκτεθεί στους παραπάνω παράγοντες, σε σχέση με εκείνα που δεν είχαν εκτεθεί.
Mostafa et al. 2018 (42)	Συγχρονική Μελέτη 95 υπογόνιμοι άνδρες (50 καπνιστές + 45 μη καπνιστές)	Επίδραση των συνηθειών καπνίσματος στην ποιότητα του σπέρματος.	Οι καπνιστές παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές ολικής και προωθητικής κινητικότητας σπερματοζωαρίων, όπως και ποσοστού φυσιολογικών μορφών, ανάλογα με τον αριθμό τσιγάρων που κάπνιζαν ανά ημέρα, σε σύγκριση με τους μη-καπνιστές.
Santos, et al., 2011 (391)	Κλινική Περίπτωση	Αξιολόγηση της ποιότητας του σπέρματος έπειτα από 3-μηνο πρόγραμμα διακοπής του καπνίσματος.	Η ανάλυση του σπέρματος έπειτα από τη διακοπή του καπνίσματος έδειξε βελτίωση στη συγκέντρωση του σπέρματος, στα σπερματοζωάρια με ταχεία προωθητική κίνηση και στη ζωτικότητα των σπερματοζωαρίων. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στον αριθμό των σπερματοζωαρίων ανά εκσπερμάτωση, στη μορφολογία τους ή στον κατακερματισμό του DNA.

Συντομογραφίες: ART=τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ICSI=ενδοκυτταροπλασματική έγχυσης σπέρματος, IVF=εξωσωματική γονιμοποίηση, FFQ=ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, ΔΜΣ=δείκτης μάζας σώματος, NO=μονοξείδιο του αζώτου, Τ=τεστοστερόνη, Ε2=οιστραδιόλη, LH=ωχρινοτρόπος ορμόνη, ΜΔ=μεσογειακή δίαιτα.

Πίνακας 1.3.2. Μελέτες που διερευνούν τη σχέση της διατροφής και του τρόπου ζωής με την έκβαση προγραμμάτων IVF σε γυναίκες.

Αναφορά	Σχεδιασμός και Δείγμα	Διερευνούμενη σχέση/Είδος παρέμβασης	Βασικά ευρήματα
Θρεπτικά Συστατικά, Μελέτες Παρατήρησης			
Haggarty et al., 2006 (159)	Προοπτική μελέτη 602 γυναίκες υπό θεραπεία IVF	Αξιολογήθηκε η πρόσληψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 (μέσω FFQ και προσδιορισμού των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα και στα ερυθροκύτταρα) και διερευνήθηκε ο ρόλος τους στην επιτυχή έκβαση της IVF.	Υψηλά επίπεδα φυλλικού οξέος σχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα γέννησης διδύμων μετά από πολλαπλή εμβρυομεταφορά. Δίαιτα εμπλουτισμένη σε φυλλικό οξύ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού των διδύμων που γεννιούνται μετά από IVF.
Hammiche et al., 2011 (107)	Προοπτική Μελέτη Παρατήρησης 235 γυναίκες υπό θεραπεία IVF/ICSI	Διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης ω-6 και ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (LC-PUFA), όπως αξιολογήθηκε μέσω FFQ, των επιπέδων οιστραδιόλης και της αποτελεσματικότητας της IVF/ICSI.	Η πρόσληψη ω-3 LC-PUFA σε γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF/ICSI συνδέεται με βελτιωμένη μορφολογία του εμβρύου.
Jungheim et al., 2011 (108)	Προοπτική Μελέτη 91 γυναίκες υπό IVF	Αναλύθηκε η σχέση μεταξύ ελεύθερων λιπαρών οξέων ορού και πιθανότητας επίτευξης εγκυμοσύνης.	Αυξημένα επίπεδα α-λινολεϊκού οξέος ορού (ALA) σχετίστηκαν με μειωμένη πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF.
Ruder et al., 2014 (301)	Δευτερογενής ανάλυση των δεδομένων από μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη. Γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα σε θεραπεία με κλομιφαίνη/IVF	Διερευνήθηκε κατά πόσο η υψηλότερη πρόσληψη αντιοξειδωτικών μέσω της δίαιτας, όπως αξιολογήθηκε με ένα σταθμισμένο FFQ, συσχετίζεται με βραχύτερο χρονικό διάστημα για επίτευξης εγκυμοσύνης.	Σε γυναίκες με ΔΜΣ <25 kg/m^2, παρατηρήθηκε βραχύτερος χρόνος για επίτευξη εγκυμοσύνης με αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης C, σε γυναίκες με ΔΜΣ ≥25 kg/m^2 με την αύξηση της πρόσληψης β-καροτένιου, σε γυναίκες <35 ετών με αύξηση της πρόσληψης β-καροτένιου & βιτ-C, και σε γυναίκες ≥35 ετών με αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης E.
Gaskins et al., 2014 (106)	Προοπτική Μελέτη 232 γυναίκες που έκαναν χρήση ARTs	Διερεύνηση της επίδραση της πρόσληψης φυλλικού οξέος, όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω FFQ, στην επιτυχή έκβαση της IVF.	Υψηλότερη πρόσληψη φυλλικού οξέος σχετίσθηκε με υψηλότερα ποσοστά εμφύτευσης, κλινικής εγκυμοσύνης και ζώντων γεννήσεων μετά από ARTs.
Gormack et al., 2015 (392)	Συγχρονική Μελέτη 250 γυναίκες ηλικίας 20-43 ετών	Αξιολόγηση μέσω ερωτηματολογίων των διαιτητικών συνηθειών και παραμέτρων του τρόπου ζωής γυναικών που συμμετείχαν σε πρόγραμμα IVF.	Πολλές από τις γυναίκες που βρίσκονται σε πρόγραμμα IVF παρουσιάζουν ανθυγιεινές συμπεριφορές (αυξημένη πρόσληψη αλκοόλ, καφεΐνης και μειωμένη πρόσληψη φυλλικού οξέος).
Andrews et al., 2015 (393)	Προοπτική μελέτη 259 υγιείς γυναίκες με φυσιολογική έμμηνο ρύση	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ παραγόντων της δίαιτας, όπως προέκυψαν μέσω ανακλήσεων 24ώρου, και της πιθανότητας εμφάνισης ανεπάρκειας ωχρινικής φάσης.	Η πρόσληψη διαιτητικών ινών και ισοφλαβονών σχετιζόταν θετικά με την πιθανότητα εμφάνισης ανεπάρκειας ωχρινικής φάσης.
Mingeuz Alarcon et al., 2016 (394)	Προοπτική μελέτη 178 γυναίκες που έκαναν χρήση ARTs	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ πρόσληψης φυλλικού οξέος (μέσω FFQ) το έτος πριν από την θεραπεία στην επιτυχή έκβαση της IVF.	Η πρόσληψη φυλλικού οξέος (>400 mg/ημέρα) τροποποίησε την αρνητική σχέση που παρατηρήθηκε μεταξύ των επιπέδων δισφενόλης Α στα ούρα και εκβάσεων της IVF.
Abadia et al., 2017 (395)	Προοπτική μελέτη 300 γυναίκες που έκαναν χρήση ARTs	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ πρόσληψης καφεΐνης και αλκοόλ (μέσω FFQ) το έτος πριν από την θεραπεία στην επιτυχή έκβαση της IVF.	Η μέτρια πρόσληψη αλκοόλ (6-12 g/ημέρα) και καφεΐνης (<200 mg/ημέρα) δεν σχετίσθηκαν με κάποια από τις ενδιάμεσες ή τελικές εκβάσεις της IVF.

La Vecchia et al., 2017 (396)	Συγχρονική Μελέτη 269 υπογόνιμες γυναίκες	Αξιολόγηση των επιπέδων βιταμινών του συμπλέγματος Β σε γυναίκες που συμμετείχαν σε πρόγραμμα IVF.	Μόνο το 12% των γυναικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία IVF παρουσίαζαν επαρκή επίπεδα φυλλικού οξέος, όπως προσδιορίσθηκαν στα ερυθροκύτταρα.
Eskew et al., 2017 (397)	Προοπτική Μελέτη 60 υπογόνιμες γυναίκες υπό IVF	Αξιολόγηση των επιπέδων λιπαρών οξέων στο πλάσμα σε γυναίκες που συμμετείχαν σε πρόγραμμα IVF.	Σε γυναίκες που βρίσκονται σε θεραπεία IVF τα επίπεδα trans-λιπαρών οξέων στο πλάσμα σχετίσθηκαν αρνητικά με τον ρυθμό γονιμοποίησης και τον αριθμό των παραγόμενων εμβρύων.
Souter et al., 2017 (118)	Προοπτική μελέτη 265 γυναίκες που έκαναν χρήση ARTs	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ πρόσληψης πρωτεΐνης πριν από την θεραπεία (μέσω FFQ) στον αριθμό ωοθυλακίων με κοιλότητα (άντρο).	Η υψηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης (>5,24% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης) σχετίσθηκε αρνητικά με τον αριθμό ωοθυλακίων με άντρο.
Chiu et al., 2018 (114)	Προοπτική Μελέτη 100 υπογόνιμες γυναίκες υπό IVF	Αξιολόγηση των επιπέδων λιπαρών οξέων στο πλάσμα σε γυναίκες που συμμετείχαν σε πρόγραμμα IVF.	Σε γυναίκες υπό θεραπεία IVF τα επίπεδα ω-3 λιπαρών οξέων στο πλάσμα σχετίσθηκαν θετικά με την πιθανότητα κλινικής κύησης και ζώσας γέννησης.
Θρεπτικά Συστατικά, Μελέτες Παρέμβασης			
Rizzo et al., 2010, (398)	Προοπτική κλινική μελέτη 65 γυναίκες υπό θεραπεία IVF/ICSI	Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: 1) χορήγηση ινοσιτόλης + φυλλικό οξύ + μελατονίνη (n=32, ομάδα Α) και 2) μυοινοσιτόλη + φυλλικό οξύ (n=33, ομάδα Β), ταυτόχρονα.	Η μελατονίνη βελτιώνει τη δραστικότητα της συνδυαστικής χορήγησης μυοινοσιτόλης και φυλλικού οξέος μέσω της βελτίωσης της ποιότητας των ωαρίων και της έκβασης της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ιστορικό χαμηλής ποιότητας ωαρίων.
Twigt et al., 2011 (399)	Κλινική Μελέτη 50 υπογόνιμες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών	Ομάδα Α: Χορήγηση χαμηλής δόσης (0,4 mg/ημέρα) φυλλικού οξέος Ομάδα Β: συνήθης αγωγή	Η χορήγηση χαμηλής δόσης φυλλικού οξέος εξασθενεί την απόκριση των ωοθηκών στο συμβατικό πρωτόκολλο διέγερσης, ανεξάρτητα από τα επίπεδα AMH και τον αριθμό των ωοθυλακίων.
Papaleo et al., 2009 (400)	Προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 60 γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ) υπό θεραπεία IVF/ICSI	Ομάδα Α: 30 συμμετέχουσες έλαβαν μυο-ινοσιτόλη σε συνδυασμό με 2g φυλλικό οξύ δύο φορές την ημέρα, Ομάδα Β: 30 γυναίκες μόνο 2g φυλλικού οξέος.	Σε ασθενείς με ΣΠΩ, η θεραπεία με μυοινοσιτόλη + φυλλικό οξύ μειώνει τον αριθμό των εκφυλισμένων ωαρίων και αυτών με βλαστικά κυστίδια, χωρίς να τροποποιεί τον συνολικό αριθμό των ληφθέντων ωαρίων.
Özkaya et al., 2011 (401)	Κλινική Μελέτη Παρέμβασης 56 γυναίκες υπό IVF και 13 γυναίκες ταιριασμένες ως προς την ηλικία	3 ομάδες γυναικών: Η πρώτη ομάδα χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα ελέγχου (n=13). Η δεύτερη ομάδα (n=30) αποτελούνταν από γυναίκες υπό κλασσική IVF και η τρίτη ομάδα (n=26) από γυναίκες οι οποίες υποβάλλονταν σε IVF και έλαβαν συμπλήρωμα πολυβιταμίνης/μετάλλων.	Το πολυβιταμινούχο συμπλήρωμα ομαλοποίησε τα επίπεδα ιχνοστοιχείων στον ορό και στο ωοθυλακικό υγρό των γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF.
Moran et al., 2016 (402)	Προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 46 υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες υπό θεραπεία IVF/ICSI	Ομάδα Α: Αλλαγή των συνηθειών δίαιτας και φυσικής δραστηριότητας. Ομάδα Β: ομάδα ελέγχου.	Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς τα ποσοστά κλινικής κύησης ή ζώσας γέννησης.
Nouri et al., 2017 (403)	Προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 100 γυναίκες υπό θεραπεία IVF/ICSI	Ομάδα Α: 50 γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε ένα συμπλήρωμα μικροθρεπτικών στοιχείων (φυλλικό, σελήνιο, βιταμίνη Ε, ω-3 λιπαρά οξέα και κατεχίνες), Ομάδα Β: 50 γυναίκες, ομάδα ελέγχου.	Το ποσοστό των γυναικών με τουλάχιστον ένα έμβρυο καλής ποιότητας ήταν υψηλότερο στην ομάδα παρέμβασης (58,0 vs. 36,0%).

Τρόφιμα/Ομάδες Τροφίμων, Μελέτες Παρατήρησης			
Vanegas et al., 2015 (134)	Προοπτική μελέτη κοορτής 315 γυναίκες που χρησιμοποίησαν ARTs	Διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης φυτοοοιστρογόνων, όπως προσδιορίσθηκε μέσω FFQ, και της κλινικής έκβασης των ARTs.	Η διατροφική λήψη σόγιας συσχετίζεται με την πιθανότητα ζώσας γέννησης σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ARTs.
Braga et al., 2015 (138)	Μελέτη Παρατήρησης 2659 έμβρυα τα οποία προέκυψαν μέσω IVF/ICSI από 259 ασθενείς	Διερεύνηση της σχέσης της τροφής και των κοινωνικών συνηθειών με την ποιότητα των εμβρύων και των σχηματισμό βλαστοκύστης.	Η κατανάλωση δημητριακών, φρούτων και λαχανικών συσχετίζεται θετικά με την ποιότητα του εμβρύου, ενώ το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ αρνητικά. Η εφαρμογή δίαιτας απώλειας βάρους και η κατανάλωση κρέατος σχετιζόταν αρνητικά με τη δημιουργία βλαστοκύστης.
Firns et al., 2015 (281).	Προοπτική μελέτη κοορτής 351 γυναίκες που χρησιμοποίησαν ARTs	Διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης φρούτων και λαχανικών, όπως προσδιορίσθηκε μέσω ημερολογίου καταγραφής τροφίμων (1 εβδομάδα), και της κλινικής έκβασης των ARTs.	Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συσχετίζεται θετικά με τον ρυθμό γονιμοποίησης σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ARTs.
Afeiche et al., 2016 (137)	Προοπτική μελέτη κοορτής 232 γυναίκες που χρησιμοποίησαν ARTs	Διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης γαλακτοκομικών, όπως προσδιορίσθηκε μέσω FFQ, και της κλινικής έκβασης των ARTs.	Η κατανάλωση γαλακτοκομικών συσχετίζεται θετικά με την πιθανότητα εμφάνισης ζώσας γέννησης σε γυναίκες >35 ετών που χρησιμοποιούν ARTs.
Chavvaro et al., 2016 (404)	Προοπτική μελέτη κοορτής 239 γυναίκες που χρησιμοποίησαν ARTs	Διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης σόγιας, όπως προσδιορίσθηκε μέσω FFQ, και της κλινικής έκβασης των ARTs.	Η κατανάλωση σόγιας συσχετίζεται θετικά με την τροποποίησης της αρνητικής επίδρασης της δισφαινόλης Α στην πιθανότητα εμφάνισης ζώσας γέννησης σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ARTs
Gaskins et al., 2016 (136)	Προοπτική μελέτη κοορτής 273 γυναίκες που χρησιμοποίησαν ARTs	Διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης δημητριακών ολικής άλεσης, όπως προσδιορίσθηκε μέσω FFQ, και της κλινικής έκβασης των ARTs	Η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης συσχετίζεται θετικά με την πιθανότητα εμφάνισης ζώσας γέννησης σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ARTs.
Machtinger et al., 2017 (405)	Προοπτική μελέτη κοορτής 340 γυναίκες που χρησιμοποίησαν ARTs	Διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης αναψυκτικών (μέσω FFQ) και της κλινικής έκβασης των ARTs.	Η κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη ανεξάρτητα από την περιεκτικότητα σε καφεΐνη σχετιζόταν αρνητικά με την πιθανότητα εμφάνισης ζώσας γέννησης σε γυναίκες που χρησιμοποιούν ARTs.
Διατροφικά Πρότυπα, Μελέτες Παρατήρησης			
Vujkovic et al., 2010, (151)	Προοπτική μελέτη 161 ζευγάρια υπό θεραπεία με IVF/ICSI	Διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των διαιτητικών συνηθειών, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω ενός σταθμισμένου FFQ και της μεθόδου ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες (PCA), και της έκβασης της IVF/ ICSI.	Υψηλότερη συμμόρφωση σε ένα «Μεσογειακό» διατροφικό πρότυπο από τα ζευγάρια που υποβάλλονται σε IVF/ICSI συμβάλλει σε αυξημένες πιθανότητες (κατά 40%) επίτευξης εγκυμοσύνης.
Twigt et al., 2012 (150)	Προοπτική μελέτη 199 ζευγάρια υπό θεραπεία με IVF/ICSI	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των διαιτητικών συνηθειών προγεννητικά, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω ενός σταθμισμένου FFQ και της μεθόδου PCA, και της έκβασης της IVF/ICSI.	Η αυξημένη προσήλωση στις Ολλανδικές διατροφικές συστάσεις από γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF/ICSI αυξάνει την πιθανότητα συνέχισης της εγκυμοσύνης.

Kermack et al., 2015 (146)	Μελέτη παρατήρησης 56 γυναίκες ηλικίας 18-45 ετών υπό διερεύνηση για υπογονιμότητα	Αξιολόγηση του κατά πόσο τα επίπεδα αμινοξέων στο ανθρώπινο αμνιακό υγρό ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, τον ΔΜΣ, τη φάση του έμμηνου κύκλου, την καλοήθη παθολογία ή τη δίαιτα.	Μια λιγότερο υγιεινή δίαιτα συνδέθηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις ασπαραγίνης, ιστιδίνης, γλουταμίνης, βαλίνης, φαινυλαλανίνης, ισολευκίνης και λευκίνης στο αμνιακό υγρό, σε σχέση με την περισσότερο υγιεινή δίαιτα.
Andrews et al., 2015 (393)	Προοπτική μελέτη 259 υγιείς γυναίκες με φυσιολογική έμμηνο ρύση	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ παραγόντων της δίαιτας, όπως προέκυψαν μέσω ανακλήσεων 24ώρου (μέθοδος PCA) και της πιθανότητας εμφάνισης ανεπάρκειας ωχρινικής φάσης.	Η πιθανότητα εμφάνισης ανεπάρκειας ωχρινικής φάσης συσχετίστηκε θετικά με τον βαθμό υιοθέτησης μιας ΜΔ.
Parisi et al., 2017 (289)	Προοπτική μελέτη 228 γυναίκες οι οποίες πέτυχαν κλινική κύηση	Αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ παραγόντων της δίαιτας, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω σταθμισμένου FFQ και τη μέθοδο PCA) και της εμβρυικής ανάπτυξης.	Ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηριζόταν από υψηλή κατανάλωση θαλασσινών και ελαιόλαδου και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος συσχετίστηκε θετικά με την εμβρυική ανάπτυξη.
Sugawa et al., 2018 (149)	Προοπτική μελέτη 140 γυναίκες υπό θεραπεία IVF/ICSI	Διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των διαιτητικών συνηθειών, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω σταθμισμένου FFQ και της μεθόδου PCA, και της έκβασης της IVF/ ICSI.	Κανένα από τα διατροφικά πρότυπα που προέκυψαν από τα ζευγάρια που υποβάλλονται σε IVF/ICSI δεν σχετίσθηκε με κάποια από τις τελικές εκβάσεις.
Jahangirifar et al., 2019 (406)	Προοπτική μελέτη κοορτής 140 γυναίκες υπό θεραπεία IVF/ICSI	Διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των διαιτητικών συνηθειών, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω σταθμισμένου FFQ και της μεθόδου PCA, και της έκβασης της IVF/ ICSI.	Η αυξημένη προσήλωση σε ένα υγιές διατροφικό πρότυπο από γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF/ICSI σχετίσθηκε με υψηλότερη παραγωγή ωαρίων και ωαρίων καλής ποιότητας.
Gaskins et al., 2019 (285)	Προοπτική μελέτη κοορτής 357 γυναίκες υπό θεραπεία IVF/ICSI	Διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των διαιτητικών συνηθειών, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω σταθμισμένου FFQ και διαφόρων διατροφικών δεικτών και της έκβασης της IVF/ ICSI (δείκτης ΜΔ: εύρος βαθμολογίας 0-55).	Η αυξημένη προσήλωση σε ένα υγιές διατροφικό πρότυπο που ονομάσθηκε profertility diet από γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF/ICSI σχετίσθηκε με υψηλότερες πιθανότητες επιτυχούς έκβασης της IVF/ ICSI
Ricci et al. 2019, (287)	Προοπτική μελέτη 474 γυναίκες υπό θεραπεία IVF/ICSI	Διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ προσκόλλησης στη ΜΔ (που εκτιμήθηκε μέσω του δείκτη MDS: εύρος βαθμολογίας 0-9) και της έκβασης της IVF/ ICSI.	Δεν παρατηρήθηκε σαφής συσχέτιση μεταξύ προσκόλλησης στη ΜΔ και επιτυχούς έκβασης της εξωσωματικής γονιμοποίησης Ωστόσο, σε γυναίκες ηλικίας> 35 ετών στην ενδιάμεση κλίμακα τήρηση της ΜΔ (σκορ MDS 4-5) εμφάνισαν χαμηλότερο κίνδυνο να μην επιτευχθεί κλινική εγκυμοσύνη.
Sun et al. 2019 (288)	Προοπτική μελέτη 700 γυναίκες υπό θεραπεία IVF/ICSI	Διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ προσκόλλησης στη ΜΔ (που εκτιμήθηκε μέσω του δείκτη MDS: εύρος βαθμολογίας 0-9) και της έκβασης της IVF/ ICSI.	Η αυξημένη συμμόρφωση με την ΜΔ σχετίσθηκε με αυξημένο αριθμό εμβρύων που παρήχθησαν μέσω της IVF/ICSI
Κοινωνικοοικονομικοί Παράγοντες του Τρόπου Ζωής και Άγχος, Μελέτες Παρατήρησης			
Hashemi et al., 2012 (407)	Προοπτική Μελέτη 180 υπογόνιμες γυναίκες που παραπέμφθηκαν για θεραπεία IVF	Διερεύνηση των επιπτώσεων του άγχους, όπως αυτό αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου State/Trait Anxiety Inventory (STAI), στο ποσοστό εγκυμοσύνης μετά από πρόγραμμα IVF.	Τα ποσοστά κυήσεων δεν διέφεραν σημαντικά στις γυναίκες με υψηλά και χαμηλά επίπεδα μακροχρόνιου άγχους (11,1 vs. 10,1%) ή μεταξύ αυτών με υψηλά και χαμηλά επίπεδα βραχυπρόθεσμου άγχους (14,5 vs. 9,0%).

Räisänen et al., 2013 (37)	Προοπτική μελέτη Αναδρομική ανάλυση των γεννήσεων μέσω IVF σε όλη τη Φιλανδία	Αξιολόγηση του κατά πόσο το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (ΚΟΕ) της μητέρας συσχετίζεται με την πιθανότητα επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από IVF	Το υψηλότερο ΚΟΕ σχετιζόταν με μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας της IVF, αλλά όχι μετά από προσαρμογή ως προς συγχυτικούς παράγοντες.
Turner et al., 2013 (98)	Προοπτική Μελέτη 44 γυναίκες που υποβάλλονταν σε IVF	Οι συμμετέχουσες συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο άγχους (STAI), την αντιληπτή κλίμακα στρες (PSS) και την κλίμακα αυτο-αποτελεσματικότητας στην υπογονιμότητα (ISES) σε τρία χρονικά σημεία: πριν από την ωοθηκική διέγερση (T1), μία ημέρα πριν από την ωοληψία (T2), και 5-7 ημέρες μετά την μεταφορά εμβρύων (T3).	Οι γυναίκες με χαμηλότερα επίπεδα στρες και άγχους κατά την ημέρα πριν από την ωοληψία είχαν υψηλότερο ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης.
Schaller et al., 2016 (95)	Προοπτική Μελέτη 119 γυναίκες μέλη υπογόνιμων ζευγαριών που παραπέμφθηκαν για θεραπεία IVF	Διερεύνηση της επίπτωσης του άγχους στις γυναίκες, όπως αυτό αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου STAI, σε σχέση με τους άνδρες, μετά από θεραπεία IVF.	Οι γυναίκες εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά άγχους κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σχέση με τους άνδρες μέλη των ζευγαριών που υποβάλλονταν σε θεραπεία IVF.
Σωματική Δραστηριότητα, Μελέτες Παρατήρησης			
Morris et al., 2006 (89)	Προοπτική Μελέτη 2.232 ασθενείς που έκαναν για πρώτη φορά IVF	Διερεύνηση της επίδρασης των συνηθειών άσκησης κατά τη διάρκεια της ζωής, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω ερωτηματολογίου, στην έκβαση της IVF.	Η τακτική σωματική άσκηση πριν από την IVF μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την έκβαση, ειδικά σε γυναίκες που γυμνάζονταν πάνω από 4 ώρες/εβδομάδα για χρονικό διάστημα 1-9 έτη.
Domar et al., 2012 (408)	Προοπτική Μελέτη 118 γυναίκες ηλικίας 18-44 ετών που υποβάλλονταν σε ARTs	Αξιολόγηση συμπεριφορών υγείας σε γυναίκες μέσω ερωτηματολογίων πριν και μετά τον κύκλο IVF.	Τον μήνα πριν από την IVF, το 92% των γυναικών ασκούνταν συστηματικά, ενώ το 100% των γυναικών ασκούνταν κατά τη διάρκεια της προσπάθειας.
Evenson et al., 2014 (409)	Προοπτική Μελέτη 121 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε εμβρυομεταφορά μέσω IVF	Αξιολόγηση της συσχέτισης των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας, όπως αυτά προσδιορίσθηκαν μέσω ερωτηματολογίου, με την έκβαση της IVF.	Με βάση αυτοδηλούμενα στοιχεία, η πιθανότητα ενδομήτριου κύησης ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες με δραστήριο τρόπο ζωής.
Palomba et al., 2014 (410)	Μελέτη Παρατήρησης 216 παχύσαρκες υπογόνιμες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF	Αξιολόγηση της συσχέτισης των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας με την έκβαση της IVF.	Οι πιθανότητες επίτευξης εγκυμοσύνης και γέννησης παιδιού ήταν κατά 3 φορές υψηλότερες σε παχύσαρκες υπογόνιμες γυναίκες που ασκούνταν συστηματικά σε σχέση με εκείνες που δεν ασκούνταν.
Gaskins et al., 2016 (411)	Προοπτική Μελέτη 273 γυναίκες που υποβάλλονταν σε θεραπεία IVF	Επίδραση των συνηθειών άσκησης κατά τη διάρκεια της ζωής, όπως αυτές αξιολογήθηκαν μέσω σταθμισμένου ερωτηματολογίου, στην έκβαση της IVF.	Η σωματική άσκηση πριν από την IVF, όπως αυτή εκφραζόταν σε MET/ώρα, δεν βρέθηκε να συσχετίζεται με κάποια από τις τελικές εκβάσεις της IVF (εμφύτευση, κλινική κύηση, ζώσα γέννηση).
Rao et al., 2018 (92)	Μετα-ανάλυση μελετών 3.683 ζευγάρια υπό IVF	Επίδραση των συνηθειών άσκησης κατά τη διάρκεια της ζωής στην έκβαση της IVF.	Σε σχέση με τις σωματικά αδρανείς γυναίκες, αυτές με υψηλότερα επίπεδα σωματικής άσκησης είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης κλινικής κύησης και ζώσας γέννησης.

Παχυσαρκία, Μελέτες Παρατήρησης			
Orvieto et al., 2009 (412)	Αναδρομική Μελέτη 516 κύκλοι IVF, 438 μη-παχύσαρκες (ΔΜΣ ≤30 kg/m^2) και 78 παχύσαρκες (ΔΜΣ >30 kg/m^2) γυναίκες	Διερεύνηση του κατά πόσο ο ΔΜΣ της γυναίκας επηρεάζει την έκβαση της IVF.	Οι παχύσαρκες γυναίκες απαιτούσαν σημαντικά μεγαλύτερη διέγερση και περισσότερες μονάδες γοναδοτροπινών, είχαν χαμηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης και σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό γονιμοποίησης. Επίσης, παρουσίασαν φτωχότερη απόκριση και σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό κυήσεων από τις μη-παχύσαρκες και ο επιπολασμός αυτών που δεν ανταποκρίθηκαν ήταν σημαντικά υψηλότερος στις παχύσαρκες, σε σύγκριση με τις νορμοβαρείς γυναίκες.
Bellver et al., 2010 (413)	Αναδρομική Μελέτη Υπογόνιμες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ένα σύνολο 6.500 κύκλων IVF/ICSI	Σύγκριση της ποιότητας των εμβρύων και του αναπαραγωγικού αποτελέσματος σε πρόγραμμα IVF ανάλογα με τον ΔΜΣ των γυναικών.	Η γυναίκεια παχυσαρκία βλάπτει την έκβαση της IVF, αλλά η ποιότητα των εμβρύων δεν επηρεάζεται, πράγμα που παραπέμπει σε πιθανή τροποποίηση του ενδομήτριου περιβάλλοντος από την παχυσαρκία.
Zhang et al., 2010 (414)	Αναδρομική μελέτη 2.222 νορμοβαρείς γυναίκες, 379 υπέρβαρες (25<ΔΜΣ<30 kg/m^2) και 27 παχύσαρκες (ΔΜΣ≥30 kg/m^2) που υποβλήθηκαν σε ARTs	Διερευνήθηκαν οι επιπτώσεις του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας στην έκβαση της IVF σε υπογόνιμες γυναίκες από την Kiva.	Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία σχετίζονται με μειωμένη ανταπόκριση των ωοθηκών και επηρεάζουν αρνητικά τα αποτελέσματα της IVF.
Kupka et al., 2011 (415)	Ανάλυση βάσης δεδομένων με στοιχεία από 706.360 κύκλους IVF	Μελετήθηκαν οι επιπτώσεις της γυναικείας και ανδρικής παχυσαρκίας, όπως αξιολογήθηκαν μέσω του ΔΜΣ, στην έκβαση της IVF/ICSI.	Η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι ο συνδυασμός ενός παχύσαρκου άνδρα και μιας γυναίκας με φυσιολογικό βάρος συσχετίζεται θετικά με τα ποσοστά εμφύτευσης στην IVF/ICSI.
Shah et al., 2011 (416)	Αναδρομική Μελέτη 1.721 γυναίκες που υποβάλλονται σε ένα πρώτο κύκλο IVF με φρέσκα, αυτόλογα έμβρυα	Διερευνήθηκε η επίδραση της παχυσαρκίας, όπως αξιολογήθηκε μέσω του ΔΜΣ, στα ωάρια και την ποιότητα του εμβρύου σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε IVF.	Η παχυσαρκία (ΔΜΣ >30 kg/m^2) συσχετίζεται με λιγότερα φυσιολογικά γονιμοποιημένα ωάρια, χαμηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης, και χαμηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης και ζωντανών γεννήσεων, σε σχέση με τα φυσιολογικού βάρους άτομα.
Haghighi et al., 2012 (417)	Αναδρομική Μελέτη 230 γυναίκες που υποβάλλονται σε πρώτο κύκλο κλασσικής IVF	Αξιολόγηση της επίδρασης του ΔΜΣ στα αναπαραγωγικά αποτελέσματα και στα κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης μετά από IVF.	Δεν βρέθηκε σημαντική σχέση ανάμεσα στον ΔΜΣ και την ηλικία, τον αριθμό των ωοθυλακίων, τα ώριμα ωοκύτταρα και τα μεταφερόμενα έμβρυα μεταξύ των τριών ομάδων ΔΜΣ που μελετήθηκαν (φυσιολογικοί, υπέρβαροι, παχύσαρκοι).
Schliep et al., 2012 (418)	Προοπτική μελέτη κοορτής 721 ζευγάρια που υποβάλλονται σε πρώτο κύκλο IVF	Αξιολόγηση των επιπτώσεων του ΔΜΣ τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών, μεμονωμένα και σε συνδυασμό, σε σχέση με τα αποτελέσματα της IVF.	Το σωματικό βάρος δεν επηρεάζει τη γονιμότητα των ζευγαριών που υποβάλλονται σε θεραπεία IVF.
Zande r-Fox et al., 2012 (419)	Αναδρομική Ανάλυση Γυναίκες ηλικίας ≤38 ετών που υποβάλλονταν σε IVF	Αξιολογήθηκε ο αντίκτυπος του ΔΜΣ στα ποσοστά γονιμοποίησης των ωαρίων, ανάπτυξης του εμβρύου και κατάψυξης εμβρύων κατά τη διάρκεια ARTs σε γυναίκες ηλικίας ≤38 ετών, και προσδιοριστήκαν επίσης τα ποσοστά των μετέπειτα εγκυμοσύνων και τοκετών.	Η παχυσαρκία στις γυναίκες ≤38 ετών δεν επηρεάζει την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, μειώνει τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ΔΜΣ≥40 kg/m^2, αυξάνει τα ποσοστά πρόωρου τοκετού και την πιθανότητα εμφάνισης μακροσωμίας στους απογόνους.

Moragianni et al., 2012 (69)	Αναδρομική μελέτη κοορτής Αναλύθηκαν οι κύκλοι IVF /IVF-ICSI 4.609 ασθενών	Η επίδραση των επιπέδων του ΔΜΣ στην έκβαση ενός πρώτου κύκλου IVF/ICSI.	Η παχυσαρκία έχει σημαντική αρνητική επίπτωση στα αποτελέσματα των ARTs. Γυναίκες με ΔΜΣ >30 kg/m^2 είχαν έως και 68% λιγότερες πιθανότητες να έχουν ζωντανή γέννηση μετά τον πρώτο κύκλο IVF σε σύγκριση με γυναίκες με ΔΜΣ <30 kg/m^2.
Legge et al., 2014 (420)	Προοπτική μελέτη κοορτής 752 γυναίκες που υποβάλλονταν σε IVF	Αξιολόγηση της επίδρασης του ΔΜΣ στην έκβαση της IVF.	Η παχυσαρκία της μητέρας δεν φάνηκε να επηρεάζει την έκβαση της IVF.
Bailey et al., 2014 (421)	Αναδρομική μελέτη 79 γυναίκες ηλικίας >40 ετών με κλινικά τεκμηριωμένη διάγνωση ΣΠΩ που υποβάλλονται σε IVF.	Διερεύνηση της επίδρασης του ΔΜΣ στην έκβαση της IVF σε πληθυσμό με κλινικά τεκμηριωμένο ΣΠΩ.	Οι παχύσαρκες γυναίκες με ΣΠΩ είχαν 69% λιγότερες πιθανότητες κλινικής εγκυμοσύνης ανά έναρξη κύκλου και 77% χαμηλότερες πιθανότητες κλινικής εγκυμοσύνης ανά έμβρυομεταφορά, σε σύγκριση με αυτές φυσιολογικού σωματικού βάρους με ΣΠΩ.
Atzmon et al., 2017 (422)	Προοπτική μελέτη 46 γυναίκες που υποβάλλονταν σε IVF	Αξιολόγηση της επίδρασης του ΔΜΣ στην έκβαση της IVF.	Υψηλές τιμές του ΔΜΣ σχετίζονταν με μικρότερο μέγεθος των ωαρίων που παρήχθησαν.
Zhang et al., 2015 (423)	Προοπτική μελέτη 439 γυναίκες σε IVF	Αξιολόγηση της επίδρασης του ΔΜΣ στην έκβαση της IVF.	Υψηλές τιμές του ΔΜΣ σχετίζονταν με μειωμένο μέγεθος και ωρίμανση ωαρίων.
Wang et al., 2016 (424)	Αναδρομική μελέτη 12.061 κύκλων IVF	Αξιολόγηση της επίδρασης του ΔΜΣ στην έκβαση της IVF.	Γυναίκες με ΔΜΣ >25 kg/m^2 είχαν σημαντικά χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης ζώσας γέννησης σε σχέση με αυτές που είχαν ΔΜΣ <25 kg/m^2.
Banker et al., 2017 (425)	Αναδρομική μελέτη 439 γυναίκες που υποβάλλονταν σε IVF	Αξιολόγηση της επίδρασης του ΔΜΣ στην έκβαση της IVF.	Δεν βρέθηκε κάποια επίδραση του ΔΜΣ στις ενδιάμεσες/τελικές εκβάσεις της IVF (ποιότητα ωαρίων-κλινική κύηση).
Christensen et al., 2016 (426)	Αναδρομική μελέτη Δεδομένα από 5.342 κύκλους IVF	Αξιολόγηση της επίδρασης του ΔΜΣ στην έκβαση της IVF.	Στη συμβατική IVF, οι τιμές του ΔΜΣ δεν σχετίζονταν με τον αριθμό/ποιότητα των ωαρίων που παρήχθησαν.
Provost et al., 2016 (427)	Αναδρομική μελέτη Δεδομένα από 22.317 κύκλους IVF	Αξιολόγηση της επίδρασης του ΔΜΣ γυναικών που λαμβάνουν ωάρια από δότριες στην έκβαση της IVF.	Η μεγαλύτερη επιτυχία παρουσιάστηκε στους κύκλους IVF που εφαρμόσθηκαν σε γυναίκες με χαμηλό/φυσιολογικό ΔΜΣ.
Sheng et al., 2017 (428)	Προοπτική μελέτη 800 γυναίκες με ΣΠΩ που υποβάλλονταν σε IVF	Αξιολόγηση της επίδρασης του ΔΜΣ στην έκβαση της IVF.	Υψηλές τιμές του ΔΜΣ σχετίσθηκαν οριακά με χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης κλινικής κύησης.
Παχυσαρκία, Μελέτες Παρέμβασης			
Moran et al., 2011 (429)	Πιλοτική Μελέτη παρέμβασης Υπέρβαρες γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF	Υπέρβαρες γυναίκες οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα τροποποίησης του τρόπου ζωής (συμβουλές διατροφής + άσκηση + υποθερμιδικό διαιτολόγιο) ή ακολούθησαν τον συνήθη τρόπο ζωής πριν την IVF.	Η βραχυπρόθεσμη απώλεια βάρους βελτιώνει τα ποσοστά εγκυμοσύνης σε υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες που υπόκεινται σε IVF.

Sim et al., 2014 (430)	Κλινική Μελέτη Παρέμβασης 49 παχύσαρκες γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF	Ομάδα Α (n=22): 12 εβδομάδες χορήγησης διαιτολογίου πολύ χαμηλού σε θερμίδες (880 kcal/ημέρα) και κατόπιν 6 εβδομάδες υποθερμιδικού διαιτολογίου για σταθεροποίηση βάρους, Ομάδα Β (n=27): συνήθης τρόπος ζωής + γενικές οδηγίες για απώλεια σωματικού βάρους.	Η ομάδα παρέμβασης είχε αυξημένο ποσοστό κυήσεων (48% έναντι 14%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, χρειάσθηκε κατά μέσο όρο 2 λιγότερους κύκλους για την επίτευξη εγκυμοσύνης και είχε αυξημένο ποσοστό ζώντων γεννήσεων.
Einarsson et al., 2017 (77)	Κλινική Μελέτη Παρέμβασης 317 υπέρβαρες γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF	Ομάδα Α (n=157): 12 εβδομάδες χορήγησης διαιτολογίου πολύ χαμηλού σε θερμίδες και κατόπιν 6 εβδομάδες υποθερμιδικού διαιτολογίου, παράλληλα με ομαδικές συναντήσεις, Ομάδα Β (n=157): ομάδα ελέγχου, συνήθης τρόπος ζωής.	Η ομάδα παρέμβασης έχασε περισσότερο σωματικό βάρος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ζώντων γεννήσεων.
Mutsaerts et al., 2016 [78]	Κλινική Μελέτη Παρέμβασης 577 γυναίκες με ΔΜΣ >29 kg/m^2 που υποβάλλονται σε IVF	Ομάδα Α (n=290): ομάδα παρέμβασης με αλλαγή του τρόπου ζωής, Ομάδα Β (n=287): ομάδα ελέγχου, συνήθης τρόπος ζωής.	Η ομάδα παρέμβασης δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό των ζώντων γεννήσεων.
Espinós et al., 2017 (431)	Πιλοτική Κλινική Μελέτη Παρέμβασης 41 παχύσαρκες γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF	Ομάδα Α (n=22): 12 εβδομάδες χορήγησης οδηγιών διατροφής και άσκησης από επαγγελματίες υγείας, Ομάδα Β (n=20): ομάδα ελέγχου, συνήθης τρόπος ζωής.	Η ομάδα παρέμβασης είχε αυξημένο ποσοστό ζώντων γεννήσεων (66,7% έναντι 41,2%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
Κάπνισμα, Μελέτες Παρατήρησης			
Gruber et al., 2008 (45)	Αναδρομική Μελέτη 130 γυναίκες υπό IVF	Διερευνήθηκε η επίδραση του καπνίσματος στην ποιότητα των ωαρίων, των ζυγωτών και του προεμβρύου της 3^{ης} ημέρας, καθώς και η πιθανότητα επίτευξης συνεχιζόμενης εγκυμοσύνης στις 8 εβδομάδες.	Οι καπνίστριες παρουσίαζαν υψηλότερο αριθμό μη γονιμοποιημένων ωαρίων από τις μη-καπνίστριες, με συγκρίσιμο ποσοστό κλινικής κύησης τόσο για τις καπνίστριες όσο και για τις μη-καπνίστριες.
Freour et al., 2008 (46)	Αναδρομική Μελέτη 111 γυναίκες που υποβάλλονται σε IVF και εμβρυομεταφορά	Διερεύνηση της επίδρασης του ενεργητικού καπνίσματος από τη γυναίκα στο αποθεματικό των ωοθηκών (αξιολόγηση μέσω των επιπέδων της AMH) και στο αποτέλεσμα της IVF.	Το ενεργητικό κάπνισμα βρέθηκε να συνδέεται με κακή πρόγνωση των κύκλων IVF, όσον αφορά στην ανταπόκριση των ωοθηκών και την εγκυμοσύνη, και οδηγεί σε αλλαγή του αποθεματικού των ωοθηκών, όπως αντανακλάται από τις μειωμένες συγκεντρώσεις AMH στον ορό.
Freour et al., 2010 (432)	Προοπτική Μελέτη 384 γυναίκες υπό IVF	Επίδραση των επιπέδων ορμονικών παραμέτρων (FSH, E2, AMH - 3^{ης} ημέρας κύκλου) στην απόκριση σε πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών και την εγκυμοσύνη σε γυναίκες ανάλογα με τις συνήθειες καπνίσματος.	Η ανάλυση 384 κύκλων IVF έδειξε ότι η συγκέντρωση AMH και ο αριθμός των ωοθυλακίων ήταν οι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες της πτωχής ανταπόκρισης των ωοθηκών και παρουσίαζαν υψηλότερη συσχέτιση στις μη-καπνίστριες σε σχέση με τις καπνίστριες.
Benedict et al., 2011 (433)	Ααναδρομική ανάλυση μιας προοπτικής μελέτης κοόρτης 1.909 γυναίκες που δεν κάπνιζαν	Μετρήθηκε η συγκέντρωση κοτινίνης (μεταβολίτης της νικοτίνης) στο ωοθυλακικό υγρό (ΩΥ) που συλλέχθηκε κατά τη διάρκεια 3.270 κύκλων IVF από γυναίκες που διέκοψαν το κάπνισμα μεταξύ των ετών 1994 και 2003, για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα (ΠΚ) και της αποτυχίας εμφύτευσης.	Η έκθεση της γυναίκας στο ΠΚ, όπως αυτό εκτιμάται με μέτρηση των επιπέδων κοτινίνης στο ΩΥ, συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας εμφύτευσης και μειωμένη πιθανότητα ζώσας γέννησης.

Fréour et al., 2013(434)	Αναδρομική ανάλυση μιας προοπτικά συλεχθείσας βάσης δεδομένων, 135 υπογόνιμα ζευγάρια που υποβάλλονταν σε IVF/ICSI	Για την αξιολόγηση του αντίκτυπου του καπνίσματος από τη μητέρα στην πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου in vitro, όπως αντικατοπτρίζεται από την time-lapse ανάλυση.	Το κάπνισμα στις γυναίκες μειώνει την πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου. Αυτό θα μπορούσε να συμβάλει στη μεγάλη μείωση στα ποσοστά κύησης σε καπνίστριες που υποβάλλονται σε IVF.
Cinar et al., 2014 (435)	Προοπτική Μελέτη Ασθενείς υπό IVF μη-καπνιστές: γυναίκες (n=171), άνδρες (n=118), καπνιστές: γυναίκες (n=43), άνδρες (n=96)	Οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν με βάση τη συγκέντρωση κοτινίνης (μεταβολίτης της νικοτίνης) στο ΩΥ τους ή το σπερματικό υγρό στους καπνιστές και μη καπνιστές. Εξετάσθηκαν οι επιπτώσεις του καπνίσματος στην έκβαση της IVF, συμπεριλαμβανομένων των παραμέτρων του σπέρματος, την ποιότητα των ωαρίων, το ποσοστό γονιμοποίησης, την ημέρα εμβρυομεταφοράς και τα ποσοστά επίτευξης εγκυμοσύνης.	Ενώ οι αριθμοί των συνολικών και ώριμων ωαρίων που συλλέχθηκαν ήταν υψηλότεροι στην ομάδα των καπνιστών, ο δείκτης ποιότητας τους, το ποσοστό γονιμοποίησης, ο ρυθμός ανάπτυξης εμβρύου και το ποσοστό εγκυμοσύνης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων.
Firns et al., 2015 (281)	Προοπτική Μελέτη 351 γυναίκες υπό IVF	Επίδραση των συνηθειών καπνίσματος στην απόκριση σε πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών και την εγκυμοσύνη σε γυναίκες ανάλογα με τις συνήθειες καπνίσματος.	Η ανάλυση των κύκλων IVF έδειξε ότι η ωοθηκική εφεδρεία ήταν χαμηλότερη στις καπνίστριες σε σχέση με αυτές που δεν κάπνιζαν.
Kim et al., 2015 (436)	Προοπτική Μελέτη 127 γυναίκες υπό IVF	Επίδραση των συγκεντρώσεων κοτινίνης στην έκβαση της IVF σε γυναίκες ανάλογα με τις συνήθειες καπνίσματος.	Η ανάλυση των κύκλων IVF έδειξε ότι η παρουσία κοτινίνης στα ούρα δεν συσχετίζεται με την έκβαση της IVF.
Budani et al., 2017 (437)	Προοπτική Μελέτη 50 γυναίκες υπό IVF	Επίδραση των συνηθειών καπνίσματος στην απόκριση σε πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών σε γυναίκες ανάλογα με τις συνήθειες καπνίσματος.	Το κάπνισμα σχετίσθηκε με χαμηλότερο ρυθμό γονιμοποίησης, ποσοστό εμφύτευσης και κλινικής κύησης.

Συντομογραφίες: ICSI=ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος, IVF=εξωσωματική γονιμοποίηση, ΣΠΩ=σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ARTs=τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ΔΜΣ=δείκτης μάζας σώματος, ΩΥ=ωοθυλακικό υγρό, FFQ=ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, ΜΔ=μεσογειακή δίαιτα.

Παράρτημα 7.7. Δημοσιεύσεις

Πλήρη Άρθρα

1. **Karayiannis D.**, Kontogianni M.D., Mendorou C., Douka L., Mastrominas M., Yiannakouris N. (2017): Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility. Hum Reprod. 2017;32(1):215-222.
2. **Karayiannis D.,** Kontogianni M.D., Mendorou C., Mastrominas M., and Yiannakouris N. (2018): Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility. Hum. Reprod. 2018;33(3):494-502

Περιλήψεις υπό μορφή πρακτικών (Abstract) σε συνέδρια:

1. **Karayiannis D.**, Kontogianni M., Adamopoulou A., Mendorou C., Karamalegos C., Mastrominas M., and Yiannakouris N. (2015): Association between adherence to the Mediterranean diet and semen parameters in men of subfertile couples undergoing in vitro fertilization treatment. 31st Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Lisbon, Portugal, Human Reproduction 2015, vol. 30 (Suppl. 1), pp. 166-167 (Abstract P-102).
2. **Karayiannis D.**, Kontogianni M., Adamopoulou A., Mendorou C., Mastrominas M., and Yiannakouris N. (2015): Adherence to the Mediterranean diet and semen quality: A study among men of subfertile couples undergoing in vitro fertilization treatment. 3rd Conference on Applied Nutrition and Dietetics, Athens, Greece, Abstracts Book, pp. 17-18.
3. Kontogianni M., **Karayiannis D.**, Mendorou C., Mastrominas M., and Yiannakouris N. (2015): Associations between habitual food group consumption and semen analysis among men attending a fertility clinic. 12th European Nutrition Conference (FENS), Berlin, Germany, Ann. Nutr. Metab. 2015; vol. 67 (Suppl 1), p. 425 (Abstract 149/993).
4. **Karayiannis D.**, Kontogianni M., Mendorou C., Douka L., Mastrominas M., and Yiannakouris N. (2016) Adherence to the Mediterranean diet and semen quality among men attending a fertility clinic. 38th ESPEN Congress, Copenhagen, Denmark. Clinical Nutrition 2016; vol.35 (Suppl 1), p.S112 (SUN-P182). http://www.clinicalnutritionjournal.com/ article/ S0261-5614(16)30525-8/abstract.
5. **Karayiannis D.**, Kontogianni M., Mendorou C., Mastrominas M., and Yiannakouris N. (2017): Adherence to a healthy lifestyle and in vitro fertilization outcome. 39th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism, the Hague, Netherlands, Clinical Nutrition 2017, vol. 36 (Suppl. 1), p. S137 (Abstract SUN-P224).
6. **Karayiannis D**., Kontogianni M., Mendorou C., Mastrominas M., and Yiannakouris N. (2017): In vitro fertilization outcomes in relation to adherence to the Mediterranean diet among women from a fertility clinic. 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Geneva, Switzerland, Human Reproduction 2017, vol. 32 (Suppl. 1), p. i295 (Abstract P-347).
7. **Karayiannis D.,** Kontogianni M., Douka L., Mendorou C., Mastrominas M., and Yiannakouris N. (2017): Adherence to the Mediterranean diet and in vitro fertilization outcomes among subfertile couples. 4th Conference on Applied Nutrition and Dietetics, Athens, Greece, Abstracts Book, p. 26.
8. **Karayiannis D.,** Tenta R., Kontogianni M.D., Douka L., Mendorou C., Liapi K., Sakellari D., Mastrominas M., and Yiannakouris N. (2017): Association between food group consumption

and follicular fluid follistatin levels in infertile women undergoing in vitro fertilization treatment. 14th Congress on Nutrition and Dietetics by the Hellenic Dietetic Association, Athens, Greece. Clinical Nutrition ESPEN (2017), p. e56.

9. **Karayiannis D.,** Iakovidi S., Kontogianni M., Mentorou C., Mastrominas M., and Yiannakouris N. (2017): Relationship between dietary habits and assisted reproduction outcome: A study among infertile Greek women undergoing in-vitro fertilization treatment. 14th Congress on Nutrition and Dietetics by the Hellenic Dietetic Association, Athens, Greece. Clinical Nutrition ESPEN (2017), p. e56
10. **Karayiannis D.,** M Kontogianni, M Mastrominas, N Yiannakouris. The association between preconception fruit and vegetable intake in relation to in vitro fertilization (IVF) outcome among women attempting fertility. FENS 2019, Dublin.