

Disturbi dell'alimentazione e infertilità

La fertilità non è gratuita, comporta un importante costo energetico per la donna e necessita di equilibrio metabolico, al fine della tutela della prole

Clementina Peris

Già Responsabile
Prevenzione e Terapia della Sterilità
di Coppia – Servizio di Ginecologia
Endocrinologica, Ospedale S. Anna di Torino

All'interno dei rapporti patologici tra alimentazione e riproduzione distinguiamo due grandi gruppi: i disturbi del comportamento alimentare (DCA) e le alterazioni della qualità dei gameti dovute a stili di vita inadeguati. In realtà, la fisiopatologia sottostante ai problemi riproduttivi non è molto diversa nei due gruppi, ma diversa è la patologia di pertinenza psichiatrica che è presente nei DCA, mentre nel caso degli stili di vita inadeguati sono in gioco complesse dinamiche sociali e personali fino a costituire abitudini malsane, poco idonee a sostenere con successo un progetto riproduttivo.

I disturbi del comportamento alimentare comprendono l'anoressia (AN), la bulimia (BN, cioè abbuffate seguite da condotte di eliminazione), le abbuffate senza metodi di compenso (Binge Eating o BE) e i DCA non altrimenti specificati (ED-NOS, ovvero l'alimentazione notturna, la pica, la ruminazione, ecc.), mentre gli stili di vita inadeguati comportano squilibri tra nutrizione e spesa energetica, sia in difetto (per carenze alimentari o per intensa attività fisica), sia in eccesso (per vita sedentaria associata ad eccesso calorico abuso di cibi).

Questi due comportamenti patologici, che si possono sovrapporre e/o susseguire nella stessa persona, comportano danni riproduttivi, poiché il processo riproduttivo è intimamente connesso con l'apporto nutrizionale e le scorte energetiche. L'apporto di cibo non è sempre stato costante durante l'Evoluzione Umana, pertanto si sono sviluppati meccanismi in grado di adattare rapidamente l'individuo alle condizioni presenti. **L'impostazione epigenetica**, ovvero la risposta rapida di adattamento all'ambiente, a livello delle nostre cellule germinali avviene durante la nostra vita prenatale: proprio durante la gametogenesi e subito dopo la fecondazione ci si trova in una importantissima "finestra" di percezione dell'ambiente in grado di determinare cambi adattativi della funzione metabolica nell'embrione e quindi nella prole a lungo termine. Ciò consente di fornire alla prole i mezzi per corrispondere al meglio all'ambiente dal punto di vista nutrizionale, per potersi a sua volta riprodurre anche se il cibo non è abbondante: in tal modo siamo sufficientemente protetti contro la carenza e ben poco dall'abbondanza.

Come ginecologi veniamo in contatto con tali problematiche: infatti, a causa di questo meccanismo evolutivo, sovente incontriamo pazienti infertili che nel corso della loro vita non hanno più rispettato l'impostazione di sobrietà che si deve accompagnare al loro benessere, anche riproduttivo, nel rispetto della loro condizione genetica ed epigenetica: si tratta generalmente di pazienti in sovrappeso o obesi, ma possono anche essere normopeso e magari celare una bulimia (1,2).

Il problema dell'identificazione di un DCA non è banale; da un'indagine australiana si evidenzia che, pur ritenendo molto importante indagare sulla presenza di un DCA, solo il 35% di ginecologi esperti in Medicina della Riproduzione procede poi a tale indagine nella pratica clinica (3). Può capitare allora che un DCA non venga riconosciuto e che una donna sterile affetta da DCA affronti trattamenti non per il DCA, ma per la sterilità, con ricadute negative sulla sua salute mentale e sull'esito dei trattamenti. Se poi insorge una gravidanza, questa più probabilmente presenterà una forma di patologia (IUGR...); se nasce un bambino, questo più probabilmente avrà una salute compromessa, danni neuro-cognitivi e DCA da adulto (4-7).

Un DCA può non essere riconosciuto per la tendenza delle donne a non ammettere la patologia, per la comune percezione da parte dei curanti che le donne sono sempre insoddisfatte del loro peso (dunque i curanti rispettano la scelta alimentare come libera scelta di scarsa rilevanza clinica), per la carenza di conoscenze mediche sulla metodologia di intercettazione e di trattamento. Tutto ciò può condurre a un inadeguato approccio diagnostico-terapeutico, che dovrebbe prevedere un riferimento a servizi di patologia mentale (8), mentre **l'eventuale trattamento per l'infertilità dovrebbe essere fornito solo dopo la remissione completa della patologia psichiatrica** (9-10). L'amenorrea è una spia, è un indice molto importante della presenza del DCA. Non è però predittiva né della severità né della prognosi, infatti non è un criterio indispensabile per definire l'anoressia e il ricupero dei flussi mestruali dopo il ricupero del peso non comporta l'automatica remissione completa del disturbo, se non in pochi casi (11).

Bulimia e abbuffate si riscontrano più frequentemente in caso di sovrappeso o obesità soprattutto in pazienti in dieta ipocalorica; si possono presentare però anche con un peso regolare, in tal caso si riscontrano più di frequente in pazienti che intendono mantenere il peso ormai acquisito (12). Pazienti che presentano la Sindrome dell'ovaio micropolicistico (PCOS) possono con elevata frequenza manifestare vari tipi di DCA (BN, BE, ED-NOS), in particolare le pazienti con più elevati livelli di ansia, indipendentemente dalla presenza di obesità (13). **Il meccanismo che sottintende l'infertilità però è sempre lo stesso sia in caso di DCA sia in caso di stile di vita inadeguato:** in caso di stress nutrizionale e fisico per deficit o eccesso di substrati energetici, redistribuire le risorse energetiche per la propria sopravvivenza invece di destinarle a un costoso progetto riproduttivo è un funzionale processo adattativo acquisito durante tutta l'evoluzione della specie, che mira a tutelare la salute della madre e della prole. Dunque **la disovularietà o l'anovularietà o l'amenorrea** (a seconda del livello della carenza o dell'eccesso e a fronte della propria costituzione genetica ed epigenetica), non sono una causa in sé negativa, ma **rappresentano in realtà una conseguenza appropriata.**

Infatti la fertilità non è necessaria alla sopravvivenza dell'individuo, è necessaria a quella della specie.

La fertilità non è gratuita, comporta un importante costo energetico per la donna e necessita di equilibrio metabolico, al fine della tutela della prole. In assenza di questo, insorgono problemi riproduttivi, dall'infertilità all'aborto ripetuto, dalle patologie in gravidanza al basso peso alla nascita, il tutto attraverso processi alterati della bilancia ossido-riduttiva e dell'equilibrio pro/anti-infiammatorio a tutti i livelli degli apparati genitali della coppia. Questo tipo di infertilità oggi paradossalmente prevale nelle società occidentali, dove nonostante il benessere e il controllo delle patologie infettive, l'infertilità, in media circa il 9% della popolazione in età riproduttiva (dal 3,5% al 16,7% a seconda dei paesi), ha quasi analoga incidenza a quella dei paesi in via di sviluppo (da 6,9% a 9,3%) (14).

Cosa dobbiamo perciò indagare nelle nostre pazienti per individuare un DCA oppure una disarmonia tra assetto genetico/epigenetico e stile di vita? Tutti controlliamo il peso delle pazienti e valutiamo il BMI (Body Mass Index = Kg/m²). Siamo abituati a ritenere che un BMI<18,5 inquadri un sottopeso e sotto 17,5 ci possa essere AN, in realtà tali parametri, definiti verso gli anni 2000 e utili per fini di monitoraggio cardiovascolare in un'epoca di tendenza all'obesità, possono far sfuggire alla nostra attenzione donne che presentano BMI<20 e sono affette da un DCA, magari un ED-NOS (15), quindi è necessario in caso di infertilità prestare adeguata attenzione a un BMI<20. Bisogna indagare sullo stile alimentare: se è cronicamente restrittivo, se la paziente mostra di valutare come peso ideale un peso irrealistico o se ha una storia di DCA. Le pazienti, una volta interrogate, sono disposte a svelare comportamenti che spontaneamente omettono di raccontare. Bisogna indagare su livello e frequenza di attività fisica, soprattutto se la donna è in dieta ipocalorica e/o fuma (16), sulla scelta preferenziale di macronutrienti ricchi in fibre (17), sulla alimentazione vegetariana o vegana (18-19), sull'abuso di integratori dietetici (20), sull'uso di alcool, droghe, sul ritmo del sonno, sui turni lavorativi (21) sul livello di stress percepito, tutti co-fattori di subfertilità

che possono richiedere per il corretto approccio ricorso a più specialisti (psichiatri, psicologi, nutrizionisti, medici del lavoro, ecc...)(22).

Dalla fertilizzazione *in vitro* sappiamo che una sana embriogenesi si fonda su una sana oogenesi: la correttezza del processo di maturazione dell'ovocita è assicurata da fattori presenti nel citoplasma e nel liquido follicolare, fattori che possono essere perturbati da ogni condizione avversa che alteri il normale programma trascrizionale dell'ovocita, quale è uno stato nutrizionale materno inadeguato per deficit o eccesso di macro e micronutrienti (23-24). Stati nutrizionali inadeguati, compromettendo la maturazione pre-ovulatoria dell'ovocita, possono in cascata avere effetti negativi sulla successiva competenza di sviluppo, dalla suscettibilità a una corretta fertilizzazione, all'impianto dell'embrione, all'esito della gravidanza, a termine o meno, fino alla salute a lungo termine del nato, una volta adulto (25-26). Infatti **l'ovulazione non è un processo tutto o nulla, è un *continuum* di qualità a tutela della salute non solo della donna e del figlio, ma della specie.** Proprio per tale motivo è suscettibile di inadeguatezza funzionale in caso di interferenze di tipo nutrizionale/energetico in carenza come in eccesso durante ogni fase dell'ovulazione stessa, anche in donne normopeso con regolari cicli mestruali, attraverso processi di tipo infiammatorio/ossidativo (27-31).

Per migliorare la probabilità di gravidanza, bisogna procedere a migliorare la qualità dell'ambiente dei gameti ben prima della fertilizzazione, attraverso la correzione degli stili di vita negativi dei due partner (32-37). **Il ruolo degli interventi pre-concezionali diretti a ottimizzare gli stili di vita è poco indagato** a livello di studi, anche se si sa che migliorano gli esiti delle terapie (38-39) e ampiamente ignorato nella pratica, anche perché le donne sono restie al cambiamento (40). Tuttavia non vi sono per ora, nonostante la crescente attenzione, Linee Guida riguardo a tutti i suggerimenti che possono essere dati alle persone che cercano una gravidanza, il che sottolinea la necessità di studi appropriati (41).

Per valutare l'entità del problema, in Germania su un campione di coppie infertili si è riscontrato che il 7,3% delle donne è sottopeso, il 25% delle donne

è sovrappeso/obeso, il 22% pratica attività sportiva per più di 4,5 ore alla settimana e più del 50% degli uomini è sovrappeso/obeso. La conclusione è stata che la conoscenza dell'impatto della nutrizione e dell'equilibrio energetico/metabolico sulla fertilità è inadeguata nella coppia e non indagata dagli operatori sanitari che se ne occupano (42). Le donne non ricevono un'adeguata informazione per mancanza di tempo, di risorse e di training adeguati degli operatori sanitari, che pure ne percepiscono il valore (43). L'importanza degli stili di vita è sottolineata da uno **studio prospettico effettuato in Spagna**, dove, avendo identificato due stili di alimentazione, definiti mediterraneo e occidentale, è stata riscontrata nelle donne con aderenza all'alimentazione di stile mediterraneo maggior probabilità di gravidanza, mentre lo stile generale dell'alimentazione aveva un maggiore effetto biologico che un particolare alimento (44). Questo dato è stato ampiamente confermato in tutto il mondo (34; 45-47), anche da un importante studio che, mentre correla il rischio di cancro al seno con una dieta di stile occidentale, riporta anche maggior fertilità, manifestata dal numero dei figli, nelle donne che seguono una dieta di stile mediterraneo (48). **È noto che l'adozione dei recenti modelli nutrizionali e di stili di vita, ricchi di componenti pro-infiammatori, ha comportato aumento di obesità e di manifestazione di sindrome dell'ovaio micropolicistico (PCOS) nei paesi occidentali** (49).

Come si può dunque ristabilire il corretto rapporto tra genotipo, fenotipo e stile di vita per il benessere e la fertilità e per la salute della prole poi? La funzione riproduttiva per realizzarsi con esito in salute di madre e figlio necessita di una competenza ossido-riduttiva e di uno stato pro-e anti-infiammatorio ben sincronizzati e controllati: il tutto si realizza appieno in condizioni di equilibrio nutrizionale e ambientale per gameti di entrambi i sessi (50-51). È noto che lo stato pro-ossidativo e pro-infiammatorio è aumentato nelle pazienti con PCOS sia magre che obese e che le prime presentano minore attività antiossidante (52); che anche nelle PCOS magre come nelle obese il fattore di trascrizione NFkB aumenta significativamente in risposta alla somministrazione di glucosio e di grassi e promuove la trascrizione di TNF α da parte dei macrofagi e di

adipociti, il che contribuisce alla resistenza periferica all'insulina (53-55). Pertanto, la PCOS si manifesta per la diminuita sensibilità periferica all'insulina con conseguente iperinsulinemia non solo in soggetti sovrappeso/obesi, ma anche magri, come effetto di un'impostazione genetica ed epigenetica della donna (56-59). Anche quando non è evidente una diminuita sensibilità all'insulina, ridurre la secrezione di insulina nelle PCOS magre aumenta i livelli di SHBG e diminuisce gli androgeni (60).

Gli interventi multidisciplinari sullo stile di vita che mirino alla riproduzione devono allora essere di tipo comportamentale, nutrizionale e di esercizio fisico, poiché nelle sovrappeso/obese un calo ponderale del 5%-10% è già in grado migliorare la probabilità di gravidanza (61). Si sa che le donne con PCOS rispetto ai controlli presentano un maggior consumo di cibi ad alto indice glicemico, di biscotti e di cibi grassi (62-63), inoltre maggiore è l'indice glicemico dei cibi consumati, tanto più severo è il fenotipo PCOS, indipendentemente dal peso (64). **La dieta di stile occidentale è anche controproducente nella PCOS** per la scelta, la conservazione e il tipo di cottura degli alimenti prevalenti. Infatti nelle donne con PCOS si riscontrano alti livelli circolanti e tissutali di AGE e dei loro recettori (RAGE) (65-66), mentre è diminuito il livello dei recettori solubili (sRAGE). I prodotti finali della glicosilazione (AGE) sono molecole altamente reattive formate attraverso reazioni non enzimatiche di zuccheri con proteine, ac. nucleici e lipidi. Vengono prodotti dal fisiologico metabolismo, ma pure introdotti con la dieta attraverso la preparazione dei cibi. È stato riscontrato in donne affette da PCOS un elevato livello di AGE in circolo associato con l'entità della disfunzione ovulatoria e sommato a un'espressione aumentata dei recettori per gli AGE(RAGE) ad azione pro-infiammatoria nel tessuto ovarico (67), mentre è diminuito il livello dei recettori solubili (sRAGE) ad azione protettiva (68): il tutto si traduce in danno ossido-riduttivo e insulino-resistenza (69-70).

Gli AGE provenienti dal cibo costituiscono un fattore cronico di danno tissutale a tutti i livelli e la dieta occidentale, in particolare per il trattamento di conservazione e di cottura dei cibi, è una rilevante fonte di AGE. Per tutti i cibi, elevare la temperatura di cottura aumenta il contenuto di AGE a parità di peso,

mentre il più elevato contenuto in AGE è fornito dai grassi e poi dalla carne e dai suoi sostituti. Il peggio è friggere o rosolare alla brace o alla griglia. Meglio cuocere a fuoco lento, in umido o al vapore o bollire (71). Quanto detto, rende ragione dell'utilità della dieta mediterranea nel controllare anche la PCOS, anche se può essere difficile mantenere tale stile dietetico.

I consigli nutrizionali da dare alle donne affette da PCOS riguardano la quantità, la qualità degli alimenti, inoltre la loro conservazione e preparazione, e non solo la restrizione energetica, specie nelle pazienti non obese. Comunque **tutti gli interventi sullo stile di vita che migliorano la resistenza all'insulina** (in pratica dieta più attività fisica adeguata), **devono essere privilegiati quale prima scelta** e producono effetti a lungo termine più evidenti del solo calo ponderale in caso di obesità (72-75). Continua però a essere poco chiaro lo stile di dieta da privilegiare in caso di PCOS. Ridurre il carico glicemico riduce la glicemia post-prandiale e la conseguente iperinsulinemia. Non è chiaro però quale sia la miglior strategia, se ridurre l'indice glicemico o ridurre la quota di carboidrati, anche nell'ottica di una dieta ipocalorica. Entrambi gli approcci riducono i livelli di insulina, meno noti sono gli effetti a lungo termine. La riduzione della quota di carboidrati comporta l'aumento di grassi e proteine, mentre una dieta con pochi carboidrati a lungo termine comporta uno stato di insulino-resistenza, per aumento della produzione epatica di glucosio e la diminuzione dell'utilizzazione periferica dello stesso. Invece, una dieta ricca in proteine aumenta la spesa energetica a riposo e durante la notte, aumenta il senso di sazietà, favorisce il controllo e il mantenimento del peso, migliora il metabolismo glicidico (76), indipendentemente dal calo ponderale (77), e anche migliora lo stato pro-infiammatorio tipico della PCOS(78). Si potrebbero aumentare i grassi: gli ω -3 polinsaturi migliorano la sensibilità periferica all'insulina in paziente con PCOS (79-80) rispetto a acidi grassi saturi, ma solo i monoinsaturi (entro il 38% della quota calorica totale) diminuiscono anche glicemia e rischio trombotico (79-80), con il rischio però di un ridotto o assente calo ponderale.

In conclusione, una dieta con carboidrati a basso indice glicemico (83-84) e iperproteica sembra la dieta più confacente a trattare gli aspetti

riproduttivi compromessi nella PCOS (76). Una dieta di circa 1600 Kcal. con almeno il 50% di carboidrati in prevalenza a basso indice glicemico migliora il quadro mestruale più di una dieta isocalorica a più alto indice glicemico globale (85). Ciò è coerente con il fatto che un incremento della competenza anti-ossidante totale viene indotta entro una settimana da una dieta a basso indice glicemico verso una isocalorica ad alto indice glicemico (86). Gli effetti dei macronutrienti della dieta sulla fertilità sembrano essere in accordo con le Linee Guida generalmente adottate per una sana nutrizione diretta a prevenire le patologie cardiovascolari, il diabete di tipo 2 e l'obesità, dato che il trattamento dell'infertilità nelle donne pare incentrato sulla riduzione della resistenza all'insulina, dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia, principio che risulta valido sia per le donne con PCOS che per quelle senza (87-88).

Le pratiche di stile di vita che promuovono la salute sono identiche a quelle che rendono più efficiente un progetto riproduttivo: una dieta sana, un esercizio fisico regolare, un sonno riposante, livello di stress calmierato, niente fumo, caffeina e alcoolici con moderazione, minimizzazione dell'esposizione a sostanze tossiche, dai farmaci alle droghe e agli inquinanti ambientali (89). Consideriamo inoltre che un corretto e globale approccio alla salute della vita prende avvio dalle prime fasi dello sviluppo, conoscenza questa che mette nelle nostre mani la possibilità di elevare il "capitale" di salute di tutti per l'intera vita e lungo le generazioni (90). Ne consegue la necessità a ogni livello di responsabilità di educare le coppie e assicurare loro nell'età riproduttiva ottimale uno stile di vita e di alimentazione adeguato ad assicurare il benessere loro, dei loro figli e delle generazioni future (87; 91-94).

Bisogna rinnovare gli sforzi a livello di popolazione, particolarmente da parte dei ginecologi, per prevenire l'obesità nelle donne di età riproduttiva (95-96), come pure sottopeso, squilibrio energetico e malnutrizione, tutti fattori che inducono subfertilità e salute compromessa per la specie (97-98).

Bibliografia

- 1) Resch M, Szendei G, Haász P. *Eating disorders from a gynecologic and endocrinologic view: hormonal changes*. Fertil Steril. 2004; 81: 1151-3
- 2) Cousins A, Freizinger M, Duffy ME, Gregas M, Wolfe BE. *Self-report of eating disorder symptoms among women with and without infertility*. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2015; 44: 380-8
- 3) Rodino IS, Byrne SM, Sanders KA. *Eating disorders in the context of preconception care: fertility specialists' knowledge, attitudes, and clinical practices*. Fertil Steril. 2017; 107: 494-501
- 4) Koubaa S, Hällström T, Hagenäs L, Hirschberg AL. *Retarded head growth and neurocognitive development in infants of mothers with a history of eating disorders: longitudinal cohort study*. BJOG. 2013; 120: 1413-22
- 5) Linna MS, Raevuori A, Haukka J, Suvisaari JM, Suokas JT, Gissler M. *Pregnancy, obstetric, and perinatal health outcomes in eating disorders*. Am J Obstet Gynecol. 2014;211: 392.e1-8
- 6) Kimmel MC, Ferguson EH, Zerwas S, Bulik CM, Meltzer-Brody S. *Obstetric and gynecologic problems associated with eating disorders*. Int J Eat Disord. 2016; 49: 260-75
- 7) Watson HJ, Zerwas S, Torgersen L, Gustavson K, Diemer EW, Knudsen GP, Reichborn-Kjennerud T, Bulik CM. *Maternal eating disorders and perinatal outcomes: A three-generation study in the Norwegian Mother and Child Cohort Study*. J Abnorm Psychol. 2017; 126: 552-564
- 8) Freizinger M, Franko DL, Dacey M, Okun B, Domar AD. *The prevalence of eating disorders in infertile women*. Fertil Steril. 2010; 93: 72-8
- 9) Assens M, Ebdrup NH, Pinborg A, Schmidt L, Hougaard CO, Hageman I. *Assisted reproductive technology treatment in women with severe eating disorders: a national cohort study*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015; 94: 1254-61
- 10) Germain N, Fauconnier A, Klein JP, Wargny A, Khalfallah Y, Papastathi-Boureau C, Estour B, Galusca B. *Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in persistent amenorrheic weight-recovered anorexia nervosa patients*. Fertil Steril. 2017; 107: 502-509

- 11) Abbate Daga G, Campisi S, Marzola E, Rocca G, Peris C, Campagnoli C, Peloso A, Vesco S, Rigardetto R, Fassino S. *Amenorrhea in eating disorders: poor stability of symptom after a one-year treatment.* Eat Weight Disord. 2012; 17: e78-85
- 12) Bertoli S, Leone A, Ponissi V, Bedogni G, Beggio V, Strepparava MG, Battezzati A. *Prevalence of and risk factors for binge eating behaviour in 6930 adults starting a weight loss or maintenance programme.* Public Health Nutr. 2016; 19: 71-7
- 13) Lee I, Cooney LG, Saini S, Smith ME, Sammel MD, Allison KC, Dokras A. *Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril. 2017; 107: 796-802
- 14) 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: 1506-12
- 15) Lemieux S, Mongeau L, Paquette MC, Laberge S, Lachance B; Québec Provincial Working Group on Weight Related Issues. *Health Canada's new guidelines for body weight classification in adults: challenges and concerns.* CMAJ. 2004; 171: 1361-3
- 16) Gudmundsdottir SL, Flanders WD, Augestad LB. *Menstrual cycle abnormalities in healthy women with low physical activity. The North-Trøndelag population-based health study.* J Phys Act Health. 2014; 11: 1133-40
- 17) Gaskins AJ, Mumford SL, Zhang C, Wactawski-Wende J, Hovey KM, Whitcomb BW, Howards PP, Perkins NJ, Yeung E, Schisterman EF; BioCycle Study Group. *Effect of daily fiber intake on reproductive function: the BioCycle Study.* Am J Clin Nutr. 2009; 90: 1061-9
- 18) Pedersen AB, Bartholomew MJ, Dolence LA, Aljadir LP, Netteburg KL, Lloyd T. *Menstrual differences due to vegetarian and nonvegetarian diets.* Am J Clin Nutr. 1991; 53: 879-85
- 19) Barr SI. *Vegetarianism and menstrual cycle disturbances: is there an association?* Am J Clin Nutr. 1999; 70(3 Suppl): 549S-54S

- 20) Candela RG, Lettieri LA, De Lellis Laterza C. *Integratori dietetici e sport*. Clin Ter. 1997; 148: 487-514
- 21) Sen A, Sellix MT. *The Circadian Timing System and Environmental Circadian Disruption: From Follicles to Fertility*. Endocrinology. 2016; 157: 3366-73
- 22) Langley S. *A Nutrition Screening Form for Female Infertility Patients*. Can J Diet Pract Res. 2014; 75: 195-201
- 23) Tomizawa S, Nowacka-Woszuik J, Kelsey G. *DNA methylation establishment during oocyte growth: mechanisms and significance*. Int J Dev Biol. 2012; 56: 867-75
- 24) Velazquez MA. *Impact of maternal malnutrition during the periconceptional period on mammalian preimplantation embryo development*. Domest Anim Endocrinol. 2015; 51: 27-45
- 25) Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, Barker M, Saffery R, Yajnik CS, Eckert JJ, Hanson MA, Forrester T, Gluckman PD, Godfrey KM. *Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences*. Lancet. 2018; 391: 1842-1852
- 26) Conti M, Franciosi F. *Acquisition of oocyte competence to develop as an embryo: integrated nuclear and cytoplasmic events*. Hum Reprod Update. 2018; 24: 245-266
- 27) 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: 78-86
- 28) Brown JB. *Types of ovarian activity in women and their significance: the continuum (a reinterpretation of early findings)*. Hum Reprod Update. 2011; 17: 141-58
- 29) Hambridge HL, Mumford SL, Mattison DR, Ye A, Pollack AZ, Bloom MS, Mendola P, Lynch KL, Wactawski-Wende J, Schisterman EF. *The influence of sporadic anovulation on hormone levels in ovulatory cycles*. Hum Reprod. 2013; 28: 1687-94

- 30) Connell MT, Sjaarda LA, Radin RG, Kuhr D, Mumford SL, Plowden TC, Silver RM, Schisterman EF. *The Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction (EAGeR) Trial: A Story of Discovery*. Semin Reprod Med. 2017; 35: 344-352
- 31) Radin RG, Sjaarda LA, Silver RM, Nobles CJ, Mumford SL, Perkins NJ, Wilcox BD, Pollack AZ, Schliep KC, Plowden TC, Schisterman EF. *C-Reactive protein in relation to fecundability and anovulation among eumenorrheic women*. Fertil Steril. 2018; 109: 232-239
- 32) Hammiche F, Laven JS, van Mil N, de Cock M, de Vries JH, Lindemans J, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. *Tailored preconceptional dietary and lifestyle counselling in a tertiary outpatient clinic in The Netherlands*. Hum Reprod. 2011; 26: 2432-41
- 33) 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: 2526-31
- 34) van Dijk MR, Koster MPH, Willemsen SP, Huijgen NA, Laven JSE, Steegers-Theunissen RPM. *Healthy preconception nutrition and lifestyle using personalized mobile health coaching is associated with enhanced pregnancy chance*. Reprod Biomed Online. 2017; 35: 453-460
- 35) Huijgen NA, Louwers YV, Willemsen SP, de Vries JHM, Steegers-Theunissen RPM, Laven JSE. *Dietary patterns and the phenotype of polycystic ovary syndrome: the chance of ongoing pregnancy*. Reprod Biomed Online. 2017; 34: 668-676
- 36) 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: 916-923
- 37) Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Mendiola J, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. *Sugar-sweetened beverage intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels in young men*. Hum Reprod. 2014; 29: 1575-84

- 38) Boomsma CM, Macklon NS. *What can the clinician do to improve implantation?* *Reprod Biomed Online*. 2006; 13: 845-55
- 39) Best D, Avenell A, Bhattacharya S. *How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence.* *Hum Reprod Update*. 2017; 23: 681-705
- 40) Sacha CR, Page CM, Goldman RH, Ginsburg ES, Zera CA. *Are women with obesity and infertility willing to attempt weight loss prior to fertility treatment?* *Obes Res Clin Pract*. 2018; 12: 125-128
- 41) Anderson K, Norman RJ, Middleton P. *Preconception lifestyle advice for people with subfertility.*
Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4):CD008189
- 42) Schilling K, Toth B, Rösner S, Strowitzki T, Wischmann T. *Prevalence of behaviour-related fertility disorders in a clinical sample: results of a pilot study.* *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Nov;286(5):1307-14
- 43) Lucas C, Charlton KE, Yeatman H. *Nutrition advice during pregnancy: do women receive it and can health professionals provide it?* *Matern Child Health J*. 2014; 18: 2465-78
- 44) Toledo E, Lopez-del Burgo C, Ruiz-Zambrana A, Donazar M, Navarro-Blasco I, Martínez-González MA, de Irala J. *Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case-control study.* *Fertil Steril*. 2011; 96: 1149-53
- 45) Grieger JA, Grzeskowiak LE, Bianco-Miotto T, Jankovic-Karasoulos T, Moran LJ, Wilson RL, Leemaqz SY, Poston L, McCowan L, Kenny LC, Myers J, Walker JJ, Norman RJ, Dekker GA, Roberts CT. *Pre-pregnancy fast food and fruit intake is associated with time to pregnancy.* *Hum Reprod*. 2018 May 4. Epub ahead of print
- 46) Karayiannis D, Kontogianni MD, Mendorou C, Mastrominas M, Yiannakouris N. *Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility.* *Hum Reprod*. 2018 Jan 30. Epub ahead of print
- 47) Nazni P. *Association of western diet & lifestyle with decreased fertility.* *Indian J Med Res*. 2014; 140 Suppl: S78-81

- 48) Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, Deschasaux M, Fassier P, Latino-Martel P, Beslay M, Hercberg S, Lavalette C, Monteiro CA, Julia C, Touvier M. *Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort*. *BMJ*. 2018; 360: k322
- 49) Corbett SJ, McMichael AJ, Prentice AM. *Type 2 diabetes, cardiovascular disease, and the evolutionary paradox of the polycystic ovary syndrome: a fertility first hypothesis*. *Am J Hum Biol*. 2009; 21: 587-98
- 50) Kothari S, Thompson A, Agarwal A, du Plessis SS. *Free radicals: their beneficial and detrimental effects on sperm function*. *Indian J Exp Biol*. 2010; 48: 425-35
- 51) Becatti M, Fucci R, Mannucci A, Barygina V, Mugnaini M, Criscuoli L, Giachini C, Bertocci F, Picone R, Emmi G, Evangelisti P, Rizzello F, Cozzi C, Taddei N, Fiorillo C, Coccia ME. *A Biochemical Approach to Detect Oxidative Stress in Infertile Women Undergoing Assisted Reproductive Technology Procedures*. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 592
- 52) Blair SA1, Kyaw-Tun T, Young IS, Phelan NA, Gibney J, McEneny J. *Oxidative stress and inflammation in lean and obese subjects with polycystic ovary syndrome*. *J Reprod Med*. 2013; 58: 107-14
- 53) Malin SK, Kirwan JP, Sia CL, González F. *Pancreatic β -cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: role of hyperglycemia-induced nuclear factor- κ B activation and systemic inflammation*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015; 308: E770-7
- 54) González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. *Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 336-40
- 55) González F, Nair KS, Daniels JK, Basal E, Schimke JM, Blair HE. *Hyperandrogenism sensitizes leukocytes to hyperglycemia to promote oxidative stress in lean reproductive-age women*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2836-43

- 56) Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, Teede HJ. *Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp.* Hum Reprod. 2013; 28: 777-84
- 57) Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, St-Pierre DH, Tremblay-Lebeau A, Poehlman ET. *Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women.* J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 5013-20.
- 58) Grimmichová T, Vrbíková J, Matucha P, Vondra K, Veldhuis PP, Johnson ML. *Fasting insulin pulsatile secretion in lean women with polycystic ovary syndrome.* Physiol Res. 2008; 57 Suppl 1: S91-8
- 59) Shapira N. *Women's higher health risks in the obesogenic environment: a gender nutrition approach to metabolic dimorphism with predictive, preventive, and personalised medicine.* EPMA J. 2013; 4: 1
- 60) Baillargeon JP, Carpentier A. *Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity.* Fertil Steril. 2007; 88: 886-93
- 61) Khomami MB, Boyle JA, Tay CT, Vanky E, Teede HJ, Joham AE, Moran LJ. *Polycystic ovary syndrome and adverse pregnancy outcomes: Current state of knowledge, challenges and potential implications for practice.* Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Feb 20. Epub ahead of print
- 62) Douglas CC, Norris LE, Oster RA, Darnell BE, Azziz R, Gower BA. *Difference in dietary intake between women with polycystic ovary syndrome and healthy controls.* Fertil Steril. 2006; 86: 411-7
- 63) Altieri P, Cavazza C, Pasqui F, Morselli AM, Gambineri A, Pasquali R. *Dietary habits and their relationship with hormones and metabolism in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf). 2013; 78: 52-9
- 64) Graff SK, Mário FM, Alves BC, Spritzer PM. *Dietary glycemic index is associated with less favorable anthropometric and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome women with different phenotypes.* Fertil Steril. 2013; 100: 1081-8

- 65) Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Patsouris E, Korkolopoulou P, Panidis D, Pawelczyk L, Papavassiliou AG, Duleba AJ. *Immunohistochemical localization of advanced glycation end-products (AGEs) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries*. *Histochem Cell Biol*. 2007; 127: 581-9
- 66) Merhi Z, Mcgee EA, Buyuk E. Role of advanced glycation end-products in obesity-related ovarian dysfunction. *Minerva Endocrinol*. 2014; 39: 167-74
- 67) Garg D, Merhi Z. Advanced Glycation End Products: Link between Diet and Ovulatory Dysfunction in PCOS? *Nutrients*. 2015; 7: 10129-44
- 68) Wang B, Hao M, Yang Q, Li J, Guo Y. *Follicular fluid soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE): a potential protective role in polycystic ovary syndrome*. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33: 959-65
- 69) Diamanti-Kandarakis E, Chatzigeorgiou A, Papageorgiou E, Koundouras D, Koutsilieris M. *Advanced glycation end-products and insulin signaling in granulosa cells*. *Exp Biol Med*. (Maywood) 2016; 241: 1438-45
- 70) Liao Y, Huang R, Sun Y, Yue J, Zheng J, Wang L, Tao T, Ma J, Li S, Liu W. *An inverse association between serum soluble receptor of advanced glycation end products and hyperandrogenism and potential implication in polycystic ovary syndrome patients*. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017; 15: 9
- 71) Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, Yong A, Striker GE, Vlassara H. *Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet*. *J Am Diet Assoc*. 2010; 110: 911-16.e12.
- 72) Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study*. *Diabetes Care*. 1997; 20: 537-44
- 73) Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, Smart N. *Effect of lifestyle intervention on the reproductive endocrine profile in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis*. *Endocr Connect*. 2014; 3: 36-46

- 74) Tantalaki E, Piperi C, Livadas S, Kollias A, Adamopoulos C, Koulouri A, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. *Impact of dietary modification of advanced glycation end products (AGEs) on the hormonal and metabolic profile of women with polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hormones (Athens). 2014; 13: 65-73
- 75) Lord JM, Flight IH, Norman RJ. *Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis*. BMJ. 2003; 327: 951-3
- 76) Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo T, Oppedisano R, Tolino A, Colao A, Vigorito C, Zullo F, Orio F. *Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study*. Hum Reprod. 2008; 23: 642-50
- 77) Sørensen LB, Søre M, Halkier KH, Stigsby B, Astrup A. *Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome*. Am J Clin Nutr. 2012; 95: 39-48
- 78) Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, Farahani SJ, Meyer BJ, Tahbaz F. *Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study*. J Am Coll Nutr. 2012; 31: 117-25
- 79) Kasim-Karakas SE, Almario RU, Gregory L, Wong R, Todd H, Lasley BL. *Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 615-20
- 80) Rafrat M, Mohammadi E, Asghari-Jafarabadi M, Farzadi L. *Omega-3 fatty acids improve glucose metabolism without effects on obesity values and serum visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome*. J Am Coll Nutr. 2012; 31: 361-8
- 81) Kris-Etherton PM, Kris-Etherton PM, Binkoski AE, Zhao G, Coval SM, Clemmer KF, Hecker KD, Jacques H, Etherton TD. *Dietary fat: assessing the evidence in support of a moderate-fat diet; the benchmark based on lipoprotein metabolism*. Proc Nutr Soc. 2002; 61: 287-98
- 82) Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Wittert GA, Keogh JB, Foster P, Clifton PM. *Carbohydrate-restricted diets high in either monounsaturated fat or*

- protein are equally effective at promoting fat loss and improving blood lipids. Am J Clin Nutr. 2005; 81: 762-72*
- 83) Marsh K, Brand-Miller J. *The optimal diet for women with polycystic ovary syndrome? Br J Nutr. 2005; 94: 154-65*
- 84) Rondanelli M, Perna S, Faliva M, Monteferrario F, Repaci E, Allieri F. *Focus on metabolic and nutritional correlates of polycystic ovary syndrome and update on nutritional management of these critical phenomena. Arch Gynecol Obstet. 2014; 290: 1079-92*
- 85) Marsh KA, Steinbeck KS, Atkinson FS, Petocz P, Brand-Miller JC. *Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. Am J Clin Nutr. 2010; 92: 83-92*
- 86) Botero D, Ebbeling CB, Blumberg JB, Ribaya-Mercado JD, Creager MA, Swain JF, Feldman HA, Ludwig DS. *Acute effects of dietary glycemic index on antioxidant capacity in a nutrient-controlled feeding study. Obesity (Silver Spring). 2009; 17: 1664-70*
- 87) Rich-Edwards JW. *Reproductive health as a sentinel of chronic disease in women. Womens Health (Lond). 2009; 5: 101-5*
- 88) Skrzypek M, Wdowiak A, Marzec A. *Application of dietetics in reproductive medicine. Ann Agric Environ Med. 2017; 24: 559-565*
- 89) Phipps WR. *Jack LaLanne got it right. Fertil Steril. 2017; 108: 955-956*
- 90) Hanson MA, Gluckman PD. *Developmental origins of health and disease--global public health implications. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015; 29: 24-31*
- 91) Aiken CE, Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. *Transgenerational Developmental Programming of Ovarian Reserve. Sci Rep. 2015; 5: 16175*
- 92) Walker SP, Chang SM, Wright A, Osmond C, Grantham-McGregor SM. *Early childhood stunting is associated with lower developmental levels in the subsequent generation of children. J Nutr. 2015; 145: 823-8*
- 93) Robinson SM, Crozier SR, Harvey NC, Barton BD, Law CM, Godfrey KM, Cooper C, Inskip HM. *Modifiable early-life risk factors for childhood adiposity and overweight: an analysis of their combined impact and potential for prevention. Am J Clin Nutr. 2015; 101: 368-75*

- 94) Ismaili M'hamdi H, de Beaufort I, Jack B, Steegers EAP. *Responsibility in the age of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) and epigenetics*. J Dev Orig Health Dis. 2018; 9: 58-62
- 95) Poston L, Bell R, Croker H, Flynn AC, Godfrey KM, Goff L, Hayes L, Khazaezadeh N, Nelson SM, Oteng-Ntim E, Pasupathy D, Patel N, Robson SC, Sandall J, Sanders TA, Sattar N, Seed PT, Wardle J, Whitworth MK, Briley AL; UPBEAT Trial Consortium. *Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 767-77
- 96) Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. *Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will?* Fertil Steril. 2017; 107: 833-839
- 97) Kermack AJ, Van Rijn BB, Houghton FD, Calder PC, Cameron IT, Macklon NS. *The 'Developmental Origins' Hypothesis: relevance to the obstetrician and gynecologist*. J Dev Orig Health Dis. 2015; 6: 415-24
- 98) Lang AY, Boyle JA, Fitzgerald GL, Teede H, Mazza D, Moran LJ, Harrison C. *Optimizing preconception health in women of reproductive age*. Minerva Ginecol. 2018; 70: 99-119