

Lic. Aleksandra Maksym

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Dr hab. n. med. Michał Rabijewski

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Dr n. med. Aneta Czerwonogrodzka-Senczyna

Zakład Dietetyki Klinicznej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dr n. med. Radosław B. Maksym

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii

Zakład Metodologii Badań Naukowych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Możliwość postępowania dietetycznego w niepłodności

Possibilities of nutrition therapy of subfertility

Abstrakt:

Narastająca epidemia niepłodności staje się poważnym problemem cywilizacyjnym. Brak możliwości posiadania potomstwa ma negatywny wpływ zarówno na osoby bezpośrednio tym dotknięte, jak i społeczeństwo. Leczenie cechuje się wysokimi kosztami, możliwymi powikłaniami i niską skutecznością. Złożone przyczyny niepłodności, jak i ich udowodniony związek z dietą oraz stylem życia cywilizacji zachodniej skłaniają do wielodyscyplinarnego postępowania terapeutycznego, w tym interwencji dietetycznej. Biorąc pod uwagę skalę problemu, zmiana stylu życia i diety może mieć decydujące znaczenie dla sukcesu prokreacyjnego wielu par. Opracowanie opartych na dowodach strategii profilaktycznych i leczniczych może również pomóc ograniczyć problem niepłodności w przyszłości.

Słowa kluczowe: niepłodność, dieta, optymalizacja potencjału płodności, prokreacja.

Abstract:

The infertility emerges as an epidemic problem of the modern civilization. Unintended lack of the offspring have a negative impact for individual couples and the society. Therapy is characterized by low cost effectiveness and possible adverse events. Complex substratum of infertility and their proven relation to nutrition and life style indicate a need of multi-modal treatment, including nutritional intervention. Taking into consideration a large scale of a problem, nutritional therapy can be pivotal for a large number of couples. Development of evidence based strategies of prevention and treatment can help to reduce the burden of infertility in future.

Key words: infertility, subfertility, nutrition, fertility potential optimization, reproduction.

Wprowadzenie

Niepłodność definiuje się jako niepowodzenie w uzyskaniu ciąży w ciągu 12 miesięcy odbywania spontanicznych, niezabezpieczonych stosunków seksualnych (ASRM, 2008). Obecnie w literaturze anglojęzycznej często używa się również terminu *subfertility* – oznaczającego stan obniżonej płodności, gdzie nie ma bezwzględnych przeszkód do osiągnięcia zapłodnienia, lecz prawdopodobieństwo ciąży i porodu jest znacznie obniżone w porównaniu do średniej populacyjnej. Szacuje się, że niepłodność dotyka średnio 13-17% par (Kamel, 2010; Anderson, 2010), lecz zapadalność i etiologia niepłodności bardzo zróżnicowane pomiędzy populacjami.

Europa ma najniższy współczynnik dzietności, który wynosi ok. 1,5 dziecka na kobietę (Collins, 2010). Poza oczywistymi czynnikami związanymi z indywidualnymi decyzjami, za zjawisko to odpowiedzialna jest również epidemia niepłodności. Niemożność urodzenia potomstwa to znaczący problem nie tylko dla tych, którzy jej bezpośrednio doświadczają, lecz również dla wspólnoty społecznej, w której niepłodna para się znajduje (Anderson, 2010). Niepłodność nie zagraża życiu pacjenta, lecz niesie ze sobą skutki społeczne, a leczenie jest trudne i może wiązać się z wysokimi kosztami i powikłaniami (Kamel, 2010).

Znane są czynniki żywieniowe, które mogą mieć wpływ na płodność i szanse na posiadanie zdrowego potomstwa. Wymienia się m.in.: masę ciała, dietę, dostępność witamin oraz jodu, spożycie alkoholu i kofeiny, palenie tytoniu, przyjmowanie innych substancji aktywnych i zanieczyszczenia środowiskowe. Odpowiednio zbilansowana dieta niekiedy połączona z suplementacją niektórych składników odżywczych może mieć wspomagające znaczenie w procesie leczenia niepłodności.

Celem artykułu jest prezentacja piśmiennictwa dotyczącego postępowania dietetycznego we wspomaganiu procesu leczenia niepłodności i zapobieganiu problemom z nią związanym. W niniejszej pracy podsumowano dane dotyczące wpływu nieprawidłowej masy ciała na płodność zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Opisano zaburzenia płodności kobiecej, na które wpływ ma sposób odżywiania, w następującej kolejności: zaburzenia owulacji, endometrioza, choroby autoimmunologiczne, takie jak cukrzyca, celiakia, galaktozemia. W kolejnej części przedstawiono stan wiedzy na temat męskiej niepłodności i znaczenia antyoksydantów w poprawie parametrów nasienia oraz wpływu zanieczyszczeń środowiska, fitoestrogenów sojowych, cukrzycy oraz celiakii na potencjał reprodukcyjny mężczyzn.

1. Epidemiologia i przyczyny niepłodności

Etiologia zaburzeń płodności jest złożona, a rozkład jej przyczyn nie jest równomierny na całym świecie. Ogólnie dzieli się niepłodność pary na męską, kobiecą, wspólną i idiopatyczną, której przyczyn nie można ustalić pomimo przeprowadzonej diagnostyki. Zwykle uważa się, że męski czynnik niepłodności dotyczy 13-45% par (Akhter i in., 2011; Poppe i in., 2002; Fahri i in., 2011). Czynnik kobiecy natomiast dotyka 30-71% par (Poppe i in., 2002; Fahri i in., 2011). Niewiele źródeł badających ten problem podaje informację, jak często niepłodność występuje po obu stronach. Przyjmuje się, że zaburzenia obustronne występują u co najmniej 18% par (Fahri i in., 2011). Niepłodność idiopatyczna dotyczy 15-21% par szukających pomocy w zakresie reprodukcji (Akhter i in., 2011; Poppe i in., 2002; Fahri i in., 2011). Niepłodność męska najczęściej polega na obniżonej ilości i jakości nasienia. Przyczyny kobiecej niepłodności dzieli się kolejno na: niepłodność owulacyjną, związaną z dysfunkcją jajników, niepłodność w wyniku niedrożności i innych chorób jajowodów, oraz niepłodność w przebiegu endometriozy. Do innych przyczyn można zaliczyć między innymi zaburzenia immunologiczne, zaburzenia endokrynologiczne, przedwczesne wygasanie czynności jajników oraz nieprawidłowości anatomiczne i aberracje chromosomalne. Uważa się obecnie, że na 13-45% przypadków niepłodności wśród par, decydujący wpływ ma czynnik męski (Akhter i in., 2011; Poppe i in., 2002; Fahri i in., 2011). W gabinetach urologicznych szuka pomocy w zakresie zagadnień prokreacyjnych około 8% mężczyzn w wieku rozrodczym (Esteves i in., 2011). U części z nich zostają zdiagnozowane wady anatomiczne lub urologiczne, takie jak wnetrostwo, spodziectwo, żylaki powrózka nasiennego, guzy nowotworowe. Niepłodni mężczyźni mogą odnieść korzyści z porady dietetycznej. Czynnik męski niepłodności może objawiać się zaburzeniem parametrów nasienia przedstawionych w tabeli 1.

Tabela 1. Definicje nasienia o obniżonej jakości (Ball, 2008)

Azoospermia	Brak plemników w ejakulacie
Necrozoospermia	Plemniki martwe
Oligozoospermia	Niewielka ilość plemników <15mln/1ml
Astenozoospermia	Niski procent ruchliwych plemników w nasieniu
Teratozoospermia	Wysoki procent morfologicznie zniekształconych plemników
Oligoastenoteratozoospermia	Upośledzone wszystkie trzy parametry: liczba, ruchliwość i morfologia plemników

2. Niepłodność kobieca

2.1. Wpływ stanu odżywienia na płodność

Problemy związane ze stanem odżywienia różnią się znacząco między krajami rozwijającymi się, gdzie dotyczą niedożywienia w wyniku ubóstwa, a krajami wysokorozwiniętymi, w których obserwuje się głównie zaburzenia odżywiania i otyłość. Występowanie otyłości wzrasta obecnie także w krajach rozwijających się w wyniku poprawy warunków życia (ESHRE, 2006).

Dla kobiet prokreacja wiąże się z dużo wyższym wydatkiem energetycznym niż dla mężczyzn, nie tylko w czasie ciąży, ale także w okresie laktacji i wychowywania potomstwa. Istotne są mechanizmy związane z regulacją przyjmowania pokarmu i stanem odżywienia. W czasie niedostatku pożywienia w pierwszej kolejności zaspokajane są potrzeby pozwalające utrzymać organizm przy życiu, a rozmnażanie nie jest taką funkcją. W związku z powyższym jej realizowanie może zostać wstrzymane aż do czasu, gdy organizm będzie uzyskiwał optymalne ilości energii i składników odżywczych.

U dziewcząt z obniżoną masą ciała występuje opóźnione dojrzewanie płciowe. Z analizy tego zjawiska wyciągnięto wniosek, iż istnieje konkretna krytyczna masa ciała, wynosząca ok. 47 kg, lub odpowiadająca jej graniczna zawartość tłuszczu w organizmie, która jest niezbędna do rozpoczęcia cyklicznej pracy jajników (ESHRE, 2006). W związku z tym niedowaga, głównie przez niedostateczną ilość tkanki tłuszczowej, może skutkować pierwotnym lub wtórnym brakiem miesiączek (Keski-Rahkonen, 2010).

Szacuje się, że około 1-5% kobiet na świecie cierpi z powodu braku miesiączek w związku ze zbyt niską masą ciała (ESHRE, 2006). Niedostateczną masę ciała stwierdza się, gdy wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index*, BMI) wynosi $<18,5 \text{ kg/m}^2$. W krajach rozwiniętych przyczyną niedostatecznej masy ciała są najczęściej zaburzenia odżywiania o podłożu psychogennym. Na anoreksję i bulimię choruje tam nawet 1-7% młodych kobiet (Keski-Rahkonen, 2010). Szacuje się, że braku miesiączek z powodu anoreksji doświadcza 15-30% chorych na tę dolegliwość (ESHRE, 2006). Kobiety z bulimią mogą natomiast doświadczać nieregularnych miesiączek. Niedożywienie może być konsekwencją ciężkich zaburzeń odżywiania i stanowi ono znacznie większe zagrożenie dla zdrowia niż sama niedostateczna masa ciała. Do podobnych nieprawidłowości dochodzi również wśród kobiet bardzo intensywnie uprawiających sport. U części z nich udział tkanki tłuszczowej w składzie ciała jest zbyt mały, by mogły regularnie miesiączkować (ESHRE, 2006). Niektórzy autorzy wskazują na fakt, że nie tylko ilość tkanki tłuszczowej reguluje

funkcje reprodukcyjne u kobiet, lecz także dostępność energii, czyli odpowiedni bilans energetyczny (Loucks, 2003).

U kobiet, które wyleczyły się z zaburzeń odżywiania, osiągając należną masę ciała, możliwy jest pełny powrót płodności. Szanse na wyleczenie są większe w przypadku bulimii (74%) niż anoreksji (33%), lecz w obydwu sytuacjach jest to długotrwały proces, obarczony wysokim ryzykiem nawrotów choroby (ESHRE, 2006). Należy podkreślić, że w przypadku terapii anoreksji i bulimii udział dietytyka jest pomocniczy wobec działań psychoterapeuty i psychiatry. Natomiast w przypadku atletek zauważono powrót regularnych cykli miesięcznych już po krótkotrwałym zmniejszeniu wydatku energetycznego w wyniku wymuszonej przerwy w treningach (np. w następstwie urazu). Powrót normalnych miesiączek u tych kobiet następował po niewielkiej zmianie składu ciała (Loucks, 2003).

Niska masa ciała, czyli BMI <18,5 kg/m², nie jest uważana za czynnik ryzyka niepowodzenia uzyskania ciąży podczas zastosowania technik wspomaganego rozrodu. Niektórzy autorzy podają jednak, iż kobiety takie mogą częściej doświadczać samoistnych poronień. Oprócz tego podczas ciąży u kobiet cierpiących w przeszłości z powodu zaburzeń odżywiania pod postacią niedowagi częściej występują niepowściągliwe wymioty ciężarnych, anemia, nieprawidłowe przyrosty masy ciała oraz zaburzone wzrastanie wewnątrzmaciczne płodu. Niedowaga stanowi czynnik ryzyka porodu przedwczesnego, a niedożywienie matki w czasie ciąży wiąże się z niską masą urodzeniową i potencjalnie grozi wadami wrodzonymi na tle niedoborów pokarmowych.

Wśród kobiet z zaburzeniami odżywiania zalecane jest odłożenie ciąży w czasie aż do momentu remisji choroby, ze względu na wpływ złego stanu odżywienia na organizm kobiety i płodu. Wszystkie kobiety ciężarne z obecnym lub przeszłym zaburzeniem odżywiania powinny być pod szczególną kontrolą w czasie ciąży i porodu, by uniknąć matczynych i płodowych powikłań (ESHRE, 2006).

Częstotliwość występowania nadwagi, rozumianej jako wskaźnik BMI w zakresie 25,0-29,9 kg/m² i otyłości definiowanej jako BMI ≥ 30 kg/m² stale wzrasta na całym świecie (ESHRE, 2006). Nadmiar masy ciała zwykle spowodowany jest nadmierną ilością tkanki tłuszczowej w organizmie.

Początkowo uważano, że tkanka tłuszczowa stanowi tylko magazyn energii pod postacią tłuszczu, lecz obecnie rozumienie fizjologii tkanki tłuszczowej radykalnie zmieniło się. Wiadomo, że tkanka tłuszczowa jest wysoce aktywna metabolicznie i endokrynologicznie. Krążące we krwi hormony kontrolują funkcję adipocytów, które mogą również wydzielać własne hormony. Adipocyty, czyli komórki tkanki tłuszczowej, produkują wiele białek o właściwościach regulujących inne układy organizmu. Prawdopodobnie najistotniejszymi dla rozmnażania

funkcjami tkanki tłuszczowej jest modyfikacja hormonów sterydowych oraz wydzielanie adipokin, pełniących rolę hormonalną. Tkanka tłuszczowa zawiera szlaki enzymatyczne służące do aktywacji, przemian i inaktywacji hormonów sterydowych. Hormony krążące we krwi na tej drodze mogą być modyfikowane przez tkankę tłuszczową. Jej udział w metabolizmie hormonów sterydowych organizmu jest znaczący: u kobiet przed menopauzą do 50% krążącego we krwi testosteronu, a u kobiet po menopauzie nawet 100% krążącego estrogenu pochodzi z syntezy w tkance tłuszczowej (ESHRE, 2006).

Komórki tkanki tłuszczowej wydzielają wiele białek o aktywności regulatorowej. Jednym z głównych jest leptyna. Jej produkcja jest wprost proporcjonalna do stanu odżywienia. Dobrze udokumentowanym działaniem leptyny jest jej wpływ na ilość przyjmowanego pożywienia, lecz wykazano również, że może oddziaływać na błonę śluzową macicy (endometrium) i jajniki. Oprócz leptyny adipocyty produkują także czynnik martwicy nowotworów (TNF), interleukinę-6 (IL-6) i wiele innych substancji, które biorą udział w patogenezie otyłości, oporności na insulinę oraz upośledzonej tolerancji glukozy.

Wiadomo, że nadwaga i otyłość obniżają płodność (Davies, 2006; Gesink-Law i in., 2006). Mechanizm ten jest złożony (Pandey i in., 2010), lecz najczęściej polega na braku owulacji (Pandey i in., 2010; van der Steeg i in., 2007). Badania wskazują na obniżenie płodności wśród otyłych kobiet (Davies, 2006; Gesink-Law i in., 2006; Pandey i in., 2010; Howles i in., 2010; Fedorscak i in., 2004), a także:

- gorszą odpowiedź na te same dawki leków wywołujących owulację w porównaniu do kobiet o BMI w zakresie normy (Howles i in., 2010; Fedorscak i in., 2004; Dodson i in., 2006),
- mniej skuteczną owulację i indukcję owulacji (Mulders i in., 2003),
- większe ryzyko poronienia po zapłodnieniu wspomaganym (Fedorscak i in., 2004; Metwally i in., 2008) jak i naturalnym (Fedorscak i in., 2004).
- Wskaźnik BMI oraz wrażliwość na insulinę uważa się za czynniki, które w sposób celny i prosty mogą pomóc ocenić skuteczności leczenia niepłodności przed rozpoczęciem terapii (Mulders i in., 2003).

Uważa się także, że redukcja masy ciała poprawia profil hormonalny zwiększając tym samym szanse na owulację i zapłodnienie (Poppe i in., 2002; Gesink-Law i in., 2006; Pandey i in., 2010; Badawy i in., 2011; Moran i in., 2003; Palomba i in., 2007). Z tego powodu poszukiwane są sposoby bezpiecznej i skutecznej redukcji masy ciała u otyłych kobiet starających się o potomstwo. Odpowiednio zbilansowana dieta redukcyjna jest w wielu przypadkach najbezpieczniejszym i najbardziej naturalnym sposobem leczenia zaburzeń owulacji spowodowanych nadmierną masą ciała. Do tej pory jednak nie udowodniono na odpowiednio dużej grupie, by

którakolwiek z diet niedoborowych o zmienionych proporcjach składników odżywczych miała skuteczniejsze działanie. Ważniejsze, bowiem od składu diety jest ograniczenie podaży energii, które umożliwia wprowadzenie ujemnego bilansu energetycznego. Dodatek umiarkowanego wysiłku fizycznego do diety redukcyjnej poprawia jej skuteczność, ponieważ zmniejsza udział tłuszczowej masy ciała i jednocześnie podnosi ilość aktywnych metabolicznie tkanek, jak tkanka mięśniowa (ESHRE, 2006). Krótkoterminowe diety o bardzo niskiej wartości energetycznej ze względu na duże restrykcje są źle tolerowane przez pacjentki. Nie udowodniono również by zwiększały szanse na zapłodnienie i utrzymanie ciąży (Tsagareli i in., 2006).

W trudnych przypadkach zaawansowanej otyłości stosuje się także postępowanie chirurgiczne w celu redukcji masy ciała i poprawy funkcji reprodukcyjnych (Shah i in., 2010). Obecnie zaleca się zachowanie odstępu co najmniej 12 miesięcy pomiędzy operacją bariatryczną a zapłodnieniem, ponieważ bardzo gwałtowna utrata masy ciała może być niebezpieczna dla matki i dziecka (Kandys i in., 2010). W badaniu przeprowadzonym wśród kobiet w ciąży po przebytej operacji bariatrycznej, wykazano, że większość dzieci rodziła się o czasie, z odpowiednią masą ciała, bez cech anemii. Dlatego uważa się, że ciąża po operacji bariatrycznej – wśród uczestniczek badania średnio 40 miesięcy po zabiegu – jest bezpieczna dla matki i noworodka (Dell'angelo i in., 2011). Ciąża po operacji bariatrycznej jest obarczona mniejszym ryzykiem niż ciąża u patologicznie otyłych pacjentek (Kanadys i in., 2010). Postępowanie chirurgiczne w leczeniu otyłości niesie jednakże za sobą ryzyko niedoborów niektórych składników odżywczych. W związku z tym zalecana jest suplementacja żelaza, witaminy A, witaminy B₆, B₁₂ kwasu foliowego i wapnia w okresie pooperacyjnym, przed ciążą, w jej trakcie i po niej (Kanadys i in., 2010). Podczas pracy z takimi pacjentkami nacisk należy położyć na pozytywną zmianę stylu życia i odżywiania, by nie narażać kobiety starającej się o dziecko na powikłania spowodowane zbyt szybką utratą masy ciała, a co za tym idzie niedoborom składników odżywczych niezbędnych do prawidłowego rozwoju dziecka.

Komitet Europejskiego Towarzystwa Rozrodczości Człowieka i Embriologii (*European Society of Human Reproduction and Embriology*, ESHRE) opracował praktyczne wskazówki w celu prewencji otyłości w zakresie zdrowia reprodukcyjnego. Wybrane z nich to:

- Edukacja lekarzy na temat zapobiegania otyłości i odchudzania pacjentów z nadmierną masą ciała.
- Edukacja pacjentów na temat roli otyłości w zdrowiu i prokreacji.
- Promowanie zdrowego stylu życia i wysiłku fizycznego nie tylko wśród

kobiet i mężczyzn starających się o potomstwo, lecz także już wśród dzieci.

- Długoterminowa kontrola masy ciała.
- Obniżenie wartości energetycznej diety jako czynnik ważniejszy niż jej skład.
- U otyłych kobiet należy sprawdzić przed rozpoczęciem diety zaburzenia metaboliczne i kontrolować je regularnie.
- Pomoc psychologiczna jest istotna dla otyłych osób pragnących zmniejszyć swoją masę ciała. Najlepsze skutki w długoterminowej zmianie stylu życia odnosi terapia grupowa, podczas której osoby z podobnymi problemami mogą się wzajemnie wspierać i dopingować (ESHRE, 2006).

2.2. Zaburzenia owulacji

Niepłodność owulacyjna polega na zaburzonej funkcji jajników prowadzącej do braku jajczkowania, co uniemożliwia zapłodnienie. Gospodarka hormonalna kobiety jest bardzo złożona i może podlegać wielu zaburzeniom pod wpływem licznych czynników, co może skutkować nieprawidłowym dojrzewaniem komórki jajowej, brakiem lub bardzo rzadką owulacją, także zahamowaniem miesiączkowania lub nieregularnością cykli menstruacyjnych. Wśród par cierpiących z powodu niepłodności, u 37-59% kobiet można stwierdzić problemy z owulacją (Poppe i in., 2002; Fahri i in., 2011). W złożonych zależnościach fizjologiczno-metabolicznych u takich kobiet nieprawidłowa gospodarka węglowodanowa wydaje się mieć znaczący udział (Davies, 2006). Uważa się nawet, że wrażliwość na insulinę może być kluczowym czynnikiem regulującym czynność jajników i płodność, także u zdrowych kobiet (Chavarro i in., 2007a). Leczenie farmakologiczne, jakie zwykle proponuje się kobietom z niepłodnością owulacyjną, jest drogie i obarczone dość dużą liczbą skutków niepożądanych (Kandys i in., 2010).

2.3. Zespół wielotorbielowatych jajników

Jedną z najczęstszych przyczyn upośledzenia płodności z powodu problemów z owulacją jest zespół wielotorbielowatych jajników – PCOS (polycystic ovary syndrome), który dotyczy aż 4-26% kobiet w wieku reprodukcyjnym (Pasquali i in., 2007; March i in., 2010), co czyni go powszechnym endokrynologicznym schorzeniem kobiecym (Badawy i in., 2011). Zespół lub jego elementy są najczęstszą przyczyną zaburzeń owulacji w diagnozowanej niepłodności kobiecej (Akhter i in., 2011). Polega on na zachwianiu równowagi hormonalnej kobiety poprzez nadprodukcję męskich hormonów płciowych i zablokowaniu fizjologicznej funkcji jajników. Kliniczne objawy tego zespołu to nieregularne miesiączkowanie, oznaki nadmiaru androgenów takie, jak męski typ owłosienia, niski tembr głosu i trądzik, oraz często także otyłość. Powszechnie do rozpoznawania zespołu stosuje się

kryteria Rotterdamskie (Tabela 2) z zastrzeżeniem, że do rozpoznania zespołu należy wykluczyć inne endokrynopatie o podobnym obrazie (ESHRE, 2004).

Tabela 2: Kryteria Rotterdamskie (ESHRE 2004)

Kryteria diagnostyczne PCOS (występowanie 2 z 3 cech):
1. Rzadka owulacja lub brak owulacji
2. Kliniczne i/lub biochemiczne oznaki hiperandrogenizmu
3. Wielotorbielowate jajniki widoczne w usg
(+ wykluczenie innych etiologii tych zaburzeń)

Zespół PCOS można wykryć już w późnym dzieciństwie i u młodych kobiet, dlatego zarówno zapobieganie, jak i leczenie powinno być długofalowe, przyczynowe oraz jak najmniej inwazyjne. Leczenie przy pomocy farmakoterapii trwającej przez całe życie pacjentki jest drogie i obciążające, a zmiana stylu życia i odżywiania na zdrowy wydają się lepszym i prostszym rozwiązaniem. Wczesne zapobieganie daje najlepsze efekty, dlatego duży wysiłek należy włożyć w prozdrowotną edukację dzieci i młodzieży. Wprowadzenie diety ma wpływ na przyszłe zdrowie całego organizmu.

Otyłość dotyczy 30-75% kobiet z PCOS i pogłębia hormonalne i metaboliczne dysfunkcje u tych pacjentek (Davies, 2006). Jest to najczęściej otyłość brzuszna obarczona wysokim ryzykiem powikłań, powstała w wyniku działania męskich hormonów płciowych produkowanych w nadmiarze przez nieprawidłowo funkcjonujące jajniki oraz oporności tkanek na insulinę. Otyłość sama w sobie jest więc zagrożeniem, a ograniczenie masy pozwala na przywrócenie pełni zdrowia, także w aspekcie reprodukcyjnym.

Leczenie PCOS zależy od ciężkości i różnorodności objawów, lecz nie ma obecnie żadnego leku, który naraz wyrównywałby wszystkie zaburzenia metaboliczno-hormonalne. Większość specjalistów i towarzystw medycznych uważa, że pierwszym krokiem w leczeniu PCOS powinna być porada dotycząca redukcji masy ciała (ESHRE, 2006; Badawy i in., 2011; Vrbikova i in., 2009; ESHRE, 2008). Jest to podejście bardzo uzasadnione, bezpieczne i skuteczne. Powszechnie znany jest fakt, że utrata już 5-10% wyjściowej masy ciała znacząco poprawia zarówno profil hormonalny (ESHRE, 2006; Badawy i in., 2011) oraz cykliczność menstruacji (ESHRE, 2006; Badawy i in., 2011; Ornstein i in., 2011), zwiększa szanse na zapłodnienie (ESHRE, 2006; Keski-Rahkonen, 2010; Badawy i in., 2011) i zmniejsza ryzyko powikłań, takich jak zespół metaboliczny, cukrzyca typu II, zaburzenia lipidowe i choroby sercowo-naczyniowe.

Usiłowano odnaleźć najkorzystniejszą dietę dla kobiet z PCOS, ale jak na razie udowodniono, iż każda zmiana sposobu żywienia prowadząca do utraty masy ciała ma korzystny wpływ na zdrowie i płodność. Brakuje potwierdzonych badaniami rekomendacji dotyczących składu takiej racji pokarmowej. Nie ma dowodów na korzyści ze stosowania wysokobiałkowego modelu żywienia w porównaniu do innych diet odchudzających lub programów ćwiczeń (Moran i in., 2003; Palomba i in., 2007; Stamets i in., 2004).

Za jedną z głównych przyczyn PCOS uważa się hiperinsulinemię i insulinooporność, logiczne wydaje się założenie, iż diety niskowęglowodanowe mogą być szczególnie skuteczne. Przeprowadzono badanie, w którym w grupie 11 kobiet ze stwierdzonym PCOS i BMI >27 kg/m² zalecono ograniczenie spożycia węglowodanów do <20g na dobę przez 24 tygodnie. Ustalono, że wystąpiła znacząca redukcja masy ciała wśród 5 kobiet, które ukończyły to badanie. Wiązała się ona z obniżeniem stężenia wolnego testosteronu i poprawą profilu hormonów przysadki oraz zmniejszeniem stężenia insuliny mierzonej na czczo. Natomiast poprawa pozostałych parametrów, takich jak średnie stężenie insuliny, hemoglobiny glikowanej, glukozy i testosteronu całkowitego, triglicerydów i hirsutyzmu nie była znacząca (Mavropoulos i in., 2005).

Badania porównujące skuteczność terapii metforminą i zmiany stylu życia nie wykazują znaczących statystycznie różnic pomiędzy strategiami w utracie masy ciała, profilu hormonalnym i metabolicznym, cykliczności menstruacji i skuteczności reprodukcyjnej kobiet cierpiących na PCOS (Qublan i in., 2007; Ladson i in., 2011). Część prac nawet podważa takie działanie metforminy, zastrzegając, iż redukcja masy ciała skutkująca poprawą cykliczności jest wynikiem jedynie zmiany stylu życia po otrzymaniu wskazówek od dietetyka (Tang i in., 2010). Z całą pewnością porada dietetyczna i następująca po niej zmiana stylu życia nie są obarczone skutkami ubocznymi terapii farmakologicznej, a skoro wykazują podobną skuteczność w przywracaniu zdrowia i płodności kobietom z PCOS, należy promować ten właśnie sposób leczenia jako pierwszą linię terapeutyczną (Tang i in., 2010). Metformina zgodnie z informacjami zawartymi w rejestracji leku i wskazówkami producenta nie powinna być stosowana u kobiet ciężarnych. W praktyce część lekarzy stosuje lek w terapii niepłodności i kontynuuje leczenie w czasie ciąży. Trwa dyskusja na temat ryzyka związanego z przyjmowaniem tego leku w czasie ciąży a korzyściami płynącymi z jego działania terapeutycznego.

Długoterminowa dieta wspomagana przyjmowaniem Orlistatu okazała się bardzo skuteczna w redukcji masy ciała i poprawie insulinooporności u wszystkich otyłych, a u pacjentek z PCOS nastąpił dodatkowo korzystny spadek stężenia testosteronu we krwi (Panidis i in., 2008).

Niezależnie od wybranego sposobu leczenia pacjentki z PCOS powinny uzyskiwać poradę dotyczącą zdrowego stylu życia i być wspierane w stosowaniu diety redukcyjnej. Żadna terapia hormonalna czy nawet operacja nie są w stanie przywrócić pełni zdrowia, gdy przyczyną zaburzeń jest otyłość. Należy poinformować pacjentki także o prawdopodobnych zagrożeniach związanych z PCOS, takich jak zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oraz ryzyko nowotworu endometrium (Badawy i in., 2011), i w miarę możliwości dostosować program dietetyczny do ich predyspozycji i możliwości, a także wspierać i motywować w redukcji masy ciała.

Pomimo istnienia ściśle określonych kryteriów Rotterdamskich (tabela 2) wielu specjalistów w diagnozie tego zespołu stosuje wskaźniki pomocnicze (ESHRE, 2004). Przede wszystkim należy podkreślić, że podejście do każdego pacjenta powinno być indywidualne, ponieważ stosowane normy są w pewien sposób uśrednieniem, nieuwzględniającym indywidualnej fizjologicznej tolerancji i predyspozycji genetycznych. W praktyce można spotkać wiele pośrednich, subklinicznych postaci spektrum PCOS, które nie spełniają w pełni kryteriów i nie kwalifikują się do leczenia farmakologicznego. W takich przypadkach postępowanie dietetyczne może wnieść znaczącą i szybką poprawę. Kobiety o BMI mieszczącym się w zakresie normy mogą doświadczać metabolicznych i reprodukcyjnych obciążeń nadmiernej masy ciała ze względu na indywidualną tolerancję ilości tkanki tłuszczowej. Dlatego powinno zalecać się zbilansowaną dietę wszystkim kobietom z chociażby minimalnymi objawami zaburzeń owulacji czy PCOS, obciążeniem rodzinnym, a nawet wszystkim kobietom w wieku reprodukcyjnym, starającym się o ciążę.

Wykazano, że większe stężenia we krwi kwasów tłuszczowych omega 6 i zbyt wysoki stosunek kwasów omega 6 do omega 3 były związane z wyższym stężeniem krążących androgenów, które charakteryzuje PCOS. U kobiet z PCOS suplementacja kwasów tłuszczowych omega 3 poprawia profil hormonalny poprzez obniżenie stężenia testosteronu, zwłaszcza u osób, u których zmienił się stosunek omega 6 do omega 3 (Phelan i in., 2011).

Kobiety z PCOS często wykazują oporność na insulinę i mają podwyższone ryzyko cukrzycy typu II oraz choroby wieńcowej serca. Nie do końca jasne jest czy to ryzyko związane jest z zaburzeniami endokrynologicznymi objawiającymi się jako PCOS, z otyłością, czy z metabolicznymi zmianami często obserwowanymi w PCOS. By zbadać powyższe ryzyko, oznaczono stężenie homocysteiny i białka ostrej fazy (CRP) u kobiet z PCOS oraz w grupie kontrolnej. Substancje te uważane są za wczesne markery cukrzycy typu II i choroby wieńcowej serca. Badania wykazały, że kobiety z PCOS mają znacząco podwyższone stężenia zarówno homocysteiny, jak

i CRP w porównaniu do grupy kontrolnej (Guzelmerick i in., 2007). Z tego powodu uzasadnione jest podjęcie działań mających na celu obniżenie stężeń tych markerów w surowicy krwi. W badaniu dotyczącym wpływu metforminy, witamin z grupy B i kwasu foliowego na stężenie homocysteiny u kobiet z PCOS wykazano, że metformina znacząco podnosi ten parametr, a suplementacja witamin z grupy B może go obniżyć. Dowiedziono również, że sam kwas foliowy dołączony do terapii metforminą zmniejsza niekorzystne działanie leku i jego wpływ na stężenie homocysteiny we krwi (Kilicdag i in., 2005). W innym badaniu oprócz najskuteczniejszego obniżenia stężenia homocysteiny, w grupie suplementowanej witaminami z grupy B zauważono także najwyższy odsetek ciąż w porównaniu do grup leczonych metforminą w połączeniu z witaminami z grupy B, samą metforminą i grupy kontrolnej (Schachter i in., 2007).

Witamina D3 wpływa na metabolizm insuliny i uważa się, że może mieć wpływ na patogenezę cukrzycy (Hahn i in., 2006), a jej niedobór może prowadzić także do powstania zespołu metabolicznego (Wehr i in., 2009). Prawie 73% kobiet z PCOS ma niedobory witaminy D3 (Wehr i in., 2009), lecz prawdopodobnie jest to związane z nadmierną masą ciała, która bierze udział w patogenezie tego schorzenia (Hahn i in., 2006). Dość powszechnie znany jest fakt, że otyłe kobiety częściej cierpią na depresję i inne zaburzenia nastroju, co także może być u nich związane ze zbyt niskim stężeniem tej witaminy (Zender i in., 2009). Otyłe kobiety z PCOS są zagrożone takimi zaburzeniami psychicznymi, tym bardziej, że depresję, zwiększoną drażliwość i obniżoną jakość życia zalicza się do pobocznych objawów tego zespołu (Teede i in., 2010). Badania przeprowadzone wśród pacjentek z nadwagą i otyłością, cierpiących na depresję wskazują, iż suplementacja witaminy D3 może zmniejszać ryzyko depresji i łagodzić jej objawy (Thacher i in., 2010). Sugeruje się, że nie tylko u pacjentek z obniżonym nastrojem należałoby wdrożyć suplementację witaminy D3, ale u wszystkich cierpiących na PCOS, w celu zapobiegania jego następstwom. Może być to witamina D3 suplementowana samodzielnie, jak i w postaci tranu z wątroby dorsza, który oprócz odpowiedniej dawki tej witaminy zawiera także kwasy omega 3, mające udowodnione działanie przeciwdepresyjne wśród kobiet (Kendall-Tackett, 2010).

W badaniu pilotażowym przeprowadzonym na 60 kobietach z PCOS porównywano wpływ suplementacji witaminy D3 i wapnia z działaniem metforminy. Grupa pacjentek, która przez 3 miesiące otrzymywała zarówno witaminę D3 z wapniem i metforminą wykazała największą poprawę stanu zdrowia, w porównaniu do leczonych samą metforminą lub samymi suplementami. Sugeruje to, że wapń i witamina D3 mogą być pomocne w leczeniu zaburzeń owulacji,

zaburzeń miesiączkowania oraz prawdopodobnie zwiększają szanse na zapłodnienie (Rashidi i in., 2009).

W innym badaniu porównywano wpływ migdałów bogatych w kwasy tłuszczowe jednonienasycone z wpływem orzechów włoskich bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega 3 i omega 6. Podzielono 31 pacjentek z PCOS na dwie grupy, które przez sześć tygodni otrzymywały codziennie porcję migdałów lub orzechów włoskich o zawartości tłuszczu 31 g. Zaobserwowano korzystny wpływ orzechów włoskich na proporcje między kwasami omega 3 i omega 6 w fosfolipidach osocza, obniżenie stężenia cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (*Low Density Lipoproteine*, LDL), obniżenie stężenia apoproteiny B, obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej i wzrost odpowiedzi insuliny na doustny test obciążenia glukozą (*Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT). Migdały miały także korzystny wpływ na profil lipidowy, lecz nie była to zmiana istotna statystycznie. Obniżyły natomiast znacząco wskaźnik wolnych androgenów. W obydwu grupach nie zauważono zmiany masy ciała, lecz zaobserwowano wzrost stężenia adiponektyny. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że spożycie orzechów korzystnie wpływało na profil lipidowy i hormonalny kobiet z PCOS nawet w tak krótkiej interwencji (Kalgaonkar i in., 2011). Dlatego można takim kobietom zalecać wprowadzenie do diety powyższych produktów, w zależności od głównych dolegliwości i proporcji kwasów tłuszczowych w diecie.

2.4. Zapobieganie niepłodności owulacyjnej

Duże, prospektywne badanie, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wśród 18 555 zamężnych kobiet, znane jako *Nurses' Health Study II*, trwało 8 lat i pozwoliło na opracowanie wzorca żywieniowego sprzyjającego płodności (Chavarro i in., 2007a). Wyodrębniono w nim kilka szczególnych cech diety, które w połączeniu z regularną aktywnością fizyczną i kontrolą masy ciała w znaczący sposób obniżają ryzyko niepłodności owulacyjnej (tabela 3).

Tabela 3. Cechy „diety płodności” („fertility diet”) (Chavarro i in., 2007a)

Zwiększone spożycie:	Zmniejszone spożycie:
1. Jednonienasyconych kwasów tłuszczowych.	1. Kwasów tłuszczowych o konfiguracji <i>trans</i> .
2. Białka pochodzenia roślinnego.	2. Białka pochodzenia zwierzęcego.
3. Pełnotłustych produktów mlecznych.	3. Odtłuszczonych produktów mlecznych.
4. Żelaza niehemowego, z suplementów i z diety.	4. Napojów zawierających kofeinę.
5. Preparatów multiwitaminowych.	5. Alkoholu.

Dane dotyczące spożycia węglowodanów w prewencji niepłodności owulacyjnej nie są do końca zgodne. W *Nurses' Health Study II* zauważono pozytywną zależność pomiędzy całkowitym spożyciem węglowodanów i niepłodnością owulacyjną w modelu żywienia, w którym wzrost spożycia węglowodanów nastąpił kosztem naturalnie występujących tłuszczów. Kobiety o najwyższym spożyciu węglowodanów miały o 78% większe ryzyko niepłodności owulacyjnej niż kobiety spożywające najmniejsze ilości węglowodanów. Nie zauważono związku między niepłodnością a indeksem glikemicznym spożywanych produktów, jednak dla ładunku glikemicznego wykazano już taką zależność (tabela 4) (Chavarro i in., 2009a).

Tabela 4. Zależność między ilością i jakością węglowodanów w diecie a ryzykiem niepłodności owulacyjnej (Chavarro i in., 2009a)

	Najniższe spożycie całkowite węglowodanów (50,5% energii całkowitej)	Najwyższe spożycie całkowite węglowodanów (50,8% energii całkowitej)
Porównanie relatywnego ryzyka niepłodności owulacyjnej	1	1,91
	Najniższy ładunek glikemiczny średniej racji pokarmowej	Najwyższy ładunek glikemiczny średniej racji pokarmowej
Porównanie relatywnego ryzyka niepłodności owulacyjnej	1	1,92

Inne badanie porównujące wpływ na cykliczność menstruacji kobiet z PCOS diety o niskim indeksie glikemicznym ze zwykłą zdrową dietą, wykazało większą skuteczność tej pierwszej (Marsh i in., 2010). Nie są to wyniki sprzeczne, gdyż ładunek glikemiczny jest ściśle związany z indeksem glikemicznym i w praktyce jest tak naprawdę parametrem bardziej miarodajnym, dlatego że uwzględnia ilość węglowodanów w produkcie. Wzrost spożycia błonnika w *Nurses' Health Study II* nie wiązał się w sposób bezpośredni z niepłodnością owulacyjną, choć u niektórych grup zdawał się redukować to ryzyko (Chavarro i in., 2009b). Natomiast w badaniu *BioCycle Study* wyższe (niż zalecane) spożycie błonnika pokarmowego było znacząco statystycznie związane z niższym stężeniem hormonów płciowych i zwiększonym ryzykiem niepłodności owulacyjnej wśród młodych, zdrowych kobiet. W tym badaniu szkodliwe działanie na zdrowie reprodukcyjne wykazano dla zbyt dużych ilości błonnika, obliczonych na podstawie zalecenia *Institute of Medicine of the National Academies* (2005) mówiącego, że na każdy 1000 kcal diety należy dodać 14 g błonnika pokarmowego (Gaskins i in., 2009).

ŻYCIE I PŁODNOŚĆ

Wykazano, że kwasy tłuszczowe o konfiguracji *trans*, zwłaszcza jeśli ich spożycie zastępuje w diecie węglowodany lub wielonienasycone kwasy tłuszczowe, mogą zwiększać ryzyko niepłodności owulacyjnej (Tabela 5). Wzrost spożycia kwasów tłuszczowych o konfiguracji *trans* o każde 2% całkowitej wartości energetycznej był związany z 73% wyższym ryzykiem niepłodności owulacyjnej (Chavarro i in., 2007b).

Tabela 8. Charakterystyka średniego spożycia składników odżywczych, żelaza, suplementów i alkoholu w grupie osób odżywiających się w sposób najbardziej zbliżony do „diety płodności” (Chavarro i in., 2007a)

Tłuszcz całkowity	31,8% całkowitej energii
Nasycone kwasy tłuszczowe	4,50% całkowitej energii
Jednonienasycone kwasy tłuszczowe	11,50% całkowitej energii
Wielonienasycone kwasy tłuszczowe	12,00% całkowitej energii
Kwasy tłuszczowe o konfiguracji <i>trans</i>	5,70% całkowitej energii
Białko całkowite	18,40% całkowitej energii
Białko zwierzęce	12,80% całkowitej energii
Białko roślinne	5,50% całkowitej energii
Węglowodany całkowite	50,80% całkowitej energii
Błonnik pokarmowy	20 g / dzień
Indeks Glikemiczny, średnio	53,7
Nisko tłuszczowe produkty mleczne	1,3 porcji / dzień
Wysoko tłuszczowe produkty mleczne	1,2 porcji / dzień
Całkowite żelazo	54,2 mg / dzień
Żelazo hemowe	1 mg / dzień
Żelazo niehemowe	53,3 mg / dzień
Suplementy multiwitaminowe	0,93 tabletki / dzień
Alkohol	3,4 g / dzień

2.5. Endometrioza

Endometrioza jest chorobą o bardzo złożonej etiologii. Podwyższona ekspozycja na estrogeny jest jednym z poznanych czynników ryzyka tego schorzenia, pozostałe czynniki są w fazie poszukiwań i rozważań. Około 8-10% kobiet w wieku reprodukcyjnym w Stanach Zjednoczonych otrzymuje diagnozę w tym kierunku (Trabert i in., 2011).

Do typowych objawów endometriozy należą: chroniczny ból miednicy mniejszej, bolesne miesiączkowanie, ból przy odbywaniu stosunku płciowego i niepłodność (Trabert i in., 2011). Kobiety z endometriozą mają znacznie obniżoną płodność. Szacuje się, że 30-50% z nich jest niepłodnych i stanowią one około 11-50% ogółu niepłodnych kobiet (Fahri i in., 2011; ASRM, 2006).

Badania dotyczące endometriozy są trudne ze względu na złożoną etiologię tej choroby. Bierze się pod uwagę czynniki genetyczne, infekcyjne, toksyny środowiskowe, czynniki immunologiczne, wady rozwojowe i wiele innych. Związek pomiędzy dietą a endometriozą nie jest dobrze poznany. Uważa się, że sposób odżywiania może mieć udział w etiologii tej choroby, np. poprzez wpływ na stężenie hormonów sterydowych. Niektóre badania podają, że dieta jarska, czyli wegetariańska lub wegańska, oraz diety bogatobłonnikowe zwiększają wydzielanie estrogenów, jednocześnie zmniejszając biodostępność tych hormonów, co może prowadzić do obniżenia ryzyka endometriozy. Poza tym uważa się, że diety bogatotłuszczowe wpływają na wzrost stężenia żeńskich hormonów płciowych u kobiet przed menopauzą, a tym samym postuluje się, iż diety niskotłuszczowe i bogatobłonnikowe mogą modyfikować ryzyko zachorowania na tę dolegliwość (Trabert i in., 2011).

Rozważany jest także udział stresu oksydacyjnego w etiologii endometriozy, dlatego podejmowane są próby leczenia wysokimi dawkami antyoksydantów (Mier-Cabrera i in., 2009). W modulacji chronicznego stanu zapalnego stosuje się kwasy tłuszczowe z rodziny omega 3, które poprzez stymulację syntezy odpowiednich prostaglandyn przeciwzapalnych łagodzą działanie prostaglandyn prozapalnych będących metabolitami kwasów tłuszczowych omega 6, głównie kwasu arachidonowego (*Arachidonic acid*, AA) (Gazvani i in., 2001). W typowej zachodniej diecie przeważają kwasy z rodziny omega 6, dlatego osiągnięcie odpowiedniej równowagi pomiędzy dwoma rodzajami niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych jest w tym przypadku niezwykle istotne, podobnie jak w innych chorobach na tle zapalnym.

Do tej pory zrealizowano niestety niewiele badań dotyczących czynników dietetycznych wpływających na ryzyko endometriozy wśród kobiet, a wyniki dostępnych publikacji nie są spójne. Pod koniec XX wieku Parazzini i in. (2004)

przeprowadzili analizę sposobu odżywiania kobiet z rejonu północnych Włoch ze zdiagnozowaną laparoskopowo endometriozą, porównując go do diety zdrowych kobiet, które stanowiły grupę kontrolną. Wyniki pokazały, że wzrost spożycia zielonych warzyw oraz świeżych owoców redukowało znacząco ryzyko endometriozy. Natomiast im wyższe było spożycie czerwonego mięsa, w tym szynki i wołowiny, tym stwierdzano wyższe ryzyko zachorowania. Pomiedzy produktami takimi jak mleko, podroby, sery, ryby, pełnoziarniste produkty zbożowe, kawa i alkohol a ryzykiem wystąpienia endometriozy nie odnaleziono żadnej zależności.

Z drugiej strony część badania *Nurses' Health Study II* dotycząca endometriozy wykazała brak zależności między spożyciem tłuszczu ogółem a zachorowaniem na tę dolegliwość, jednak dla niektórych rodzajów kwasów tłuszczowych odnaleziono taką zależność. Zauważono, że im wyższe spożycie tłuszczów zwierzęcych tym wyższe ryzyko endometriozy i zależność ta była szczególnie znacząca dla kwasu palmitynowego. Kobiety o najwyższym spożyciu kwasów tłuszczowych omega 3 miały o 23% niższe ryzyko zachorowania w stosunku do tych, które spożywały najmniej tych tłuszczów. Natomiast pacjentki spożywające najwięcej kwasów tłuszczowych o konfiguracji *trans* miały o 48% wyższe ryzyko rozpoznania endometriozy. Obliczono, że zastępując 1% energii całkowitej diety pochodzącej z kwasów o konfiguracji *trans* dodatkowym spożyciem kwasów omega-3, ryzyko wystąpienia endometriozy spada o 50% (Missmer i in., 2010).

Odmienne wyniki pokazuje badanie przeprowadzone przez Trabert'a i in. (2011). Z przeprowadzonej przez nich oceny sposobu żywienia wynikało, że kobiety ze zdiagnozowaną endometriozą miały nieznacznie mniejszą wartość energetyczną codziennej diety oraz niższe średnie spożycie tłuszczu całkowitego, cholesterolu i wapnia niż grupa kontrolna. Z tego względu opisano wzrost spożycia tłuszczu jako czynnik obniżający ryzyko endometriozy, w tym także tłuszczów nasyconych, jednonienasyconych i kwasów tłuszczowych o konfiguracji *trans*, które zdają się redukować to ryzyko. Zauważono oprócz tego, że wzrost spożycia β -karotenu sprzyja wystąpieniu endometriozy, podobnie jak spożywanie owoców. Natomiast nabiał spożywany w ilości powyżej dwóch porcji dziennie obniża według tych badań ryzyko zachorowania.

Wyniki te są zastanawiające, zwłaszcza w świetle badań udowadniających, że kobiety z endometriozą charakteryzują się niższym średnio o 30% spożyciem witamin A, C i E oraz cynku i miedzi. W grupie badanej ze zdiagnozowaną endometriozą dzienne zapotrzebowanie na witaminę E nie zostało zrealizowane, co potwierdzają także badania przeprowadzone wśród niepłodnych kobiet (Mehendale i in., 2009). Następnie poddano tę grupę trzymiesięcznej kuracji dietą o wysokiej zawartości witamin antyoksydacyjnych i zaobserwowano znaczące obniżenie

stężenia markerów stresu oksydacyjnego po zakończeniu terapii (Mier-Cabrera i in., 2009).

Inne badania dotyczące związku objawów endometriozy ze sposobem odżywiania były przeprowadzone głównie w małych populacjach, dają też sprzeczne wyniki, dlatego ich wiarygodność jest niewielka. Część z nich sugeruje, że kobiety o bardzo bolesnych krwawieniach miesięczkowych spożywają stosunkowo dużo błonnika, lecz mało owoców, jaj i ryb, natomiast znaczące ilości alkoholu. Oznacza to, że w ich diecie za mało jest tłuszczu, zarówno kwasów nasyconych, jak i tych z rodziny omega 3, witaminy D i B₁₂, zbyt dużo węglowodanów i błonnika, a ich jadłospisy charakteryzują się niskim stosunkiem kwasów tłuszczowych omega 3 do omega 6, który wykazuje najsilniejszą zależność z intensywnością objawów (Fjerbaek i in., 2007).

Badania przeprowadzone wśród japońskich kobiet wykazały, że izoflawony sojowe mogą obniżyć ryzyko wystąpienia endometriozy. Zauważono spadek zaawansowania tej choroby u kobiet, w których moczu wykryto wysokie stężenia genisteniny i daidzeniny. Efekt ochronny nie dotyczył wczesnego stadium choroby (Tsuchiya i in., 2007). Zapobieganie endometriozie dzięki izoflawonom sojowym polega na interakcji fitoestrogenów soi z receptorem estrogenowym. Jednak podważane jest bezpieczeństwo stosowania diety bogatej w izoflawony u kobiet ze stwierdzoną endometriozą (Chandarareddy i in., 2008).

Jednym z pierwszych zaleceń dla kobiet cierpiących z powodu endometriozy i starających się o zapłodnienie powinna być rezygnacja z alkoholu, ponieważ wykazano, że podnosi on stężenie estrogenu, co zaostrza stan zapalny ektopowej tkanki endometrialnej (Fjerbaek i in., 2007). W przypadku planowania ciąży unikanie alkoholu także należy do oczywistych zaleceń.

Oprócz tego badania wskazują, że suplementacja diety kwasami tłuszczowymi z rodziny omega 3 spowalnia rozrost tkanek chorobowych i łagodzi ból związany z miesiączkowaniem i rozwojem choroby (Fjerbaek i in., 2007), a także może pomagać w redukowaniu stanu zapalnego i modulowaniu funkcji cytokin w leczeniu endometriozy (Gazvani i in., 2001). W połączeniu oleju rybiego z suplementami witaminy B₁₂ zmniejszenie objawów bólowych jest bardziej skuteczne (Fjerbaek i in., 2007).

2.6. Choroby autoimmunologiczne a płodność kobiet

Cukrzyca insulinozależna

Wśród młodych kobiet chorujących na cukrzycę typu 1 zaburzenia funkcjonowania układu rozrodczego i zaburzenia płodności są dość częste (Zarzycki

i in., 2005). Zaliczyć do nich można m. in.: opóźnione *menarche*, wczesną menopauzę i większe ryzyko braku miesiączek oraz nieregularnych miesiączek w porównaniu do populacji zdrowych kobiet. Część autorów podaje, że pomimo większego ryzyka problemów seksuologicznych i reprodukcyjnych, płodność kobiet z cukrzycą insulinozależną jest podobna do zdrowej populacji (Zarzycki i in., 2005). Jednak duże badanie przeprowadzone w Szwecji na przestrzeni 39 lat wśród prawie 6 tysięcy kobiet z cukrzycą typu 1 wykazało znaczne obniżenie standaryzowanego współczynnika płodności u pacjentek obarczonych powikłaniami cukrzycy. Płodność była malejąca w grupach kolejno: z retinopatią, nefropatią, neuropatią i następstwami kardiologicznymi cukrzycy. Ilość wad wrodzonych wśród urodzonych przez nie dzieci także była statystycznie wyższa niż w zdrowej populacji. Wykazano jednak, że wśród pacjentek bez powikłań płodność była zbliżona do grupy kontrolnej. Dlatego wysunięto wniosek, że ścisła kontrola metaboliczna pomaga zapobiegać obniżeniu płodności (Jonasson i in., 2007). W innym badaniu udowodniono, że pomimo większego ryzyka nieregularnego miesiączkowania wśród kobiet cierpiących na cukrzycę, odpowiednia kontrola glikemii i zapobieganie powikłaniom poprawiają rokowania i zwiększają szanse na ciążę (Livishits i in., 2009). Z tego względu nie należy pacjentek diabetologicznych zniechęcać do starania się o potomstwo, lecz wspierać je w przestrzeganiu zasad zdrowej, odpowiednio zbilansowanej diety oraz efektywnego leczenia cukrzycy.

Celiakia

Celiakia to nadwrażliwość na gliadynę, białko występujące w ziarnie pszenicy i żyta oraz ich przetworach, która powoduje uszkodzenie kosmków jelitowych prowadzące do zaburzeń wchłaniania i niedożywienia. Kobiety cierpiące na chorobę trzewną są częściej narażone na występowanie zaburzeń płodności ze względu na zespół złego wchłaniania i niedobory składników pokarmowych, zwłaszcza jeśli nie stosują zasad ścisłej diety bezglutenowej. Uważa się, że część przypadków idiopatycznej niepłodności może być spowodowana nierozpoznaną celiakią i współwystępującymi z nią zaburzeniami immunologicznymi oraz złym stanem odżywienia. Przebadano prawie 900 kobiet z nawykowymi poronieniami, niewyjaśnionymi martwymi urodzeniami, idiopatyczną niepłodnością i hipotrofią płodu (IUGR) na obecność przeciwciał antyglidynowych klasy IgA i IgG, endomysjalnych klasy IgA i przeciw tkankowej transglutaminazie IgA, w wyniku czego wykrywano subkliniczną celiakię wielokrotnie częściej niż w grupie kontrolnej (Kumar i in., 2011). Obecnie uważa się, że każda z kobiet o stwierdzonej niepłodności z nieznaną przyczyną powinna być przebadana w kierunku celiakii (Kumar i in., 2011, Pellicano i in., 2007).

2.7. Przedwczesne wygasanie czynności jajników z powodu galaktozemii

Przyczyną nieregularnych cykli miesięcznych i braku owulacji może być także przedwczesne wygasanie czynności jajników – przedwczesna niewydolność jajników (premature ovarian failure/ insufficiency – POI, POF). U pacjentek jeszcze miesiączkujących, lecz niepłodnych definiuje się obniżoną rezerwę jajnikową (decreased ovarian reserve – DOR). W diagnozie przedwczesnego wygasania czynności jajników bierze się pod uwagę trzy kryteria: brak miesiączek, zwiększone stężenie hormonu folikulotropowego (*Folicle stimulating hormone*, FSH) we krwi i wiek < 40 lat (Feuerstein, 2010). W populacji światowej 1-2% kobiet cierpi z powodu tego zespołu (Vegetti i in., 2000). Oprócz genetycznych i jatrogennych przyczyn przedwczesnego wygasania czynności jajników za jeden z głównych czynników ryzyka uważa się jawne i nierozpoznane formy galaktozemii.

Galaktozemia klasyczna to dziedziczne wrodzone zaburzenie na szlaku metabolizmu galaktozy, spowodowane niedoborem urydylotransferazy galkaktozo-1-fosforanowej (GALT). Jednym z długoterminowych następstw jest hipogonadyzm hipergonadotropowy (Forges i in., 2006). Kobiety z galaktozemią mają też dużo wyższe ryzyko przedwczesnego wygasania czynności jajników i, jak podają niektóre źródła, dotyczy ono 85% tej populacji (Lai i in., 2008). Patogeneza toksycznego wpływu galaktozy na jajniki pozostaje niejasna, ale prawdopodobnie polega bezpośrednio na wpływie galaktozy i jej metabolitów, nieprawidłowej galaktozylacji glikoprotein i glikolipidów, stresie oksydacyjnym i aktywacji szlaków apoptozy. Nie ma obecnie żadnego leczenia etiologicznego w tej chorobie (Forges i in., 2006).

Wśród pacjentek z tym schorzeniem 20% posiada współistniejącą chorobę autoimmunologiczną (Feuerstein i in., 2010). Podejmowane są próby leczenia przedwczesnego wygasania czynności jajników za pomocą diety. Opisano przypadek kobiety cierpiącej z powodu zespołu Sjögrena, reumatoidalnego zapalenia stawów i przedwczesnego wygasania czynności jajników, u której zmniejszyły się znacząco dolegliwości związane z chorobami oraz powróciły regularne miesiączki po zastosowaniu czteromiesięcznej diety eliminacyjnej wykluczającej gluten, jaja, wołowinę, produkty mleczne, warzywa psiankowate, cukier rafinowany i owoce cytrusowe (Feuerstein i in., 2010). Na tej podstawie autorzy postawili hipotezę, iż przywrócenie normalnych miesiączek było spowodowane redukcją stanu zapalnego oraz że jelitowa bariera immunologiczna może wpływać na choroby autoimmunologiczne i stan zapalny w organizmie.

2.8. Choroby tarczycy a płodność

Hormony tarczycy regulują wiele aspektów reprodukcji. Zarówno niedoczynność, jak i nadczynność gruczołu tarczowego zaburzą funkcje jajników i wydłużają starania o ciążę. Udowodniono, że wśród niepłodnych kobiet, autoimmunologiczne choroby tarczycy są dużo częstsze niż w zdrowej populacji. Uważa się, że u pacjentek, u których wykryto przeciwciała przeciw-tarczycowe, ryzyko niepłodności i powikłań ciąży jest znacznie wyższe, nawet jeśli funkcja tarczycy jest zachowana (Poppe i in., 2002). Podstawą leczenia pozostaje osiągnięcie eutyreozy i prawidłowych poziomów TSH oraz w razie autoimmunizacji, stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Podejmowane są próby leczenia autoimmunologicznych chorób tarczycy za pomocą diety eliminacyjnej, lecz nie udowodniono do tej pory jej skuteczności w odpowiednio dużej grupie. Pomimo tego w praktyce należy zwrócić uwagę na pacjentki z objawami niedoboru lub nadmiaru hormonów tarczycy, zalecić im badania w kierunku innych chorób autoimmunologicznych i w przypadku problemów z płodnością, po konsultacji z lekarzem endokrynologiem rozważyć sposób leczenia, również dietetycznego.

3. Niepłodność męska

3.1. Stres oksydacyjny oraz znaczenie przeciwutleniaczy w niepłodności męskiej

Uważa się, że znaczący wpływ na jakość nasienia ma stres oksydacyjny. Z tego powodu szczególny nacisk należy położyć na spożycie naturalnych antyoksydantów i nienasyconych kwasów tłuszczowych omega, kontrolę masy ciała i bilans energetyczny, a także styl życia, w tym: aktywność fizyczną, palenie tytoniu, spożycie alkoholu i innych używek oraz ewentualną suplementację składników odżywczych wykazujących działanie antyoksydacyjne.

Szacuje się, iż znaczna część, bo aż 30-80% przypadków upośledzenia męskiej płodności może wiązać się z uszkodzeniem plemników w wyniku działania stresu oksydacyjnego. Stres oksydacyjny jest znaczącym czynnikiem niepłodności męskiej (Silver i in., 2005), dlatego porada dietetyczna powinna być w pierwszej kolejności skierowana na wzmocnienie naturalnego potencjału antyoksydacyjnego organizmu. Stres oksydacyjny definiuje się jako zaburzenie równowagi pomiędzy czynnikami utleniającymi a redukującymi, na korzyść tych pierwszych. Choć plemniki fizjologicznie produkują wolne rodniki, znacząca nierównowaga pomiędzy reaktywnymi formami tlenu a aktywnością antyoksydacyjną organizmu wiąże się z ich molekularnym uszkodzeniem i obniżoną płodnością (Bansal i in., 2010). Do

zaleceń może należeć redukcja czynników podnoszących ilość wolnych rodników w ustroju i pozbawiających tkanki antyoksydantów, do których należą: palenie tytoniu, spożywanie dużych ilości alkoholu, nieurozmaicona dieta bogata w kwasy tłuszczowe o konfiguracji *trans* i kwasy omega 6 oraz uboga w warzywa i owoce. Następnie dietetyk powinien wskazać naturalne źródła antyoksydantów (tabela 9) i zalecić wzmożone ich spożycie lub suplementację (Maksym, 2018).

Tabela 9. Artykuły spożywcze stanowiące dobre źródła przeciwutleniaczy (Estaves i in., 2011)

β-karoten	marchew, szpinak, pomidor, papaja, guava, wiśnie, melon, brzoskwinia
Witamina C	guava, kiwi, mango, ananas, melon, truskawki, jagody, pomidory, brokuły, kapusta, pomarańcze, cytryny i inne owoce cytrusowe
Witamina E	sałata, orzechy ziemne, migdały, kokos, kukurydza, olej sojowy, oliwa z oliwek, zarodki pszenicy, zarodki kukurydzy
Cynk	szparagi, ziemniaki, warzywa, jaja, ryby

Ze względu na wyniki badań wskazujące na zdecydowanie niższe ilości witamin E i C u mężczyzn nieplodnych w porównaniu ze stężeniem tych witamin we krwi zdrowych mężczyzn (Patel i in., 2009), często zaleca się suplementację przeciwutleniaczy. Niedobory witamin i składników mineralnych mogą prowadzić zarówno do problemów z płodnością, jak i procesów chorobowych, które mogą zwiększać zapotrzebowanie na poszczególne składniki odżywcze. Niedobory cynku, zwłaszcza w wieku rozwojowym, mogą prowadzić do oligozoospermii, impotencji i hipogonadyzmu (Wong i in 2000).

Wzbogacanie diety w takie składniki wydaje się uzasadnione w świetle badań wskazujących na większe spożycie antyoksydantów u zdrowych, niepalących mężczyzn, wiążące się z wyższą liczbą plemników i ich ruchliwością (Mendiola i in., 2010). Liczne badania wykazały pozytywny wpływ suplementacji antyoksydantów u mężczyzn mających problemy z płodnością, zarówno w postaci preparatów pojedynczych witamin, jak i kombinacji kilku przeciwutleniaczy (Maksym, 2018). Badania wykazały korzystne działanie na parametry nasienia:

- witaminy C (Branco i in., 2010; Pimboni i in., 2008; Akmal i in., 2006; Luck i in., 1995),
- witaminy E (Pimboni i in., 2008; Rao i in., 2001; Keskes-Ammar i in., 2003; Contri i in., 2011),

- L-karnityny (Lenzi i in., 2003; Wang i in., 2010),
- β -karotenu (Bansal i in., 2010),
- resweratolu (Branco i in., 2010),
- koenzymu Q10 (ubiquinol) (Balercia i in., 2009)
- likopeny (Goyal i in., 2007),
- selenu (Contri i in., 2011, Keskes-Ammar i in., 2003, Safarinejad i in., 2009),
- N-acetylo-cysteiny (Safarinejad i in., 2009),
- cynku (Contri i in., 2011).

Działanie kwasu askorbinowego na płodność męską prawdopodobnie polega na hamowaniu spermaglutynacji (Luck i in., 1995) i ochronie materiału genetycznego przed utlenianiem (Branco i in., 2010; Pimboni i in., 2008) oraz udziału w syntezie hormonów sterydowych (Luck i in., 1995). Witamina C należy do zestawu antyoksydantów zalecanych jako leczenie pierwszego rzutu, wraz z L-karnityną i witaminą E, ze względu na najbardziej udokumentowaną skuteczność w leczeniu męskiej niepłodności (Agrawal i in., 2005).

Skuteczność tokoferolu w leczeniu męskiej sub- i niepłodności polega na jego właściwościach antyoksydacyjnych, zmniejszających stres oksydacyjny i przewlekły utajony stan zapalny, umożliwiających poprawę funkcji nasienia (Pimboni i in., 2008; Keskes-Ammar i in., 2003) oraz chroniących przed toksycznym wpływem metali ciężkich (Rao i in., 2001). W połączeniu z witaminą C, witamina E zmniejsza ilość uszkodzonego DNA, a także zwiększa odsetek ciąż (Evestes i in., 2011). Suplementacja witaminy E jest uzasadniona z tego względu, że chociaż objawowe jej niedobory występują rzadko u dorosłych, zapotrzebowanie na nią może znacząco różnić się w zależności od spożycia tłuszczów wielonienasyconych, składu ciała i czynników genetycznych (Sikka i in., 2004).

Stosowanie suplementacji L-karnityny uważa się za bezpieczne i skuteczne leczenie w przypadku niedostatecznej jakości nasienia. W porównaniu do terapii tokoferolem wykazuje ona zdolność do znaczącej poprawy ruchliwości plemników i dużo wyższy odsetek uzyskanych ciąż (Wang i in., 2010). Uważana jest za jeden z najskuteczniejszych leków w andrologii (Lenzi i in., 2003).

Wykazano, że umiarkowane spożycie β -karotenu poprawia jakość nasienia u zdrowych, niepalących mężczyzn (Silver i in., 2005).

Resweratrol, przeciwutleniacz znajdujący się m.in. w czerwonym winie, w połączeniu z witaminą C, redukuje odsetek uszkodzonego materiału genetycznego u niepłodnych mężczyzn (Branco i in., 2010).

Stężenie koenzymu Q10 w nasieniu wykazuje bezpośredni związek z parametrami nasienia, zarówno liczbą, jak i ruchliwością plemników, dlatego suplementacja tego związku u mężczyzn posiadających problemy z płodnością

poprawia znacząco zarówno objętość nasienia, jak i liczebność oraz jakość plemników (Balercia i in., 2009). Związek ten został zakwalifikowany jako jeden z zestawu leczenia drugiego rzutu męskiej niepłodności (Agrawal i in., 2005).

Likopen znany jest głównie ze swoich właściwości zapobiegających nowotworom, w tym nowotworowi prostaty. Wykazano także, że mężczyźni z niepłodnością immunologiczną mają znacząco niższe stężenia tego związku w nasieniu, a doustna jego suplementacja poprawia ich parametry nasienia (Goyal i in., 2007).

Skuteczność suplementacji selenem jest udowodniona jedynie w stopniu pozwalającym opisać go jako jeden ze składników leczenia drugiego rzutu (Agrawal i in., 2005). Selen w połączeniu z N-acetylo-cysteiną poprawia gospodarkę hormonalną poprzez stymulowanie wydzielania testosteronu, a obniżenie hormonów, które w nadmiarze szkodliwie działają na płodność mężczyzn (Safarinejad i in., 2009). Wykazano także, że wraz z witaminą E poprawia jakość nasienia uszkodzonego przez stres oksydacyjny (Keskes-Ammar i in., 2003). Także w badaniach o działaniu selenu wraz z witaminą E i cynkiem wykazano znaczącą poprawę, w tym poprawę wytrzymałości, siły i ruchliwości plemników (Contri i in., 2011).

Niedobory cynku, zwłaszcza w wieku rozwojowym, mogą skutkować niedostatecznym rozwojem gonad męskich, impotencją i obniżeniem parametrów nasienia (Wong i in., 2000). Dzieje się tak dlatego, że cynk odgrywa istotną rolę w budowie jąder, dojrzewaniu nasienia i syntezie testosteronu (Ebish i in., 2011). Suplementacja cynkiem razem z kwasem foliowym, który odpowiada syntezę DNA i spermatogenezę, może skutkować nawet 74% wzrostem liczby plemników o prawidłowej morfologii (Esteves i in., 2011).

3.2. Tłuszcze a zdrowie reprodukcyjne mężczyzn

Ilość i jakość spożywanych tłuszczów także może mieć wpływ na płodność męską. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że hipercholesterolemia wywołana dietą powoduje obniżenie jakości nasienia oraz ruchliwości plemników, a także upośledza procesy kapacytacji i reakcji akrosomalnej (Saez-Lancellotti i in., 2010). Dlatego zaburzenia lipidowe u mężczyzn w każdym wieku mogą prowadzić do obniżenia płodności, zwłaszcza ze względu na stosowanie wysokotłuszczowej i wysokocholesterolowej diety wśród populacji męskiej. Również kwasy tłuszczowe o konfiguracji *trans* obecne w nasieniu, prawdopodobnie wynik wysokiego spożycia, wiązały się z obniżonym stężeniem plemników (Chavarro i in., 2011).

W świetle powyższych badań, zasadne wydaje się zalecanie diety o umiarkowanej zawartości cholesterolu, kwasów nasyconych i kwasów

tłuszczowych o konfiguracji *trans*, a bogatej w tłuszcze jednonienasycone i wielonienasycone, mężczyznom wykazującym problemy z płodnością. U takich mężczyzn zalecić można także suplementację kwasów tłuszczowych omega 3, ponieważ badania wykazały, że niepełodni mężczyźni mają niekorzystne proporcje stężeń kwasów tłuszczowych omega 6 do omega 3, zbyt wysoką ilość kwasu arachidonowego oraz niedostateczne stężenia kwasu eikozapentaenowego (*eicosapentaenoic acid*, EPA) i kwasu dokozaheksaenowego (*docosahexaenoic acid*, DHA) w organizmie. Wykazano silną odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy stosunkiem AA/DHA i AA/EPA a całkowitą liczbą plemników, ich ruchliwością i morfologią (Safarinejad i in., 2010).

W strukturach jąder występuje duża koncentracja elongazy i desaturazy - enzymów niezbędnych do przekształcenia kwasu α -linolenowego (*alpha-linolenic acid*, ALA) w DHA, dlatego wykazują one zdolność wbudowywania DHA w błony plemników. Nie zaobserwowano niestety, by wprowadzany z dietą DHA był w stanie migrować w te struktury. Z tego powodu mężczyznom zaleca się suplementację olejem lnianym, bogatym w ALA, łącznie z suplementacją cynku i witaminy B₆, które to są kofaktorami wspomnianych powyżej enzymów (Comhaire, 2009). Oprócz tego ALA działa jako immunomodulator i antyoksydant, dlatego może chronić mężczyzn przed niepełnością, co wykazano w badaniach na modelu zwierzęcym poddanym sztucznie wprowadzonemu przewlekłemu uogólnionemu stanowi zapalnemu (Ashour i in., 2011).

3.3. Inne przyczyny męskiej niepełności

Nieprawidłowa masa ciała

Niedostateczna masa ciała wyrażona jako BMI < 20 kg/m² wiąże się z obniżeniem całkowitej liczby plemników i liczbą plemników na 1 ml (Jansen i in., 2004) oraz obniżoną objętością ejakulatu w porównaniu do grupy o BMI mieszczącym się w przedziale 20-25 kg/m² (Duits i in., 2010).

Badania dotyczące wpływu nadmiaru masy ciała na jakość nasienia nie są zgodne. Choć niektóre wykonane wśród zdrowych, młodych mężczyzn bez problemów z płodnością wykazały, że BMI > 25 kg/m² wiązało się z obniżoną jakością nasienia (Jansen i in., 2004), to pozostałe przeprowadzone wśród pacjentów klinik niepełności nie wykazały takiej zależności. Co prawda udowodniono, że BMI jest proporcjonalnie związane ze stężeniem estradiolu i odwrotnie proporcjonalnie do stężenia testosteronu we krwi, to jedyne zaburzenie parametrów nasienia u mężczyzn z BMI > 25 kg/m² dotyczyło obniżenia objętości ejakulatu, a znaczące obniżenie jakości nasienia poprzez obniżenie całkowitej liczby plemników wykazano

dopiero w grupie z otyłością II°, o BMI > 35 kg/m² (Chavarro i in., 2010). Inne prace wykazały obniżenie objętości całkowitej nasienia dopiero w grupie o BMI > 30 kg/m², bez statystycznie znaczących zmian jakości nasienia w zależności od BMI (Duits i in., 2010). Duże badanie kohortowe przeprowadzone w Danii, wśród ponad 2000 mężczyzn potwierdziło, że nadwaga i otyłość może znacząco zmieniać profil hormonalny we krwi mężczyzn, lecz obniżenie jakości nasienia w związku z BMI > 25 kg/m² było nieznaczne (Aggerholm i in., 2008).

Zanieczyszczenia metalami ciężkimi

Uważa się, że wysokie stężenie rtęci we krwi spowodowane wysokim spożyciem ryb i owoców morza z zanieczyszczonych zbiorników wodnych może skutkować niepłodnością (Esteves i in., 2011). Badania na myszach wykazały, że witamina E może zmniejszać efekt toksyczny chlorku rtęci na układ rozrodczy (Rao i in., 2001). Z tego powodu wydaje się rozsądne monitorowanie zanieczyszczeń w gotowych surowcach, także poprzez kontrolę miejsca połowu. W przypadku osób spożywających duże ilości owoców morza można więc zalecać zwiększenie spożycia witaminy E z dietą.

Spożycie produktów sojowych a niepłodność męska

Badania na zwierzętach wykazały, że wysokie spożycie izoflawonów sojowych związane było z obniżoną płodnością. Badania wśród ludzi potwierdziły to częściowo, ponieważ po przebadaniu spożycia produktów sojowych wśród pacjentów kliniki leczenia niepłodności stwierdzono, że ci o największym spożyciu soi mieli średnio o 41 mln/1 ml nasienia mniej plemników w porównaniu do tych, którzy wcale nie spożywali takich produktów. Zależność ta była szczególnie wyraźna u mężczyzn z nadwagą i otyłością. Jednakże ruchliwość, morfologia ani objętość ejakulatu nie były zależne od spożycia soi (Chavarro i in., 2008c).

Cukrzyca a płodność męska

Na podstawie badań przeprowadzonych na modelu zwierzęcym dowodzą, że mężczyźni chorzy na cukrzycę mogą mieć obniżoną płodność (Kim i in., 2008, Navarro-Casado i in., 2010). Badania przeprowadzone wśród mężczyzn diabetyków wykazały większe w porównaniu do grupy kontrolnej uszkodzenia w obrębie DNA, spowodowane prawdopodobnie stresem oksydacyjnym (Mallidis i in., 2009, Agbaje i in., 2007). Zdania ww. autorów w kwestii stopnia wpływu cukrzycy na potencjał reprodukcyjny i sposobów leczenia są jednak podzielone. Z całą pewnością można takim pacjentom zalecać suplementy stosowane u mężczyzn w celu poprawy

parametrów nasienia i osiągnięcia równowagi oksydoredukcyjnej organizmu, także odpowiednio kontrolować glikemię i następstwa metaboliczne cukrzycy.

Celiakia jako czynnik ryzyka

Uważa się, że mężczyźni z celiakią mają większe ryzyko niepłodności oraz hipoandrogenizmu. W związku z upośledzoną odpowiedzią immunologiczną mogą także wykazywać oporność tkanek na męskie hormony płciowe. Poza tym niedobory witamin, które często występują u chorych na celiakię w wyniku zespołu złego wchłaniania, mogą obniżać zdolność do produkcji zdrowych komórek rozrodczych – przykładowo niedobór kwasu foliowego może wpływać niekorzystnie na podział gamet. Deficyty witamin A i E są bardzo częste wśród cierpiących na chorobę trzewną. Witamina A jest niezwykle ważna dla funkcji komórek Sertoliego i bierze udział we wczesnej spermatogenezie. Natomiast witamina E wspiera różnicowanie i funkcjonowanie nabłonka, z którego wywodzą się plemniki, dojrzewanie plemników i wydzielanie białek przez prostatę (Stazi i in., 2004). Dość zaskakujące w świetle tych obaw są wyniki badania przeprowadzonego w Szwecji wśród mężczyzn z celiakią potwierdzoną biopsją jelita cienkiego. Wykazało ono, że powyższa grupa nie miała obniżonej płodności (Zugna i in., 2011). Wnioski te wyciągnięto na podstawie danych demograficznych, a nie badania jakości nasienia, dlatego z jednej strony mogą być mało wiarygodne, lecz z drugiej mogą być dowodem, iż nawet w przypadku obniżonej sprawności plemników możliwe jest uzyskanie pełnego sukcesu rozrodczego.

Podsumowanie

Statystyki wskazują wysoki udział diety wśród przyczyn niepłodności żeńskiej i męskiej. W zachodnim społeczeństwie wiele przypadków obniżonej płodności spowodowane jest nadwagą i otyłością. Korzystny wpływ na sukces reprodukcyjny wśród otyłych pacjentów ma umiarkowana redukcja masy ciała.

Najczęstszą przyczyną kobiecej niepłodności są zaburzenia owulacji, których regulacja związana jest z opornością na insulinę. Opracowano model żywienia wspierający leczenie niepłodności owulacyjnej znany jako „dieta płodności” („fertility diet”), charakteryzujący się wysokim spożyciem warzyw i owoców, umiarkowanym spożyciem węglowodanów, zamianą zwierzęcych źródeł białka na roślinne, niskim spożyciem kwasów tłuszczowych nasyconych i o konfiguracji *trans*, lecz wysokim spożyciem jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, niskim spożyciem odtłuszczonego nabiału oraz wysokim spożyciem pełnotłustych

produktów mlecznych, niskim spożyciem napojów zawierających kofeinę i alkohol, a także stosowaniem suplementów wielowitaminowych oraz żelaza niehemowego.

Dietetyczne wspomaganie leczenia endometriozy polega na zbilansowaniu pro- i przeciwzapalnych składników diety, na korzyść tych drugich. Wykazaną skuteczność w redukowaniu objawów bólowych w tym schorzeniu mają kwasy tłuszczowe z rodziny omega 3. W leczeniu stanu zapalnego pomocna jest również suplementacja antyoksydantów.

Za jedną z głównych przyczyn obniżenia męskiego potencjału rozrodczego uważa się stres oksydacyjny, z tego względu pacjentom z nieprawidłowymi parametrami nasienia zaleca się suplementację przeciwutleniaczy i wzmocnienie potencjału antyoksydacyjnego organizmu.

Zarówno wśród kobiet, jak i wśród mężczyzn, cierpiących z powodu chorób autoimmunologicznych wpływających na stan płodności, najważniejsze jest wyrównanie metaboliczne i zapobieganie następstwom powyższych schorzeń.

Wobec rosnącego w skali światowej problemu niepłodności należy podjąć skuteczne działania mające na celu prewencję i wczesne leczenie tego rodzaju problemów. Postępowanie dietetyczne obejmujące promocję zdrowego stylu życia i zbilansowanej diety o odpowiedniej wartości energetycznej i zawartości poszczególnych składników odżywczych, osiągnięcie należnej masy ciała oraz suplementacja składników odżywczych powinny być jedną z części procesu terapeutycznego.

Zmiana stylu życia, w tym redukcja nadwagi u pacjentów z obniżoną płodnością dają szansę na udane macierzyństwo i posiadanie zdrowego potomstwa.

Bibliografia:

- Agbaje I. M., Rogers D. A., McVicar C. M. i in. (2007), Insulin dependent diabetes mellitus implications for male reproductive function, *Human Reproduction*; 7, 1871-1877.
- Aggerholm A. S., Thulstrup A. M., Toft G. i in. (2008), Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile?, *Fertility and Sterility*, 90, 619-626.
- Agrawal A., Gupta S., Sharma R. K.(2005), Role of oxidative stress in female reproduction, *Reproductive Biology Endocrinology*, 3, 28-49.
- Akhter S., Alam H., Khanam N. N. i in. (2011), Characteristics of infertile couples. *Mymensingh Medical Journal*, 1, 121-127.
- Akmal M., Qadri J. Q., Al-Waili N. S. i in. (2006), Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C, *Journal of Medicinal Food*, 9, 440-442.

- Anderson K., Norman R. J., Middleton P. (2010), Preconception lifestyle advice for people with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 14, CD008189.
- Ashour A. E., Abdel-Hamied H. E., Korashy H. M. i in. (2011), Alpha-lipoic acid rebalances redox and immune-testicular milieu in septic rats, *Chemico-Biological Interactions*, 189, 198-205.
- ASRM (2006), The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Endometriosis and infertility. *Fertility and Sterility*, 86, 156-160.
- ASRM (2008), Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss, *Fertility and Sterility*, 90, 60.
- Badawy A., Elnashar A. (2011), Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health*, 3, 25-35.
- Balercia G., Mancini A., Paggi F. i in. (2009), Coenzyme Q10 and male infertility. *Journal of Endocrinological Investigation*, 32, 626-632.
- Ball S. (2008), *Męska (nie)plodność*, wyd. Medyk, Warszawa.
- Bansal A. K., Bilaspuri G. S. (2010). Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions. *Veterinary Medicine International*, 37, 61-68.
- Branco C. S., Garcez M. E., Pasqualotto F. F. i in. (2010), Resveratrol and ascorbic acid prevent DNA damage induced by cryopreservation in human semen. *Cryobiology*, 60, 235-237.
- Chandarareddy A., Muneyyirci-Delale O., Mc Farlane S. I. i in. (2008), Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: A report of three cases. *Complementary Therapies in Medicine*, 14, 132-135.
- Chavarro J. E., Rich-Edwards J. W., Rosner B. A., i in. (2006), Iron intake and risk of ovulatory infertility, *Obstetrics and Gynecology*, 5, 1145-1152.
- Chavarro J. E., Rich-Edwards J. W., Rosner B. A. i in. (2007a), Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility, *Obstetrics and Gynecology*, 110, 1050-1058.
- Chavarro J. E., Rich-Edwards J. W., Rosner B. A. i in. (2007b), Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85, 231-237.
- Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A. i in. (2007c), Prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Human Reproduction*, 5, 1340-1347.
- Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A. i in, (2008a), Protein intake and ovulatory infertility, *The American Journal Obstetrics and Gynecology*, 210, 1-7.

- Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A. i in. (2008b), Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility, *Fertility and Sterility*, 89, 668-676.
- Chavarro J.E., Toth T.L., Sadio S.M. i in. (2008c), Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Human Reproduction*, 23, 2584-2590.
- Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A. i in. (2009a), A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *European Journal of Clinical Nutrition*; 1, 78-86
- Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A. i in. (2009b), Caffeinated and alcoholic beverage intake in relation to ovulatory disorder infertility, *Epidemiology*, 3, 374-381.
- Chavarro J. E., Toth T. L., Wright D. L. i in. (2010), Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic, *Fertility and Sterility*, 93, 2222-2231.
- Chavarro J.E., Furtado J., Toth T.L. i in. (2011), Trans-fatty acid levels in sperm are associated with sperm concentration among men from an infertility clinic. *Fertility and Sterility*, 95(5), 1794-7.
- Collins J., Evers J.L., Levidon H. i in. (2010), Europe the continent with the lowest fertility, *Human Reproduction Update*, 6, 590-602.
- Comhaire F. (2009), The role of food supplementation in the treatment of the infertile couple and for assisted reproductive technology, *Andrologia*, 42, 331-340.
- Contri A., De Amicis I., Molinari A. i in. (2011), Effect of dietary antioxidant supplementation on fresh semen quality in stallion, *Theriogenology*, 75, 1319-1326.
- Davies M. J. (2006), Evidence for effects of weight on reproduction in women. *Reproductive BioMedicine Online*, 5, 552-561.
- Dell'angolo M., de Barros Carralho P.M., Pelloso M.S. (2011) Pregnancy after bariatric surgery implications for mother and newborn, *Obesity Surgery*, 21, 699-706.
- Dodson W.C., Kunselman A.R., Legro R.S. (2006), Association of obesity with treatment outcomes in ovulatory infertile women undergoing superovulation and intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 3, 642-646.
- Duits F.H., van Wely M., van der Veen F. i in. (2010), Healthy overweight male partners of subfertile couples should not worry about their semen quality. *Fertility and Sterility*, 94, 1356-1359.
- Ebish I.M.W., Thomas C.M. G., Peters W.H. M. i in. (2011), The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility, *Human Reproduction Update*, 17, 163-174.

- ESHRE (2004), The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*, 1, 19-25.
- ESHRE (2006), The ESHRE Capri Workshop group: Nutrition and reproduction in women. *Human Reproduction Update*, 3, 193-207.
- ESHRE (2008), Tesseloniki ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 89, 505-522.
- Esteves S. C., Agrawal A. (2011), Novel concepts in male infertility. *International Brazilian Journal of Urology*, 1, 5-15.
- Fahri J., Ben-Haroush A. (2011), Distribution of causes of infertility in patients attending primary fertility clinics in Izrael. *The Israel Medical Association Journal*, 1, 51-54.
- Fedorcsák P., Dale P. O., Storeng R. i in. (2004) Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment, *Human Reproduction*, 11, 2523-2528.
- Feuerstein J. (2010), Reversal of premature ovarian failure in a patient with Sjögren syndrome using an elimination diet protocol, *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 7, 807-809.
- Fjerbæk A., Knudsen U. B. (2007) Endometriosis, dysmenorrhea and diet – what is the evidence? *European Journal of Obstetrics and Gynecology R B*, 132, 140-147.
- Forges T., Monnier-Barbarino P., Leheup B. i in.(2006), Pathophysiology of impaired ovarian function in galactosaemia. *Human Reproduction Update*, 12, 573-584.
- Gaskins A.J., Mumfors S.L., Zuang C. i in. (2009), Effect of daily fiber intake on reproductive function: the BioCycle Study, *American Journal of Clinical Nutrition*, 90, 1061-1069.
- Gazvani M.R., Smith L., Haggarty P. i in. (2001) High omega-3, omega-6 fatty acid ratios in culture medium reduce endometrial-cell survival in combined endometrial gland and stromal cell cultures from women with and without endometriosis, *Fertility and Sterility*, 76, 717-722.
- Gesink Law O.C., Maclenhose R.F., Longencker M.P. (2006), Obesity and time to pregnancy, *Human Reproduction*, 2, 414-420.
- Goyal A., Chopra M., Lawaleed B.A. i in. (2007), The effects of dietary lycopene supplementation on human seminal plasma, *BJU Int*, 99, 1456-1460.
- Guzelmerick K., Alkan N., Pirimoglu M. i in. (2007), Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome, *Gynecological Endocrinology*, 9, 505-510.

- Hahn S., Haselhorst U., Tan S. i in. (2006), Low serum 2,5-hydroksyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome., *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 114, 557-583.
- Howles C.M., Alam V., Tredway D. i in. (2010), Factors related to successful ovulation induction in patients with WHO group II anovulatory infertility, *Reproductive BioMedicine Online*, 20, 182-198.
- Jensen T.K., Andersson A.M., Jørgensen N. i in. (2004), Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men, *Fertility and Sterility*, 82, 863-870.
- Jonasson J.M., Brismar K., Sparen P. i in. (2007), Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweeden, *Diabetes Care*, 9, 2271-2276.
- Kalgaonkar S., Almario R.U., Gurusinge D. i in. (2011), Differential effects of walnuts vs almonds on improving metabolic and endocrine parameters in polycystic ovary syndrome, *European Journal of Clinical Nutrition*, 3, 386-393
- Kamel R. M. (2010), Management of the infertile couple: an evidenced protocol, *Reproductive Biology Endocrinology*; 8, 21-25.
- Kanadys W.M., Leszczyńska-Gorzela B., Oleszczuk J. (2010), Obesity among women. Pregnancy after bariatric surgery: a qualitative review. *Ginekologia Polska*, 3, 215-223.
- Kendall-Tackett K. (2010), Long-chain omega-3 fatty acids and women's mental health in the perinatal period and beyond, *Journal of Midwifery and Women's Health*, 6, 561-567.
- Keskes-Ammar L., Feki-Chankroun N., Rebai T. i in. (2003), Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men, *Archives of Andrology*, 49, 83-94.
- Keski-Rahkonen A. (2010), Eating disorders – transient nuisance or perpetual problem? *Duodecim*, 18, 2209-2214.
- Kilicdag E. B., Bagis T., Tarim E. i in. (2005), Administration of B-group vitamins reduces circulating homocysteine in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin: a randomized trial, *Human Reproduction*, 6, 1521-1526.
- Kim S.T., Moley K. H. (2008), Paternal effect on embryo quality in diabetic mice is related to poor quality and associated with decreased glucose transporter expression, *Reproduction*, 3, 313-322.
- Kumar A., Meena M., Begum N. i in. (2011) Latent celiac disease in reproductive performance of women, *Fertility and Sterility*, 3, 922-927.

- Ladson G., Dodson W.C., Sweet S.D. i in. (2011), The effect of metformin with lifestyle therapy in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind study, *Fertility and Sterility*, 3, 1059-1066.
- Lai K., Tang M., Yin X. i in. (2008) A new target of galactose toxicity in classic galactosemia, *Bioscience Hypotheses*, 5, 263-271.
- Lenzi A., Lombardo F., Sgrò P. (2003), Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial, *Fertility and Sterility*, 79, 292-300.
- Livishits A., Seidman D.S. (2009), Fertility issues in women with diabetes, *The Women's Health*, 5, 701-707.
- Loucks A. B. (2003), Energy availability, not body fatness, regulates reproductive function in women, *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 3, 144-148.
- Luck M.R., Jeyaseelan I., Scholes R.A. (1995), Ascorbic acid and fertility, *Biology Reports*, 52, 262-266.
- Maksym R. (2018), Wpływ stosowania myo-inozytolu oraz antyoksydantów na parametry nasienia. *Biuletyn Pharmindex*, 1.06.2018.
- Mallidis C., Agbaje I., O'Neill J. i in. (2009), The influence of type 1 diabetes mellitus on spermatogenic gene expression, *Fertility and Sterility*, 6, 2085-2087.
- March W.A., Moore V.M., Willson K.J. i in. (2010), The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 2, 544-551.
- Marsh K.A., Steinbeck K.S., Atkinson F.S. i in. (2010), Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome, *American Journal of Clinical Nutrition*, 1, 83-92.
- Mavropoulos J.C., Yancy W.S., Hepburn J. i in. (2005), The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: A pilot study, *Nutrition and Metabolism*, 2, 35-37.
- Mehendale S.S., Kilari Bams A.S., Deshmukh C.S. i in. (2009) Oxidative stress-mediated essential polyunsaturated fatty acid alternations in female infertility, *Human Fertility (Camb)*, 12, 28-33.
- Mendiola J., Torres-Cantero A.M., Vioque J. i in.. (2010), A low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics, *Fertility and Sterility*, 93, 1128-1133.
- Metwally M., Ong K. J., Ledger W.L. i in. (2008), Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence, *Fertility and Sterility*, 3, 714-726.
- Mier-Cabrera J., Aburto-Soto T., Burrola-Méndez S. i in. (2009), Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the

- application of a high antioxidant diet, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 7, 54-57.
- Missmer S.A., Chavarro J.E., Malspeis S. i in. (2010), A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk, *Human Reproduction*, 25, 1528-1532.
- Moran L.J., Noakes M., Clifton P.M. i in. (2003), Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2, 812-819.
- Mulders A.G., Laven J.S., Eijkemans M.J. i in. (2003), Patient predictors for outcome of gonadotropin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis, *Human Reproduction Update*, 5, 429-449.
- Navarro-Casado L., Juncos-Tobarrá M.A., Cháfer-Rudilla M. i in. (2010), Effect of experimental diabetes and STZ on male fertility capacity. Study in rats, *Journal of Andrology*, 6, 584-592.
- Ornstein R.M., Copperman N.M., Jacobson M.S. (2011), Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome, *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 24, 161-165.
- Palomba S., Giallauria F., Falbo A. i in. (2007), Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study, *Human Reproduction*, 3, 642-650.
- Pandey S., Pandey S., Maheshwari A. i in. (2010), The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment, *Journal of Human Reproduction Sciences*, 2, 62-67.
- Panidis D., Farmakiotis D., Rousso D. i in. (2008), Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels, *Fertility and Sterility*, 4, 899-906.
- Parazzini F., Chiaffarino F., Surace M. i in. (2004), Selected food intake and risk of endometriosis, *Human Reproduction*, 19, 1755-1759.
- Pasquali R., Gambineri A. (2006), Polycystic ovary syndrome, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092, 158-174.
- Patel S., Panda S., Nanda R., i in. (2009), Influence of oxidants and anti-oxidants on semen parameters in infertile males, *Journal of the Indian Medical Association*, 107, 78-82.
- Pellicano R., Asteqiano M., Bruno M. i in. (2007), Women and celiac disease: association with unexplained infertility, *Minevra Medica*, 3, 217-219.
- Phelan N., O'Connor A., Kyaw Tun T. i in. (2011) Hormonal and metabolic effects of polyunsaturated fatty acids in young women with polycystic ovary syndrome:

- results from a cross-sectional analysis and a randomized, placebo-controlled, crossover trial, *American Journal of Clinical Nutrition*, 3, 652-662.
- Pimboni P., Gambera L., Serafini F. (2008), Sperm quality improvement after natural anti-oxidant treatment of asthenoteratospermic men with leukocytospermia, *Asian Journal of Andrology*, 10, 201-206.
- Poppe K., Glinoe D., van Steirteghem A. i in. (2002), Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women, *Thyroid*, 11, 997-1001.
- Qublan H.S., Yannakoula E. K., Al-Qudah M. A. i in. (2007), Dietary intervention versus metformin to improve the reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome, *Saudi Medical Journal*, 11, 1694-1699.
- Rashidi B., Haghollahi F., Shariat M. i in. (2009), The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study, *Taiwan Journal of Obstetrics and Gynecology*, 48, 142-147.
- Rao M.V., Sharma P. S. (2001), Protective effect of vitamin E against mercuric chloride reproductive toxicity in male mice, *Reproductive Toxicology*, 15, 705-712.
- Saez Lancellotti T.E., Boarelli P. V., Monclus M. A. i in. (2010), Hypercholesterolemia impaired sperm functionality in rabbits, *PLOS One*, 18, 5-10.
- Safarinejad M. R., Safarinejad S. (2009), Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study, *The Journal of Urology*, 181, 741-751.
- Safarinejad M.R., Hosseini S. Y., Dadkhah F. i in. (2010), Relationship of omega-3 and omega-6 fatty acids with semen characteristics and anti-oxidant status of seminal plasma: A comparison between fertile and infertile men, *Clinical Nutrition*, 29, 100-105.
- Schachter M., Raziel A., Strassburger D. i in. (2007), Prospective, randomized trial of metformin and vitamins for the reduction of plasma homocysteine in insulin-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 88, 227-230.
- Shah D.K., Ginsburg E. S. (2010), Bariatric surgery and fertility, *Current Opinion of Obstetrics and Gynecology*, 3, 248-254.
- Sikka S. C. (2004), Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology, *Journal of Andrology*, 25, 5-18.
- Silver E.W., Eskenazi B., Evenson D.P. i in. (2005), Effect of antioxidant intake on sperm chromatin stability in healthy nonsmoking men, *Journal of Andrology*, 26, 550-556.
- Stamets K., Taylor D.S., Kunselman A. i in. (2004), A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome, *Fertility and Sterility*, 3, 630-637.

- Stazi A.V., Mantovani A. (2004), Celiac disease and its endocrine and nutritional implications on male reproduction, *Minevra Med*, 3, 243-254.
- van der Steeg J. W., Steures P., Eijkemans H. J. C. i in. (2007), Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women, *Human Reproduction*, 2, 324-328.
- Tang T., Glanville J., Hayden C.J. i in. (2005), Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled double-blind multicentre study, *Human Reproduction*, 1, 80-89.
- Tang T., Lord M.L., Norman R.J. (2010), Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 20, CD003053.
- Teede H., Deeks A., Moran L. (2010), Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan, *BMC Medicine*, 8, 41-49.
- Thacher T. D., Clarke B. L. (2010), Vitamin D insufficiency, *Mayo Clinic Proceedings*, 1, 50-60.
- Trabert B., Peters U., De Roos A. J. i in. (2011), Diet and risk of endometriosis in population-based case-control study, *British Journal of Nutrition*, 105, 459-467.
- Tsagareli V., Noakes M., Norman R.J. (2006), Effect of a very-low-caloric diet on in vitro fertilization outcomes, *Fertility and Sterility*, 1, 227-229.
- Tsuchiya M., Miura T., Hanaoka T. i in. (2007), Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism, *Epidemiology*, 18, 402-408.
- Vegetti W., Marozzi A., Manfredini E. i in. (2000), Premature ovarian failure, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 161, 53-57.
- Vrbikova J., Hainer V. (2009), Obesity and polycystic ovary syndrome, *Obesity Facts*, 2, 26-35.
- Wang Y.X., Yang S.W., Qu C.B. i in. (2010), L-carnitine: safe and effective for asthenozoospermia, *Zhonghua Nan Ke Xue*. 16, 420-422.
- Wehr E., Pilz S., Schweighofer N. i in. (2009), Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome, *European Journal of Endocrinology*, 4, 575-582.
- Wong W.Y., Thomas C.M., Merkus J. M. i in. (2000), Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors, *Fertility and Sterility*, 73, 435-442.
- Zarzycki W., Zieniewicz M. (2005), Reproductive disturbances in type 1 diabetic women, *Neuro Endocrinology Letters*, 26, 733-738.

Zender R., Olshansky E. (2009), Women's mental health: depression and anxiety, *Nursing Clinics of North America*, 3, 355-64.

Zugna D., Richiardi L., Akre O. i in. (2011), Celiac disease is not a risk factor for infertility in men, *Fertility and Sterility*, 5, 1709-1713.