



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Doctorado en Medicina

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología
y Medicina Preventiva

**Estudio piloto sobre la influencia de la dieta y el estilo de vida en
los resultados de la FIV/ICSI**

(Fecundación in Vitro/ Inyección intracitoplasmática de espermatozoides)

TESIS DOCTORAL

Maria Arqué Gonzalez

Director

Juan José Espinós Gómez

Tutor

Joaquim Calaf Alsina

Barcelona 2019



El Dr. Juan José Espinós Gómez, Profesor Agregado de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

DECLARA

Que **María Arqué Gonzalez** ha realizado bajo mi dirección la memoria que presenta con el título de “Estudio piloto sobre la influencia de la dieta y el estilo de vida en los resultados de la FIV/ICSI (Fecundación in Vitro/ Inyección intracitoplasmática de espermatozoides)” que constituye la tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, y que reúne los requisitos para poderla defender delante del tribunal oportuno.

Y, para que así conste, firmo la presente en Barcelona, a diez de setiembre de dos mil diecinueve.

Juan José Espinós Gómez

Profesor Agregado de Obstetricia y Ginecología

Universidad Autònoma de Barcelona

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y
Medicina Preventiva

“Estudio piloto sobre la influencia de la dieta y el estilo de vida en los resultados de la FIV/ICSI (Fecundación in Vitro/ Inyección intracitoplasmática de espermatozoides)”

María Arqué Gonzalez

Septiembre 2019

Memoria de la Tesis Doctoral presentada por María Arqué Gonzalez para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universitat Autònoma de Barcelona y realizada bajo la dirección del Dr. Juan José Espinós Gómez y tutorizada por el Dr. Joaquim Calaf Alsina.

Agradecimientos

A todos los pacientes que han formado parte de este estudio, sin los cuales este proyecto no hubiera sido posible.

A todo el equipo de Reproducción Asistida del Hospital de Sant Pau y la Santa Creu: el Dr. Ramón Bordás, el Dr. Pere Parés, la Dra. Susana Peón, la Dra. M^a Jesús Saiz y la Dra. Anna Polo. Sin vosotros este trabajo no hubiera sido posible.

A todos los centros participantes (Hospital de Sant Pau y la Santa Creu, Instituto Universitario Dexeus, IVI Madrid y Clínica Sagrada Familia) y profesionales que han colaborado en la realización y coordinación de este estudio.

Al Dr. Joaquín Calaf, Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Sant Pau y la Santa Creu durante mi residencia y mi tutor de tesis, que ha sido una fuente de conocimiento e inspiración desde el inicio de mi carrera profesional. Por creer en mí y recordarme “que lo mejor es enemigo de lo bueno”.

Al Dr. Juanjo Espinós, mi director de tesis y mentor, por su apoyo incondicional, su perseverancia, perspicacia, dedicación y ayuda.

Al Dr. Ignasi Gich, por su disponibilidad y paciencia. Por su inestimable colaboración con el análisis estadístico de los datos.

A mis amigos y a mi familia, por quererme tal como soy y por su apoyo incondicional.

“Let food be thy medicine, and let medicine be thy food.”

Hippocrates

ÍNDICE

1. Resumen	17
2. Introducción	29
2.1 1 Datos demográficos de la Unión Europea.....	29
2.1.2 Edad y reserva ovárica	31
2.2 Obesidad y sobrepeso	34
2.2.1 Datos epidemiológicos.....	34
2.2.2 Efectos de la obesidad en la fertilidad femenina	34
2.2.3 Efectos de la obesidad en la fertilidad masculina.....	36
2.2.4 Efectos de la obesidad en las TRA.....	37
2.3 Tabaco	40
2.3.1 Datos epidemiológicos	40
2.3.2 Efectos del tabaquismo sobre la fertilidad y TRA.....	42
2.4 Alcohol	44
2.4.1 Datos epidemiológicos	44
2.4.2 Efectos del consumo de alcohol en la fertilidad y TRA.....	45
2.5 Café	47
2.5.1 Datos epidemiológicos	47
2.5.2 Efectos del consumo de café en la fertilidad y TRA.....	49
2.6 Actividad física.....	52
2.6.1 Datos epidemiológicos	52
2.6.2 Efectos de la actividad física en la fertilidad y TRA.....	53
2.7 Estrés	58
2.7.1 Impacto del estrés en la fertilidad y TRA.....	58
2.8 Dieta	60
2.8.1 Ácido Fólico.....	60
2.8.2 Vitamina D.....	63
2.8.3 Carbohidratos	65
2.8.4 Ácidos grasos.....	67
2.8.5 Proteínas.....	71
2.8.6 Soja	76
2.8.7 Antioxidantes.....	78

2.8.8 Patrones dietéticos.....	80
2.8.9 Resumen de la literatura.....	82
2.9 Justificación de la tesis.....	83
3. Hipótesis de trabajo y objetivos	87
3.1. Hipótesis de trabajo	87
3.2. Objetivo principal	87
3.3. Objetivos secundarios	87
4. Material y métodos.....	91
4.1. Diseño del estudio	91
4.2 Tipos de centros donde se realiza el estudio.....	91
4.3 Población de estudio	91
4.4 Criterios de selección	92
4.4.1 Criterios de inclusión.....	92
4.4.2 Criterios de exclusión	92
4.4.3 Criterios de retirada	93
4.5 Fuentes de información y ámbito	93
4.6 Definición operativa de variables	95
4.6.1 Variables clínicas	95
4.6.1.2 Estudio de esterilidad.....	95
4.6.2 FIV, transferencia embrionaria y resultados.....	95
4.6.2.1 Variable clínica principal	95
4.6.2.2 Variables clínicas secundarias	96
4.6.3 Variables de exposición y estilo de vida.....	96
4.6.3.1 Factores sociodemográficos	96
4.6.3.2 IMC.....	97
4.6.3.3 Tabaco	97
4.6.3.4 Alcohol	98
4.6.3.5 Drogas	98
4.6.3.6 Ejercicio físico	98
4.6.3.7 Comorbilidades de riesgo cardiovascular.....	98
4.6.3.8 Estrés	99
4.6.3.9 Hábitos dietéticos	99
4.7 Métodos de obtención de datos.....	99
4.8 Análisis de datos.....	100

5. Resultados	105
5.1. Análisis descriptivo de la población estudiada	105
5.1.1 Características basales de la población de estudio	105
5.1.2 Tabaquismo, consumo de alcohol y drogas	107
5.1.3 Comorbilidades con riesgo cardiovascular	109
5.1.4 IMC y evolución de la silueta corporal	109
5.1.5 Ejercicio físico	111
5.1.6 Dieta	112
5.1.7 Antecedentes ginecológicos y reproductivos	116
5.1.8 Parámetros andrológicos	116
5.1.9 Causas de esterilidad	117
5.1.10 Resultados reproductivos	117
5.2. Análisis comparativo de la población estudiada	119
5.2.1. Tabaquismo	119
5.2.2 Ejercicio físico	123
5.2.3 Estrés	125
5.2.4 Dieta	125
5.2.4.1 Resultados reproductivos femeninos	126
5.2.4.2 Resultados reproductivos masculinos	129
5.2.4.3 Resultados reproductivos en función de la ingesta ecomendada por la EFSA	133
5.2.4.4 Análisis de datos por parejas	167
6. Discusión	173
6.1. Principales aportaciones y comparativa con la literatura científica publicada	173
6.2. Limitaciones y fortalezas del estudio	186
6.3 Implicaciones clínicas y de salud pública	188
6.4. Perspectivas futuras	189
7. Conclusiones	193
8. Bibliografía	197
9. Anexos	245
10. Abreviaciones	267

1. RESUMEN

1. Resumen

Introducción

La infertilidad es una condición que afecta a una de cada seis parejas durante el curso de su etapa reproductiva y su prevalencia ha experimentado un incremento progresivo. Este hecho ha dado lugar a un aumento del uso de técnicas de reproducción asistida (TRA). A pesar de que la edad de la mujer es el factor más determinante del éxito de las TRA, existen otros factores, que conocemos como “hábitos de vida” entre los que destacan la alimentación, el grado de actividad física, el estrés y el consumo de sustancias tóxicas como el tabaco, el alcohol, la cafeína o las drogas, que pueden influir en la probabilidad de gestación.

El objetivo de esta tesis es estudiar la relación entre los diferentes hábitos de vida (tabaquismo, alcohol, ejercicio físico, estrés y dieta) en parejas que realizan un ciclo de FIV/ICSI y la tasa de recién nacido vivo.

Material y métodos

Se trata de un estudio epidemiológico, observacional, prospectivo, multicéntrico y de ámbito estatal (No-EPA). Los centros participantes en el estudio fueron el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, la Clínica Sagrada Família, el Instituto Universitario Dexeus y el Instituto Valenciano de Infertilidad de Madrid (IVI) durante el período comprendido entre 2013 y 2015. Se incluyeron un total de 396 sujetos (252 mujeres y 144 hombres). La variable principal fue la tasa de recién nacido vivo y las variables secundarias fueron las relativas a los resultados intermedios del ciclo de TRA (número de ovocitos totales y maduros, tasa de fecundación, tasa de embarazo clínico, tasa de aborto) y los parámetros seminales.

Para la evaluación de la dieta, se analizaron los resultados del ciclo de FIV/ICSI en función de la ingesta de cada uno de los macro y micronutrientes. Posteriormente, se analizó si la ingesta de los diferentes nutrientes era adecuada o no según las recomendaciones establecidas por la EFSA (European Food and Safety Authority) para población general y su influencia en los resultados de la FIV/ICSI.

Resultados

El número de ovocitos totales y maduros fue significativamente superior en las mujeres no fumadoras cuando se comparó con fumadoras activas o exfumadoras sin diferencias entre estos dos últimos grupos (12.2 ± 6 versus 9.6 ± 7 y 8.9 ± 4 $p=0.002$, y 9.4 ± 5 versus 7.1 ± 6 y 7.1 ± 4 $p=0.004$, respectivamente). En relación a la dosis de tabaco acumulada se apreció una correlación negativa entre la dosis total y el número de ovocitos totales y maduros ($r=-0.195$ y -0.272 , $p<0.05$, respectivamente). Sin embargo, el tabaquismo tanto en hombres como mujeres no afectó a la probabilidad de recién nacido vivo.

Se apreció una correlación positiva entre el número de ovocitos totales recuperados y el de ovocitos maduros y la actividad física total ($r=0.247$ y $r=0.215$, $p<0.05$, respectivamente). Asimismo, en las mujeres que tuvieron un recién nacido vivo se objetivó una actividad física total superior (659 ± 546 vs 499 ± 328 minutos de actividad física total/semana, $p=0.022$).

Un mayor número de mujeres que practicaban ciclismo y baile (58.1 vs 28.3% , $p=0.002$ y 53.8 vs 30.8% , $p=0.028$, respectivamente) y un mayor número de hombres que practicaban natación tuvieron un recién nacido vivo (51.7 vs 29.9% , $p=0.041$).

Se apreció una correlación negativa entre el grado de estrés y el número de ovocitos totales recuperados ($r=-0.103$, $p=0.045$), el número de embriones transferidos ($r=-0.121$, $p=0.021$) y en hombres, con el porcentaje de espermatozoides con movilidad grado 1 ($r = -0,125$, $p = 0.018$).

No se apreció una correlación negativa entre el grado de estrés, el consumo de alcohol ni de café con la tasa de recién nacido vivo, tanto para hombres como mujeres.

El IMC de las mujeres que obtuvieron un recién nacido vivo fue significativamente inferior (23.1 ± 3 versus 24.7 ± 3 kg/m^2 , $p=0.014$). que el de las mujeres que no tuvieron un hijo.

En el análisis de la dieta según criterios de la EFSA, se observó que ninguna de las pacientes con una ingesta inadecuada de vitamina B12 tuvo un hijo ($p=0.029$).

Conclusiones

El tabaquismo en mujeres influye negativamente en los resultados intermedios de las TRA, pero no se ha observado un impacto negativo de este sobre la fertilidad masculina ni en la tasa de recién nacido vivo. La actividad física, tanto en mujeres como hombres, tiene un impacto positivo sobre la probabilidad de recién nacido vivo.

El estrés ejerce un efecto negativo sobre el número de ovocitos totales recuperados, el número de embriones obtenidos y la movilidad espermática; sin embargo, no se ha observado que el estrés impacte en la tasa de gestación ni de nacido vivo. Ni el consumo de café ni el de alcohol tanto en hombres como mujeres parecen ejercer un efecto deletéreo en los resultados de FIV/ICSI. El IMC de la mujer influye en la probabilidad de recién nacido vivo. Por el contrario, el IMC masculino no parece impactar en la probabilidad de recién nacido vivo. Un consumo adecuado tanto en hombres como en mujeres de ácido fólico, vitamina D, carbohidratos, azúcares, grasas, proteínas, vitaminas y minerales se relaciona en general con mejores resultados intermedios en los ciclos de FIV/ICSI, pero no parece impactar la probabilidad de gestación clínica ni de recién nacido vivo, excepto la ingesta de vitamina B12 en mujeres.

1. Resum

Introducció

La infertilitat és una condició que afecta una de cada sis parelles durant el curs de la seva etapa reproductiva i la seva prevalença ha experimentat un increment progressiu. Aquest fet ha donat lloc a un augment de l'ús de tècniques de reproducció assistida (TRA). Tot i que l'edat de la dona és el factor més determinant de l'èxit de les TRA, hi ha altres factors, que coneixem com a "hàbits de vida" entre els quals destaquen l'alimentació, el grau d'activitat física, l'estrès i el consum de substàncies tòxiques com el tabac, l'alcohol, la cafeïna o les drogues, que poden influir en la probabilitat de gestació.

L'objectiu d'aquesta tesi és estudiar la relació entre els diferents hàbits de vida (tabaquisme, alcohol, exercici físic, estrès i dieta) en parelles que realitzen un tractament de FIV/ICSI i la taxa de nounat viu.

Material i mètodes

Es tracta d'un estudi epidemiològic, observacional, prospectiu, multicèntric i d'àmbit estatal (No-EPA). Els centres participants en l'estudi van ser l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, la Clínica Sagrada Família, l'Institut Universitari Dexeus i l'Institut Valencià d'Infertilitat de Madrid (IVI) durant el període comprès entre 2013 i 2015. Es van incloure un total de 396 subjectes (252 dones i 144 homes). La variable principal va ser la taxa de nounat viu i les variables secundàries van ser les relatives als resultats intermedis del cicle de TRA (nombre d'ovòcits totals i madurs, taxa de fecundació, taxa d'embaràs clínic, taxa d'avortament) i els paràmetres seminals.

Per a l'avaluació de la dieta, es van analitzar els resultats del cicle de FIV / ICSI en funció de la ingesta de cada un dels macro i micronutrients.

Posteriorment, es va analitzar si la ingesta dels diferents nutrients era adequada o no segons les recomanacions establertes per l'EFSA (European Food and Safety Authority) per població general i la seva influència en els resultats de la FIV / ICSI.

Resultats

El nombre d'ovòcits totals i madurs va ser significativament superior en les dones no fumadores quan es va comparar amb fumadores actives o exfumadores sense diferències entre aquests dos últims grups (12.2 ± 6 versus 9.6 ± 7 i 8.9 ± 4 $p = 0.002$, i 9.4 ± 5 versus 7.1 ± 6 i 7.1 ± 4 $p = 0.004$, respectivament). En relació a la dosi de tabac acumulada es va apreciar una correlació negativa entre la dosi total i el nombre d'ovòcits totals i madurs ($r = -0.195$ i -0.272 , $p < 0.05$, respectivament). No obstant això, el tabaquisme tant en homes com dones no va afectar la probabilitat de nounat viu.

Es va apreciar una correlació positiva entre el nombre d'ovòcits totals recuperats i el d'ovòcits madurs i l'activitat física total ($r = 0.247$ i $r = 0.215$, $p < 0.05$, respectivament). Així mateix, en les dones que van tenir un nadó viu es va objectivar una activitat física total superior (659 ± 546 vs 499 ± 328 minuts d'activitat física total / setmana, $p = 0.022$).

Un major nombre de dones que practicaven ciclisme i ball (58.1 vs 28.3% , $p = 0.002$ i 53.8 vs 30.8% , $p = 0.028$, respectivament) i un major nombre d'homes que practicaven natació van tenir un nadó viu (51.7 vs 29.9% , $p = 0.041$).

Es va apreciar una correlació negativa entre el grau d'estrés i el nombre d'ovòcits totals recuperats ($r = -0.103$, $p = 0.045$), el nombre d'embrions transferits ($r = -0.121$, $p = 0.021$) i en homes, amb el percentatge de espermatozoides amb mobilitat grau 1 ($r = -0.125$, $p = 0.018$).

No es va apreciar una correlació negativa entre el grau d'estrès, el consum d'alcohol ni de cafè amb la taxa de nounat viu, tant per a homes com dones.

L'IMC de les dones que van tenir un nounat viu va ser significativament inferior (23.1 ± 3 versus 24.7 ± 3 kg / m², $p = 0.014$). que el de les dones que no van tenir un fill.

En l'anàlisi de la dieta segons criteris de l'EFSA, es va observar que cap de les pacients amb una ingesta inadequada de vitamina B12 va tenir un fill ($p = 0.029$).

Conclusions

El tabaquisme en dones influeix negativament en els resultats intermedis de les TRA, però no s'ha observat un impacte negatiu d'aquest sobre la fertilitat masculina ni en la taxa de nounat viu. L'activitat física, tant en homes com en dones, té un impacte positiu sobre la probabilitat de nounat viu.

L'estrès exerceix un efecte negatiu sobre el nombre d'ovòcits totals recuperats, el nombre d'embrions obtinguts i la mobilitat espermàtica; però, no s'ha observat que impacti en la taxa de gestació ni de nounat viu. Ni el consum de cafè ni el d'alcohol, tant en homes com dones, semblen exercir un efecte deleteri en els resultats de FIV / ICSI. L'IMC de la dona influeix en la probabilitat de nounat viu. Pel contrari, l'IMC masculí no sembla impactar en la probabilitat de nounat viu. Un consum adequat tant en homes com en dones d'àcid fòlic, vitamina D, hidrats de carboni, sucres, greixos, proteïnes, vitamines i mini-rals es relaciona, en general, amb millors resultats intermedis en els cicles de FIV / ICSI, però no sembla impactar la probabilitat de gestació clínica ni de nounat viu, excepte la ingesta de vitamina B12 en dones.

1. Summary

Introduction

Infertility is a condition that affects one in six couples during the course of their reproductive life and its prevalence has experienced a progressive increase. This fact has led to an increase in the use of assisted reproduction techniques (ART). Although woman's age is the most determining factor in the success of ART, there are other factors, which we know as "life habits" among which are diet, physical activity, stress and the consumption of toxic substances such as tobacco, alcohol, caffeine or drugs, which can influence the probability of pregnancy.

The objective of this thesis is to study the relationship between the different life habits (smoking, alcohol, physical exercise, stress and diet) in couples who perform IVF/ICSI and live birth rate (LBR).

Material and methods

This is an epidemiological, observational, prospective, multicenter and statewide study (Non-EPA). The centers participating in the study were the Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Clinica Sagrada Familia, Institut Universitari Dexeus and Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) during the period between 2013 and 2015. A total of 396 subjects (252 women and 144 men) were included. The main variable was live birth rate and the secondary variables were those related to the intermediate results of the ART cycle (number of total and mature oocytes, fertilization rate, clinical pregnancy rate, miscarriage rate) and sperm quality.

For the evaluation of the diet, the results of the IVF / ICSI cycle were analysed according to the intake of each of the macro and micronutrients. Subsequently, it was analysed whether the intake of the different nutrients was adequate or not according to the recommendations established

by the EFSA (European Food and Safety Authority) for general population and its influence on the results of IVF / ICSI.

Results

The number of total and mature oocytes was significantly higher in non-smoking women when compared to active or ex-smokers without differences between these last two groups (12.2 ± 6 versus 9.6 ± 7 and 8.9 ± 4 $p = 0.002$, and 9.4 ± 5 versus 7.1 ± 6 and 7.1 ± 4 $p = 0.004$, respectively). In relation to the cumulative dose of tobacco, a negative correlation was observed between the total dose and the number of total and mature oocytes ($r = -0.195$ and -0.272 , $p < 0.05$, respectively). However, smoking in both men and women did not affect the probability of a live birth.

A positive correlation was observed between the number of total oocytes recovered and that of mature oocytes and total physical activity ($r = 0.247$ and $r = 0.215$, $p < 0.05$, respectively). Likewise, in women who had a live birth a higher total physical activity was observed (659 ± 546 vs 499 ± 328 minutes of total physical activity / week, $p = 0.022$).

A greater number of women who practised cycling and dancing (58.1 vs. 28.3% , $p = 0.002$ and 53.8 vs. 30.8% , $p = 0.028$, respectively) and a greater number of men who practiced swimming had a live birth (51.7 vs. 29.9% , $p = 0.041$).

A negative correlation was observed between the degree of stress and the number of total oocytes recovered ($r = -0.103$, $p = 0.045$), the number of embryos transferred ($r = -0.121$, $p = 0.021$) and in men, with the percentage of sperm with grade 1 mobility ($r = -0.125$, $p = 0.018$).

There was no negative correlation between the degree of stress, the consumption of alcohol or coffee with live birth rate, for both men and women.

The BMI of women who had a baby was significantly lower (23.1 ± 3 versus 24.7 ± 3 kg / m², $p = 0.014$). than the BMI of women who didn't have a child.

In the analysis of the diet according to EFSA criteria, it was observed that none of the patients with an inadequate intake of vitamin B12 had a child ($p = 0.029$).

Conclusions

Smoking in women negatively influences intermediate outcomes of ART, but no negative impact has been observed on male fertility neither live birth rate. Physical activity, in both male and female, has a positive impact on live birth rate.

Stress has a negative effect on the number of total oocytes recovered, the number of embryos obtained and sperm mobility; however, it does not seem to impact neither pregnancy rate nor live birth rate. Neither coffee nor alcohol consumption in both men and women seems to have a deleterious effect on the results of IVF / ICSI. Woman's BMI influences the probability of live birth. On the contrary, male BMI does not seem to impact the probability of live birth. Adequate consumption in both men and women of folic acid, vitamin D, carbohydrates, sugars, fats, proteins, vitamins and minerals is generally related to better results in the IVF / ICSI cycles, but it does not seem to impact the likelihood of clinical pregnancy or live birth, except the intake of vitamin B12 in women.

2. INTRODUCCIÓN

2·Introducción

La infertilidad es una condición que afecta a una de cada seis parejas durante el curso de su etapa reproductiva y desde principios del siglo pasado se ha producido un incremento progresivo en su prevalencia. La fecundidad disminuida, que abarca la infertilidad y la dificultad para llevar un embarazo a término, se estima que afecta el doble de parejas.

El uso de técnicas de reproducción asistida (TRA) ha experimentado un crecimiento constante desde sus inicios, aunque, en comparación, las mejoras en las tasas de nacidos vivos por ciclo iniciado en la última década han sido pequeñas.

De entre los múltiples factores que podrían explicar este fenómeno, se podría afirmar que los cambios que la sociedad ha experimentado han generado modificaciones del patrón reproductivo que han derivado en un deterioro del mismo. Podríamos citar como exponentes de tales cambios la incorporación masiva de la mujer al mercado laboral, la búsqueda de cierto grado de estabilidad económica y / o de pareja y la consolidación de métodos eficaces de contracepción, que han permitido desvincular la sexualidad de la reproducción. Todo ello ha llevado a que en las regiones más desarrolladas del planeta se haya experimentado un aplazamiento temporal de la maternidad hasta etapas de la vida reproductiva en que la capacidad fértil, en especial de la mujer, es claramente inferior. Es un hecho probado que en la mayoría de países, especialmente los industrializados, las mujeres han retrasado la edad de la maternidad.

2.1.1 Datos demográficos de la Unión Europea

En nuestro continente en el 2016, según los datos publicados por Eurostat, la edad media de parto se estableció entre los 25.1 años (de la región búlgara de 'Sliven') y los 33.8 (la región griega de 'Voreios Tomeas Athinon'), siendo en promedio, en toda la UE, de 30.6 años. Hasta 11

regiones de la UE también registraron una edad media de 33 años o más, cinco en el Reino Unido, dos en Italia y Alemania y una en Francia, España y Dinamarca. (Figura 1).

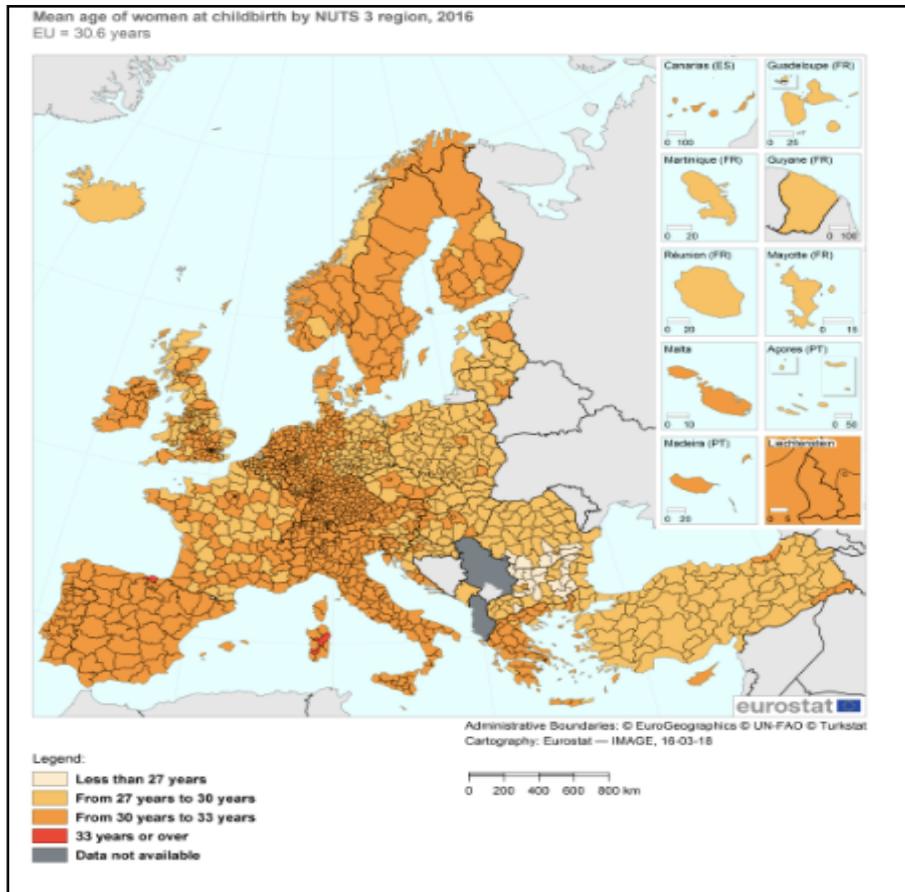


Figura 1. Edad mediana de las mujeres en el momento del parto para regiones NUTS 3. Eurostat 2016 (publicado 03/2018).

2.1.2 Edad y reserva ovárica

La edad comporta cambios cuantitativos en la reserva ovárica, que es máxima entre el 4º y 5º mes de vida intrauterina (de 5 a 7 millones de ovocitos) y que disminuye progresivamente hasta agotarse a los 50 años, edad media de la menopausia. Wallace y Kelsey (1) propusieron un modelo de predicción de la reserva ovárica, según el cual, a los 30 años un 95% de las mujeres mantendrían sólo el 12% de los ovocitos iniciales, y a los 40 años el 3%. (Figura 2).

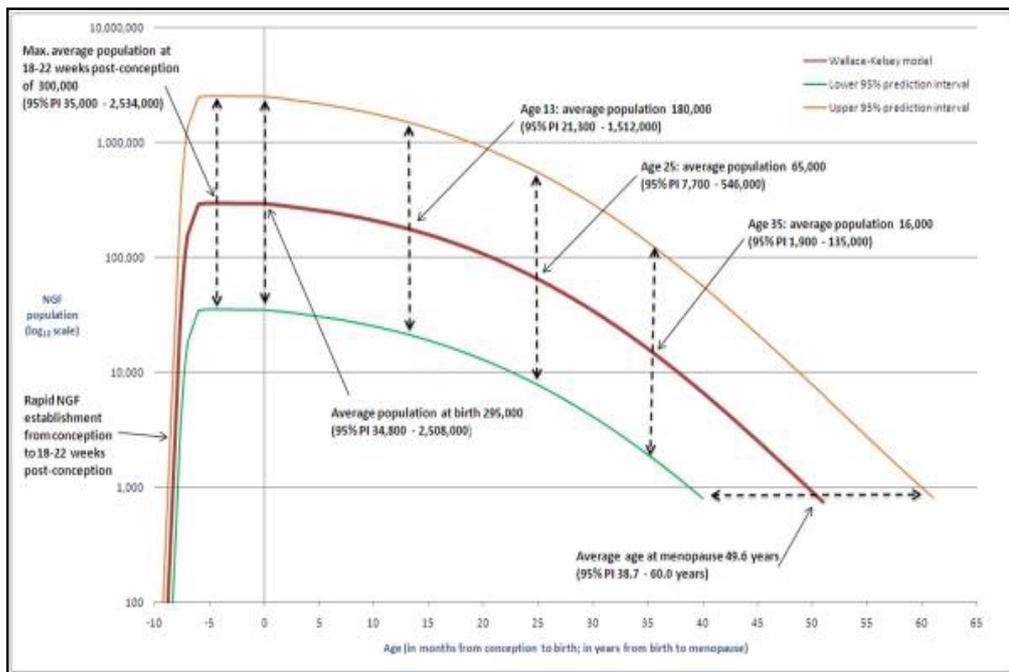


Figura 2. Modelo de estimación de reserva ovárica en función de la edad de la mujer de Wallace y Kelsey (1)

Paralelamente a la disminución de la reserva ovárica se producen cambios cualitativos de las células germinales que contribuyen al incremento de un 20-30% de ovocitos aneuploides a los 25-30 años a casi un 90% a los 45. Ello está relacionado con una pérdida gradual de la cohesina meiótica durante la profase de la meiosis I que contribuye a la no disyunción o a eventos de pre-división (2). El huso meiótico de los ovocitos de mujeres de edad más avanzada presenta con más frecuencia alineacio-

nes cromosómicas defectuosas con la consiguiente formación de embriones aneuploides (3,4) (Figura 3). Todo ello se traducirá en una reducción de la tasa de fertilidad y un aumento de la tasa de abortos espontáneos (5) (Figura 4). Por lo que el resultado neto será una reducción aun mayor del número de recién nacidos vivos.

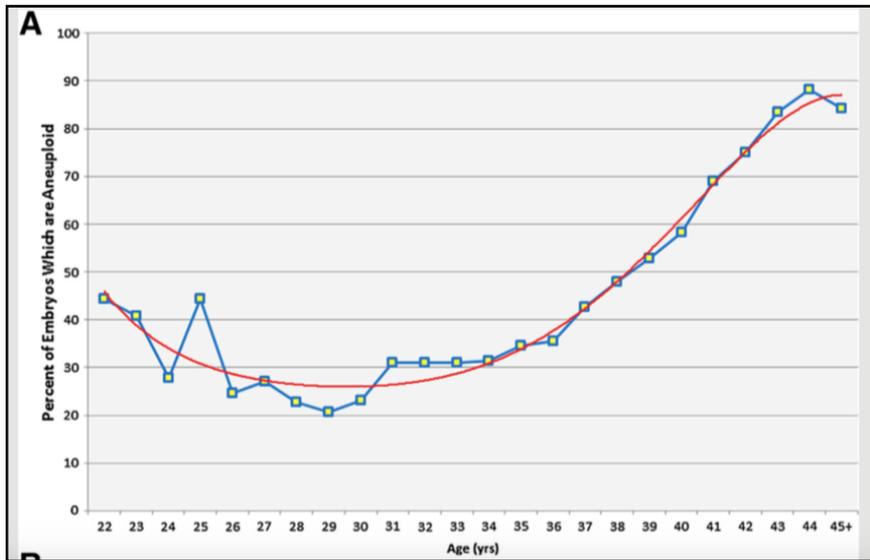


Figura 3. Porcentaje de embriones aneuploides en función de la edad materna (3,4)

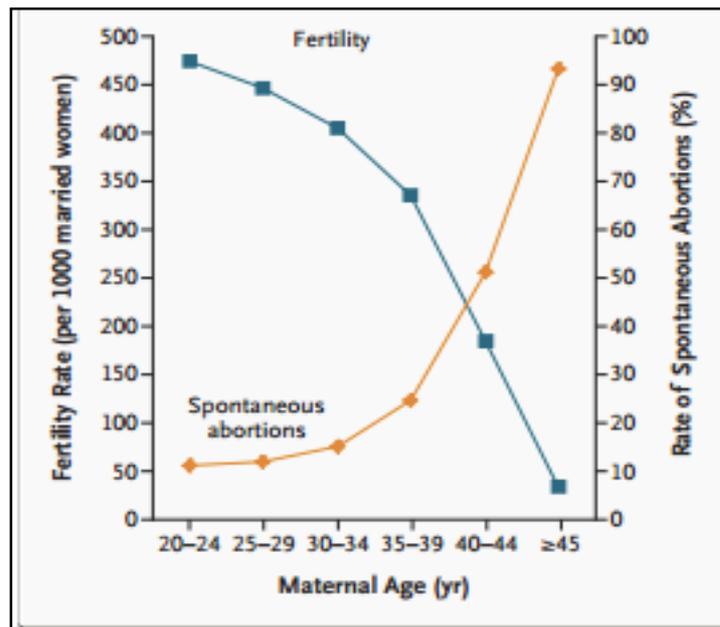


Figura 4. Tasas de fertilidad y aborto en función de la edad materna (5)

No obstante, la edad, a pesar de ser probablemente el factor más determinante, no es el único que ha demostrado ejercer un efecto deletéreo sobre la capacidad de procrear. Los cambios sociales también han condicionado modificaciones en las pautas de comportamiento relacionadas con lo que conocemos como “hábitos de vida”, entre los que destacan la alimentación, el grado de actividad física, la exposición a contaminantes ambientales o el consumo de sustancias tóxicas como el tabaco, el alcohol, la cafeína o las drogas.

2.2 Obesidad y sobrepeso

2.2.1 Datos epidemiológicos

La obesidad se ha considerado como la principal epidemia del mundo occidental afectando a más de un tercio de la población. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad mundial casi se ha triplicado desde 1975 afectando actualmente a 600 millones de personas a nivel mundial (6) tanto a adultos (el 39% de los adultos mayores de 18 años tienen sobrepeso y el 13% son obesos) como a niños. En Europa, el sobrepeso afecta entre el 30-70% de adultos y la obesidad entre el 10-30% (7) (Figura 5).

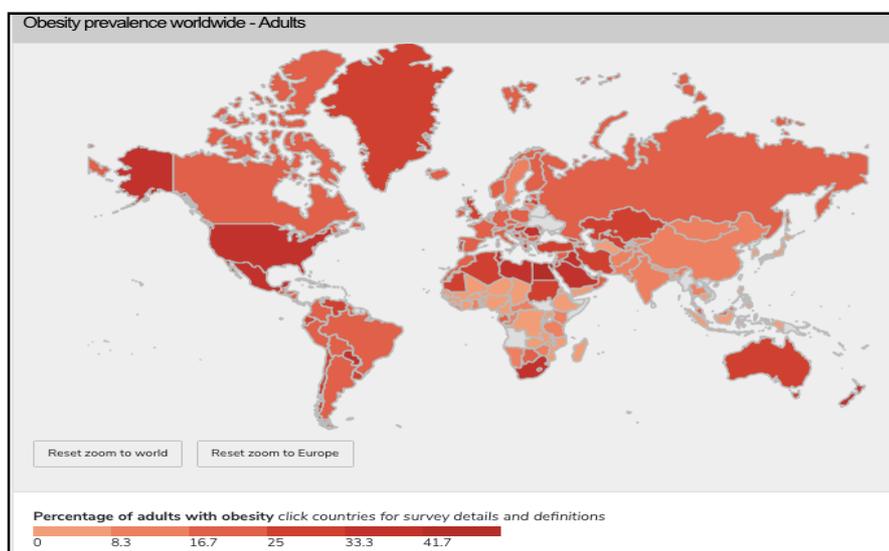


Figura 5. Prevalencia mundial de obesidad en adultos (Global Obesity Observatory) (7)

2.2.2 Efectos de la obesidad en la fertilidad femenina

Clásicamente la obesidad, y en especial la de predominio superior o androide, se ha asociado a un incremento de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular, hecho condicionado por una frecuencia superior de hipertensión, dislipemia, diabetes, alteraciones pro-inflamatorias y síndrome metabólico. Asimismo, también existen pruebas de su impacto negativo sobre la fertilidad, afectando especialmente a la capacidad ovu-

latoria que se ve condicionada por cambios en las hormonas esteroideas, la insulina y otros péptidos como la leptina, grelina, adiponectina, etc. (8,9) (Figura 6).

La obesidad al ser un estado proinflamatorio, con incremento de los radicales libres de oxígeno (RLO), altera la calidad ovocitaria apreciándose estrés mitocondrial (10) y anomalías morfológicas en el complejo cúmulo-ovocito (11) El embrión también es susceptible a la lipotoxicidad y el estrés oxidativo presentando menor celularidad del trofoectodermo, alteraciones en la absorción de glucosa y niveles más elevados de triglicéridos (12) .

La obesidad también parece afectar negativamente la receptividad endometrial, siendo su patrón de expresión génica endometrial diferente al de las mujeres con normopeso (13).

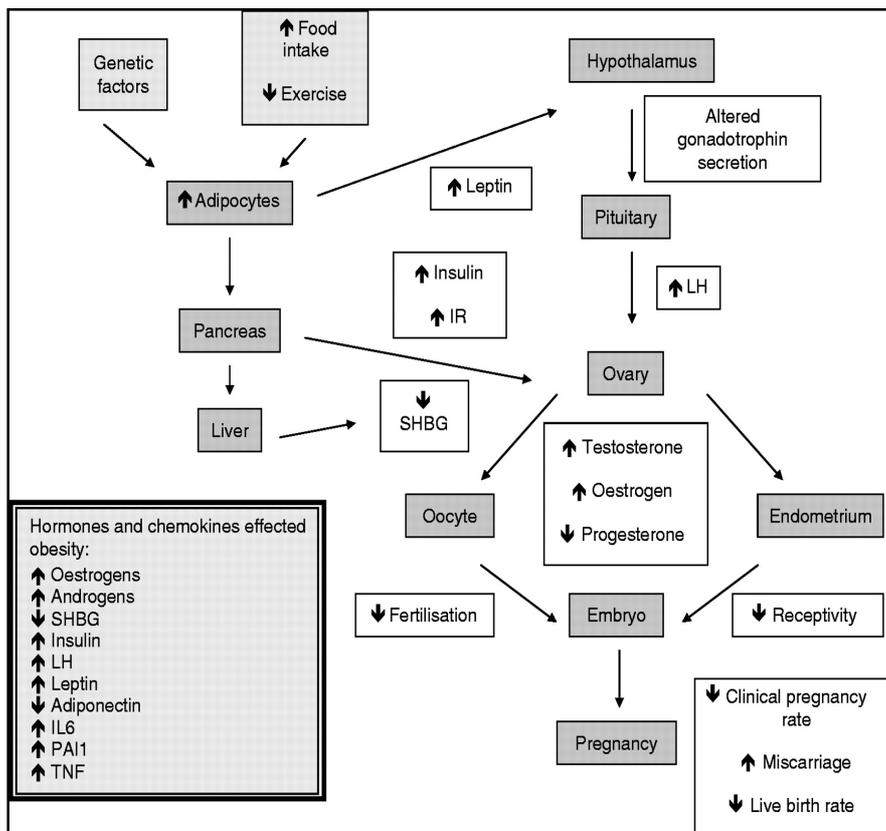


Figura 6. Efectos de la obesidad en el eje hipotálamo-hipofisario y el potencial reproductivo (8)

2.2.3 Efectos de la obesidad en la fertilidad masculina

La obesidad en el hombre puede dar lugar a una reducción de la calidad espermática, una función eréctil alterada y otros problemas físicos, incluyendo la apnea del sueño y el aumento de la temperatura escrotal. También se asocia a una mayor incidencia de oligozoospermia y astenozoospermia. Las evidencias, no son concluyentes respecto al impacto de la obesidad en el funcionalismo del espermatozoide, la integridad del ADN, o la actividad mitocondrial, y en general, los efectos derivados del incremento del estrés oxidativo en el flujo seminal. Estas discrepancias probablemente representan diferencias en la adquisición de datos, poblaciones de estudio, estilo de vida del paciente y comorbilidades (14).

A nivel hormonal los hombres obesos presentan niveles disminuidos de testosterona total y libre, además de concentraciones reducidas de inhibina B, y una disminución de la amplitud de pulso de LH. Esta, podría estar condicionada por el efecto que el hiperinsulinismo ejerce sobre la proteína portadora de esteroides (SHBG) que, al aumentar la disponibilidad de los andrógenos y en consecuencia la de estrógenos puede conducir a una reducción de la secreción de gonadotropinas. En consecuencia, la obesidad en los hombres se acompañará de la disminución de la secreción de testosterona en las células de Leydig, con niveles de testosterona correlacionados negativamente con los niveles de insulina y leptina en ayunas (15) (Figura 7).

En definitiva, la obesidad opera a través de múltiples vías para alterar el potencial reproductor masculino. Crea cambios epigenéticos, algunos de los cuales pueden influir en las generaciones posteriores. Además, altera el eje androgénico masculino, influye en muchas otras "neo-hormonas" y aumenta los niveles de insulina. Finalmente, se ha relacionado con la disfunción eréctil, el estrés, la inflamación sistémica y la apnea del sueño, todos ellos factores que pueden reducir aún más la fertilidad masculina (14,15)

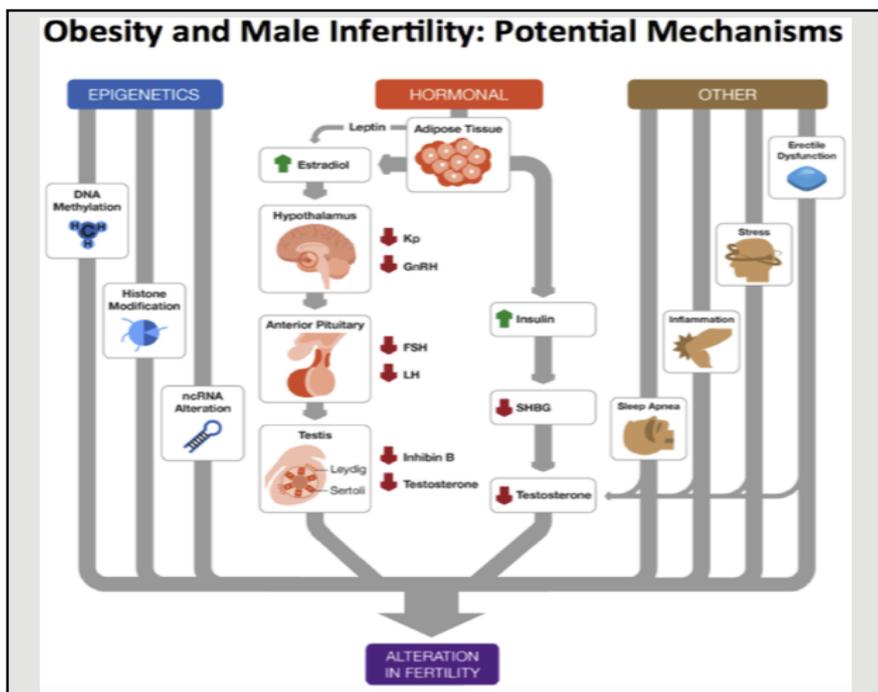


Figura 7. Obesidad e infertilidad masculina: mecanismos. Kp = kisspeptina (15)

2.2.4 Efectos de la obesidad en los resultados de las técnicas de reproducción asistida (TRA)

En cuanto a la influencia del sobrepeso y la obesidad en el resultado final de las técnicas de reproducción asistida, los meta-análisis realizados concluyen que la tasa de recién nacido vivo es inferior en mujeres con obesidad. A este hecho, contribuyen una menor eficiencia del tratamiento (se necesitan dosis superiores de gonadotrofinas, durante más tiempo y con menor eficacia) que se traducirá en un número inferior de ovocitos y embriones y peor calidad de los mismos. A ello se suma una menor receptividad endometrial (13). Asimismo, un meta-análisis de 33 estudios de FIV que incluyó 47.967 ciclos, concluyó que las mujeres con sobrepeso u obesas también presentan una tasa más elevada de aborto espontáneo (RR 1.31, $P < 0.001$) en comparación con las mujeres de peso normal (16).

En las mujeres obesas también se observa un incremento de los problemas durante la gestación como la diabetes gestacional, la hipertensión, la preeclampsia, las infecciones y el tromboembolismo. También son frecuentes la macrosomía fetal, el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), la prematuridad y es mayor la mortalidad perinatal siendo el riesgo entre 2 y 5 veces más alto (17). La obesidad se ha asociado a complicaciones del parto, tales como el sufrimiento fetal, la falta de progresión del parto, presentación anómala, distocia de hombros y la necesidad de finalización mediante partos instrumentados o cesáreas. (18,19). En un estudio de cohortes donde se incluyeron 43.550 recién nacidos, se observó que el riesgo de defectos congénitos cardíacos, malformaciones del sistema nervioso y defectos de las extremidades aumentaba progresivamente a medida que incrementaba el IMC, desde el sobrepeso hasta la obesidad de tipo III. El riesgo relativo órgano-específico más elevado fue para malformaciones del sistema nervioso. Las malformaciones del sistema genital y digestivo también aumentaron en la descendencia de madres obesas. (20).

Aunque históricamente se ha minimizado la aportación masculina en el éxito de las TRA, ahora es bien aceptado que la calidad espermática tiene un efecto significativo (21). La obesidad masculina, similar a la obesidad femenina, parece tener un impacto negativo en el embarazo clínico, el aborto espontáneo y las tasas de natalidad (22). Campbell et al. han demostrado que los hombres obesos que se someten a TRA tienen una disminución estadísticamente significativa de la tasa de natalidad en comparación con los hombres de peso normal: OR 0,65 (IC del 95%: 0,44 a 0,97) (23). Las probabilidades de tener un embarazo no viable son significativamente mayores para las parejas con un hombre obeso en comparación con un hombre de peso normal: OR 2.87 (IC del 95%: 1.34 a 6.13), con una diferencia de riesgo absoluto del 10%. Se ha reportado una menor tasa de embarazo en los hombres obesos que realizan una FIV, pero sin diferencias significativas si se utilizaba la ICSI como técnica de fecundación. Por el contrario, Thomsen et al. no han reportado disminución de la calidad del semen ni del resultado de la FIV

en los hombres obesos que realizaron una TRA (24). Estos estudios siguen dejando muchas incógnitas sobre el impacto exacto de la obesidad masculina en los resultados de TRA.

2.3 Tabaco

2.3.1 Datos epidemiológicos

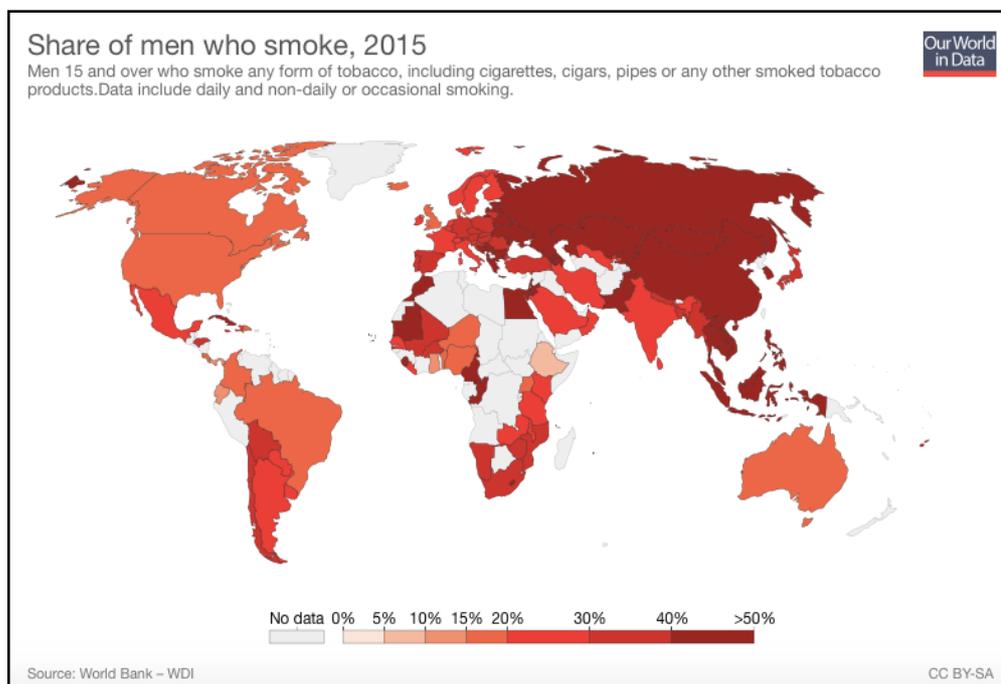


Figura 8. Prevalencia mundial de tabaquismo en hombres.

(<https://ourworldindata.org/>)

La OMS estimó en el año 2015, que más de 1.1 billones de personas eran fumadoras, siendo la prevalencia mayor en hombres (Figuras 8,9). Aunque la tendencia global es a la disminución del tabaquismo, hay zonas como la región oriental del Mediterráneo y en la región africana en las que sucede lo contrario (26).

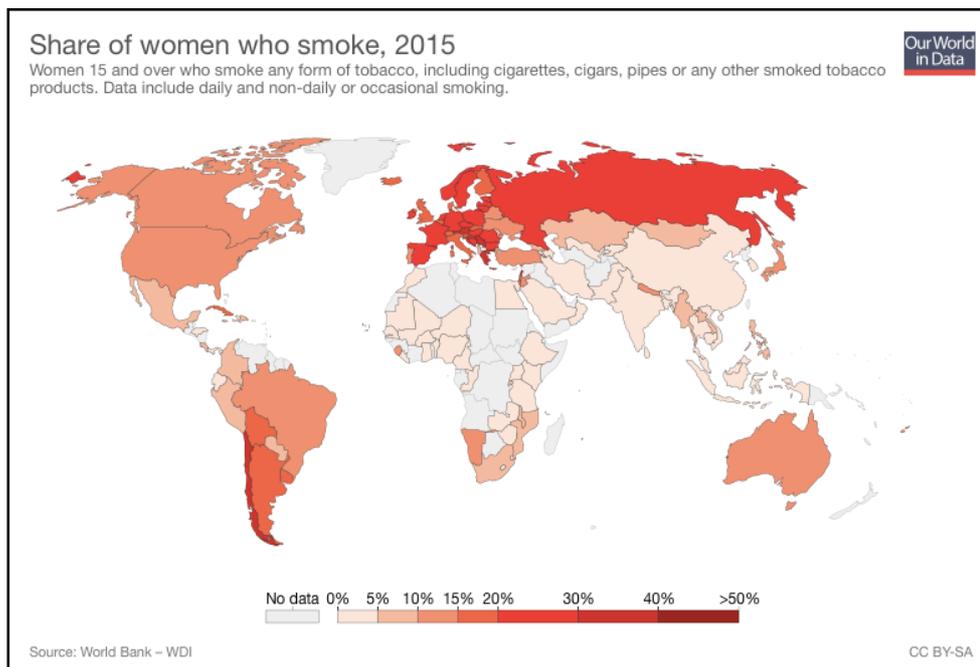


Figura 9. Prevalencia mundial de tabaquismo en mujeres.
 (<https://ourworldindata.org/>)

El tabaquismo se ha relacionado de manera concluyente con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y pulmonares, así como con un mayor riesgo de cáncer y mortalidad (27,28). Como tal, el tabaco se encuentra entre las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo (27), con más de 6 millones de personas que mueren por causas relacionadas con el tabaco cada año (28).

Aproximadamente una de cada cuatro mujeres en edad reproductiva y una de cada ocho mujeres durante el embarazo son fumadoras (29). También se reconoce que fumar es una de las causas evitables más importantes de resultados adversos del embarazo, incluido el crecimiento fetal restringido, el parto prematuro y el aumento de las tasas de mortalidad perinatal e infantil (30,31). A pesar del conocimiento de estos riesgos para la salud, el tabaquismo sigue siendo común.

2.3.2 Efectos del tabaquismo sobre la fertilidad y TRA

Fumar afecta negativamente a la capacidad reproductiva femenina (32,33). El Comité de Opinión de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva sobre Tabaco y Infertilidad en el 2018 (34) afirmó que hasta un 13% de la infertilidad se podría asociar con el tabaquismo. Fumar acelera la pérdida de la función reproductiva y puede adelantar la edad de la menopausia entre 1 y 4 años. Asimismo, incrementa el riesgo de aborto espontáneo y de gestación ectópica (alterando la funcionalidad de las trompas de Falopio). La mutagénesis de los gametos es un posible mecanismo por el que fumar puede afectar negativamente la capacidad de fecundación y reproductiva. Los no fumadores con exposición excesiva al humo del tabaco pueden tener consecuencias reproductivas tan importantes como las observadas en fumadores activos.

El efecto del tabaquismo sobre la fertilidad masculina es más controvertido (35,36,37). Se han demostrado reducciones en la concentración, la movilidad, la actividad antioxidante y un posible efecto adverso sobre la morfología (38,39). La disminución de la concentración de espermatozoides en los fumadores es dosis-dependiente. El uso de tabaco sin humo también tiene un efecto negativo dosis-dependiente en múltiples parámetros seminales (40). No obstante, aun alterándose estos parámetros, a menudo quedan dentro del rango de la normalidad.

También hay cada vez más pruebas de que fumar es perjudicial para los resultados de TRA. Un metaanálisis reciente (41) sobre el tabaquismo y los resultados de TRA concluyó que las probabilidades agrupadas de embarazo clínico y recién nacido vivo por ciclo para las fumadoras fueron casi la mitad que las de las no fumadoras. La probabilidad de aborto espontáneo fue más del doble y la de embarazo ectópico fue 15 veces más alta para las fumadoras en comparación con las mujeres que nunca habían fumado (41).

El impacto negativo también se aprecia en los resultados de la estimulación ovárica controlada, requiriendo dosis más elevadas de gonadotropinas y siendo la tasa de cancelación mayor, los niveles de estradiol inferiores, la zona pelúcida más gruesa, menor el número de ovocitos recuperados en total y maduros y mayor el riesgo de fallo de fecundación (42-52). Algunos autores también informaron de tasas más bajas de implantación y embarazo en las fumadoras sometidas a ciclos de FIV en las que el número de embriones morfológicamente aptos transferidos fue similar al de las no fumadoras (53), lo que sugiere que la receptividad uterina también podría verse afectada por el tabaquismo. Esto se confirmó en un análisis del grupo IVI de 785 ciclos de donación de ovocitos, todos ellos primer ciclo de ovodonación, que encontró que las receptoras que eran grandes fumadoras tenían tasas de embarazo más bajas que las no fumadoras (en las fumadoras de un número bajo de cigarrillos no se observaron diferencias en las tasas de embarazo) (54). Este hallazgo también está respaldado por un estudio realizado en 200 mujeres europeas que se sometieron a TRA que encontró un efecto negativo del tabaquismo actual sobre el grosor endometrial en el día de la transferencia de embriones (55). Otro hallazgo interesante en múltiples estudios ha sido que el efecto perjudicial del tabaquismo puede ser más pronunciado en las mujeres mayores que realizan una TRA, lo que sugiere un efecto sinérgico de la edad y el tabaquismo sobre la tasa de depleción ovocitaria (56).

Dado el vínculo relativamente concluyente entre el tabaquismo activo y los peores resultados de las TRA, la pregunta más relevante desde el punto de vista clínico es si dejar de fumar sería beneficioso para los resultados de las TRA (o si el daño causado por fumar es permanente) y si hay una ventana de tiempo óptima, antes de comenzar el tratamiento. Desafortunadamente, muy pocos estudios han abordado esta pregunta. En general, las ex fumadoras han mejorado las tasas de embarazo con TRA en comparación con las fumadoras actuales (57). Sin embargo, la

mayoría de estos estudios, si no todos, no han tenido en cuenta el historial de tabaquismo acumulativo de una mujer, que también tiende a ser mayor en las fumadoras actuales, y probablemente confunde las comparaciones entre las exfumadoras y las fumadoras actuales. Por ejemplo, en un estudio de cohortes prospectivo de 225 parejas sometidas a TRA la intensidad del tabaquismo entre las exfumadoras y las fumadoras activas estaba relacionada con un mayor riesgo de fallo del ciclo antes de la recuperación ovocitaria, incluso después de tener en cuenta la duración del tabaquismo y el estado actual (fumadora activa o no activa). Estos resultados sugieren que los efectos del tabaquismo sobre la respuesta ovárica a la estimulación ovárica controlada pueden persistir incluso después de dejar de fumar (58). Este resultado es similar a los hallados entre las mujeres que intentan concebir sin asistencia médica, que mostraron que una mayor exposición acumulativa al tabaquismo activo se asoció con una menor fecundabilidad tanto en las fumadoras actuales como en las exfumadoras en comparación con las que nunca fumaron, y, entre las exfumadoras, el tiempo transcurrido desde que dejaron de fumar no se asoció con la fecundabilidad (58,59).

2.4 Alcohol

2.4.1 Datos epidemiológicos

El consumo de alcohol es generalizado en muchos países del mundo aunque varía de forma significativa la intensidad y frecuencia del mismo. El consumo en el norte de África y Oriente Medio es particularmente bajo y en muchos países, próximo a cero (Figura 10). En el extremo superior de la escala, la ingesta de alcohol en Europa oriental (Bielorrusia, Rusia, República Checa y Lituania) es más elevada, siendo de 14-17 litros por persona y año (60).

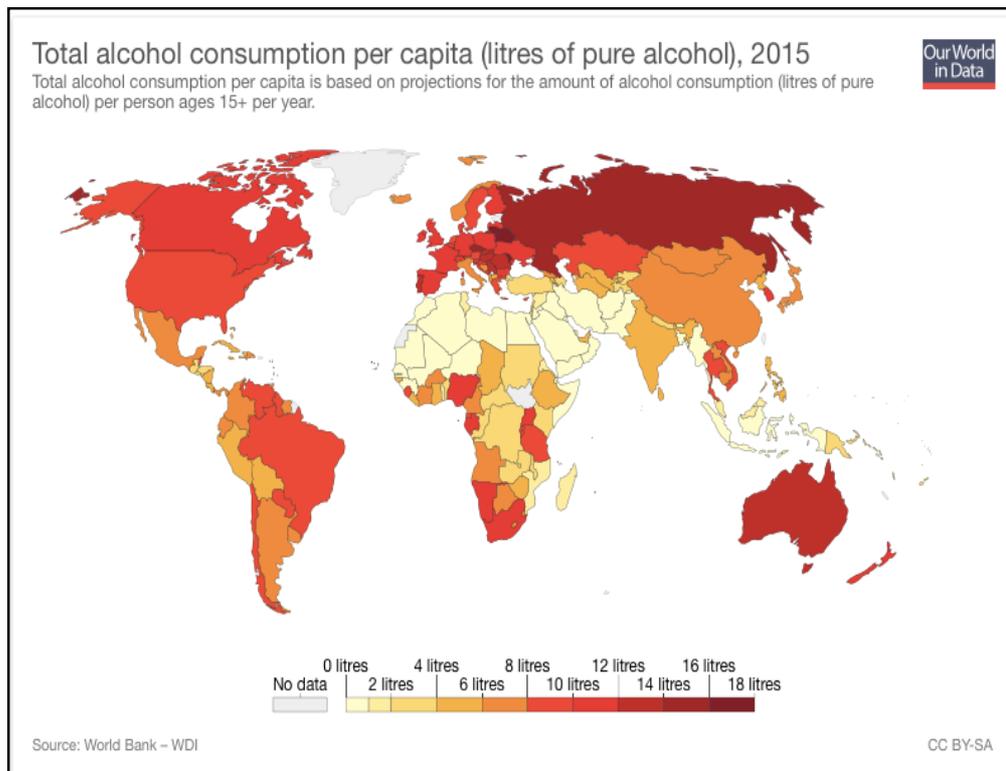


Figura 10. Prevalencia mundial de consumo de alcohol (60) (<https://ourworldindata.org/>)

Desde hace décadas conocemos los efectos deletéreos del consumo excesivo de alcohol en la salud humana, incluyendo el aumento del riesgo de muchos cánceres, accidentes vasculares cerebrales, insuficiencia cardíaca y muerte (61,62).

2.4.2 Efectos del consumo de alcohol en la fertilidad y TRA

Numerosos estudios han demostrado que el consumo de alcohol materno durante el embarazo puede tener un impacto negativo en la organogénesis fetal, siendo los efectos adversos más bien estudiados los que afectan al desarrollo cerebral. A pesar del conocimiento de esta relación causa-efecto, la ingesta de alcohol preconcepcional de las mujeres sigue siendo muy relevante: el 10% de las mujeres embarazadas y el 50% de las mujeres no embarazadas consumen alcohol (63). Es incierto si la ingesta de alcohol reduce la capacidad de lograr un embarazo (63,64-67).

Por ejemplo, mientras que algunos estudios de la población general sugieren que el consumo de alcohol puede reducir la fecundabilidad (63,65,67), otros no han observado ningún efecto perjudicial (64,66).

El alcoholismo y el consumo excesivo de alcohol han demostrado tener un impacto negativo en los parámetros seminales y el perfil hormonal reproductivo masculino. No obstante, el consumo moderado de alcohol no parece afectar a la calidad del semen (68). Un meta-análisis publicado en 2017 (69) concluyó que la ingesta de alcohol afecta negativamente el volumen de eyaculado y la morfología, y que estos efectos fueron más pronunciados entre los consumidores habituales que en los ocasionales. Otros estudios han observado una asociación negativa entre la concentración de espermatozoides y la ingesta de alcohol, aunque la magnitud era pequeña (70,71). El estudio realizado por el grupo EARTH sobre el efecto del consumo de alcohol y cafeína en hombres en los resultados reproductivos y parámetros seminales concluyó que el consumo habitual de alcohol en los hombres de parejas que realizan tratamiento de reproducción asistida se asociaba con un incremento de la probabilidad de recién nacido vivo. El consumo de alcohol no se relacionó con los parámetros seminales (72) .

El alcoholismo crónico tiene un efecto perjudicial en las hormonas reproductivas masculinas y en la calidad del semen. En alcohólicos, los niveles de FSH, LH y E2 incrementan significativamente, y los niveles de testosterona y progesterona se reducen significativamente. El volumen del eyaculado, la concentración, la movilidad y el número de espermatozoides morfológicamente normales disminuye significativamente (73) .

Hasta ahora hay seis estudios que han investigado la relación potencial entre el consumo de alcohol y los efectos reproductivos entre las mujeres sometidas a TRA, y en general, los resultados son bastante contradictorios (74-79). En conjunto, los hallazgos de estos estudios sugieren que la ingesta moderada de alcohol en el año anterior al tratamiento TRA no parece tener un impacto apreciable en el éxito de la TRA; pero la ingesta

de alcohol inmediatamente antes del inicio (y durante) podría ser perjudicial. Estos últimos resultados están en línea con una reciente declaración del CDC (Center for Disease Control and Prevention) que reitera que "no hay una cantidad segura de alcohol durante el embarazo o cuando se busca una gestación". Los resultados de Minguez-Alarcón et al.(80) refuerzan que la recomendación actual para las mujeres que realizan un TRA es abstenerse de beber alcohol.

2.5 Café

2.5.1 Datos demográficos

El consumo de café está extendido en todo el mundo, siendo más elevado en Canadá, Brasil o países del norte de Europa, en especial en Finlandia. (Figuras 11,12).

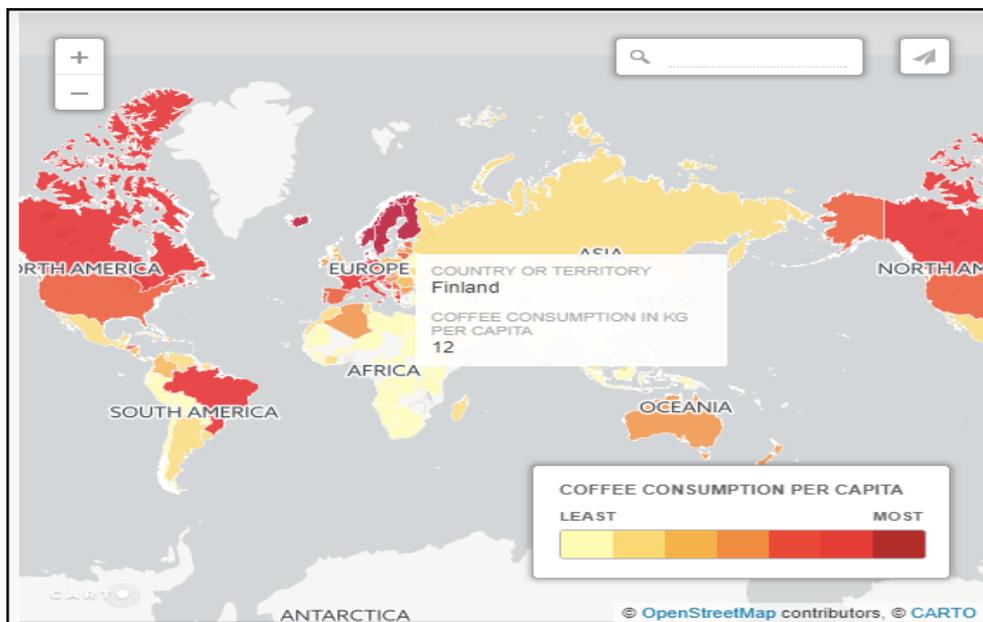


Figura 11. Distribución mundial de consumo de café 2017. Openstreet-map.org (CARTO)

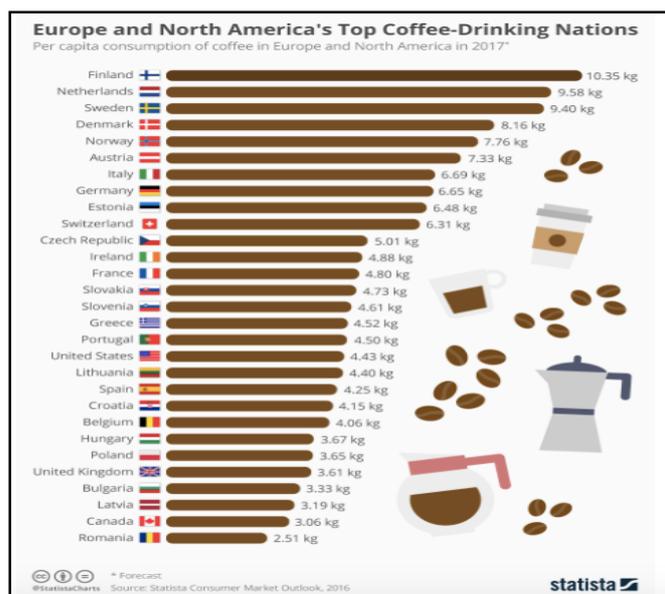


Figura 12. Consumo de café por cápita en Europa y Norte-América 2017. Statista Consumer Market Outlook, 2016.

El consumo de café no parece tener efectos perjudiciales sobre la salud dentro de los niveles habituales de ingesta, siendo mayores en la población general los beneficios que los perjuicios (excluyéndose gestantes o niños donde la evidencia es menor).

En 2015, el Comité Científico Americano de Pautas Dietéticas realizó la revisión más exhaustiva hasta la fecha de los efectos del café y la cafeína sobre la salud. El Comité concluyó que hay evidencia sólida y consistente de que el consumo de café no está relacionado con un mayor riesgo de enfermedades crónicas importantes o riesgo de muerte prematura. De hecho, el Comité concluyó que hay evidencia consistente de que el café puede reducir el riesgo de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hepatocarcinoma, neoplasia de endometrio, y mortalidad prematura, así como evidencia que sugiere que el café puede ser protector contra condiciones neurodegenerativas (81). Esta misma revisión también concluyó que el consumo de cafeína no estaba asociado con el riesgo de parto prematuro. También concluyeron que hay evidencia limitada de que la ingesta de cafeína esté relacionada con un mayor riesgo

de aborto; una conclusión por la cual se recomienda una interpretación cautelosa dado que la mayoría de los estudios que abordan esta pregunta son altamente susceptibles a sesgos que darían lugar a una asociación positiva (81).

Una revisión de 201 meta-análisis publicada en 2017(82) observó una reducción de la mortalidad general, del riesgo cardiovascular, enfermedades neurológicas o el cáncer, aunque también se observó bajo peso al nacer y parto prematuro en gestantes o fracturas y osteoporosis en mujeres post menopáusicas. El consumo excesivo de café (más de 4 tazas al día) parece perjudicar la salud, según estudios de la Universidad Complutense de Madrid (83).

2.5.2 Efectos del consumo de café en la fertilidad y TRA

La cafeína es un estimulante muy conocido del sistema nervioso central, y varios estudios han vinculado su consumo a niveles bajos de estrógenos en la fase lútea en mujeres premenopáusicas (84-86). Sin embargo, los resultados de si la ingesta de cafeína altera la fecundidad en las mujeres que intentan concebir sin asistencia médica han sido contradictorios (87-94). Por lo tanto, ante la falta de evidencia robusta y concluyente, las guías de práctica clínica actual del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomiendan que las mujeres que están embarazadas y que buscan un embarazo limiten la ingesta de cafeína a <200 mg/día (95).

Los estudios que analizan la relación entre el consumo de café y la infertilidad en hombres son limitados. Se ha descrito que la cafeína puede alterar el metabolismo de las células de Sertoli en relación dosis-dependiente (96). Un estudio reciente realizado en ratones ha demostrado cambios en la cito-arquitectura testicular con altas dosis de cafeína (97).

Los estudios que han investigado el efecto del consumo de cafeína en los resultados de fertilidad entre las mujeres sometidas a TRA son escasos, y la evidencia es mixta (98-105). De hecho, sólo el estudio de Klonoff-Cohen encontró evidencias de que la ingesta de cafeína podía disminuir la tasa de recién nacido vivo de la TRA (99). En un reciente estudio realizado por Lyngsø y et al. en 1708 parejas que acudieron al hospital universitario de Aarhus para realizar un tratamiento de reproducción asistida (1.511 ciclos de Inseminación Artificial (IA), 2.870 ciclos de FIV/ICSI y 1355 ciclos de criotransferencias) se concluyó que el consumo de café no estaba relacionado con las posibilidades de gestación clínica o recién nacido vivo en ciclos de FIV/ICSI y criotransferencias (105). Este hallazgo sería consistente con la creciente literatura de la relación entre café y fertilidad, que, en general, no muestra ningún efecto del consumo de café sobre la fertilidad en parejas que intentan concebir sin asistencia médica o en parejas que buscan la concepción mediante reproducción asistida (106).

Un meta-análisis reciente realizado, independientemente del uso del tratamiento de infertilidad, concluyó que la ingesta preconcepcional de cafeína se asociaba a un pequeño pero significativo aumento del riesgo de aborto espontáneo (107). Sin embargo, se observó que los estudios incluidos en el meta-análisis presentaban una heterogeneidad significativa y un riesgo considerable de sesgo (107).

Klonoff-Cohen et al. no encontraron asociación entre la ingesta de cafeína en hombres y tasa de recién nacido vivo en FIV (108). Braga et al. encontraron una relación negativa entre el consumo de cafeína y la tasa de fecundación en ICSI, pero no encontraron relación con la tasa de gestación (109). La fragmentación de ADN de los espermatozoides podría influir en los resultados reproductivos, ya que se ha descrito que el consumo de más de tres tazas de café al día (aproximadamente 300 mg/d de cafeína) es un factor de riesgo para daño de DNA espermático, inde-

pendiente de la edad (110). Sin embargo, no se sabe aún si estos cambios pueden dar lugar a peores resultados reproductivos. El estudio EARTH concluyó que el consumo habitual de cafeína en los hombres de parejas que realizaron un TRA se asoció a una probabilidad menor de recién nacido vivo después del tratamiento, sólo en ciclos de ICSI. No se apreció ninguna asociación con los parámetros seminales (111).

2.6 Actividad física

2.6.1 Datos epidemiológicos

Los beneficios para la salud de la actividad física están bien establecidos e incluyen un menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, diabetes y cáncer de mama y colon. Además, la actividad física tiene aspectos positivos sobre la salud mental, retrasa la aparición de demencia y puede ayudar al mantenimiento de un peso saludable.

Según los datos obtenidos en un estudio epidemiológico publicado recientemente en *The Lancet* (112), la prevalencia estándar de actividad física insuficiente por edad era del 27.5% en el año 2016. La prevalencia ha sido estable desde el 2001 (Figuras 13 y 14).

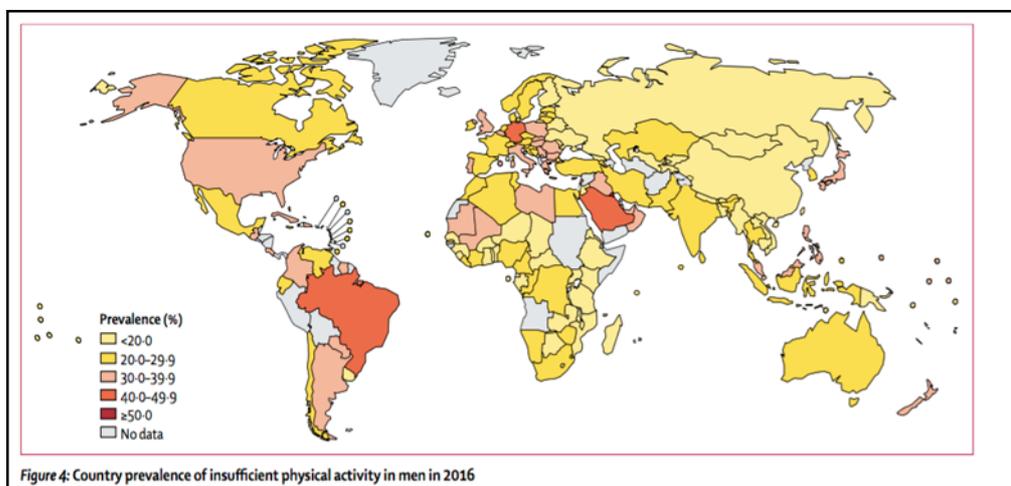


Figura 13. Prevalencia por países de actividad física insuficiente en hombres 2016 (112)

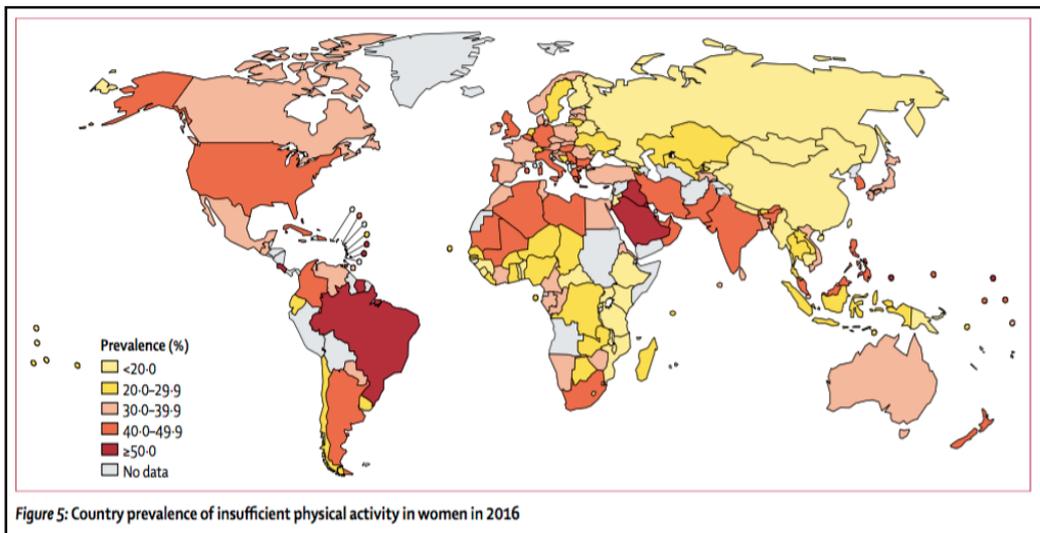


Figura 14 Prevalencia por países de actividad física insuficiente en mujeres 2016 (112)

2.6.2 Efectos de la actividad física en la fertilidad y TRA

En cuanto a la relación entre la actividad física y su impacto en la fertilidad natural, las investigaciones en atletas femeninas de competición han identificado varios factores que podrían contribuir a un tiempo más prolongado para conseguir una gestación, incluido el aumento del riesgo de oligomenorrea y amenorrea (113–115). Mayores niveles de actividad física se han asociado con un aumento de la longitud del ciclo menstrual (116) y de la fase folicular (117), y un acortamiento de la fase lútea (115).

Un estudio prospectivo de cohortes danés (118) analizó la relación entre la actividad física y la fecundidad. El estudio concluyó que había una relación dosis-respuesta entre el aumento de la actividad física vigorosa y el retraso para conseguir una gestación en todos los subgrupos de mujeres, con excepción de las mujeres con sobrepeso y obesidad. La actividad física moderada se asoció con un pequeño aumento en la fecundidad, independiente del IMC. Estos hallazgos indican que la actividad física de cualquier tipo podría mejorar la fertilidad entre las mujeres con

sobrepeso y obesas, un subgrupo con mayor riesgo de infertilidad. Mujeres delgadas que sustituyan la actividad física vigorosa por actividad física moderada también podrían mejorar su fertilidad (118). Estos hallazgos son consistentes con los resultados de otro estudio en el cual se evaluó la relación entre adiposidad, actividad física y fecundabilidad. Diversas medidas de adiposidad general y central se asociaron con una disminución de la fertilidad. La actividad física vigorosa se asoció con una mejor fertilidad entre las mujeres con sobrepeso y obesas solamente; la actividad física moderada se asoció con una mejor fertilidad entre todas las mujeres (119).

En el hombre, donde los resultados parecen ser más controvertidos, se ha observado que el ejercicio intensivo prolongado puede provocar efectos adversos en los sistemas fisiológicos, en particular, el sistema reproductivo y la fertilidad. Se han observado alteraciones a nivel de las hormonas reproductivas, atrofia testicular y del epitelio germinal y efectos adversos sobre la espermatogénesis y cambios en los parámetros seminales, incluidas alteraciones de la morfología y movilidad. (120).

Los atletas masculinos en general están sujetos a las mismas causas de infertilidad que la población general, pero la práctica deportiva en sí misma puede ser un factor de infertilidad adicional o, al menos, un factor agravante de patologías de la fertilidad previamente existentes. Por el contrario, existe la hipótesis de que la actividad física favorece los procesos hormonales y la espermatogénesis y podría ser beneficiosa para la fertilidad. En esta relación, los diferentes parámetros inherentes de la actividad física (horas de entrenamiento, intensidad, objetivo, organización y frecuencia) son de suma importancia. La revisión realizada por Vaamonde et al. ha analizado el impacto negativo y positivo del ejercicio físico sobre el potencial reproductor masculino. (120,121).

Por lo que respecta a la actividad física de resistencia, se han observado estados hipogonadales tras entrenamiento crónico de ultra-resistencia de atletas y ciclistas con más de 10 a 20 horas semanales. Tanto el

tiempo dedicado a realizar la actividad física como la intensidad del ejercicio pueden influir en las alteraciones del perfil hormonal. Existe evidencia de que el ejercicio extenuante a largo plazo parece afectar negativamente la calidad espermática y el potencial reproductivo (121). Varios investigadores han hallado una disminución de la calidad del semen en corredores de larga distancia (122-126). Algunas actividades podrían afectar de manera diferencial la calidad del semen, un marcador imperfecto de la fertilidad masculina. El ciclismo, se ha asociado constantemente con una disminución de la calidad del semen (126). Las posibles razones de este vínculo son traumas mecánicos causados por compresión del escroto en el sillín de la bicicleta y temperaturas escrotales más altas relacionadas con el ejercicio en sí mismo o el uso de ropa ajustada.

Por otro lado, los sujetos que realizan ejercicio presentan niveles basales de testosterona (T) más altos que los sujetos sedentarios (127,128). La intervención con ejercicio aeróbico de intensidad moderada dio como resultado un aumento de la dihidrotestosterona sérica (DHT), (129) testosterona libre (130) y SHBG (129,130) en sujetos sedentarios. Además, Vaamonde et al (131) han informado recientemente sobre una mejora de los valores de FSH, LH, T y la relación Testosterona / Cortisol al comparar sujetos sedentarios con sujetos físicamente activos.

El ejercicio físico de fuerza provoca respuestas hormonales agudas tras el mismo, mientras que el entrenamiento prolongado a largo plazo tiene efecto sobre las concentraciones basales (132). Las respuestas hormonales después de una sesión de entrenamiento de fuerza dependen de la carga, la masa muscular utilizada y el impacto que la sesión pueda ejercer sobre el organismo. El uso y abuso de esteroides anabolizantes androgénicos puede ser una característica común en los atletas de entrenamiento de fuerza y estos pueden alterar el eje hipotálamo-hipofisario e inhibir la producción de testosterona endógena, que puede ser reversible o no, dependiendo especialmente de la dosis y tiempo de uso.

Muchos deportes de equipo, como el fútbol, el baloncesto y el rugby, entre otros, debido a sus características inherentes deben considerarse modalidades mixtas, ya que su entrenamiento no es pura resistencia o fuerza. Los atletas que practican dichos deportes presentan riesgo de alteraciones hormonales y de los parámetros seminales. El ejercicio puede ser especialmente perjudicial en el caso de patologías pre-existentes como el varicocele, que pueden agravarse especialmente en momentos de entrenamiento o competición intensos. También se han observado alteraciones de la movilidad espermática en algunos jugadores de fútbol (120).

La evidencia científica parece respaldar la existencia de un nivel mínimo o umbral de horas de práctica de ejercicio físico para que se produzcan efectos perjudiciales, ya sean hormonales o de los parámetros seminales. En general, parece que la actividad física moderada podría ejercer un efecto positivo en la fertilidad masculina, mientras que la actividad física de élite o profesional, o la actividad física extenuante ejercerían un efecto deletéreo sobre el potencial reproductivo masculino (131,133). Un estudio publicado por Chavarro et al. realizado en una población de hombres jóvenes sanos sugiere que la actividad física no es perjudicial para la función testicular (134). Sin embargo, todavía hay muchas discrepancias en los estudios sobre los efectos del ejercicio y la actividad física sobre la fertilidad masculina.

En cuanto a la relación entre la actividad física y su posible impacto en los resultados de FIV/ICSI, los resultados de los estudios específicamente sobre la actividad física femenina y el éxito del tratamiento de infertilidad reportan resultados diversos. El estudio de Morris et al., en el cual se estudiaron mujeres sometidas a TRA que realizaban actividad física durante 4 horas o más por semana durante menos de 10 años tenían una probabilidad 40% inferior de recién nacido vivo en comparación con las mujeres que no realizaban actividad física (135). Otro estudio concluyó que la actividad física moderada durante el TRA se asoció

con una mayor tasa de implantación y recién nacido vivo; sin embargo, los niveles de actividad física antes del tratamiento no se asociaron con resultados clínicos (136).

Un pequeño ensayo que aleatorizó las mujeres con sobrepeso a una intervención de estilo de vida, incluida una dieta de energía reducida y un programa de acondicionamiento físico en casa y caminar antes de la FIV, no observaron diferencias respecto a la probabilidad de gestación o recién nacido vivo en comparación con el grupo que recibió tratamiento estándar (137). Finalmente, dos estudios de cohortes más recientes mostraron que la actividad física regular llevada a cabo antes de un ciclo de TRA se relacionó con mejores tasas de recién nacido vivo en una cohorte de pacientes obesas (138) y mejores tasas de gestación clínica en población que se somete a FIV (139).

Chavarro et al. concluyeron que la actividad física general un año antes de comenzar un tratamiento de fertilidad en la mujer era poco probable que tuviera un efecto negativo sobre los resultados de la FIV (140), a diferencia del estudio de Morris et al. previamente citado (135). Además, ciertas formas de actividad física podrían ser beneficiosas y mujeres con IMC normal podrían beneficiarse de realizar actividad física antes del inicio del tratamiento de FIV (141). Se ha publicado recientemente un meta-análisis que concluye que la actividad física femenina antes de los ciclos de FIV/ICSI se asocia con un aumento de las tasas de embarazo clínico y recién nacido vivo, mientras que en la tasa de implantación sólo se encontró un pequeño incremento no estadísticamente significativo, y no se demostró ningún efecto sobre la tasa de aborto espontáneo (141).

En cuanto a la influencia de la actividad física en hombres en los resultados de las TRA, algunos tipos de actividad física, especialmente el levantamiento de pesas y actividades al aire libre, podrían mejorar la calidad del semen, pero no parece que mejoren los resultados de FIV/ICSI (142).

2.7 Estrés

La prevalencia de la esterilidad es elevada en la sociedad actual. Su proceso diagnóstico y terapéutico es capaz de generar estrés y ansiedad y agravar alteraciones pre-existentes en muchas de las parejas estériles. Por otra parte, el ritmo de vida actual, así como un medio ambiente deteriorado, generan estrés en gran parte de la población. Los elevados niveles de estrés se reconocen como causa y agravante de la esterilidad, creándose así un círculo vicioso que condiciona el pronóstico reproductivo y calidad de vida de las parejas (143,144).

El mecanismo fisiológico por el que el estrés genera alteraciones reproductivas es complejo y no es del todo conocido.

2.7.1 Impacto del estrés en la fertilidad y TRA

La relación adversa entre el estrés y el pronóstico reproductivo ha sido descrita en varias publicaciones. Sin embargo, no hay muchos trabajos epidemiológicos que hayan estudiado el efecto del estrés sobre la fecundidad. Un estudio concluyó que la probabilidad de concepción era menor en los ciclos con mayor grado de estrés, del 12.8% frente al 16.5% (145).

La principal fuente de estrés en las parejas que acuden a las consultas de reproducción asistida es generada por el impacto de la esterilidad en su vida social y en la relación de pareja (145). Es numerosa la bibliografía que describe peores resultados terapéuticos de la FIV en pacientes con mayores niveles de estrés (147-152), aunque es importante remarcar la gran heterogeneidad de los estudios publicados en la forma de medir el estrés. El mecanismo mediante el cual el estrés puede alterar el resultado de la fecundación in vitro es desconocido. Se postulan varias hipótesis: alteración de la respuesta ovárica a la estimulación, disminución de la calidad ovocitaria provocada por cambios en el ambiente folicular inducidos por las hormonas del estrés y alteración de la implantación embrionaria (149,150,152). Algunos estudios han demostrado que los

cambios en las poblaciones de linfocitos (desequilibrio de respuesta celular Th1 respecto Th2) se correlacionan con peores tasas de implantación en los ciclos de fecundación in vitro (153-155).

Aparte de la influencia negativa que pueda tener el estrés sobre la fertilidad y las técnicas de reproducción asistida, es importante destacar que el estrés psicológico es un factor determinante a la hora de tomar la decisión de abandonar las TRA sin haber completado los ciclos de tratamiento previsto (156,157).

La prevalencia del estrés psicológico en los hombres de las parejas infértiles se describió en un estudio realizado por Chen et al.(158), en el que encontraron que un 40% de los pacientes presentaban algún trastorno psiquiátrico, fundamentalmente ansiedad (23%) seguido de depresión. Los hombres de parejas estériles o infértiles presentaban menores niveles de ansiedad y estrés cuando la causa de la esterilidad no era de origen masculino (158-160). Es conocido que el estrés físico y laboral pueden producir impotencia en hombres sanos. Se ha descrito una relación inversamente proporcional entre el estrés y la calidad del semen (161,162). El mecanismo a través del cual el estrés provoca alteraciones seminales no está claro. Los radicales libres de oxígeno (ROS) ejercen un efecto negativo sobre los parámetros seminales y sus concentraciones incrementan en periodos de estrés (163) .

Cuando se estudia el efecto del estrés secundario a la esterilidad y los tratamientos de FIV, se observa una disminución de la calidad seminal en los hombres con mayores niveles de estrés (164). La mayoría de estudios que relacionan el nivel de estrés con los resultados de la FIV se han realizado sobre la mujer, encontrando en la mayoría de los casos una relación inversamente proporcional entre el grado de estrés al inicio del tratamiento y las tasas de gestación (165).

2.8 Dieta

La malnutrición es el estado producido por una ingesta inadecuada, y puede darse tanto en situación de desnutrición como en sobrealimentación o dietas desequilibradas.

La alimentación es uno de los factores ambientales de mayor impacto en el desarrollo del embrión y del feto. Se han descrito múltiples relaciones entre distintos nutrientes y procesos patológicos durante la gestación, aunque los mecanismos responsables de estas asociaciones no son totalmente conocidos.

Como ya se ha comentado existen pruebas determinantes del impacto negativo que tienen sobre la capacidad reproductiva los excesos o defectos nutricionales extremos. Sin embargo, en los últimos años ha ganado protagonismo el efecto que podrían tener desviaciones leves y específicas de nutrientes o compuestos específicos en pacientes en los que no existen transgresiones dietéticas importantes ni desviaciones significativas del índice de masa corporal. A continuación, se comenta el papel específico de algunos de estos nutrientes.

2.8.1 Ácido fólico

El folato está involucrado en la síntesis de ADN (166) y es crucial en la gametogénesis, fecundación y embarazo (167,168). Por lo tanto, los folatos (forma natural de vitamina B9) o el ácido fólico (forma sintética de vitamina B9) podrían tener un papel relevante en la reproducción humana tanto natural como asistida.

La asociación entre la suplementación con ácido fólico y la infertilidad se ha estudiado en estudios prospectivos de cohortes, los cuales sugieren un efecto protector (169-171). Específicamente, en las mujeres del estudio NHS-II, las usuarias de suplementos multivitaminínicos tuvieron un tercio menos de riesgo de desarrollar infertilidad por anovulación; el

ácido fólico parece explicar la mayor parte de esta asociación (172). Del mismo modo, la ingesta de ácido fólico se relacionó con una menor frecuencia de anovulación esporádica en una cohorte prospectiva de mujeres jóvenes y sanas (el estudio Biocycle) (173) y a un menor tiempo para concebir en mujeres que buscaban gestación de una cohorte danesa (174).

Respecto a la relación entre el consumo de ácido fólico y el riesgo de aborto espontáneo, estudios observacionales recientes sugieren que el riesgo de aborto espontáneo disminuye entre las mujeres que toman un suplemento de ácido fólico antes y durante el embarazo, especialmente cuando toman dosis superiores a las recomendadas para la prevención de defectos del tubo neural (169-171).

Algunos estudios realizados en mujeres subfértiles sugieren un efecto favorable de la suplementación con ácido fólico en los resultados de las técnicas de reproducción asistida. En un ensayo controlado aleatorizado de mujeres subfértiles, las mujeres que tomaron un suplemento multivitamínico diario (que contenía 0.4 mg de ácido fólico) tenían un 16% más de probabilidad de embarazo (175). En el estudio del grupo EARTH, se observó un incremento en la probabilidad de recién nacido vivo entre las mujeres que consumían más de 0.8mg/d de folato en comparación con las que consumían menos de 0.4 mg/d (176). En ese mismo estudio, los niveles séricos más elevados de folato y vitamina B12 durante la estimulación se asociaron a una probabilidad más alta de recién nacido vivo . Sin embargo, otros estudios de cohortes europeos no hallaron resultados similares (177-180), aunque los resultados deban interpretarse con cautela, dado que en estos estudios se excluyeron a las pacientes que no llegaron a la transferencia embrionaria, lo cual podría representar un sesgo de selección.

Los folatos y otros nutrientes también desempeñan un papel importante en la espermatogénesis al actuar como sustratos o cofactores en la ruta metabólica de un carbono. Brevemente, esta ruta metabólica abarca una

serie de rutas metabólicas relacionadas en las que los restos de un carbono se transfieren de los donantes a los portadores intermedios y, en última instancia, se utilizan en las reacciones de metilación o en la síntesis de purinas y timidina, que posteriormente se utilizan en la síntesis de ADN (181,182). El metabolismo de un solo carbono se produce en el testículo (183-185), y los datos sugieren que la alteración genética (186) o farmacológica (187-189) de esta vía metabólica tiene consecuencias perjudiciales sobre la espermatogénesis.

La ingesta de ácido fólico afecta la producción de espermatozoides. En un ensayo aleatorizado, la suplementación con ácido fólico de 15 mg/d durante 90 días llevó a un aumento del 53% en la concentración de espermatozoides y se duplicó la proporción de espermatozoides móviles (190). Del mismo modo, en un ensayo aleatorizado comparando folato (5 mg/d durante 182 días), zinc, su asociación o placebo, los hombres subfértiles asignados al brazo de suplementación con ácido fólico y zinc tuvieron un aumento del 74% en el recuento total de espermatozoides normales en comparación con los valores previos a la intervención (191). Ni el folato ni el zinc tuvieron efecto sobre las concentraciones séricas de FSH, testosterona o inhibina B (192).

En un estudio de casos y controles en pacientes de fertilidad en España, los hombres en el tercil más alto de ingesta de folato tuvieron una probabilidad 87% menor de oligoteratozoospermia respecto a los hombres en el tercil más bajo de la ingesta (193). De manera similar, dos estudios transversales encontraron una correlación positiva entre el folato plasmático seminal, la vitamina B12 y la concentración de espermatozoides (194,195). En los hombres que previamente habían tenido un hijo y tenían un recuento de espermatozoides >20 M/ml, el folato plasmático seminal estaba inversamente relacionado con la fragmentación del ADN espermático (196). Además, la ingesta de folato se ha relacionado con una menor frecuencia de aneuploidía espermática (197). En un estudio de hombres sanos no fumadores, aquellos con el mayor consumo de

folato (722-1150 mg/d) tuvieron una menor incidencia de disomía X, nulisomía sexual, disomía 21 y aneuploidía agregada en sus espermatozoides (197). Además, en los modelos de roedores, las dietas deficientes en folato dan como resultado una metilación diferencial del ADN espermático en “loci” asociados con cáncer y enfermedades humanas crónicas, menores tasas de embarazo, mayor pérdida de embriones después de la implantación y mayores anomalías anatómicas en su descendencia (198).

2.8.2 Vitamina D

La literatura publicada sugiere que la vitamina D puede modular los procesos reproductivos. Los receptores de vitamina D se distribuyen ampliamente en todo el sistema reproductivo, incluidos los ovarios, el útero y el endometrio (199). Estudios en roedores han demostrado que dietas deficientes en vitamina D, o roedores sin receptores para la vitamina D y la 1 α -hidroxilasa (enzima responsable de convertir la 25-hidroxi vitamina D3 (25 [OH] D) circulante a su forma biológicamente activa) presentan una fertilidad reducida (200-204). Además, la vitamina D estimula la esteroidogénesis ovárica, promueve la maduración folicular y regula la expresión de HOXA10 (involucrada en la implantación) (205,206), y su deficiencia puede estar involucrada en la patogenia del síndrome de ovario poliquístico (SOPQ).

A pesar del papel prometedor de la vitamina D en la reproducción en estudios en animales, los estudios que evalúan la relación entre la vitamina D y la fecundidad en poblaciones humanas sanas generalmente no muestran asociaciones sólidas. Entre las mujeres que participaron en el estudio NHS-II, la ingesta de vitamina D no se relacionó con infertilidad anovulatoria (207). De manera similar, las concentraciones de vitamina D no se asociaron ni con la probabilidad general de concepción (208) ni con la concepción en menos de 1 año (209). Además, un meta-análisis (210) de 10.630 mujeres embarazadas de estudios de cohortes (211-214) no reveló asociación entre los niveles bajos de 25 [OH] D y el riesgo

de aborto espontáneo, aunque niveles extremadamente bajos (<20 ng/ml) se asociaron con un mayor riesgo de aborto espontáneo en un análisis de subgrupos de dos estudios (211,214).

Los resultados en relación a un posible papel de la vitamina D en los resultados de las TRA son inconsistentes. Chu et al. en un meta-análisis reciente de 11 estudios de cohortes, en mujeres sometidas a TRA (215), encontraron que las mujeres con niveles adecuados de vitamina D tenían una mayor probabilidad de embarazo clínico y de nacido vivo. No se observó asociación de vitamina D con la probabilidad de aborto espontáneo (215). De manera similar, un análisis post hoc de un estudio randomizado controlado en pacientes con SOPQ encontró que las mujeres con una concentración en suero de 25 [OH] D inferior a 30 ng/ml presentaban una tasa de nacido vivo más baja que las mujeres con niveles > 30 ng / ml (216). En contraste, tres estudios observacionales de muestra reducida, no incluidos en este meta-análisis, no encontraron asociación entre las concentraciones de vitamina D en suero o líquido folicular y los resultados de TRA (217-219). Además, dos estudios randomizados controlados concluyeron que la administración de vitamina D no mejoraba los resultados del embarazo (220,221). Tampoco la suplementación semanal con 50.000 UI de vitamina D durante 6-8 semanas en mujeres deficientes (221) o con mega-dosis de vitamina D (300.000 UI) a mujeres con SOPQ mejoraron los resultados reproductivos (221). En este último estudio, se observó un aumento significativo del grosor endometrial, pero este no se tradujo en un aumento de la probabilidad de embarazo (221). A pesar de los mecanismos prometedores a través de los cuales la vitamina D puede afectar la reproducción, la evidencia de estudios epidemiológicos sigue siendo inconcluyente, aunque sugieren que los niveles séricos en el rango de deficiencia podrían estar relacionados con peores resultados en las TRA.

Por lo que respecta al impacto del nivel sérico de vitamina D en la fertilidad masculina, un estudio transversal danés investigó en una población

de hombres jóvenes sanos si la calidad del semen y los niveles de hormonas reproductivas estaban relacionados con los niveles séricos de vitamina D. Sorprendentemente, un nivel alto de vitamina D se asoció a valores más altos de globulina transportadora de hormonas sexuales, siendo el índice de andrógenos libres ajustado un 11% más bajo. El estudio concluyó que un nivel bajo de vitamina D no representa un factor de riesgo para la mala calidad del semen en una población de hombres jóvenes y sanos, aunque sería posible que la muestra fuera pequeña para detectar dicho efecto (222).

2.8.3 Carbohidratos

Tanto la calidad como la cantidad de carbohidratos de la dieta influyen en la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (223), que a su vez pueden influir en la producción de andrógenos y la función ovárica. Los indicadores comunes de la calidad de los carbohidratos incluyen el índice glucémico, la carga glucémica (un producto del índice glucémico y la cantidad de carbohidratos), la medida en que se han refinado los carbohidratos (granos enteros versus refinados), y la cantidad de fibra dietética.

El consumo total de carbohidratos y la carga glucémica se han asociado con mayor riesgo de infertilidad ovulatoria (224). Consistente con este hallazgo, varios estudios han demostrado que las mujeres con SOPQ exhiben con mayor frecuencia un patrón alimentario marcado por un mayor consumo de alimentos con alto índice glucémico (225-226) y la reducción de los carbohidratos en la dieta mejora la sensibilidad a la insulina (227-230) y disminuye los niveles de testosterona circulante(228), con la consiguiente potencial mejora de la función ovulatoria. No obstante, en mujeres normo-ovuladoras no se ha observado que la ingesta de carbohidratos en la dieta se relacione con los niveles de andrógenos

u otras hormonas relevantes (testosterona, hormona antimülleriana, insulina, etc.) (231).

Los cereales integrales y los componentes de granos enteros (incluido el ácido fólico, las vitaminas y el selenio), que tienen propiedades antiinflamatorias antioxidantes y efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa, pueden potencialmente favorecer la fertilidad al reducir la resistencia a la insulina y el daño oxidativo (231). Además, el lignano (233), compuesto hormonalmente activo en los granos enteros, a través de sus efectos pro y antiestrogénicos, también puede ejercer beneficios reproductivos. El estudio EARTH mostró que una mayor ingesta durante el período preconcepcional de cereales integrales se asoció con una mayor probabilidad de recién nacido vivo (234).

Una dieta alta en fibra se ha asociado a una disminución de los niveles de estradiol (234-239,240,241). No obstante, no se ha encontrado asociación a largo plazo entre una dieta rica en fibra y la infertilidad ovulatoria (224). La ingesta total de fibra tampoco se ha relacionado con el éxito de las TRA entre las mujeres que se sometieron a tratamientos de fertilidad (Estudio EARTH), pero la ingesta de fibra fue responsable de la asociación positiva entre los granos integrales y las tasas de nacimientos vivos descritos anteriormente (233).

La evidencia actual, aunque muy limitada, sugiere que una dieta con baja carga glucémica y que contenga mayores cantidades de granos integrales puede beneficiar la fecundidad, y que una dieta rica en fibra podría reducir los niveles de estrógenos, pero sin afectar el riesgo de infertilidad o los resultados de las TRA.

Analizándose la relación entre las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y la calidad espermática, no se observaron diferencias significativas entre los hombres normozoospermicos y aquellos con oligospermia. De ello se deduce que anomalías del metabolismo de los

carbohidratos leves o estados subclínicos no alterarían sistemáticamente la fertilidad masculina (242). En cambio, la capacidad reproductiva de hombres con diabetes mellitus ha sido estudiada por diversos investigadores, y hay consenso de que está deteriorada. Los tres principales problemas que afectan a la fertilidad de estos son las alteraciones de la calidad del semen (de forma consistente se han encontrado alteraciones de la movilidad), disfunción eréctil y alteraciones de la eyaculación (243).

2.8.4 Ácidos grasos

Los ácidos grasos, comúnmente clasificados como saturados (SFA), monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA; incluyendo PUFA u-3 y PUFA u-6), pueden desempeñar funciones importantes en la función reproductiva a través de innumerables vías. Son sustrato energético durante la maduración ovocitaria y el desarrollo temprano del embrión (244), y además sirven como precursores críticos de una variedad de sustratos (por ejemplo: prostaglandinas y hormonas esteroideas) que juegan un papel vital en la implantación y el mantenimiento de la gestación (245,246). Por otro lado, los ácidos grasos trans aumentan la resistencia a la insulina (247), lo que afecta negativamente al proceso de ovulación (248).

En el estudio PRESTO la ingesta de grasas trans se asoció con un mayor riesgo de infertilidad ovulatoria (249), endometriosis confirmada por laparoscopia (250) y fecundidad reducida (251). Sin embargo, ello no fue corroborado en una cohorte danesa donde la ingesta de grasas trans había sido baja (251).

En el estudio Biocycle, el aumento de la ingesta de ácidos grasos omega-3 se asoció a concentraciones más altas de progesterona en fase lútea. Además, el ácido docosapentaenoico (un tipo de omega-3 de cadena larga) se asoció con un incremento de los estrógenos totales y me-

nor riesgo de anovulación (248). Aunque no se identificó asociación entre el consumo de omega-3 y la infertilidad ovulatoria en el estudio NHS-II (249), se observó una asociación entre un mayor consumo de omega 3 y un menor riesgo de endometriosis (250). Además, los ácidos grasos omega 3 se asociaron con una mayor fecundabilidad en el estudio PRESTO, aunque no se encontrara asociación en la cohorte de Snart Forældre, entre los cuales la ingesta de referencia fue significativamente mayor (251).

Con respecto a los potenciales efectos de los ácidos grasos omega 3 sobre la reserva ovárica, la administración dietética de omega-3 disminuyó los niveles séricos de FSH en mujeres con normopeso pero no en mujeres obesas con reserva ovárica normal (252), siendo consistente con los datos murinos según los cuales un alto contenido en la dieta de PUFA u-3 podría retrasar el envejecimiento ovárico (253).

En el estudio EARTH por cada aumento del 1% en los niveles séricos de omega-3 de cadena larga, la probabilidad de embarazo clínico y de recién nacido vivo aumentaba en un 8% (254). Asimismo, los niveles séricos de ácido eicosapentaico (un ácido graso poli-insaturado de cadena larga omega-3) se han mostrado significativamente más altos en embarazadas que en pacientes no embarazadas (255,256). Una mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 preconcepcional también se ha asociado con una mejor morfología embrionaria (257). No todos los resultados van en el mismo sentido y en una pequeña cohorte de 91 mujeres, las concentraciones séricas de ácido linolénico (ALA; un tipo de PUFA u-3) se asociaron con una disminución de la probabilidad de embarazo (258), aunque en un análisis posterior de un número mayor de mujeres los autores no hallaran asociación alguna entre los ácidos grasos polinsaturados y los resultados de TRA (259). Jungheim et al. encontraron una asociación positiva entre la proporción de ácido linoleico (AL) y linolénico (ALA) y mayores tasas de implantación y embarazo (258,259), aunque este hallazgo no se replicara en el estudio EARTH (254).

Los resultados relativos a los ácidos grasos omega-6 son menos consistentes. En un pequeño estudio en mujeres obesas y con sobrepeso sometidas a TRA, la ingesta previa a la concepción de ácidos grasos omega-6 (especialmente AL) se asoció a mejores tasas de embarazo (255). En otro, sin embargo, los niveles de AL en el líquido folicular se correlacionaron negativamente con los ovocitos maduros. De manera similar, en el estudio EARTH, los niveles séricos de AL se asociaron inversamente con el número de ovocitos totales y ovocitos en metafase II, aunque esta asociación no se tradujera en diferencias en la tasa de implantación, embarazo clínico o recién nacido vivo (254).

En resumen, un mayor consumo de ácidos grasos polinsaturados omega-3 y una menor ingesta de ácidos grasos trans pueden mejorar la fertilidad femenina. El efecto sobre la fertilidad es menos claro para otros ácidos grasos como los polinsaturados omega-6, los saturados y los monoinsaturados.

La composición de ácidos grasos de la membrana de la célula espermática es muy importante para la función adecuada del espermatozoide. La membrana de la célula espermática desempeña un papel crítico en los eventos de fertilización clave, como la capacitación, la reacción acrosómica y la fusión del espermatozoide con el ovocito (260).

La cantidad de ácidos grasos polinsaturados (PUFA), particularmente el ácido docosahexaico (DHA), en la membrana de la célula espermática aumenta a medida que el espermatozoide madura (261). El DHA representa el 20% del contenido de ácidos grasos en los espermatozoides maduros, en comparación con solo el 4% en células germinales inmóviles (261).

Se ha demostrado que el consumo de estos ácidos grasos modifica la composición de los ácidos grasos del esperma y la calidad del semen. Las dietas suplementadas con aceite de pescado, que es rico en EPA (ácido eicosapentanoico) y DHA, aumentan las concentraciones de DHA

testicular en roedores (262-264) y DHA de la membrana de los espermatozoides en humanos (265). El contenido de DHA en la membrana espermática, a su vez, se ha asociado con una mayor movilidad espermática (265-271) y concentración (265,267,270-272) así como morfología normal (265,269). Además, la ingesta de estos ácidos grasos y sus fuentes de alimentos se han relacionado con la calidad del semen. En estudios observacionales en pacientes infértiles o subfértiles, una mayor ingesta de omega-3 y PUFAs se relacionó con una mayor proporción de espermatozoides morfológicamente normales (272) y la ingesta de pescado con un mayor recuento total de espermatozoides y normozoospermia (271). Existe alguna referencia en la que en hombres astenozoospermicos la suplementación con DHA durante 3 meses no mejora la movilidad espermática (274). No obstante, un estudio de suplementación con ácidos grasos omega-3 de cadena larga (DHA y EPA) en hombres con oligoastenoteratozoospermia idiopática resultó en un aumento significativo de la concentración, movilidad y morfología espermáticas (275). Asimismo, la ingesta de nueces, que contienen grandes cantidades de ácidos grasos omega-3 de plantas, se ha relacionado con mejores parámetros seminales. En un ensayo controlado aleatorizado de hombres jóvenes sanos que consumían 75 gramos diarios de nueces durante 12 semanas presentaron mejorías en la vitalidad, movilidad y morfología espermáticas respecto a los controles (276). Estudios recientes sugieren que el beneficio puede extenderse más allá de la calidad del semen. En una cohorte prospectiva de parejas que buscaban gestación, el consumo de pescado en los hombres se relacionó con un menor tiempo para conseguir embarazo y un menor riesgo de infertilidad (277).

Los ácidos grasos trans y las grasas saturadas, por otro lado, parecen tener un efecto deletéreo sobre la espermatogénesis. Al igual que los PUFA, las grasas trans, que se encuentran principalmente en los alimentos procesados horneados y fritos, se acumulan en el testículo (277,279) y a nivel de la membrana en los espermatozoides. La ingesta de estos ácidos grasos se ha relacionado de manera consistente con mala calidad

seminal, en especial en lo que hace referencia al número total de espermatozoides (272,274, 280,281). De hecho, los modelos no humanos sugieren que las dietas suplementadas con grasas trans dan como resultado no solo una disminución dosis-dependiente de la espermatogénesis, sino que también pueden disminuir la producción de testosterona, reducir la masa testicular y promover la degeneración testicular (278,282-284).

Dos estudios observacionales han encontrado que la ingesta de grasas saturadas está inversamente relacionada con el recuento total y la concentración de espermatozoides en los pacientes de fertilidad (274) y en hombres jóvenes sanos (280).

2.8.5 Proteínas

La cantidad diaria recomendada de proteínas para un adulto sano con una actividad física mínima es de 0.8 g/kg de peso corporal. No existen recomendaciones sobre la ingesta de proteínas (cantidad y tipo) para las mujeres que buscan gestación o se someten a tratamientos de fertilidad, y sigue existiendo controversia sobre las proteínas de origen animal y lácteos, así como sobre la soja y los fitoestrógenos. Existe una creciente preocupación por la posible contaminación por pesticidas y sustancias químicas de las fuentes de proteínas de la dieta que podrían producir alteraciones en el sistema endocrino (285-287). También es preocupante la presencia en estas de hormonas esteroideas y factores de crecimiento (288-291) que cuando se absorben podrían alterar los resultados reproductivos. Los mecanismos involucrados son desconocidos, pero los contaminantes absorbidos pueden alterar los niveles séricos de los factores de crecimiento o afectar adversamente al eje hipotalámico-hipofisario-gonadal o al ovocito y su medio a través de modificaciones de la expresión génica y señalización neuroendocrina (292-297) .

2.8.5.1 Lácteos

En la mayor parte del mundo, la leche comercial proviene de vacas embarazadas (298,299). Por lo tanto, las hormonas placentarias naturales,

como los estrógenos, están presentes en la leche en concentraciones medibles (300,301), lo que genera inquietudes con respecto a los efectos reproductivos en los consumidores de leche y productos lácteos. De hecho, se estima que los productos lácteos representan el 60% -80% de la ingesta de estrógenos en la dieta en los países occidentales (302).

En las poblaciones con mayor consumo de leche la disminución de la fertilidad con el envejecimiento fue más pronunciado y la fertilidad en edades más avanzadas es inferior (303). Del mismo modo, una mayor ingesta de proteínas de origen lácteo, y no una ingesta total de proteínas, se asoció con un menor recuento de folículos antrales entre las mujeres que iban a realizar un tratamiento de reproducción asistida (304). Aunque estos hallazgos sugieren un posible impacto negativo de los productos lácteos en la reserva ovárica, los estudios que evalúan su impacto en la fertilidad general o la infertilidad ovulatoria no apoyan un efecto adverso similar.

A pesar de que el consumo de tres o más vasos de leche por día tuvo un efecto protector sobre la fertilidad femenina en una población agrícola de Wisconsin (305), en el estudio NHS-II no se encontró relación entre la ingesta total de lácteos y el riesgo de infertilidad ovulatoria. Sin embargo, la infertilidad anovulatoria se asoció positivamente con un bajo contenido de grasa y se asoció inversamente con el consumo de lácteos con alto contenido en grasa (207).

Las asociaciones entre la ingesta de productos lácteos y la fecundidad en dos cohortes separadas de mujeres que buscaban embarazo (Snart Forældre y PRESTO, respectivamente) fueron inconsistentes. En una cohorte prospectiva de mujeres sometidas a TRA, la ingesta de lácteos se asoció positivamente con recién nacido vivo solo entre las mujeres mayores de 35 años (306). Sin embargo, la ingesta de alimentos lácteos no se relacionó con ninguno de los resultados intermedios evaluados (es decir, respuesta a gonadotropinas, desarrollo embrionario, implantación

y embarazo clínico). La asociación observada no difirió entre los productos lácteos completos y bajos en grasa, y no pareció ser impulsada por un solo producto lácteo (306).

En hombres jóvenes sanos, la ingesta de productos lácteos se ha relacionado con concentraciones más bajas de testosterona, FSH y LH (307). La literatura sobre la relación entre la ingesta de productos lácteos y la calidad del semen no es concluyente. Aunque algunos estudios han sugerido que los productos lácteos son un posible factor de riesgo para peor calidad espermática (299,306), otros estudios no apoyan esta teoría (309,310,312).

Si bien la evidencia derivada de la literatura publicada confirma en gran medida el beneficio de los productos lácteos bajos en grasa frente a los efectos nocivos de los productos lácteos completos altos en grasa, aún se necesitan más estudios, especialmente ensayos controlados aleatorizados, para obtener conclusiones más robustas.

2.8.5.2 Carne y proteínas de fuentes no lácteas

Con respecto a la ingesta de proteínas de fuentes no lácteas y su efecto en los resultados reproductivos, los datos disponibles apuntan hacia interacciones complejas entre las proteínas dietéticas y los contaminantes ambientales. El recuento de folículos antrales no se vio afectado por la ingesta de proteínas vegetales o animales de fuentes no lácteas entre las mujeres que asistían a una clínica de fertilidad (304). Sin embargo, entre las participantes del NHS-II la ovulación se vio afectada negativamente por el aumento de la ingesta de carne. La ingesta de pescado, huevos y carnes procesadas no parece tener un efecto sobre la ovulación, aunque el aumento de la ingesta de proteínas vegetales parece disminuir el riesgo (313). De manera similar, la evolución embrionaria a blastocisto era inferior en pacientes que consumían más carne roja. En

cambio, la formación de blastocisto se vio afectada positivamente por el consumo de pescado (314).

En los Estados Unidos y en algunos otros países, los esteroides sexuales anabólicos, que incluyen combinaciones de estrógeno, progesterona, testosterona y cualquiera de las tres hormonas sintéticas (zarina, acetato de melengestrol y acetato de trembolona), se administran comúnmente para promover el crecimiento de los animales entre 60 y 90 días antes del sacrificio (315). Por lo tanto, los residuos hormonales suelen estar presentes en los productos cárnicos (315,316), con las potenciales consecuencias reproductivas en los consumidores (317,318). Los estudios son inconsistentes sobre la relación entre el consumo de carne y la calidad del semen.

2.8.5.3 Pescado y mariscos

Con respecto al consumo de mariscos, la mayoría de las preocupaciones se centran en el hecho de que la ingesta de pescado es la principal vía de exposición a mercurio (319). Los pescados y mariscos contaminados son la principal fuente de exposición al metilmercurio, el compuesto orgánico de mercurio más común que se encuentra en el medio ambiente (320). Aunque los datos iniciales indicaron que el mercurio puede interferir con el sistema endocrino y afectar la fertilidad (321-323), estudios prospectivos recientes no han encontrado asociaciones con los resultados de FIV (324) o el tiempo para conseguir un embarazo (325). Además, la fuerte relación entre la ingesta de pescado y el tiempo más corto para conseguir el embarazo (326), así como entre la ingesta de ácidos grasos omega-3 y la mayor fecundidad entre los que toman suplementos de aceite de pescado (251), apoyan los beneficios del consumo de pescado con niveles bajos de mercurio y altas concentraciones de ácidos grasos omega-3 (251,327). Estos hallazgos son concordantes con las recomendaciones más recientes del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos de que las mujeres embarazadas y las que buscan gesta-

ción deben comer de dos a tres porciones de alguna variedad de pescado por semana, con no más de una porción por semana de variedades como el atún blanco y evitar los pescados con las concentraciones más altas de mercurio(p. ej. caballa, pez espada, etc.)(328).

La ingesta de pescado puede tener efectos beneficiosos sobre la calidad del semen y la fecundidad de la pareja. No obstante, los estudios en animales (329,330) e in vitro (331,332) han demostrado un efecto perjudicial del metilmercurio en la salud reproductiva masculina, como una espermatogénesis deteriorada (329), disminución del recuento de espermatozoides y menor peso testicular (330), menor movilidad espermática, y un aumento de las alteraciones morfológicas de la cola (333). Una posible explicación de estos hallazgos aparentemente contradictorios es el hecho de que los estudios casi nunca consideran simultáneamente el consumo de mercurio y pescado en su relación con los parámetros del semen, lo que probablemente lleve a una confusión residual. Pocos estudios han abordado estos temas simultáneamente. En un estudio reciente, el mercurio en el cabello (el mejor biomarcador para la exposición al mercurio) se asoció positivamente con recuento total de espermatozoides, concentración de espermatozoides y movilidad progresiva en una cohorte de hombres que acudieron a una clínica de fertilidad. Esta asociación fue atenuada después de un ajuste adicional para la ingesta de pescado. Específicamente, los hombres en los cuartiles más altos de las concentraciones de mercurio en el cabello tenían una concentración de espermatozoides un 50%, 46% y 31% superiores y movilidad progresiva superior en comparación con los hombres del cuartil más bajo. Entre los hombres cuya ingesta de pescado estuvo por encima de la mediana de la población del estudio, estas asociaciones fueron más fuertes (334). Estos resultados confirmarían la exposición al metilmercurio a través de la ingesta de pescado y muestran el importante papel de la dieta al evaluar las asociaciones entre los metales pesados y los parámetros seminales en los hombres de parejas que necesitan TRA. Aunque estos hallazgos requieren de investigaciones adicionales, los datos sugieren que,

por el momento, los efectos beneficiosos de la ingesta de pescado pueden superar los posibles efectos adversos que el metilmercurio puede tener sobre la espermatogénesis.

2.8.6 Soja

Las isoflavonas son compuestos polifenólicos derivados de plantas débilmente estrogénicas presentes en la soja y en productos derivados de la soja que pueden unirse a los receptores de estrógenos (335). Dada la evidencia disponible que sugiere que ciertos fitoestrógenos pueden afectar procesos endocrinos al influir en las vías dependientes de los estrógenos (336-339), se ha planteado la hipótesis de que el consumo de soja en mujeres con deseo gestacional pudiera afectar la fertilidad. Con respecto a un posible efecto sobre el envejecimiento ovárico, un número limitado de estudios evaluó un posible impacto en los niveles séricos de FSH como marcador de reserva ovárica. Dado que estos eran de muestra pequeña, heterogéneos y no evaluaban indicadores más sensibles de reserva ovárica, como la hormona antimülleriana o el recuento de folículos antrales, es difícil extraer conclusiones definitivas (340-344). Se podría deducir de sus resultados que, si existe un efecto perjudicial de la soja y los fitoestrógenos en el envejecimiento ovárico, su consumo aceleraría la aparición de la menopausia. De los datos disponibles, no se ha observado tal asociación entre las isoflavonas de soja y la edad en la menopausia (345-348).

Con respecto a la fecundidad en poblaciones sin antecedentes de infertilidad, las mujeres con el mayor consumo de isoflavonas que participaron en el estudio de salud adventista tenían más probabilidades de no tener hijos, mientras que no se observó ninguna relación entre el consumo de soja y la fecundidad en una cohorte prospectiva de parejas que buscaban embarazo (349,350). Sin embargo, en las mujeres que realizaban tratamientos de fertilidad, los suplementos de isoflavonas de soja se asociaron con una mejoría en los resultados reproductivos: aumento de la tasa de recién nacido vivo después de la administración de clomifeno (351) o mayor grosor endometrial y tasas de gestación clínica después

de la inseminación artificial (352) y FIV (353). Del mismo modo, la ingesta de soja en la dieta se relacionó positivamente con la probabilidad de recién nacido vivo después de la TRA entre los participantes del estudio EARTH (354).

En modelos no humanos, las isoflavonas se han asociado con testículos más pequeños en ratas (355) y efectos adversos no genómicos en la capacitación de los espermatozoides y la reacción acrosómica (356). Sin embargo, en humanos, la literatura sobre la soja o los productos derivados de la soja y la fertilidad masculina es aún escasa e inconsistente. Por ejemplo, la calidad del semen y las concentraciones de hormonas reproductivas no cambiaron en 14 hombres tras la suplementación con 40 mg/d de isoflavonas durante 2 meses (357). En cambio, la ingesta de isoflavonas en la dieta se asoció con un mayor número total de espermatozoides, mejor movilidad y un menor daño del ADN espermático en 48 hombres con parámetros seminales anormales y 10 hombres de control fértiles (358). Incluso existen evidencias de que la ingesta dietética de alimentos derivados de la soja se ha asociado con una menor concentración de espermatozoides (359).

La evidencia disponible permitiría cuestionar que las dietas asiáticas incluyen altas cantidades de fitoestrógenos provenientes de la soja y sus productos derivados sin ningún aparente efecto perjudicial sobre la fertilidad. Sin embargo, en un estudio realizado en China que evaluó a 609 hombres con infertilidad idiopática y 469 hombres controles, las concentraciones urinarias más altas de isoflavonas se asociaron con una menor concentración de espermatozoides, menor recuento total, menor movilidad y mayores probabilidades de infertilidad masculina idiopática (360). Por otro lado, la ingesta de soja de los hombres no se relacionó con la probabilidad de recién nacido vivo en parejas que se sometieron a TRA (361), y los niveles de isoflavonas urinarias de los hombres no se relacionaron con la fecundidad en una cohorte prospectiva de hombres que buscaban embarazo con sus parejas (362).

2.8.7 Antioxidantes

Los efectos adversos del estrés oxidativo (EO) y de los radicales libres de oxígeno (RLO) en el aparato reproductor femenino han sido investigados a lo largo de los años (363). Se sugiere que la producción de radicales libres está influenciada por el citocromo P450, y el cuerpo lúteo en sí también es una fuente importante de radicales libres. En el proceso de maduración y división ovocitaria intervienen tanto RLO como factores antioxidantes (364). Además, el estrés oxidativo tiene un efecto directo sobre el ovocito, el embrión y la implantación causando peroxidación lipídica de la membrana celular, oxidación de proteínas celulares y daño en el ADN. El estrés oxidativo también se asocia con patologías como la endometriosis, el hidrosálpinx, el síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) y la subfertilidad de origen desconocido (365).

Los suplementos antioxidantes podrían ser beneficiosos sobre la fertilidad a través de diferentes mecanismos como, por ejemplo, la disminución de la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo, cambios en la síntesis de prostaglandinas y esteroides, en las características del moco cervical o en el endometrio (366-368). Estudios de cohortes sugieren que tomar un suplemento multivitamínico puede aumentar la fertilidad (369,370). Una revisión Cochrane reciente relaciona los antioxidantes con mayores tasas de nacido vivo y de embarazo clínico (371), aunque la calidad de la evidencia fue muy baja y la heterogeneidad de los estudios incluidos entre moderada y alta. El análisis de subgrupos mostró un incremento del nacido vivo en las pacientes con SOPQ que tomaban suplementos antioxidantes. Además, el análisis de subgrupos de los diferentes tipos de antioxidantes mostró una asociación entre antioxidantes combinados con coenzima Q10 y un aumento de la tasa de embarazo clínico. Al igual que en la revisión del uso de antioxidantes para la infertilidad masculina, la calidad de la evidencia de eventos adversos, como aborto espontáneo, gestación múltiple, embarazo ectópico

y molestias gastrointestinales fue muy baja debido a la baja tasa de eventos reportados (371).

La evidencia científica extraída de ensayos aleatorios con suplementación de antioxidantes en hombres de parejas que se someten a un tratamiento de infertilidad muestra mejoría de la calidad del semen, de la movilidad en particular, y podría aumentar las probabilidades de embarazo clínico y recién nacido vivo. Es probable que algunos de estos efectos se pudieran explicar en base a la eliminación directa de RLO por parte de algunos antioxidantes. Entre estos destaca la vitamina C, que se considera el principal antioxidante en el plasma seminal, reduciendo los RLO y reciclando la vitamina E oxidada (372). Además, la vitamina E neutraliza directamente las RLO en la membrana plasmática de los espermatozoides (373). El efecto de los antioxidantes puede extenderse más allá de su capacidad para prevenir la oxidación. Por ejemplo, en estudios observacionales, la ingesta de betacarotenos se ha asociado con una menor prevalencia de disomías del cromosoma X (374). La última revisión sistemática Cochrane (375) realizada sobre el uso de antioxidantes para el tratamiento de la subfertilidad masculina concluyó que su administración podía aumentar la probabilidad de nacido vivo; aunque la calidad de la evidencia fue baja. También se observó que el uso de antioxidantes puede aumentar las tasas de embarazo clínico. Como efecto secundario se señalaron las molestias gastrointestinales leves. En general, la evidencia actual no es concluyente debido a la información deficiente de la metodología de los estudios, la falta de información sobre los resultados clínicos como la tasa de nacido vivo y de embarazo clínico en muchos de los estudios y, además, a la imprecisión debida a menudo a las bajas tasas de eventos adversos reportados, el alto número de abandonos y el pequeño tamaño muestral.

2.8.8 Patrones dietéticos

El análisis de patrones dietéticos permite determinar si existe asociación entre la calidad de la dieta en general y los resultados de salud.

En el estudio NHS-II, Chavarro et al. apreciaron que una mayor adherencia a una "dieta de fertilidad" (alto consumo de grasas monoinsaturadas, proteínas vegetales, productos lácteos enteros, carbohidratos de bajo índice glucémico, multivitaminas y hierro de plantas y suplementos) se asoció con una menor riesgo de infertilidad ovulatoria (376). Del mismo modo, en un estudio de casos y controles, las mujeres con mayor adherencia a la dieta mediterránea (caracterizada por un alto consumo de frutas y verduras, pescado y aves de corral, productos bajos en grasa y aceite de oliva) tenían menos dificultades para quedarse embarazadas (377). En el estudio NHS-II no se observó relación entre la adherencia a una dieta considerada saludable (dieta mediterránea, dieta de fertilidad o Healthy Eating Index 2010) y el riesgo de aborto espontáneo (378). Asimismo, el alto consumo de comida rápida y baja frecuencia de ingesta de frutas y verduras se ha relacionado con un mayor tiempo para conseguir gestación (379).

Varios estudios han informado del papel favorable de los patrones dietéticos saludables en los resultados de TRA (380-382). En una cohorte de 199 parejas holandesas, la adherencia a las recomendaciones dietéticas holandesas (caracterizadas por un alto consumo de cereales integrales, frutas, verduras, aceites monoinsaturados o polinsaturados y pescado) antes del embarazo se asoció con una mayor probabilidad de gestación evolutiva (380). En una cohorte holandesa separada de 161 parejas, Vujkovic et al. concluyeron que la dieta materna mediterránea (alta ingesta de vegetales y aceites vegetales, pescado y legumbres, baja ingesta de bocadillos) pero no la dieta "consciente de la salud/poco procesada" (alta ingesta de frutas, verduras, legumbres, granos integrales y pescado, baja ingesta de mayonesa, bocadillos y productos cárnicos) se asoció con una mayor probabilidad de embarazo (381). Dado que el alto

consumo de aceite vegetal fue dominante en la dieta mediterránea, pero no en la dieta "consciente de la salud/poco procesada", estos hallazgos podrían sugerir que los nutrientes en el aceite vegetal, como ácido linoleico, serían los responsables de esta asociación. De manera similar, en un estudio reciente de mujeres griegas no obesas jóvenes, se observó un efecto similar respecto a la adherencia a los patrones dietéticos mediterráneos y al éxito de las TRA (382).

En definitiva, aunque la definición de un patrón dietético saludable varía entre los diferentes estudios, estos patrones dietéticos tienen superposiciones notables en cuanto a la inclusión de cereales integrales, frutas, vegetales, pescado (rico en ácidos grasos polinsaturados de cadena larga omega 3) y aceite de oliva (rico en ácidos grasos monoinsaturados), la mayoría de los cuales se ha demostrado que mejoran los resultados de las TRA y la posibilidad de embarazo. No obstante, según un estudio prospectivo, no parece que los patrones dietéticos estén relacionados con el riesgo de aborto espontáneo (378).

La asociación entre patrones dietéticos y calidad seminal también es consistente. En revisiones recientes (383-385), un patrón de dieta saludable, como la dieta mediterránea o un alto consumo de marisco, aves, cereales integrales, legumbres, leche desnatada, frutas y vegetales, se ha asociado sistemáticamente a mejores parámetros seminales (383,386,387). Los patrones dietéticos poco saludables ricos en grasas, carnes rojas y procesadas, granos refinados, dulces y bebidas azucaradas a su vez se suelen acompañar de peor calidad seminal. Aunque diferentes estudios han informado de mejoras en uno o más parámetros seminales que son diferentes según el estudio, en general los resultados son consistentes respecto a una mejor calidad del semen.

Un estudio reciente realizado en Grecia informó que los hombres que se adhirieron más a la dieta mediterránea tenían menor probabilidad de presentar alteraciones en la concentración, recuento total y movilidad del

semen (388). Por otro lado, un patrón de dieta saludable se ha asociado con menor fragmentación del ADN espermático (312).

Más recientemente, además de mayor concentración, recuento total y movilidad espermática en hombres que se adhirieron a un patrón dietético saludable, esta asociación se observó principalmente en hombres con recuentos de espermatozoides móviles menores de <10 millones y mala calidad del semen (389). Aunque el patrón dietético saludable se ha asociado de manera consistente con una mejor calidad del semen, todavía tenemos que dilucidar el efecto de las distintas categorías de alimentos en la reproducción masculina.

2.8.9 Resumen de la literatura sobre dieta y fertilidad

En resumen, la carne, el pescado y los productos lácteos a menudo son vehículos a través de los cuales ingerimos contaminantes ambientales. Hasta la fecha, hay poca evidencia sobre la relación de la carne roja y la carne blanca con la fertilidad femenina, y la mayoría de la literatura no ha encontrado asociaciones entre estos alimentos y los contaminantes ambientales con los resultados reproductivos.

Por otro lado, los estudios sugieren que la soja no parece tener efectos adversos en la fertilidad femenina y que puede ser beneficiosa para los resultados de la TRA. Además, a pesar de las preocupaciones con respecto a los contaminantes ambientales, los estudios sobre la ingesta de pescado y la fertilidad sugieren que los beneficios del consumo de pescado parecen superar, por el momento, los riesgos que plantean los contaminantes ambientales.

Se han publicado recientemente varias revisiones de la literatura respecto a la dieta y fertilidad (390,391,392). De estas se deduce que la ingesta de ácido fólico suplementario, especialmente en dosis superiores a las recomendadas para la prevención de defectos del tubo neural, ha sido relacionada de forma consistente con una menor tasa de esterilidad,

menos abortos y mayor éxito en las técnicas de reproducción asistida. Por otra parte, y a pesar de las pruebas prometedoras en modelos animales, la vitamina D no parece desempeñar un papel importante en la fertilidad humana en ausencia de deficiencia. La suplementación de antioxidantes parece ser beneficiosa para los hombres que se someten a TRA siendo la evidencia respecto al beneficio para las mujeres menor (371, 375). Sin embargo, la evidencia disponible no permite discernir qué antioxidantes o a qué dosis se obtendrían los mayores efectos. Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga parecen mejorar la fertilidad femenina, aunque no queda claro hasta qué punto la contaminación de fuentes alimenticias compartidas, como el pescado, podría condicionar este beneficio. Finalmente, la adhesión a dietas saludables a base de marisco, aves, cereales integrales, fruta y verdura están relacionadas con una mejor fertilidad en la mujer y una mejor calidad del semen en los hombres (390). Los productos lácteos y la soja, propuestos como tóxicos reproductivos, no se han relacionado de forma consistente con una disminución de la fertilidad. De hecho, la soja y los suplementos de soja parecen tener un efecto beneficioso en las mujeres que realizan tratamientos de reproducción (391). A medida que aumentan los estudios al respecto, la evidencia sobre los efectos potencialmente perjudiciales de la ingesta moderada de alcohol y cafeína sobre la fertilidad y las TRA parecen diluirse.

2.9 Justificación de la tesis doctoral

La identificación de factores de estilo de vida modificables, como la dieta, que influyen en la fertilidad humana es de gran importancia, tanto a nivel clínico como de salud pública.

Existen en la literatura algunos estudios que evalúan el impacto de los hábitos de vida en los resultados de técnicas de reproducción asistida. No obstante, muchos de ellos son retrospectivos, de muestra pequeña y en la mayoría se evalúan los factores de forma aislada. Además, muchos

analizan el impacto en los resultados intermedios de los ciclos de reproducción asistida (resultados de la estimulación, número de ovocitos totales y maduros, número, movilidad y morfología espermática, tasas de fecundación o calidad morfológica de los embriones etc.) pero pocos el resultado final del tratamiento (tasa de recién nacido vivo).

Conocer la influencia que pueden tener los hábitos de vida en los resultados de técnicas de reproducción asistida como la FIV podría dar lugar a directrices que condujeran a aumentar las tasas de éxito de los tratamientos, y asimismo, estimular a que ambos miembros de la pareja modificaran sus hábitos no saludables, con los consiguientes beneficios no solo sobre la fertilidad sino sobre su estado de salud general.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3. Hipótesis de trabajo y objetivos

3.1 Hipótesis de trabajo

Existe una relación entre los hábitos de vida (tabaco, alcohol, ejercicio físico, estrés y dieta) y la tasa de recién nacido vivo que se obtienen tras un ciclo de fecundación in vitro en parejas estériles con indicación de esta técnica.

3.2 Objetivo Principal

Estudiar la relación entre los diferentes hábitos de vida (tabaco, alcohol, ejercicio físico, estrés y dieta) en parejas que realizan un tratamiento de fecundación in vitro y la tasa de recién nacido vivo.

3.3 Objetivos Secundarios

- Estudiar la relación entre los diferentes hábitos de vida (tabaco, alcohol, ejercicio físico, estrés y dieta) en parejas que realizan un tratamiento de fecundación in vitro y las tasas embarazo y aborto.
- Estudiar la relación entre los diferentes hábitos de vida (tabaco, alcohol, ejercicio físico, estrés y dieta) y los resultados de la estimulación ovárica (dosis de gonadotrofinas, días de estimulación, número de ovocitos obtenidos, número de ovocitos maduros y tasas de fecundación).
- Estudiar la relación entre los diferentes hábitos de vida (tabaco, alcohol, ejercicio físico, estrés y dieta) y los parámetros seminales basales (concentración, movilidad y morfología espermática) de parejas de mujeres que realizan un tratamiento de fecundación in vitro.
- Determinar las características, frecuencia y duración de los diferentes hábitos y costumbres en la población que se somete a un

tratamiento de FIV.

- Separar la influencia del hombre y de la mujer en los resultados, ajustando las diferencias por posibles factores de confusión.
- Identificar los mecanismos subyacentes atribuibles a cada hábito de estilo de vida en el punto final de la FIV.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. Material y métodos

4.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio epidemiológico, observacional, prospectivo, multicéntrico y de ámbito estatal (No-EPA).

4.2 Tipos de centros donde se realiza el estudio:

El estudio se ha realizado en 4 centros autorizados para la realización de técnicas de reproducción asistida nacionales. Los centros participantes en el estudio fueron el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, la Clínica Sagrada Familia, el Instituto Universitario Dexeus, todos ellos en Barcelona y el Instituto Valenciano de Infertilidad de Madrid (IVI) durante el período comprendido entre 2013 y 2015.

4.3 Población de estudio

La muestra del estudio fue obtenida de la población de parejas estériles que cumplieran los criterios para ser incluidos por primera vez en un protocolo de estimulación ovárica controlada para FIV-ICSI en cualquiera de los centros participantes en el estudio. A todas las parejas que cumplieran los criterios de selección se les propuso participar en el estudio. Se les entregó un documento informativo junto con el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y registrado en www.clinicaltrials.gov (Number: NCT02072564).

Se incluyeron un total de 396 sujetos (252 mujeres y 144 hombres).

El período de inclusión fue de dos años (2013-2015) y el estudio se prolongó hasta que todos los participantes hubieran alcanzado el desenlace de la variable principal (Tasa de recién nacido vivo derivado de un ciclo de FIV-ICSI; Septiembre 2016).

4.4 Criterios de selección

4.4.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron:

- Parejas con deseo gestacional
- Etnia mediterránea o caucásica
- Infertilidad que justificara un tratamiento de FIV-ICSI
- No haber realizado previamente otros ciclos de FIV-ICSI
- Edad entre 18 y 37 años (ambos inclusive)
- Presencia de uno o ambos ovarios y útero capaz de soportar la implantación del embrión y el embarazo
- Índice de masa corporal (IMC) $\leq 40 \text{ kg/m}^2$
- Ausencia de gestación antes de iniciar la estimulación ovárica
- Aceptación de participación en el estudio con constancia en consentimiento informado escrito

4.4.2 Criterios de exclusión

Fueron excluidas las pacientes con:

- Enfermedad clínica grave que condicionara los resultados del ciclo reproductivo
- Ciclos previos de FIV-ICSI
- Metrorragias no filiadas
- Cualquier contraindicación para la gestación
- Alergia conocida a los preparados de gonadotropinas o a sus excipientes
- Pacientes sometidas a ciclos de ovodonación

4.4.3 Criterios de retirada

Los pacientes podían retirarse del estudio en cualquier momento, sin que este hecho condicionara la atención médica que estaban recibiendo o debieran recibir en un futuro. El médico también podía decidir retirar del estudio a un paciente en cualquier momento si consideraba que este hecho sería beneficioso para el paciente.

Se consideró que habían finalizado el estudio las parejas después de haber completado el protocolo hasta la menstruación o embarazo clínico, gestación y finalización de la gestación.

Los criterios de retirada del estudio fueron los siguientes:

- Falta de respuesta ovárica suficiente después de 15 días de estimulación
- Cancelación del ciclo por riesgo de hiperestimulación ovárica
- Ausencia de ovocitos recuperados en la punción folicular
- Ausencia de ovocitos fecundados
- Ausencia de embriones para transferir
- Reacciones adversas graves de grado 3-4 de la escala de la OMS
- Rechazar a responder a los diversos ítems del cuestionario
- Revocación del consentimiento informado

En caso de interrupción, los pacientes se consideraron no evaluables.

No se exigió la participación simultánea de ambos miembros de la pareja. Se consideraron como válidos todos los cuestionarios contestados por mujeres aunque su pareja no participara en el estudio. Sin embargo, los cuestionarios entregados por hombres la pareja femenina de los cuales no participó en el estudio, se recogieron pero no se evaluaron como parte del análisis principal.

4.5 Fuentes de información y ámbito

Los hábitos dietéticos y de vida de cada miembro de la pareja se recogieron en un cuestionario (Anexo 1) diseñado originariamente por el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de

Navarra y validado posteriormente (393), que se modificó para adaptarse a los objetivos del estudio. El cuestionario constaba de dos partes:

En la primera se incluyeron datos personales como la edad, el sexo, el estado civil, el nivel de estudios, la relación con la exposición al tabaco, el consumo de alcohol o el grado de sedentarismo o ejercicio físico, así como temas relacionados con la salud en general. También se incluyó la valoración de la autoimagen mediante el diagrama Stunkard y Sorensen (Figura 15) Este primer apartado finalizaba con cuestiones ligadas a la salud reproductiva (menarquia, regularidad menstrual, etc.).

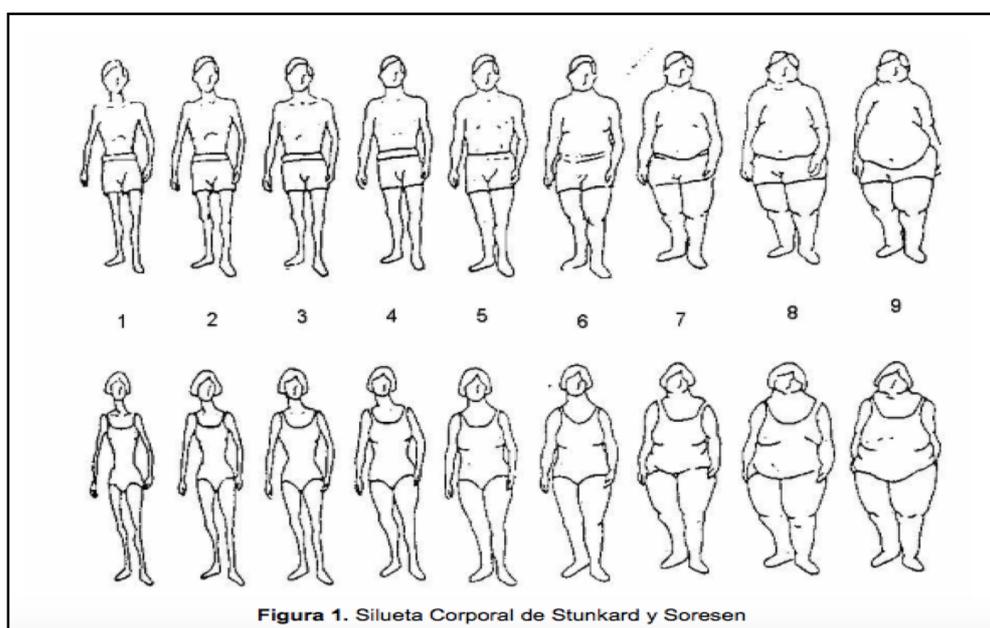


Figura. 15. Silueta corporal de Stunkard y Sorensen

La segunda parte consistió en una encuesta dietética que separaba los alimentos por grupos: lácteos, huevos, carnes y pescados, verduras y hortalizas, frutas, legumbres y cereales, aceites y grasas, pastelería y bollería, bebidas y suplementos vitamínicos y minerales.

Los resultados del procedimiento de reproducción asistida fueron recogidos por el personal facultativo de cada uno de los centros participantes en un cuestionario específicamente diseñado para el estudio (Anexo 2).

4.6 Definición operativa de variables

Se evaluaron todas las variables referentes al estudio previo de fertilidad, el proceso de FIV y transferencia embrionaria (TE), así como los resultados reproductivos. Asimismo, se recogieron todas las variables que pudieran tener un impacto en el éxito reproductivo, e incluyeran diferentes hábitos de consumo (tabaco, alcohol, drogas, ejercicio físico y hábitos dietéticos, entre otros).

4.6.1 Variables clínicas

Se analizaron los datos obtenidos en los respectivos centros de reclutamiento tanto por anamnesis como por ecografía y analítica de sangre, referentes al estudio de esterilidad, el proceso de FIV y TE, así como los resultados reproductivos.

4.6.1.2 Estudio de esterilidad

En el estudio se consideró la causa de esterilidad, que incluye tanto factores masculinos como femeninos, de causa mixta, así como la existencia de varios factores coexistentes.

La clasificación de la causa de esterilidad se categorizó según los siguientes grupos: endometriosis, factor tubárico, síndrome del ovario poliquístico (SOPQ), hiperprolactinemia, fallo ovárico oculto (FOO), patología uterina (miomas o malformaciones uterinas), factor masculino y esterilidad de origen desconocido (EOD).

4.6.2 Fecundación in vitro, transferencia embrionaria y resultados reproductivos

4.6.2.1 Variable clínica principal

La variable principal del estudio fue la tasa de recién nacido vivo después de un proceso de FIV-ICSI.

4.6.2.2 Variables clínicas secundarias

Las variables secundarias valoradas fueron:

- Número de ovocitos recuperados el día de la punción ovárica
- Número de ovocitos maduros (MII)
- Tasa de fecundación
- Número de embriones
- Tasa de embarazo clínico por punción y/o transferencia. Se definió embarazo clínico como aquel en el que se observaba un embrión con latido cardíaco presente por ecografía.
- Tasa de aborto
- Número de ciclos cancelados por respuesta insatisfactoria
- Número de ciclos cancelados por excesiva respuesta ovárica
- Días de estimulación
- Dosis total de gonadotrofinas administradas
- Parámetros seminales: volumen de eyaculado, concentración total y por ml, movilidad y morfología.

4.6.3 Variables de exposición: estilo de vida y factores sociodemográficos

Se consideraron los siguientes factores de estilo de vida y sociodemográficos.

4.6.3.1 Factores sociodemográficos

- Edad (calculada a partir de la fecha de nacimiento)
- Estado civil
- Nivel de estudios alcanzados y la ocupación. Se categorizaron en: no estudios o educación básica obligatoria, diplomatura, licenciatura, master y doctorado.

- Situación laboral. Se categorizó en: ocupación a tiempo parcial o completo, desocupados, estudiante, jubilado o tareas del hogar.

4.6.3.2 Índice de masa corporal

El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó a partir de la talla y el peso recogidos en la primera visita en los respectivos centros, según la siguiente fórmula $IMC = Kg/m^2$ clasificando a los pacientes en base a los criterios de la OMS (394).

4.6.3.3 Tabaco

Los pacientes se clasificaron en fumadores activos, exfumadores (más de un año sin fumar) o no fumadores. En el caso de los fumadores activos se recogió el número de cigarrillos diarios. En el caso de ser exfumadores o fumadores activos, se calculó la dosis total de tabaco acumulada en función de la información recogida en el cuestionario relativa al número de cigarrillos fumados por cada franja de edad.

<i>cigarrillos/día</i>	<i>ning.</i>	<i>1-4</i>	<i>5-14</i>	<i>15-24</i>	<i>25-34</i>	<i>35-44</i>	<i>45 +</i>
<i>< 15 años</i>							
<i>15-19 años</i>							
<i>20-29 años</i>							
<i>30-39 años</i>							
<i>40-49 años</i>							
<i>50-59 años</i>							
<i>60 + años</i>							

Figura 16. Tabla de recogida de datos de hábito tabáquico

Para el cálculo de la dosis de tabaco total acumulada se otorgó una puntuación a cada uno de los intervalos de número promedio de cigarrillos fumados: 1 (1-4 cig / día) 2 (5-14 cig / día) 3 (15-24 cig / día), 4 (25-34 cig / día), 5 (35-44 cig / día), 6 (> 45 cig / día). Posteriormente se ha realizado la suma de todas las puntuaciones de cada paciente. Por ejemplo, un paciente de 34 años, que empezó a fumar a los 20 años y fuma entre 5-14 cigarrillos al día desde entonces, tendrá una puntuación de 4 (Figura 16).

4.6.3.4 Alcohol

Se recogió el tipo de bebida y frecuencia de consumo y se calculó la ingesta de gramos de alcohol diarios (GAD) consumidos según la siguiente fórmula: $GAD = (MLX \text{ graduación} \times 0.8) / 100$.

4.6.3.5 Drogas

Se recogió el tipo de droga (hachís, marihuana, cocaína y drogas de síntesis) y la frecuencia de consumo.

4.6.3.6 Comorbilidades con riesgo cardiovascular

Se recogieron los datos relativos a patologías concomitantes con riesgo cardiovascular, como la diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia.

4.6.3.7 Ejercicio físico

Se recogió el tipo, duración y frecuencia de actividad física. Se distinguieron dos subpoblaciones: sujetos sedentarios y aquellos que practicaban alguna actividad física. Dentro del segundo grupo se especificó el tiempo dedicado (minutos/semana) a cada actividad física específica (ciclismo, natación, tenis, fútbol, etc.) y la actividad física total.

4.6.3.8 Estrés

La información se obtuvo a través de una escala analógica del 0 al 10, siendo 0 el menor grado de estrés y 10 el máximo.

4.6.3.9 Hábitos dietéticos

Tras la recogida de los datos referentes a los hábitos alimentarios se creó una tabla de conversión de alimentos para variables nutricionales calculadas por ración de cada uno de los alimentos incluidos en el cuestionario (hidratos de carbono, grasas, vitaminas, etc.).

Las fuentes de información utilizadas para crear la tabla de conversión fueron: <https://www.nutritiondata.self.com> y <http://www.alimentos.org.es/>.

4.7 Métodos para la obtención de datos

Los cuestionarios fueron rellenados por los participantes del estudio en el propio centro y siempre antes de iniciar el tratamiento de reproducción asistida. En caso de tener dudas, los pacientes tenían la posibilidad de consultar al personal facultativo. Los documentos fuente fueron las historias clínicas y las hojas del cuestionario donde se registraron las respuestas generadas en cada caso. Las respuestas fueron revisadas por los responsables del estudio en cada centro participante en el momento en que fueron entregadas y se corrigieron los errores y omisiones existentes. Los datos obtenidos de las encuestas y los resultados de los tratamientos realizados fueron introducidos en una base de datos para su archivo y posterior procesamiento de datos.

4.8 Análisis de los datos

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el software SPSS Versión 17.0 o posterior.

El análisis estadístico de los datos del estudio fue realizado por el personal del Departamento de Epidemiología y Estadística del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Se realizó un análisis descriptivo general de los datos incluidos en el estudio. La normalidad de la distribución fue evaluada con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables numéricas normales se expresaron en media \pm desviación estándar (DE), las numéricas que no siguieron distribución normal con la mediana, y las variables cualitativas con número (porcentaje).

Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba Chi cuadrado o test de Fisher, las numéricas con distribución normal mediante análisis de la varianza one-way ANOVA y las de distribución no normal con la prueba de Kruskal Wallis.

En los casos en que en las variables descriptivas existieran diferencias significativas en el análisis univariante, se realizó posteriormente un análisis multivariante.

Para valorar la correlación entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman. En los casos en los que se hubiera identificado una correlación estadísticamente significativa superior a ± 0.2 se realizó un análisis por cuartiles de consumo del nutriente. El nivel de significación estadística fue fijado en $p < 0.05$.

Se realizó un análisis estadístico de correlación con datos apareados, es decir, sólo se incluyeron los casos en que tanto el hombre como la mujer habían participado en el estudio (144 parejas) y se analizaron los datos obtenidos a partir de los cuestionarios de manera aparejada.

5. RESULTADOS

5. Resultados

5.1 Análisis descriptivo

Se incluyeron en el estudio 396 pacientes, de los que 252 (63.6%) fueron mujeres y 144 (36.4%) hombres. De las 252 mujeres que participaron, 18 cumplieron criterios de retirada y no fueron incluidas en el análisis de datos. Los motivos de retirada fueron: respuesta ovárica insuficiente y cancelación del ciclo en un caso, 14 pacientes no tuvieron embriones aptos para transferir y 3 pacientes en las cuales se tuvieron que vitrificar los embriones per riesgo de SHO. Del total, 150 casos se realizaron en el Hospital de Sant Pau i la Santa Creu, 104 en la Clínica Sagrada Familia, 99 en el IVI de Madrid y 43 en el Instituto Universitario Dexeus.

5.1.1 Características basales de la población de estudio

Las características basales de la población incluida se exponen en la Tabla 1.

Características basales	Hombres	Mujeres
Edad (Media \pm DE)	35.3 \pm 3.8	33.6 \pm 2.9
Estado civil n (%)		
Soltero	26 (17.6%)	34 (14.3%)
Casado	99 (66.9%)	173 (74.5%)
Viudo	0 (0%)	0 (0%)
Separado	3 (2%)	1 (0.4%)
Otros	20 (13.5%)	26 (10.8%)
Estudios n (%)		
No universitarios	94 (64.9%)	104 (44.7%)
Diplomatura	22 (14.9%)	45 (19%)
Licenciatura	19 (13.5%)	63 (27.4%)
Master	7 (5.4%)	14 (5.6%)
Doctorado	2 (1.3%)	8 (3.3%)
Situación laboral n (%)		
Trabajo a tiempo completo	126 (87.8%)	173 (74.2%)
Trabajo a tiempo parcial	4 (2.7%)	21 (8.9%)
Paro	13 (8.8%)	28 (12.1%)
Jubilado	1 (0.7%)	3 (1.2%)
Ama de casa	0 (0%)	9 (3.6%)
Estudiante	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

5.1.2 Tabaquismo, consumo de alcohol y drogas

Los datos referentes al tabaquismo, consumo de alcohol y drogas se exponen en la Tabla 2.

Tabaquismo	Hombres n (%)	Mujeres n (%)
No fumador	57 (39.7%)	108 (46.5%)
Fumador	52 (36.3%)	54 (23%)
Exfumador	34 (24%)	72 (30.5%)
Dosis de tabaco acumulada n (Media±DE)	88 (5.3±2.78)	130 (4.54±2.23)
Alcohol		
(unidades*/semana) n (%)		
0	64 (44.9%)	149 (64.1%)
1	22 (15.6%)	34 (14.1%)
2	24 (16.3%)	36 (15.7%)
3	11 (7.5%)	10 (4%)
4	9 (6.1%)	3 (1.3%)
5	4 (2.7%)	1 (0.4%)
6	2 (1.5%)	1 (0.4%)
≥7	8 (5.4%)	0 (0%)
Drogas n (%)		
Hachís		
Nunca	68 (47.6%)	165 (66.5%)
En ocasiones	67 (46.3%)	80 (32.3%)
Últimos 6 meses	3 (2%)	3 (1.2%)
Actualmente	6 (4.1%)	0 (0%)
Marihuana		

Nunca	60 (40.8%)	140 (60.1%)
En ocasiones	74 (50.3%)	89 (37.9%)
Últimos 6 meses	7 (4.8%)	4 (1.6%)
Actualmente	6 (4.1%)	1 (0.4%)
Cocaína		
Nunca	100 (70.1%)	212 (91.1%)
En ocasiones	40 (27.9%)	20 (8.5%)
Últimos 6 meses	3 (2%)	2 (0.4%)
Actualmente	0 (0%)	0 (0%)
Drogas de síntesis		
Nunca	111 (77.6%)	225 (96%)
En ocasiones	32 (22.4%)	9 (4%)
Últimos 6 meses	0 (0%)	0 (0%)
Actualmente	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 2. Tabaquismo, consumo de alcohol y drogas en la población de estudio. *Unidad de alcohol: 10 ml (8 gramos) de alcohol puro. (60)

El 23% de las mujeres y un 36.3% de los hombres eran fumadores activos.

El 64.1% de las mujeres y el 44.9% de los hombres no consumían alcohol. De los que se consideraron consumidores habituales la mayoría no sobrepasaron las dos unidades de alcohol semanal en ambos sexos.

En cuanto al consumo de hachís y marihuana, el 50% de los hombres y el 38% de las mujeres los habían consumido en alguna ocasión; sólo un 4.1% de los hombres continuaban consumiendo en la actualidad. Ninguno de los pacientes del estudio era consumidor activo de cocaína o drogas de síntesis.

5.1.3 Comorbilidades de riesgo cardiovascular

En general, la prevalencia de patologías concomitantes con riesgo cardiovascular fue baja en la población de estudio. Los datos referentes a las comorbilidades con riesgo cardiovascular se detallan en la Tabla 3.

	Hombres n (%)	Mujeres n (%)
Diabetes	2 (1.4%)	1(0.4%)
Hipertensión arterial	4 (2.8%)	3 (1.2%)
Hipercolesterolemia	25 (17.1%)	25 (10.5%)
Hipertrigliceridemia	15 (10.5%)	8 (3.2%)

Tabla 3. Comorbilidades con riesgo cardiovascular

5.1.4 IMC y evolución de la silueta corporal

El IMC medio de las mujeres que participaron en el estudio fue de $22.9 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ mientras que el de los hombres fue de $25.5 \pm 3.39 \text{ kg/m}^2$. El 13% de los hombres y el 6% de las mujeres eran obesos.

Los datos referentes al IMC y su clasificación según criterios de la OMS se muestran en la Tabla 4.

	Hombres	Mujeres
IMC (kg/m^2)	25.5 ± 3.39	22.9 ± 3.6
Normopeso ($18.5\text{-}25 \text{ kg/m}^2$)	73 (50%)	182(78%)
Sobrepeso ($25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$)	57 (39%)	38 (16%)
Obesidad grado 1 ($30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$)	9 (11%)	12 (5%)
Obesidad grado 2 ($35\text{-}40 \text{ kg/m}^2$)	5 (2%)	2 (1%)

Tabla 4. IMC y clasificación de la población de estudio en función del IMC según criterios de la OMS.

Los datos obtenidos de la valoración de la autoimagen mediante la escala de Stunkard Sorensen mostraron una tendencia al incremento de peso con la edad tanto en hombres como en mujeres. Las figuras 1, 2 y 3 del diagrama de Stunkard Sorensen fueron las predominantes durante la infancia, pubertad y a los 20 años en ambos sexos. Las figuras predominantes en el momento del estudio (edad adulta) fueron 3,4,5 y 6 (esta última más acentuada en el sexo masculino) (Figuras 16 y 17).

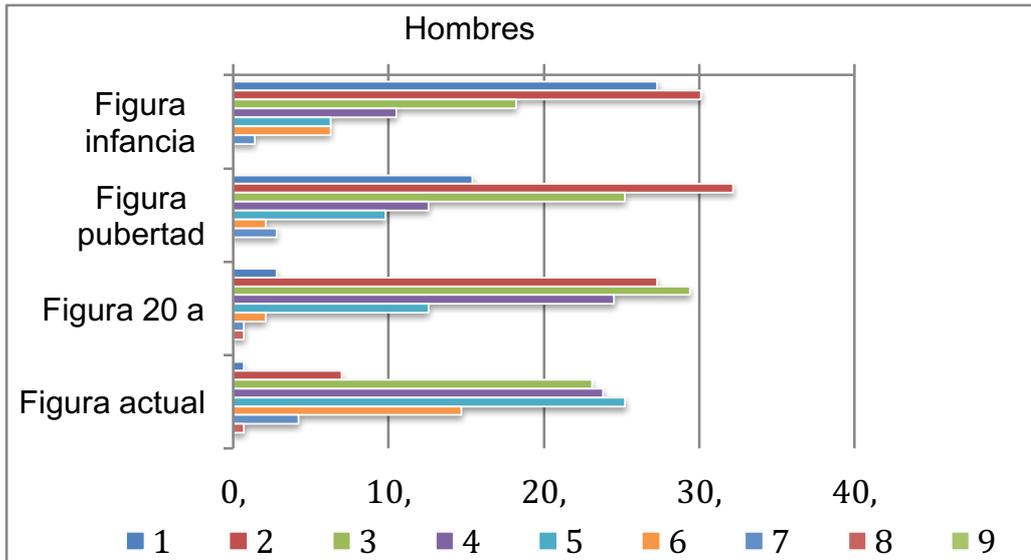


Figura 16. Evolución del IMC e imagen corporal de los hombres de la población de estudio según el diagrama de Stunkard y Sorensen.

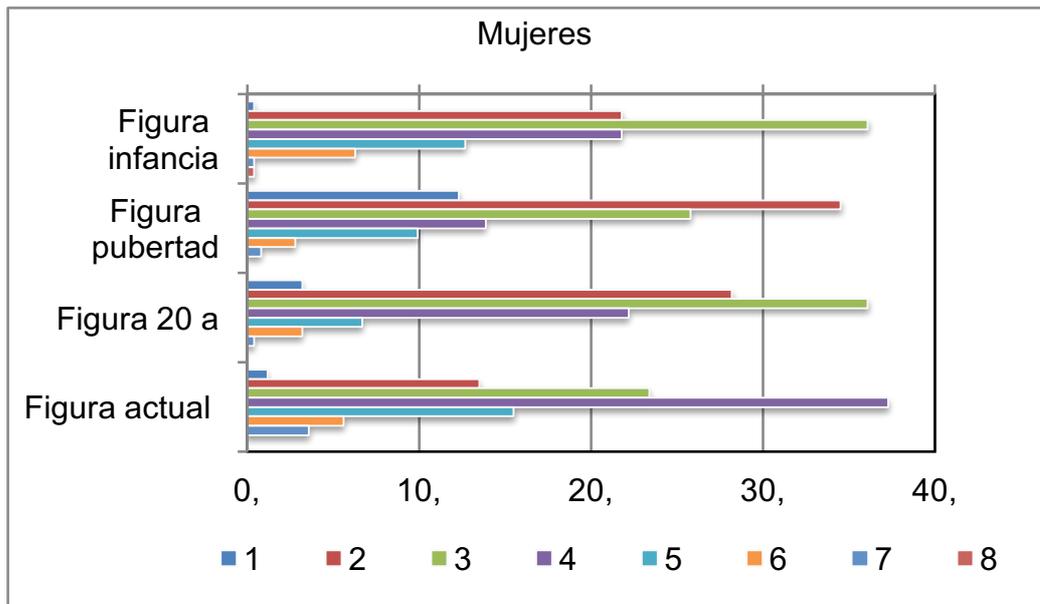


Figura 17. Evolución del IMC e imagen corporal de las mujeres de la población de estudio según el diagrama de Stunkard y Sorensen

5.1.5 Ejercicio físico

Un 70.1% de los hombres y el 55.6% de las mujeres hacían algún tipo de ejercicio. De estos, los hombres realizaban una media de 718.6 ± 603 minutos semanales de deporte y las mujeres 542.9 ± 424.1 . Los hombres practicaban más atletismo ($p = 0.003$), tenis ($p = 0.003$), fútbol ($p = 0.006$) y bricolaje ($p = 0.033$) y las mujeres practicaban más baile ($p = 0.001$).

En la tabla 5 se detalla la media de tiempo semanal dedicado a cada una de las diferentes actividades físicas, dentro de la subpoblación que sí practica ejercicio físico.

Deporte (minutos/semana)	Hombres Media \pm DE	Mujeres Media \pm DE	P
Actividad física total	718.6 ± 603	542.9 ± 424.1	0.321
Caminar	297.6 ± 400.9	280.3 ± 350.3	0.134
Jogging	41.1 ± 72.2	38.9 ± 90.1	0.432
Atletismo	37.8 ± 95.5	8.2 ± 27.7	0.003
Ciclismo	48.2 ± 110.5	24 ± 66.5	0.059
Spinning	19.5 ± 56.1	22 ± 78	0.327
Natación	34.8 ± 81.6	27.7 ± 65.9	0.123
Tenis	24.3 ± 86.2	8.8 ± 31.7	0.003
Fútbol	23.5 ± 77.3	1.7 ± 16	0.006
Baile	0.15 ± 1.5	23 ± 54.6	0.001
Gimnasia	28.9 ± 69	26.3 ± 70.3	0.432
Deportes de montaña	53 ± 124.6	34.1 ± 87.5	0.145
Bricolaje	40 ± 127	11.6 ± 38.9	0.033
Esquí/Patinaje	15.9 ± 64.4	13.7 ± 59.9	0.167
Artes marciales	3.5 ± 35.8	6.4 ± 41.7	0.165
Vela	1.2 ± 11.9	0.4 ± 5	0.415
Otras actividades	50 ± 196	16.9 ± 53.4	0.07

Tabla 5. Tiempo semanal dedicado a cada una de las diferentes actividades físicas más frecuentes dentro de la subpoblación que sí practica ejercicio físico

5.1.6 Dieta

En relación a la dieta y los hábitos de consumo de la población estudiada, el consumo de calorías diarias fue similar entre ambos sexos, siendo de 2651 ± 1156 kcal/d en los hombres y 2549 ± 1475 kcal/d en las mujeres. Las mujeres consumían más fibra, fruta, verdura y pescado y evitaban consumir mantequilla, grasas, carne y sal. El 51.8% de hombres y el 54.3% de mujeres admitieron picar entre horas. El 38.8% de hombres y el 36.7% de mujeres añadían azúcar a los alimentos. Un 5.8% de los hombres y el 9.4% de las mujeres seguían algún tipo de dieta específica (dietas bajas en hidratos de carbono, Dunkan, Pronokal, sin gluten, etc.) (Figura 18).

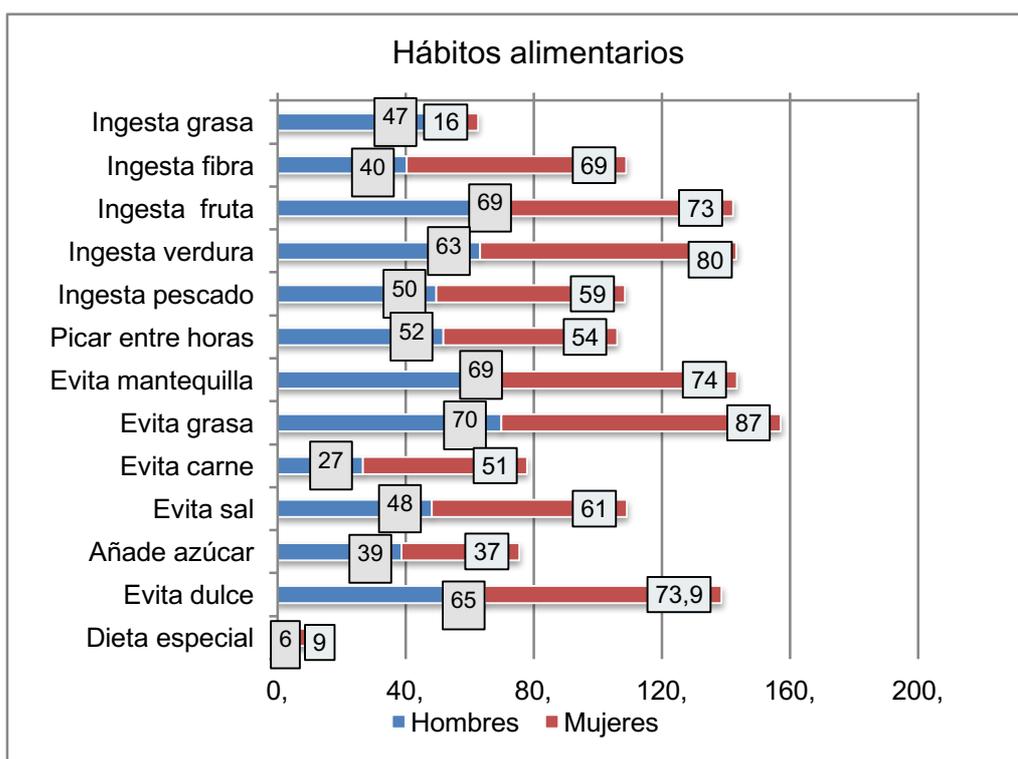


Figura 18. Resultados del cuestionario de hábitos alimentarios por sexos.

Respecto al consumo de suplementos vitamínicos, un 27% de las mujeres y un 11.8% de los hombres tomaban algún suplemento multivitamínico. En las tablas 6,7 y 8 se refleja el consumo medio de los nutrientes principales, vitaminas y minerales distribuido por sexos.

Nutrientes principales	Hombres (Media±DE)	Mujeres (Media ±DE)
Kcal/día	2651±1156	2549± 1475
Hidratos de Carbono (g)	257±123	253± 145
Azúcares(g)	52 ±34	46± 19
Grasas totales (g)	114.5±59	108± 71
Grasas saturadas(g)	41.7±22	39.4± 28
Grasas monoinsaturadas(g)	47.5±24	45.1± 29
Grasas polinsaturadas (g)	19.8±11	18.43± 1
Proteínas totales (g)	113± 53	112± 69
Ácido fólico(g)	0.2±0.2	0.326± 0.2
Adenina (mg)	24.5±25	24.9± 28.
Agua (g)	2206.7±1050	2207.1± 1101
Alcohol (g)	8.3±12	3.75± 5
Cafeína (mg)	662±700	624± 725
Fibra (g)	56.9±35	57.8± 39
Fosfocolina (mg)	232.4±130	221.4± 131
Guanina (mg)	24±26	22.64± 27
Licopeno (ug)	8957±10.772	9265± 8509
Luteína (ug)	2165±2660	2719± 2612

Nutrientes principales	Hombres (Media±DE)	Mujeres (Media ±DE)
Purina(mg)	651±434	653± 451
Quercetina (mg)	15.9±17	18.6± 18
Teobromina (mg)	39.5±68.6	55 ± 121
Zeaxantina (µg)	35.6±70.	30± 34

Tabla 6. Consumo medio de nutrientes principales

Vitaminas	Hombres (Media±DE)	Mujeres (Media ±DE)
Vitamina A (µg)	2494± 3100	3097±3278
Vitamina B1(mg)	2.9± 2	2.9 ±2
Vitamina B12 (µg)	10.2 ±12	10.1 ±14
Vitamina B2 (mg)	2.6 ±1	2.7±1.6
Vitamina B3 (mg)	59.3±27	59.5 ±35
Vitamina B5 (µg)	7.3±3	7.5 ±5
Vitamina B6 (mg)	3.6± 1	3.7±2
Vitamina B7 (µg)	43.7± 30	44.7 ±30
Vitamina B9 (µg)	461.2±265	1060± 1600
Vitamina C (mg)	263.6±187	328.9±229
Vitamina D (µg)	7.7±5	9.5 ±10
Vitamina E (mg)	14.8±8	14.9 ±9
Vitamina K (µg)	303±289	372.2 ±301

Tabla 7. Consumo medio de vitaminas

Minerales	Hombres (Media±DE)	Mujeres (Media ±DE)
Aluminio (µg)	568 ± 343	626± 389
Azufre (mg)	0.29± 0.5	0.33± 0.05
Bromuro (µg)	597± 636	815± 763
Calcio (mg)	1294± 630	1325± 728
Zinc (mg)	18.89± 9	18.04± 12
Cloro (mg)	2133 ±971	2202.9± 1188
Cobalto (µg)	9.3±6	10.8± 7
Cobre (mg)	2.7 ±1	2.9± 1.8
Cromo (µg)	44.6±26	48.2± 32
Flúor (µg)	298.3±147	300± 164
Fósforo (mg)	2041± 872	2049±1193
Hierro (mg)	27.4± 13	28.4± 17
Yodo (mg)	183.2 ±93	195.4± 125
Magnesio (mg)	570.8 ±256	599± 322
Manganeso (mg)	3.2 ±1	3.6± 2
Níquel (µg)	137.1 ±71	145.5± 83
Potasio (mg)	5750± 2635	6108± 3365
Selenio (µg)	127.9± 59	128.8±84
Sodio (g)	3.6± 1	3.9± 2

Tabla 8. Consumo medio de minerales

5.1.7 Antecedentes ginecológicos y reproductivos

El 74.6% de las mujeres presentaron ciclos menstruales regulares (28-35 días). Un 27.4% de las mujeres referían signos y/o síntomas de hiperandrogenismo. El 64.5% de las mujeres habían utilizado anticonceptivos orales a lo largo de su vida. En cuanto a los antecedentes de técnicas de reproducción asistida, un 17.3% de las mujeres habían hecho tratamiento previo de inducción de la ovulación (IO) y un 37.2% de inseminación artificial (IA).

5.1.8 Parámetros andrológicos

En la Tabla 9 figuran los parámetros medios seminales de la población estudiada. La media de volumen de semen obtenido por muestra fue de 3.2±1 ml, con una concentración total de espermatozoides de 153.2±151 millones. En referencia a la movilidad, la media de espermatozoides con movilidad grado 1 fue del 11.2±13%, del 23.2 ±14% para los espermatozoides con movilidad grado 2, del 12.9±13% para los espermatozoides con movilidad grado 3 y el 52.9±22% eran inmóviles.

Parámetros andrológicos	Media ± DE
Volumen muestra semen (ml)	3.2 ± 1
Concentración total (Millones)	153.2 ± 151
Concentración por ml (M/ml)	50.7 ± 51
Movilidad grado 1 (%)	11.2± 13
Movilidad grado 2 (%)	23.2 ± 14
Movilidad grado 3 (%)	12.9 ± 13
Inmóviles (%)	52.9 ± 22

Tabla 9. Parámetros andrológicos de la población de estudio

5.1.9 Causas de esterilidad en la población de estudio

Las indicaciones del tratamiento se detallan en la Figura 19.

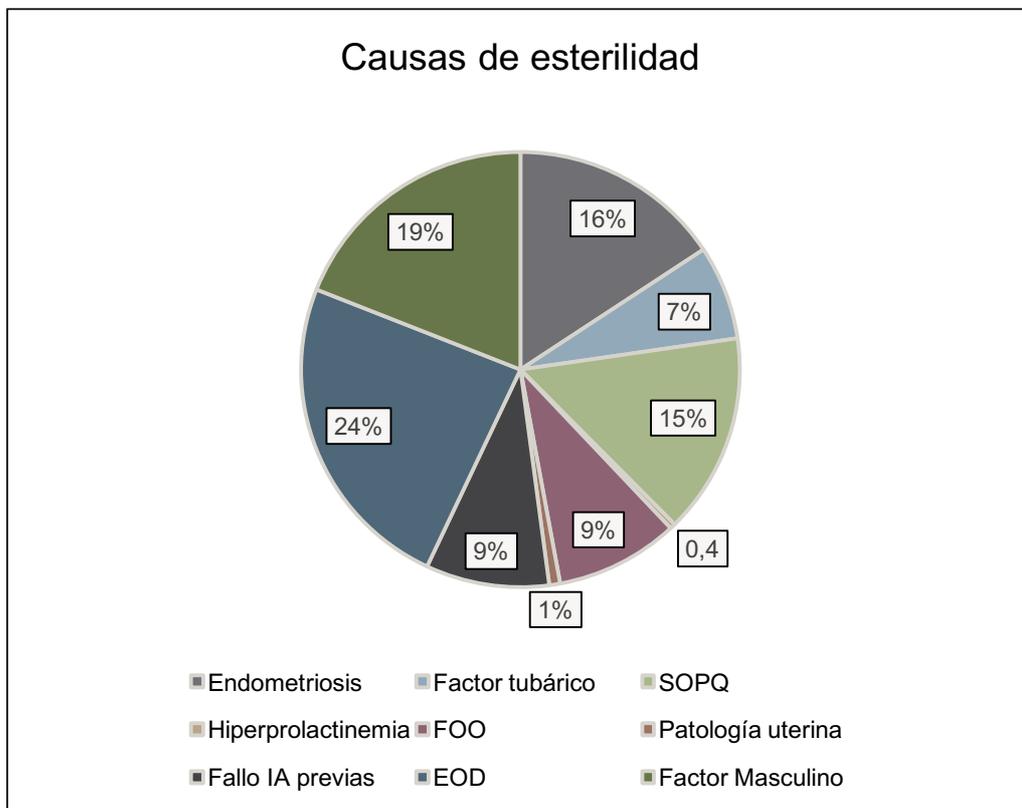


Figura 19. Causas de esterilidad de la población de estudio

5.1.10 Resultados reproductivos

La FSH basal media en las mujeres estudiadas fue de 7.7 ± 5 mUI /ml y el estradiol de 51.5 ± 30 pg/ml. El protocolo de estimulación ovárica más comúnmente utilizado fue el protocolo corto con antagonistas de la GnRH en un 78.3% de los casos. En un 65% de los ciclos se utilizó FSH recombinante y en el 35% restante gonadotropinas urinarias. En un 33% de los ciclos se asoció a la FSH actividad LH. La dosis total de FSH administrada en cada ciclo de estimulación ovárica controlada fue de 2118 ± 938 UI y de LH 822 ± 123 UI, en los casos en que se administró. La media de días de estimulación fue 10.3 ± 2 y el estradiol el día de la descarga ovulatoria de 1875 ± 1040 pg/ml. Sólo en un caso se canceló la

punción folicular por respuesta insuficiente. La media de ovocitos recuperados fue de 10.5+/-6 de los cuales 8.1+/- 5 eran maduros.

Mujeres	Media ± DE
FSH basal (mUI/ml)	7.7±4
Estradiol basal (pg/ml)	51.5±30
Dosis FSH total (mUI/ml)	2378±938
Dosis LH total (mUI)	822±123
Días de estimulación (días)	10.3±2
Estradiol día hCG (pg/ml)	1875±1040
Ovocitos recuperados	10.5±6
Ovocitos maduros (MII)	8.1±5

Tabla 10. Parámetros reproductivos femeninos

La tasa de fecundación fue del 70+/-23%. Se realizó transferencia de embriones en un 93.2% de los casos. En 14 casos (5.6%) no hubieron embriones para transferir y en 3 casos (1.2%) los embriones fueron vitrificados por riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. La media de embriones transferidos fue de 1.7+/-0.6. Se transfirió 1 embrión en el 21.3% de los casos, en el 71.7% dos embriones y en un 1.4% hasta 3 embriones.

La tasa de gestación clínica fue del 45.4%. El 11.8% de los casos de recién nacido vivo con gestación única se produjo transfiriendo un solo embrión, el 86.3%, con 2 embriones y en el 2% de los casos cuando se habían transferido 3. En el 94.9% de las gestaciones gemelares se habían transferido 2 embriones y en el resto tres.

La tasa de aborto del primer trimestre fue del 8.5% y la de recién nacido vivo del 36.9%. De las gestaciones en las que hubo recién nacido vivo, el 72.9% fueron únicas y el 27.1% gemelares. No se produjo ninguna

muerte fetal. Se detectó un caso de citomegalovirus congénito. La media de semanas de gestación en las gestaciones únicas fue de 38.2 ± 2 semanas y de 36.6 ± 1 en gemelares con un peso fetal medio de 3076 ± 538 g en gestaciones únicas y de 2455 ± 376 en gemelares. Hubo 2 partos prematuros (< 34 semanas de gestación), ambos eran gestaciones únicas.

	Peso fetal (g)	Semanas de gestación
Gestación única	3076 ± 538	38.2 ± 2
Gestación gemelar	2455 ± 376	36.6 ± 1

Tabla 11. Media de peso fetal al nacimiento y semanas de gestación en gestación única versus gemelar.

5.2 Análisis comparativo de la población estudiada

5.2.1 Tabaquismo

El número de ovocitos total y maduros fue significativamente superior en las mujeres no fumadoras cuando se comparó con fumadoras activas o exfumadoras sin diferencias entre estos dos últimos grupos (12.2 ± 6 versus 9.6 ± 7 y 8.9 ± 4 $p=0.002$, y 9.4 ± 5 versus 7.1 ± 6 y 7.1 ± 4 $p=0.004$, respectivamente). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de fecundación, las semanas de gestación ni el peso fetal (Tabla 12).

Mujer	No Fumadora	Fumadora activa	Exfumadora	P
Número de ovocitos	12.2 ± 6	9.6 ± 7	8.9 ± 4	0.002
Número de ovocitos maduros	9.4 ± 5	7.1 ± 6	7.1 ± 3	0.004
Tasa de fecundación (%)	69.9 ± 21	63.6 ± 29	69.2 ± 24	0.345
Semanas de gestación	38 ± 2	38.2 ± 1	38.5 ± 1	0.542
Peso fetal (g)	2980 ± 525	3006 ± 592	2903 ± 472	0.163

Tabla 12. Análisis tabaco: no fumador, vs fumador activo vs exfumador (Parámetros reproductivos mujer)

En cuanto a los parámetros reproductivos masculinos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros seminales analizados entre los diferentes grupos (Tabla 13).

Hombre (M±DE)	No Fumador	Fumador activo	Exfumador	P
Volumen semen	3.4 ± 1	3.1 ± 1	3.2 ± 1	0.323
Concentración total	139 ± 121	118 ± 126	153 ± 119	0.167
Concentración/ml	39.9 ± 30	41.8 ± 43	56.3 ± 52	0.267
Movilidad grado 1 (%)	9.6 ± 10	9.3 ± 8	11.2 ± 10	0.345
Movilidad grado 2 (%)	23 ± 14	24.8 ± 14	23.8 ± 13	0.132
Movilidad grado 3 (%)	15.8 ± 13	11.9 ± 14	11.7 ± 10	0.189
Inmóviles (%)	52 ± 24	53.8 ± 21	53.3 ± 18	0.124

Tabla 13. Análisis tabaco: no fumador, vs fumador activo vs exfumador (Parámetros andrológicos)

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de recién nacido vivo para ninguno de los parámetros analizados, tanto para mujer como para hombre (Tabla 14).

	No fumador	Fumador activo	Exfumador	P
Mujeres n (%)	43 (38.7%)	21(43.8%)	24 (34.3%)	0.126
Hombres n (%)	22(39.3%)	17(36.2%)	11(34.4%)	0.234

Tabla 14. Tasa de recién nacido vivo en relación al tabaco en ambos sexos

No se han observado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de abortos para ninguno de los parámetros analizados, tanto para mujer como para hombre (Tabla 15).

	No fumador	Fumador activo	Exfumador	P
Mujeres n (%)	9 (8%)	5 (10.4%)	5 (7.1%)	0.167
Hombres n (%)	3 (5.4%)	4 (8.5%)	2 (6.3%)	0.134

Tabla 15. Tasa de abortos en relación al tabaco y distribuida por sexos

En relación a la dosis de tabaco acumulada se apreció una correlación negativa entre la dosis total y el número de ovocitos totales y maduros ($r=-0.195$ y -0.272 , $p<0.05$, respectivamente). No se apreció ninguna otra correlación para el resto de parámetros analizados.

Parámetros reproductivos mujer	Coefficiente de correlación (r)	P
Número de ovocitos	-0.195	0.028
Número de ovocitos maduros	-0.272	0.002
Tasa de fecundación	0.016	0.213
Gestación bioquímica	-0.022	0.125

Parámetros reproductivos mujer	Coefficiente de correlación (r)	P
Peso fetal	-0.036	0.432
Semanas de gestación	-0.015	0.348

Tabla 16 Parámetros reproductivos femeninos en función de dosis de tabaco total acumulada.

Parámetros reproductivos hombre	Coefficiente de correlación (r)	P
Volumen muestra de semen	-0.171	0.123
Concentración total	-0.062	0.231
Concentración/ml	-0.030	0.324
Movilidad grado 1	-0.088	0.163
Movilidad grado 2	0.028	0.241
Movilidad grado 3	-0.016	0.135
Inmóviles	0.027	0.245

Tabla 17. Parámetros reproductivos masculinos en función de la dosis de tabaco total acumulada.

Aborto 1r trimestre	F	P
Hombre	0.031	0.123
Mujer	0.105	0.231

Tabla 18. Tasa de aborto en función de dosis total de tabaco acumulada.

Tasa de recién nacido vivo	F	P
Hombre	1.032	0.125
Mujer	0.162	0.261

Tabla 19. Análisis tabaco 3: tasa de recién nacido vivo en función de la dosis total de tabaco acumulada.

5.2.2 Ejercicio físico

Se apreció una correlación positiva entre el número de ovocitos totales recuperados y el de ovocitos maduros y la actividad física total ($r=0.247$ y $r=0.215$, $p<0.05$, respectivamente). No se observó ninguna correlación estadísticamente significativa entre el ejercicio físico y la tasa de fecundación, la tasa de gestación bioquímica, las semanas de gestación, el peso fetal ni tampoco para ninguno de los parámetros seminales. (Tablas 20 y 21).

Parámetros reproductivos mujer	Coefficiente de correlación (r)	P
Número de ovocitos	0.247	0.022
Número de ovocitos maduros (MII)	0.215	0.012
Tasa de fecundación	-0.60	0.231
Gestación bioquímica	-0.082	0.123
Peso fetal	0.104	0.345
Semanas de gestación	-0.065	0.156

Tabla 20. Parámetros reproductivos femeninos en función de la actividad física total.

Parámetros reproductivos hombre	Coefficiente de correlación (r)	P
Volumen muestra de semen	0.031	0.321
Concentración total	-0.004	0.123
Concentración/ml	-0.058	0.176
Movilidad grado 1	-0.053	0.087
Movilidad grado 2	0.183	0.095
Movilidad grado 3	0.064	0.187
Inmóviles	-0.134	0.169

Tabla 21. Parámetros reproductivos masculinos en función de la actividad física total.

Asimismo, en las mujeres que tuvieron un recién nacido vivo se objetivó una actividad física total superior (659 ± 546 vs 499 ± 328 minutos de actividad física total/semana, $p=0.022$) sin que se apreciaran diferencias en el caso de los hombres (718 ± 518 vs 715 ± 666 minutos de actividad física total/semana, $p=0.124$). En cambio, no se apreciaron diferencias en relación a la probabilidad de aborto y la actividad física total (533 ± 364 versus 558 ± 43 minutos de actividad física total/semana en mujeres ($p=0.234$) y 447 ± 282 versus 734 ± 624 minutos de actividad física total/semana en hombres ($p=0.347$).

Cuando se analizaron las modalidades deportivas individualmente se apreció en las mujeres una correlación positiva entre caminar y el número de ovocitos totales recuperados ($r=0.226$, $p = 0.008$) y el número de ovocitos maduros ($r=0.193$, $p = 0.024$). Se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la práctica de ciclismo y el número de ovocitos totales ($r=0.180$, $p =0.036$) y de baile con el número de ovocitos maduros ($r=0.171$, $p= 0.046$).

Un mayor número de mujeres que practicaban ciclismo y baile obtuvieron un recién nacido vivo (58.1 vs 28.3% , $p=0.002$ y 53.8 vs 30.8% , $p=0.028$, respectivamente).

En los hombres, caminar se correlacionó con el número de espermatozoides con movilidad grado 2 ($r=0.230$, $p=0.021$). Asimismo, el atletismo se correlacionó con la concentración total de espermatozoides y también con la concentración por ml ($r=0.210$, $p=0.038$ y $r=0.241$, $p =0.016$) El ciclismo presentó una correlación positiva con la concentración de espermatozoides por ml ($r=0.208$, $p=0.038$) y negativa con el porcentaje de espermatozoides inmóviles ($r =- 0.243$, $p 0.015$).

Un mayor número de hombres que practicaban natación tuvieron un recién nacido vivo (51.7 vs 29.9% , $p=0.041$).

5.2.3 Estrés

Se apreció una correlación negativa entre el grado de estrés en las mujeres y el número de ovocitos totales recuperados ($r=-0.103$, $p=0.045$) y el número de embriones transferidos ($r=-0.121$, $p=0.021$). En hombres el grado de estrés se relacionó negativamente con el porcentaje de espermatozoides con movilidad grado 1 ($r = -0,125$, $p = 0.018$) y la relación fue positiva con el porcentaje de espermatozoides con movilidad grado 3 ($r = 0,105$, $p = 0.030$).

El resto de parámetros analizados no mostraron ninguna correlación con el estrés.

5.2.4 Dieta

No se apreciaron diferencias en la cantidad de calorías diarias ingeridas en relación al IMC de la población estudiada (Tablas 22 y 23).

IMC (Mujeres)	n (%)	M±DE	P
<25	182 (78%)	2135±657	0.392
25-30	38(16%)	2287±693	
30-35	12(5%)	2489±807	
35-40	2(1%)	2060±609	
Total	234 (100%)		

Tabla 22. Ingesta calórica en función del IMC en mujeres

IMC (Hombres)	n (%)	M±DE	P
<25	73(50%)	2530±955	0.430
25-30	57(39%)	2387±857	
30-35	9(11%)	2603±697	
35-40	5 (2%)	2098±609	
Total	144(100%)		

Tabla 23. Ingesta calórica en función del IMC en hombres

No se apreció ninguna correlación entre la ingesta total de calorías diarias y los parámetros reproductivos y andrológicos analizados Tampoco se apreció una correlación entre el IMC y los parámetros reproductivos

o andrológicos analizados. El IMC de las mujeres que obtuvieron un recién nacido vivo fue significativamente inferior (23.1 ± 3 versus 24.7 ± 3 kg/m^2 , $p=0.014$), que las mujeres que no tuvieron un hijo.

5.2.4.1 Resultados reproductivos femeninos

En las mujeres la ingesta de vitamina B2 o riboflavina se correlacionó con el número de ovocitos maduros ($r=0.153$, $p=0.025$). Se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la ingesta de vitamina B9 o ácido fólico y el número de ovocitos totales ($r=0.148$, $p=0.029$) y maduros ($r=0.201$, $p=0.003$), aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes cuartiles de ingesta del ácido fólico (Figura 20).

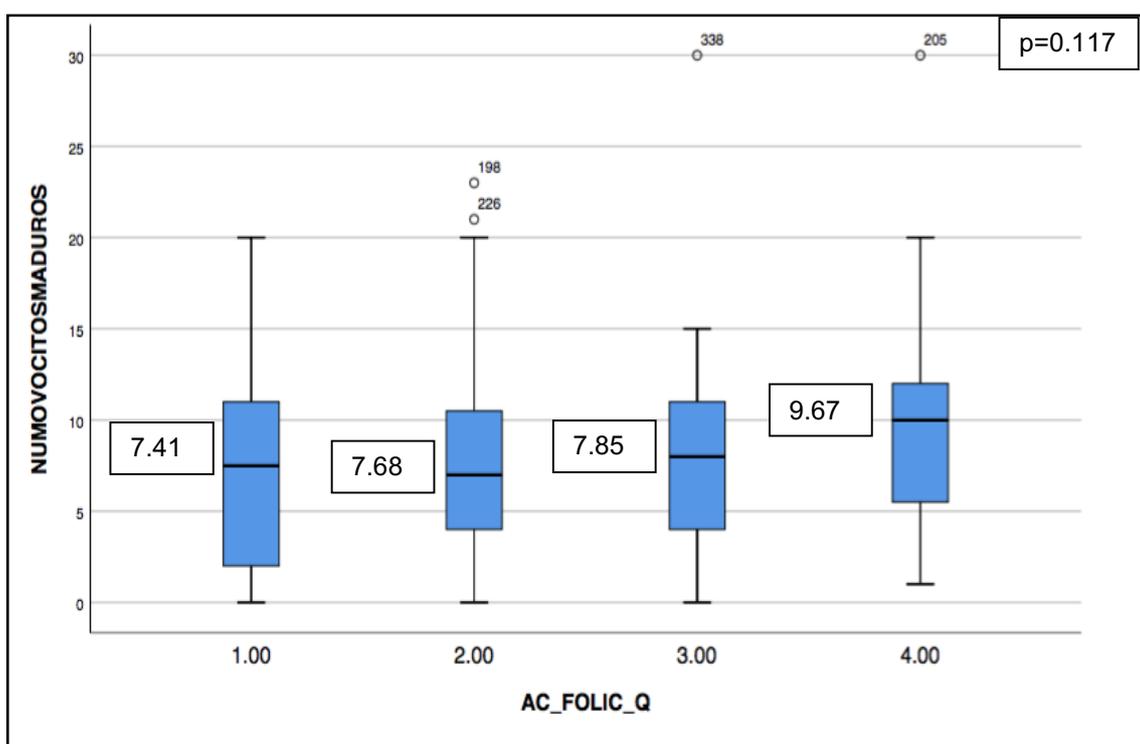


Figura 20. Box-plot cuartiles de consumo ácido fólico y número de ovocitos maduros.

Se ha observado una correlación positiva estadísticamente significativa entre la ingesta de vitamina C ($r=0.151$, $p=0.027$), vitamina K ($r=0.165$

p=0.016), yodo ($r = 0.147$ p= 0.031), magnesio ($r=0.136$ p=0.046;), manganeso ($r=0.186$ p=0.006) y potasio ($r=0.137$ p=0.045) y el número de ovocitos maduros. Se ha observado una correlación positiva entre la ingesta de zinc y la tasa de fecundación ($r = 0.192$ p.= 0.005) y entre la ingesta total de guanina y la tasa de gestación clínica ($r=0.137$, p= 0.0142).

También se ha observado una correlación positiva estadísticamente significativa entre la ingesta de calcio y el peso fetal ($r=0.423$, p= 0.050), aunque tampoco se encontraron diferencias entre los diferentes cuartiles de consumo (Figura 21).

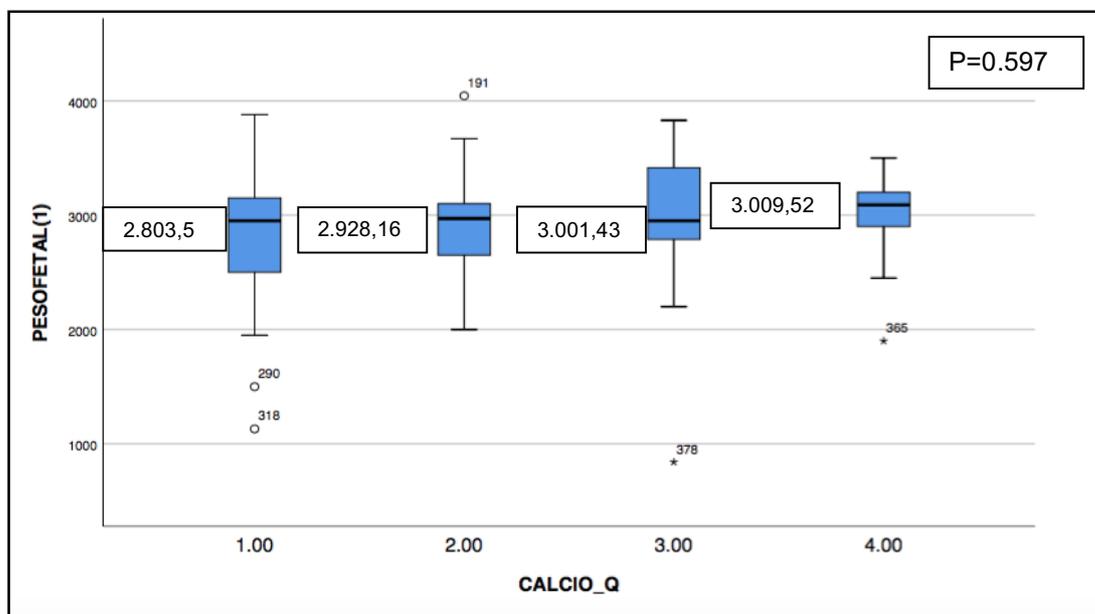


Figura 21. Box-plot cuartiles de consumo de calcio y peso fetal

En cambio, se ha observado una relación negativa, entre la ingesta total de hidratos de carbono ($r=-0.145$, p=0.034), la ingesta de azúcares totales ($r=-0.148$, p=0.031) y las tasas de fecundación ($r = 0.145$, p=0.034). Asimismo, la relación fue negativa entre la ingesta de alcohol y las semanas de gestación ($r=-0.213$ p= 0.047), sin que las diferencias fueran significativas tras subdividir la población en cuartiles de consumo (Figura 22).

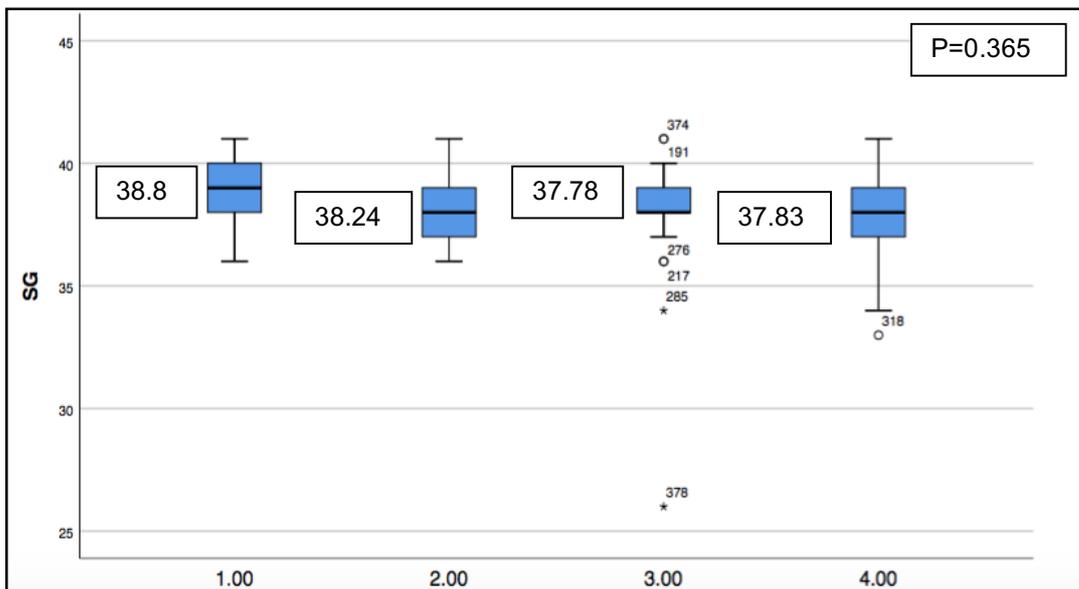


Figura 22. Box-plot cuartiles de consumo de alcohol y semanas de gestación

Se ha observado una correlación positiva entre la tasa de recién nacido vivo y la ingesta de ácido fólico (F 10.987 p= 0.001) y de selenio (F 6.818 p= 0.010). Aunque existe una tendencia al incremento de la tasa de recién nacido vivo a medida que incrementa el consumo de ácido fólico y selenio, no se han observado en ningún caso diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos (Ácido fólico p= 0.084, Selenio p= 0.260) (Tablas 24, 25).

Ácido fólico	Q1	Q2	Q3	Q4	P
RN Vivo SI n (%)	17 (29.8%)	20 (36.4%)	23 (40.4%)	31 (52.5%)	0.084

Tabla 24. Relación entre el consumo de ácido fólico y la tasa de recién nacido vivo.

Selenio	Q1	Q2	Q3	Q4	P
RN Vivo SI n (%)	20 (35.1%)	19(33.3%)	24 (41.4%)	28 (50%)	0.260

Tabla 25. Relación entre el consumo de selenio y la tasa de recién nacido vivo.

5.2.4.2 Resultados reproductivos masculinos

En los hombres, se ha observado una correlación negativa, entre la concentración total del semen y la ingesta de adenina ($r=-0.198$ $p=0.024$), cafeína ($r=-0.180$ $p=0.041$), niacina ($r=-0.221$, $p=.0.011$), fibra ($r=-0.246$ $p=.0.005$), vitamina B12 ($r=-0.187$ $p=0.033$), vitamina B2 ($r=-0.206$ $p=0.018$), vitamina B7 ($r=-0.177$ $p=0.044$), vitamina B9 ($r=-0.244$ $p=0.005$), el aluminio ($r=-0.197$ $p=0.025$) y el cobalto ($r=-0.211$ $p=0.016$). No se apreciaron diferencias significativas en el análisis por subgrupos. La ingesta de fosocolina y azufre presentaron una correlación negativa con la concentración de espermatozoides por ml ($r=-0.183$ $p=0.037$ y $r=-0.219$ $p=0.012$, respectivamente) y con la concentración total ($r=-0.240$ $p=0.006$ y $r=-0.186$ $p=0.034$). No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos (Figuras 23- 29).

En cuanto a la relación entre la ingesta de cada uno de los nutrientes en hombres y la tasa de recién nacido vivo, no se ha observado ninguna correlación estadísticamente significativa.

En cuanto a la relación con la tasa de aborto se ha observado una correlación estadísticamente significativa con la ingesta de licopeno (F 21.522, $p=0.001$), la ingesta de luteína (F 18.431, $p=0.001$) y la ingesta de vitamina K (F 14.653 $p=0.001$).

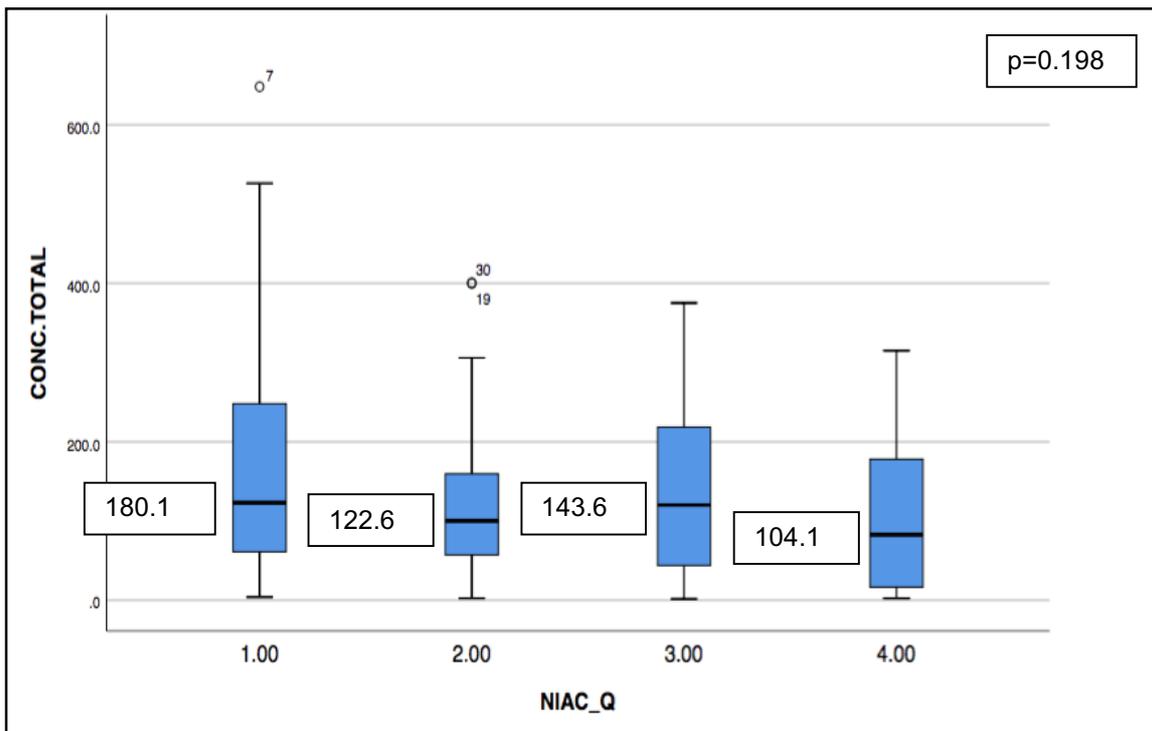


Figura 23. Box-plot cuartiles de consumo de niacina y concentración total de espermatozoides.

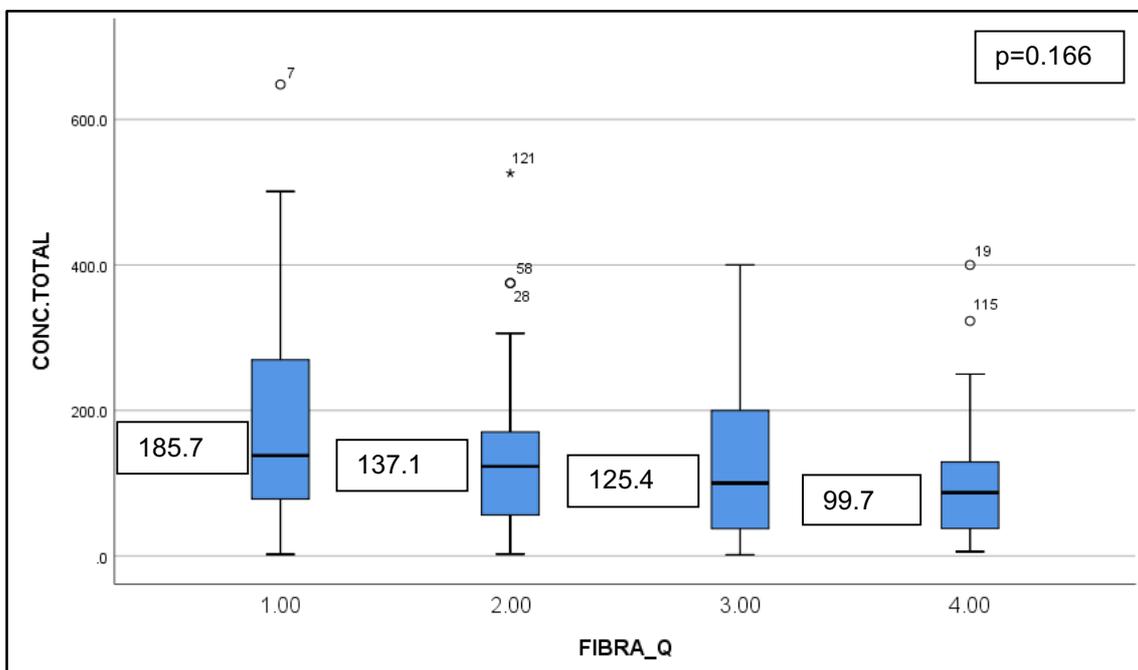


Figura 24. Box-plot cuartiles de consumo de fibra y concentración total de espermatozoides

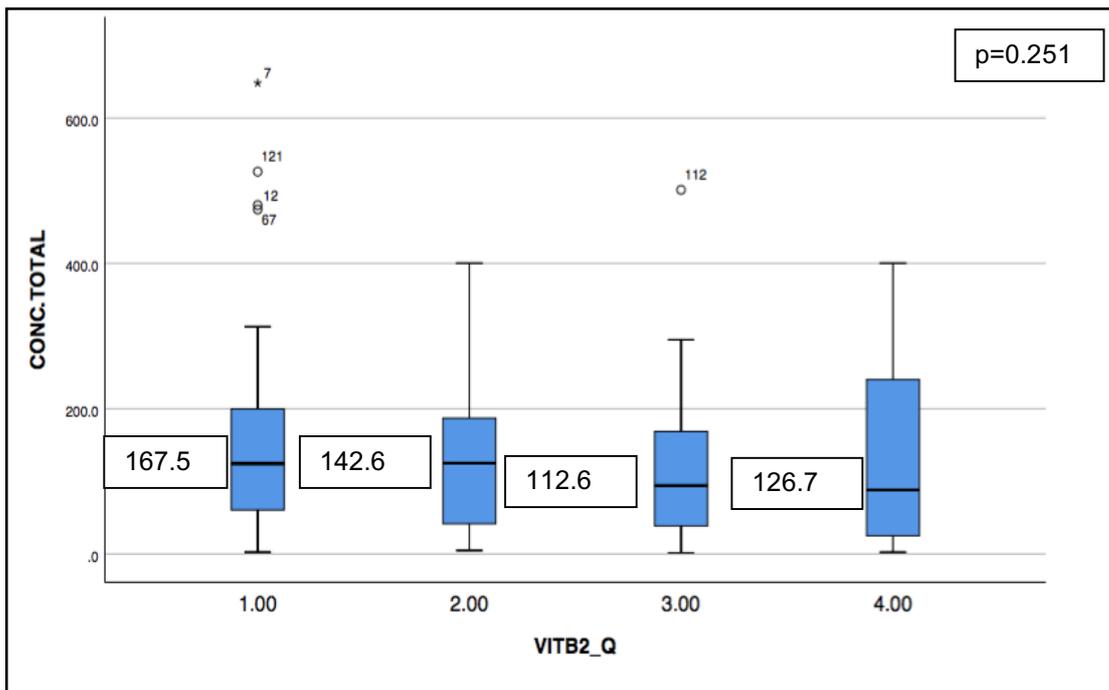


Figura 25. Box-plot cuartiles de consumo de vitamina B2 y concentración total de espermatozoides

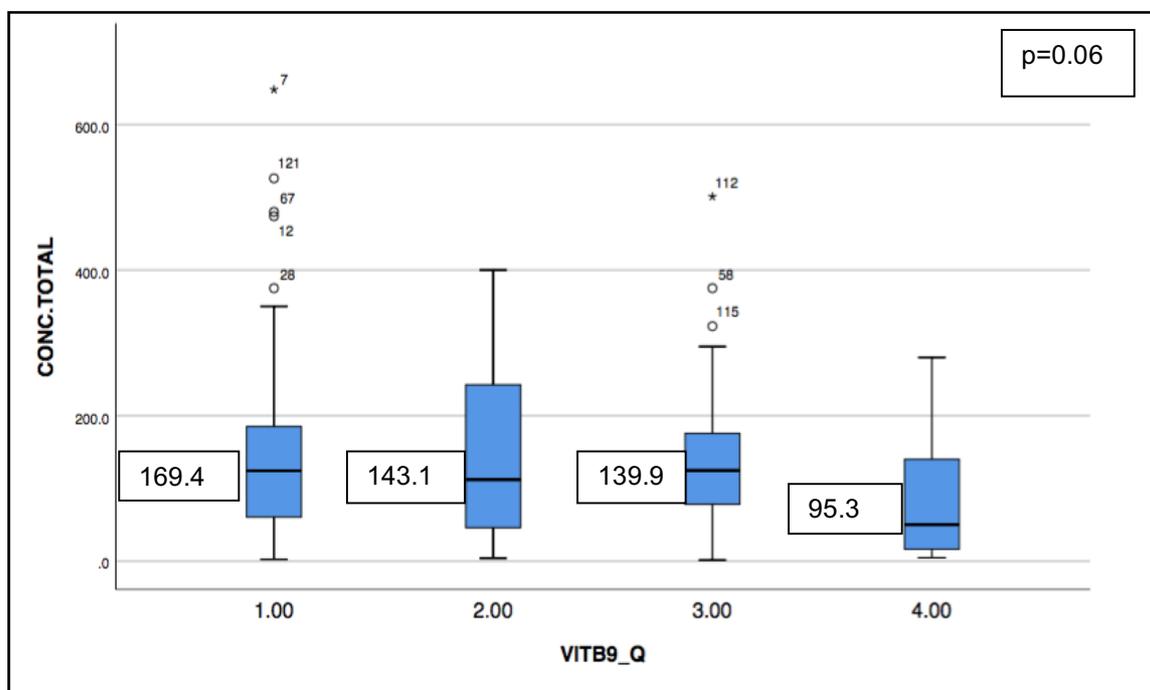


Figura 26. Box-plot cuartiles de consumo de vitamina B9 y concentración total de espermatozoides

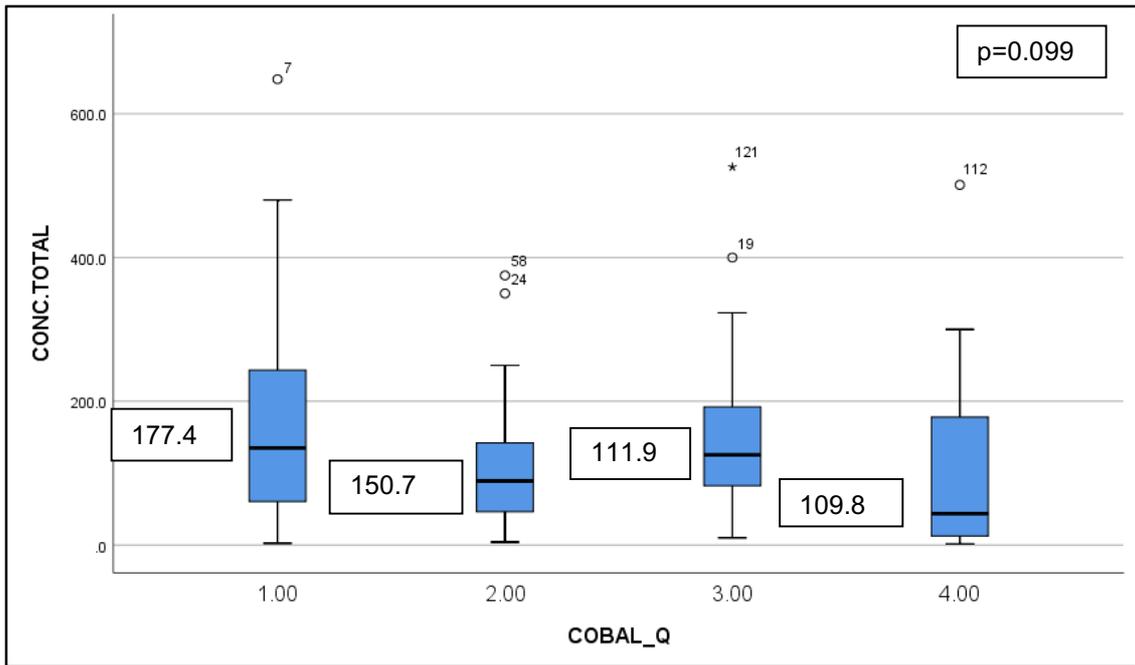


Figura 27. Box-plot cuartiles de consumo de cobalto y concentración total de espermatozoides

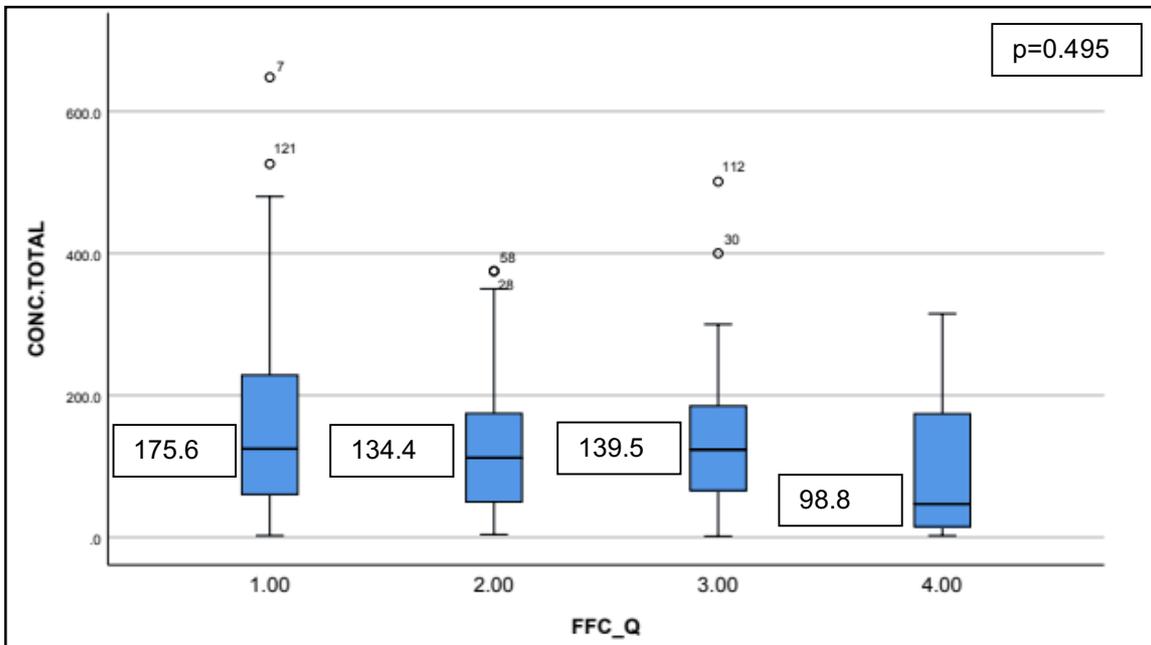


Figura 28. Box-plot cuartiles de consumo de fosfolina y concentración total de espermatozoides

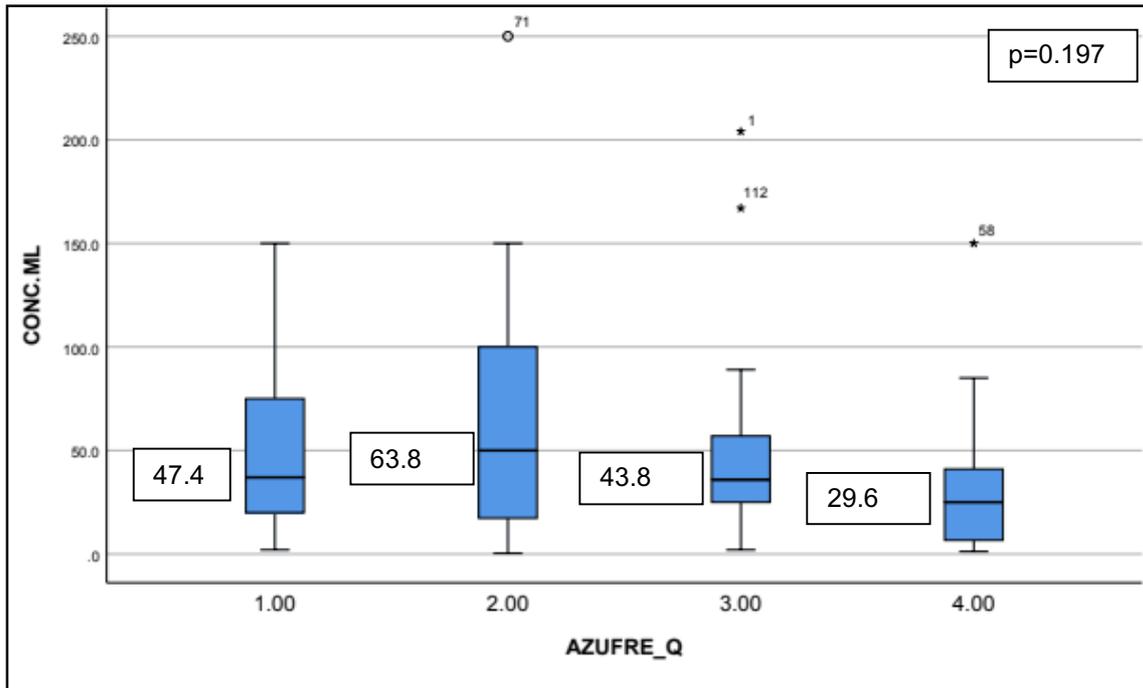


Figura 29. Box-plot cuartiles de consumo de azufre y concentración por ml de espermatozoides

La ingesta de fibra ($r = -0.176$, $p = 0.045$), de licopeno ($r = -0.173$, $p = 0.048$), de luteína ($r = -0.198$, $p = 0.024$;) y de vitamina K ($r = -0.177$, $p = 0.044$) presentaron una correlación negativa con el porcentaje de espermatozoides de movilidad grado 2.

5.2.4.3 Resultados reproductivos en función de la ingesta recomendada de cada nutriente por la EFSA

En las tablas 26-31 se resumen los datos de consumo medio separado por sexos de los nutrientes principales, vitaminas y minerales y también los valores de referencia respectivos de ingesta adecuada (IA) o ingesta recomendada (IR) por la EFSA (European Food and Safety Authority).

Nutrientes principales (Mujeres)	Ingesta de referencia (RI) o ingesta adecuada (AI)	Media±DE
Kcal/día	1800-2500	2549±1475
Hidratos de Carbono (g)	202-375	253±145
Azúcares(g)	25	46± 19
Grasas totales (g)	40-97	108±71
Grasas saturadas(g)	20	39.4±28
Proteínas totales (g)	45-70	112 ±68
Agua (g)	2000	2207±1101
Alcohol (g)	0	3.7±5
Cafeína (mg)	400	624±725
Fibra (g)	25	57.8±39
Fosfocolina (mg)	425	221.4±131
Licopeno (mg)	10-30	9.2±8
Luteína (mg)	10	2.7±2
Purina(mg)	400	653±451

Tabla 26. Ingesta diaria de nutrientes principales en mujeres y niveles de referencia (RI) o ingesta adecuada (IA) de EFSA

Vitaminas (Mujeres)	Ingesta de referencia (RI) o ingesta adecuada (AI)	Media±DE
Vitamina A (µg)	490	509 ±327
Vitamina B1 (mg)	0.9-2	2.9±2
Vitamina B12 (µg)	4	10.1 ±14

Vitaminas (Mujeres)	Ingesta de referencia (RI) o ingesta adecuada (AI)	Media±DE
Vitamina B2(mg)	1.6	2.74±1
Vitamina B3 (mg)	11	59.5± 35
Vitamina B5 (µg)	5	7.5 ±4
Vitamina B6 (mg)	1.3	3.7± 2
Vitamina B7 (µg)	40	44.7 ±30
Vitamina B9 (µg)	400	1060 ±1600
Vitamina C (mg)	80	328.9±229
Vitamina D (µg)	15	9.5 ±10
Vitamina E (mg)	11	14.9±9
Vitamina K (µg)	70	92.2±85

Tabla 27. Ingesta diaria de vitaminas en mujeres y niveles de referencia (RI) o ingesta adecuada (IA) de EFSA

Minerales (Mujeres)	Ingesta de referencia (RI) o ingesta adecuada (AI)	Media ± DE
Calcio (mg)	950	1325± 728
Zinc (mg)	7.5-12.7	18 ±11
Cobre (mg)	1.3	2.8± 1.8
Fósforo (mg)	550	749 ±493
Hierro (mg)	16	28.4± 17
Yodo (mg)	150	195.4± 125
Magnesio (mg)	300	599± 322
Manganeso (mg)	3	3.59 ±2

Minerales (Mujeres)	Ingesta de referencia (RI) o ingesta adecuada (AI)	Media ± DE
Potasio (mg)	3500	4108 ±3365
Selenio (µg)	70	128.8 ±84
Sodio (g)	2.4	3.9±2

Tabla 28. Ingesta diaria de minerales en mujeres y niveles de referencia (RI) o ingesta adecuada (IA) de EFSA

Nutrientes principales (Hombres)	Ingesta de referencia (RI) o ingesta adecuada (AI)	Media ± DE
Kcal/día	2200-2700	2651±1165
Hidratos de Carbono (g)	247-405	257 ±123
Azúcares(g)	37	52 ±34
Grasas totales (g)	48-105	114.5 ±58
Grasas saturadas(g)	25	41.7 ±22
Proteínas totales (g)	70 g	113±53
Agua (g)	2500	2206.7 ±898
Alcohol (g)	0	8.3 ±12
Cafeína (mg)	400	662 ±700
Fibra (g)	25	56.9 ±35
Fosfocolina (mg)	550	232 ±130
Licopeno (mg)	10-30	8.9±10
Luteína (mg)	10	21.6 ±26
Purina(mg)	400	651 ±434

Tabla 29. Ingesta diaria de nutrientes principales en hombres y niveles de referencia (RI) o ingesta adecuada (IA) de EFSA.

Vitaminas (Hombres)	Ingesta de referencia (RI) o ingesta adecuada (AI)	Media ±DE
Vitamina A (µg)	570	649 ±310
Vitamina B1(mg)	0.9-2	2.9 ±2
Vitamina B12 (µg)	4	10.2 ±12
Vitamina B2(mg)	1.6	2.6 ±1
Vitamina B3 (mg)	11	59.4±27
Vitamina B5 (µg)	5	7.4±3
Vitamina B6 (mg)	1.5	3.6± 1
Vitamina B7 (µg)	30	43.7±30
Vitamina B9 (µg)	250	461.2±278
Vitamina C (mg)	90	263.6 ±182
Vitamina D (µg)	15	7.7± 6
Vitamina E (mg)	13	14.9 ±9
Vitamina K (µg)	70	103 ±67

Tabla 30. Ingesta diaria de vitaminas en hombres y niveles de referencia (RI) o ingesta adecuada (IA) de EFSA

Minerales (Hombres)	Ingesta de referencia (RI) o ingesta adecuada (AI)	Media ±DE
Calcio (mg)	950	1294 ±630
Zinc (mg)	9.4-16.3	18.8 ±9
Cobre (mg)	1.3	2.7 ±1

Minerales (Hombres)	Ingesta de referencia (RI) o ingesta adecuada (AI)	Media \pm DE
Fósforo (mg)	550	841 \pm 672
Hierro (mg)	11	27.45 \pm 13
Yodo (mg)	150	183.2 \pm 93
Magnesio (mg)	350	570.8 \pm 256
Manganeso (mg)	3	3.25 \pm 1
Potasio (mg)	3500	4750 \pm 2635
Selenio (μ g)	70	127.9 \pm 58
Sodio (g)	2.4*	3.618 \pm 1

Tabla 31. Ingesta diaria de minerales en hombres y niveles de referencia (RI) o ingesta adecuada (IA) de EFSA

5.2.4.3.1 Resultados reproductivos femeninos

La tasa de fecundación fue superior en el grupo de mujeres que presentan una ingesta adecuada de calcio (69 \pm 22% versus 66.5 \pm 28%, p=0.029) (Tabla 45). La ingesta adecuada de vitamina A se asoció a un mayor número total de ovocitos recuperados (10.6 \pm 6 versus 5.7 \pm 1, p=0.087) y mejor tasa de fecundación (68.4 \pm 24 versus 55.6 \pm 50, p=0.039) (Tabla 54). También se apreció una mejor tasa de fecundación en el grupo de mujeres que presentaba una ingesta adecuada de vitamina D (70.5 \pm 15 versus 67.9 \pm 25, p=0.05) (Tabla 60).

No se ha observado ninguna otra relación estadísticamente significativa para ninguno de los parámetros reproductivos analizados en las mujeres de la población de estudio en función de si su ingesta se ajusta a los valores de referencia de la EFSA recomendados para cada nutriente.

Kilocalorías (M)	Ingesta adecuada (n=136)	Ingesta inadecuada (n=98)	P
Nº Ovocitos (total, n)	10.5±6	10.5±5	0.159
Nº Ovocitos maduros (n)	8± 5	8.4±4.8	0.234
Tasa fecundación	69±25	66.1±23	0.451
Gestación clínica (%)	43.5±5	42.4±7	0.213
Peso fetal g)	3076±304	3021±563	0.123
Semanas de gestación	38.3±2	38.1±3	0.256

Tabla 32. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de Kilocalorías

Hidratos de carbono (M)	Ingesta adecuada (n=200)	Ingesta inadecuada (n= 34)	P
Nº Ovocitos (total)	10.3±6	11.4±6	0.134
Nº Ovocitos maduros	7.9± 5	9.2±5	0.075
Tasa fecundación (%)	69.7±24	61.2±25	0.089
Gestación clínica (%)	42.7±5	41.4±4	0.324
Peso fetal g)	3061±302	3031±237	0.276
Semanas de gestación	38.7±2	38.3±3	0.213

Tabla 33. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de Hidratos de carbono

Grasas Totales (M)	Ingesta adecuada (n=126)	Ingesta inadecuada (n= 108)	P
Nº Ovocitos (total)	10.3±6	10.7±6	0.237
Nº Ovocitos maduros	7.9± 5	8.4±5	0.123
Tasa fecundación (%)	70.5±24	65.6±23	0.074
Gestación clínica (%)	44.2±5	43.4±7	0.178
Peso fetal g)	3062±204	3021±563	0.154
Semanas de gestación	38.6±2	38.4±3	0.435

Tabla 34. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de grasas totales

Grasas Saturadas (M)	Ingesta adecuada (n=40)	Ingesta inadecuada (n= 194)	P
Nº Ovocitos (total)	8.8±5	10.9±6	0.124
Nº Ovocitos maduros	6.6± 4	8.5±5	0.169
Tasa fecundación (%)	65.8±29	68.8±23	0.156
Gestación clínica (%)	43.6±4	44.2±7	0.237
Peso fetal g)	3086±304	3051±563	0.092
Semanas de gestación	38.7±2	38.6±3	0.159

Tabla 35. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de grasas saturadas.

Proteínas (M)	Ingesta adecuada (n=195)	Ingesta inadecuada (n= 39)	P
Nº Ovocitos total	10.6±6	9.9±5	0.178
Nº Ovocitos maduros	8.3± 5	7.3±4	0.236
Tasa fecundación (%)	68.1±24	68.7±26	0.654
Gestación clínica (%)	43.9±5.4	42.7±3	0.237
Peso fetal g)	3002±204	3061±567	0.345
Semanas de gestación	38.3±2	38.1±3	0.183

Tabla 36. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de proteínas.

Agua (M)	Ingesta adecuada (n=118)	Ingesta inadecuada (n= 116)	P
Nº Ovocitos total	10.8±6	10.2±6	0.215
Nº Ovocitos maduros	8.6± 5	7.72±5	0.089
Tasa fecundación (%)	67.2±24	69.4±24	0.231
Gestación clínica (%)	44.5±2	43.4±7	0.164
Peso fetal g)	3076±304	3021±563	0.263
Semanas de gestación	38.5±1	37.9±3	0.168

Tabla 37. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de agua.

Alcohol (M)	Ingesta adecuada (n=196)	Ingesta inadecuada (n= 38)	P
Nº Ovocitos total	9.9±6	10.82±6.42	0.153
Nº Ovocitos maduros	7.3± 5	8.55±5.18	0.069
Tasa fecundación (%)	66.8±25	68.8±24	0.236
Gestación clínica (%)	43.5±5	42.4±7	0.187
Peso fetal g)	3076±304	3021±563	0.432
Semanas de gestación	38.3±2	38.1±3	0.321

Tabla 38. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de alcohol.

Cafeína (M)	Ingesta adecuada (n=102)	Ingesta inadecuada (n= 132)	P
Nº Ovocitos total	10.5±6	10.56±6	0.154
Nº Ovocitos maduros	8± 5	8.34±5	0.542
Tasa fecundación (%)	66.5±25	69.7±23	0.167
Gestación clínica (%)	43.8±2	42.9±3	0.432
Peso fetal g)	3076±203	3021±513	0.168
Semanas de gestación	38.6±2	37.9±3	0.324

Tabla 39. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de cafeína.

Fibra (M)	Ingesta adecuada (n=188)	Ingesta inadecuada (n= 46)	P
Nº Ovocitos total	10.4±6	11.1±6	0.097
Nº Ovocitos maduros	8.1± 5	8.6±5	0.163
Tasa fecundación (%)	68.5±24	67.2±24	0.221
Gestación clínica (%)	44.1±2	43.4±6	0.084
Peso fetal g)	3016±204	3081±573	0.174
Semanas de gestación	38.6±2	38.2±3	0.165

Tabla 40. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de fibra.

Fosfocolina (M)	Ingesta adecuada (n=8)	Ingesta inadecuada (n= 230)	P
Nº Ovocitos total	9.6±5	10.5±6	0.215
Nº Ovocitos maduros	7.7± 5	8.2±5	0.137
Tasa fecundación (%)	45.3±11	69±23	0.156
Gestación clínica (%)	43.5±5	42.4±7	0.096
Peso fetal g)	3076±304	3021±563	0.342
Semanas de gestación	38.3±2	38.1±3	0.431

Tabla 41. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de fosfocolina.

Licopeno (M)	Ingesta adecuada (n=230)	Ingesta inadecuada (n= 4)	P
Nº Ovocitos total	10.5±6	12±6	0.087
Nº Ovocitos maduros	8.2± 5	7.5±4	0.231
Tasa fecundación (%)	68.4±24	57.7±39	0.073
Gestación clínica (%)	43.7±4	44.5±7	0.178
Peso fetal g)	3012±104	3067±362	0.176
Semanas de gestación	38.5±3	38.2±3	0.127

Tabla 42. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de licopeno.

Luteína(M)	Ingesta adecuada (n=191)	Ingesta inadecuada (n= 51)	P
Nº Ovocitos total	10.6±6	10.1±6	0.145
Nº Ovocitos maduros	8.4± 5	7.3±5	0.356
Tasa fecundación (%)	69.7±23	62.6±27	0.651
Gestación clínica (%)	45.4±5	42.9±7	0.387
Peso fetal g)	3034±289	3102±201	0.234
Semanas de gestación	38.7±2	38.4±3	0.312

Tabla 43. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de luteína.

Purinas (M)	Ingesta adecuada (n=190)	Ingesta inadecuada (n= 44)	P
Nº Ovocitos total	10.9±7	10.4±6	0.173
Nº Ovocitos maduros	8± 5	8.2±5	0.874
Tasa fecundación (%)	68.8±28	68.1±23	0.654
Gestación clínica (%)	43.5±5	42.4±7	0.365
Peso fetal g)	3076±304	3021±563	0.238
Semanas de gestación	38.3±2	38.1±3	0.785

Tabla 44. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de purinas.

Calcio (M)	Ingesta adecuada (n=193)	Ingesta inadecuada (n= 49)	P
Nº Ovocitos total	10.9±6	9.5±6	0.165
Nº Ovocitos maduros	8.5± 5	7.3±4	0.236
Tasa fecundación (%)	69±22	66.5±28	0.029
Gestación clínica (%)	44.2±5	43.8±7	0.258
Peso fetal g)	3106±104	3077±362	0.387
Semanas de gestación	38.7±2	38.2±3	0.754

Tabla 45. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de calcio.

Zinc (M)	Ingesta adecuada (n=189)	Ingesta inadecuada (n= 45)	P
Nº Ovocitos total	10.7±6	8.4±5	0.127
Nº Ovocitos maduros	8.2± 5	7.2±5	0.265
Tasa fecundación (%)	68±24	62±25	0.189
Gestación clínica (%)	42.8±3	43.4±4	0.174
Peso fetal g)	3115±104	3090±463	0.287
Semanas de gestación	38.9±2	38±3	0.398

Tabla 46. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de zinc

Cobre (M)	Ingesta adecuada (n=217)	Ingesta inadecuada (n= 17)	P
Nº Ovocitos total	10.6±6	9.5±5	0.176
Nº Ovocitos maduros	8.3± 5	6.7±4	0.095
Tasa fecundación (%)	68.7±24	62.9±26	0.083
Gestación clínica (%)	43.7±4	44.4±2	0.654
Peso fetal g)	3065±104	3053±323	0.237
Semanas de gestación	38.7±2	38.3±3	0.387

Tabla 47. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de cobre.

Hierro (M)	Ingesta adecuada (n=190)	Ingesta inadecuada (n=44)	P
Nº Ovocitos total	10.6±6	10.1±5	0.654
Nº Ovocitos maduros	8.3± 5	7.8±4	0.176
Tasa fecundación (%)	67.9±24	69.6±24	0.265
Gestación clínica (%)	45.5±1	43.8±6	0.375
Peso fetal g)	3123±205	3021±342	0.276
Semanas de gestación	38.5±2	38.2±3	0.175

Tabla 48. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de hierro.

Yodo (M)	Ingesta adecuada (n=144)	Ingesta inadecuada (n=90)	P
Nº Ovocitos total	11.3±6	9.3±6	0.076
Nº Ovocitos maduros	8.9± 5	7.1±4	0.174
Tasa fecundación (%)	67.8±22	68.9±26	0.154
Gestación clínica (%)	43.5±5.3	42.4±7	0.254
Peso fetal g)	3076±304	3021±563	0.287
Semanas de gestación	38.3±2	38.1±3	0.173

Tabla 49. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de yodo.

Magnesio(M)	Ingesta adecuada (n=213)	Ingesta inadecuada (n=21)	P
Nº Ovocitos total	10.5±6	10.7±6	0.453
Nº Ovocitos maduros	8.2± 5	7.6±5	0.321
Tasa fecundación (%)	68.1±24	69.1±24	0.563
Gestación clínica (%)	44.3±4	43.6±3	0.473
Peso fetal g)	3054±207	3103±246	0.218
Semanas de gestación	38.6±2	38.7±4	0.381

Tabla 50. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de magnesio.

Manganeso (M)	Ingesta adecuada (n=133)	Ingesta inadecuada (n=101)	P
Nº Ovocitos total	11.2±6	9.6±6	0.261
Nº Ovocitos maduros	8.9± 5	7.3±4	0.431
Tasa fecundación (%)	66.7±23	70.2±25	0.261
Gestación clínica (%)	44.7±3.6	43.8±4	0.187
Peso fetal g)	3067±204	3002±127	0.271
Semanas de gestación	38.6±3	38.7±3	0.163

Tabla 51. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de manganeso.

Potasio (M)	Ingesta adecuada (n=199)	Ingesta inadecuada (n=43)	P
Nº Ovocitos total	10.5±6	10.7±6	0.162
Nº Ovocitos maduros	8.2± 5	7.8±5	0.452
Tasa fecundación (%)	67.2±24	72.9±22	0.187
Gestación clínica (%)	44.8±3	45.3±6	0.653
Peso fetal g)	3033±308	3045±473	0.372
Semanas de gestación	38.5±2	38.7±3	0.193

Tabla 52. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de potasio

Selenio (M)	Ingesta adecuada (n=203)	Ingesta inadecuada (n=31)	P
Nº Ovocitos total	10.7±6	9.6± 5	0.165
Nº Ovocitos maduros	8.3± 5	7.2±4	0.263
Tasa fecundación (%)	68.1±24	69.3±24	0.276
Gestación clínica (%)	44.3±3.2	43.4±4	0.874
Peso fetal g)	3057±284	3067±436	0.175
Semanas de gestación	38.4±1	38.6±2	0.547

Tabla 53. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de selenio

Vitamina A (M)	Ingesta adecuada (n=231)	Ingesta inadecuada (n=3)	P
Nº Ovocitos (total)	10.6±6	5.6± 1	0.087
Nº Ovocitos maduros	8.2± 5	3.6±2	0.152
Tasa fecundación (%)	68.4±24	55.6±50	0.039
Gestación clínica (%)	45.2±6	44.3±3	0.264
Peso fetal g)	3078±404	3056±363	0.276
Semanas de gestación	38.9±2	38.5±3	0.654

Tabla 54. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de vitamina A.

Vitamina B2 (M)	Ingesta adecuada (n=209)	Ingesta inadecuada (n=25)	P
Nº Ovocitos total	10.5±6	10.3± 6	0.231
Nº Ovocitos maduros	8.2± 5	7.5±5	0.265
Tasa fecundación (%)	67.9±24	70.5±25	0.165
Gestación clínica (%)	44.4±3	45.7±4	0.361
Peso fetal g)	3089±302	3023±332	0.153
Semanas de gestación	38.4±2	38.7±3	0.175

Tabla 55. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de vitamina B2

Vitamina B6 (M)	Ingesta adecuada (n=221)	Ingesta inadecuada (n=13)	P
Nº Ovocitos total	10.6±6	9.7± 6	0.351
Nº Ovocitos maduros	8.2± 5	7.91±5	0.251
Tasa fecundación (%)	68.9±24	53.5±26	0.123
Gestación clínica (%)	44.2±7	43.5±4	0.563
Peso fetal g)	3095±504	3078±163	0.163
Semanas de gestación	38.2±2	38.8±3	0.753

Tabla 56. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de vitamina B6

Vitamina B7(M)	Ingesta adecuada (n=118)	Ingesta inadecuada (n=116)	P
Nº Ovocitos total	11.4±6	9.6± 5	0.231
Nº Ovocitos maduros	9.1± 5	7.3±4	0.342
Tasa fecundación (%)	67.3±23	69.1±25	0.253
Gestación clínica (%)	44.6±4	45.2±3	0.163
Peso fetal g)	3056±304	3085±263	0.215
Semanas de gestación	38.9±2	38.2±3	0.167

Tabla 57. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de vitamina B7

Vitamina B9(M)	Ingesta adecuada (n=149)	Ingesta inadecuada (n=85)	P
Nº Ovocitos total	10.9±6	9.8± 6	0.132
Nº Ovocitos maduros	8.6± 5	7.4±5	0.543
Tasa fertilización	65.9±24	72.5±24	0.432
Gestación clínica (%)	45.2±6	44.3±3	0.154
Peso fetal g)	3078±404	3056±363	0.127
Semanas de gestación	38.9±2	38.5±3	0.265

Tabla 58. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de vitamina B9

Vitamina B12 (M)	Ingesta adecuada (n=226)	Ingesta inadecuada (n=8)	P
Nº Ovocitos total	10.5±6	12.2± 5	0.432
Nº Ovocitos maduros	8.1± 5	9±4	0.132
Tasa fecundación (%)	68±24	62±30	0.165
Gestación clínica (%)	45.1±3	43.3±4	0.173
Peso fetal g)	3023±204	3077±358	0.142
Semanas de gestación	37.9±3	38.3±3	0.087

Tabla 59. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de vitamina B12

Vitamina D (M)	Ingesta adecuada (n=34)	Ingesta inadecuada (n=200)	P
Nº Ovocitos total	11.8±5	10.35± 6	0.152
Nº Ovocitos maduros	9± 4	8.1±5	0.324
Tasa fecundación (%)	70.5±15	67.89±25	0.05
Gestación clínica (%)	45.2±6	44.3±3.2	0.165
Peso fetal g)	3078±404	3056±363	0.276
Semanas de gestación	38.9±2	38.5±3	0.365

Tabla 60. Resultados reproductivos en mujeres en función de la ingesta recomendada de vitamina D.

Respecto a la relación entre la ingesta de cada uno de los nutrientes, minerales y vitaminas y la probabilidad de recién nacido vivo, no se han observado diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros, excepto para la ingesta de vitamina B12 ($p=0.029$). Ninguna paciente del estudio con una ingesta inadecuada de vitamina B12 tuvo un hijo.

5.2.4.2 Resultados reproductivos masculinos

En los hombres, una ingesta adecuada de kilocalorías se asoció a una mayor concentración de espermatozoides (152.1 ± 137 versus 115 ± 93 , $p=0.046$) y un porcentaje más elevado de espermatozoides con movilidad grado 1 (11.2 ± 11 versus 7.84 ± 6 , $p=0.010$) (Tabla 61). Asimismo, la ingesta adecuada de azúcares se acompañó de un volumen seminal superior (5.1 ± 4 versus 3.2 ± 1 , $p=0.01$) y una mayor concentración total de espermatozoides (354 ± 115 versus 134 ± 115 , $p=0.01$) (Tabla 63). La ingesta adecuada de grasas totales y grasas saturadas se asoció a una concentración total de espermatozoides más elevada (156.2 ± 142 versus 115.9 ± 93 , $p=0.011$ y 182.8 ± 183 versus 123.8 ± 95 , $p=0.031$, respectivamente) y un porcentaje superior de espermatozoides con movilidad grado 1 (10.8 ± 11 versus 8.7 ± 8 , $p=0.031$ y 13.6 ± 13 versus 8.7 ± 8 , $p=0.01$, respectivamente) (Tablas 64 y 65). La ingesta adecuada de purina se asoció con un porcentaje superior de espermatozoides con movilidad grado 1 (11.9 ± 13 versus 9.2 ± 8 , $p=0.001$) (Tabla 74). La ingesta adecuada de calcio se asoció a un mayor volumen de eyaculado ($p=0.041$), mayor concentración total ($p=0.048$) y un porcentaje superior de espermatozoides con movilidad grado 1 ($p=0.002$) (Tabla 89). La ingesta adecuada de vitamina B6 se relacionó con mayor concentración total de espermatozoides (133.1 ± 112 versus 121.1 ± 138 , $p=0.01$) y un porcentaje menor de espermatozoides con movilidad grado 3 (12.9 ± 12 versus 17.9 ± 22 , $p=0.01$) (Tabla 87). La ingesta adecuada de vitamina B9 se relacionó con un porcentaje superior de espermatozoides con movilidad grado 1 (12.1 ± 12 versus 7.7 ± 6 , $p=0.01$) (Tabla 89).

El volumen de eyaculado fue superior en los hombres que presentaron una ingesta inadecuada por defecto de calcio (3.2 ± 1 versus 3.5 ± 1 , $p=0.041$) (Tabla 75) y magnesio (3.2 ± 1 versus 3.6 ± 2 , $p=0.007$) (Tabla 79).

La concentración total de espermatozoides fue superior en los individuos que presentaron una ingesta inadecuada por defecto de proteínas (128.9 ± 109 versus 182.8 ± 174 , $p=0.009$) (Tabla 66), calcio (125.5 ± 107 versus 164.2 ± 150 , $p=0.048$) (Tabla 75), hierro (132.1 ± 113 versus 280.9 ± 264 , $p=0.011$) (Tabla 77), magnesio (130.4 ± 110 versus 177.175 , $p=0.007$) (Tabla 79), manganeso (113.6 ± 92 versus 154.9 ± 139 , $p=0.032$), potasio (132.3 ± 107 versus 165.3 ± 185 , $p=0.003$) (Tabla 81) vitamina A (134.7 ± 111 versus 184 ± 252 , $p=0.01$) (Tabla 83), vitamina B2 (131.9 ± 110 versus 201.1 ± 201 , $p=0.01$) (Tabla 85), vitamina B5 (130.5 ± 104 versus 161.9 ± 172 , $p=0.001$) (Tabla 86) y vitamina C (132.1 ± 108 versus 182.7 ± 217 , $p=0.01$) (Tabla 90). La ingesta inadecuada por exceso de alcohol también se asoció a una concentración total superior de espermatozoides (94.4 ± 68 versus 143.9 ± 127 , $p=0.032$) (Tabla 68).

La concentración por ml de espermatozoides fue superior en los sujetos que presentaron una ingesta inadecuada de vitamina B5 por defecto (42.7 ± 36 versus 53.1 ± 55 , $p=0.004$) (Tabla 86).

El porcentaje de espermatozoides con movilidad grado 1 fue superior en los individuos que presentaron una ingesta inadecuada por defecto de luteína (8.6 ± 8.4 versus 12 ± 12 , $p=0.023$) (Tabla 73), calcio (8.8 ± 8 versus 12 ± 2.5 , $p=0.002$) (Tabla 75), yodo (8.5 ± 7 versus 11.9 ± 12 , $p=0.01$) (Tabla 78), magnesio (9.1 ± 9 versus 13.8 ± 13 , $p=0.008$) (Tabla 79), manganeso (8 ± 6 versus 11.2 ± 11 , $p=0.04$) (Tabla 80), vitamina B5 (9.2 ± 9 versus 11.9 ± 12 , $p=0.013$) (Tabla 86), y vitamina B7 (8.9 ± 8 versus 11.6 ± 11 , $p=0.038$) (Tabla 88).

El porcentaje de espermatozoides con movilidad grado 2 fue superior en los hombres que presentaron una ingesta inadecuada por defecto de yodo (23 ± 13 versus 24.3 ± 16 , $p=0.019$) (Tabla 78) y vitamina B2 (23.7 ± 14 versus 22.6 ± 19 , $p=0.024$) (Tabla 85).

El porcentaje de espermatozoides con movilidad grado 3 fue superior en los hombres con una ingesta inadecuada por defecto de potasio (54.1 ± 20 versus 50.8 ± 28 , $p=0.042$) (Tabla 81) e inferior en los sujetos con una ingesta inadecuada de vitamina B2 por defecto (53.8 ± 21 versus 49.7 ± 32 , $p=0.019$) (Tabla 85).

No se ha observado una relación estadísticamente significativa para ningún otro de los parámetros reproductivos analizados en los hombres de la población de estudio en función de si su ingesta se ajusta a los valores de referencia recomendados para cada nutriente.

Kilocalorías (H)	Ingesta adecuada (n=84)	Ingesta inadecuada (n=55)	P
Volumen semen (ml)	3.3±1	3.2±1	0.123
Concentración total (M)	152.1±137	115.6±93	0.046
Concentración/ml	48.7±44	39.4±37	0.089
Movilidad grado 1 (%)	11.2±11	7.84±6	0.01
Movilidad grado 2 (%)	24.1±14	23.1±15	0.231
Movilidad grado 3 (%)	14.1±14	12.1±12	0.178
Inmóviles (%)	51.2±21	57±22	0.198

Tabla 61. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de Kilocalorías.

Hidratos de carbono(H)	Ingesta adecuada (n=129)	Ingesta inadecuada (n=15)	P
Volumen semen (ml)	3.2±1	3.2±1	0.542
Concentración total(M)	140.2±124	107.4±103	0.186
Concentración/ml	48.8±39	46.37±62	0.231
Movilidad grado 1 (%)	10.1±10	7.11±4	0.076
Movilidad grado 2 (%)	23.5±14	25.3±16	0.132
Movilidad grado 3 (%)	13.2±13	13.5±12	0.265
Inmóviles (%)	53.2±21	54±24	0.187

Tabla 62. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de hidratos de carbono.

Azúcares (H)	Ingesta adecuada (n=5)	Ingesta inadecuada (n=139)	P
Volumen semen (ml)	5.1±4	3.2±1	0.01
Concentración total (M)	354±115	134±115	0.01
Concentración/ml	54±34	44.87±41	0.087
Movilidad grado 1 (%)	17.5±10	9.7±9	0.143
Movilidad grado 2 (%)	45.5±7	23.3±14	0.164
Movilidad grado 3 (%)	9.5±4	13.3±13	0.231
Inmóviles (%)	27.5±23	53.9±21	0.163

Tabla 63. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de azúcar.

Grasas totales (H)	Ingesta adecuada (n=76)	Ingesta inadecuada (n=68)	P
Volumen semen (ml)	3.5±1	3±1	0.154
Concentración total (M)	156.2±142	115.9±93	0.011
Concentración/ml	47.6±44	42±37	0.231
Movilidad grado 1 (%)	10.8±11	8.7±8	0.031
Movilidad grado 2 (%)	23.1±14	24.3±14	0.321
Movilidad grado 3 (%)	13.8±14	12.58±12	0.176
Inmóviles (%)	52.2±22	55.1±21	0.265

Tabla 64. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de grasas totales.

Grasas saturadas (H)	Ingesta adecuada (n=32)	Ingesta inadecuada (n=107)	P
Volumen semen (ml)	3.7±2	3.1±1	0.059
Concentración total(M)	182.8±183	123.8±95	0.011
Concentración/ml	51.5±47	43.1±39	0.041
Movilidad grado 1 (%)	13.6±13	8.7±8	0.011
Movilidad grado 2 (%)	25.1±16	23.3±13	0.243
Movilidad grado 3 (%)	12.3±12	13.5±13	0.132
Inmóviles (%)	49.9±25	54.6±20	0.167

Tabla 65. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de grasas saturadas.

Proteínas (H)	Ingesta adecuada (n=117)	Ingesta inadecuada (n=27)	P
Volumen semen (ml)	3.2±1	3.6±2	0.187
Concentración total(M)	128.9±109	182.8±174	0.009
Concentración/ml	43.8±41	51.3±40	0.159
Movilidad grado 1 (%)	9.8±9.8	9.8±10	0.234
Movilidad grado 2 (%)	23.6±14	24.2±16	0.356
Movilidad grado 3 (%)	13±13	14.5±15	0.162
Inmóviles (%)	53.8±21	52.4±27.3	0.165

Tabla 66. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de proteínas.

Agua (H)	Ingesta adecuada (n=50)	Ingesta inadecuada (n=94)	P
Volumen semen (ml)	3.1±1	3.36±1	0.152
Concentración total (M)	100±100	154.9±129	0.261
Concentración/ml	37.4±41	48.6±41	0.076
Movilidad grado 1 (%)	7.7±6.5	10.9±11	0.162
Movilidad grado 2 (%)	21.7±13	24.6±14	0.153
Movilidad grado 3 (%)	11.8±12	13.9±14	0.423
Inmóviles (%)	58.6±21	51.1±21	0.254

Tabla 67. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de agua.

Alcohol (H)	Ingesta adecuada (n=17)	Ingesta inadecuada (n=127)	P
Volumen semen (ml)	2.5±1	3.3±1	0.123
Concentración total (M)	94.4±68	143.9±127	0.032
Concentración/ml	39.8±34	45.6±42	0.432
Movilidad grado 1 (%)	8.6±6	10.02±10	0.152
Movilidad grado 2 (%)	23.5±15	23.7±14	0.543
Movilidad grado 3 (%)	12.4±12	13.3±13	0.163
Inmóviles (%)	56.5±22	53.1±22	0.543

Tabla 68. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de alcohol.

Cafeína(H)	Ingesta adecuada (n=60)	Ingesta inadecuada (n=79)	P
Volumen semen (ml)	3.2±1	3.3±1	0.321
Concentración total (M)	160±138	120±107	0.163
Concentración/ml	49.1±40	41.8±42	0.254
Movilidad grado 1 (%)	10.3±9	9.5±10	0.163
Movilidad grado 2 (%)	24.8±13	22.8±14	0.231
Movilidad grado 3 (%)	13.3±11	13.2±14	0.431
Inmóviles	50.9±21	55.4±22	0.145

Tabla 69. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de cafeína.

Fibra (H)	Ingesta adecuada (n=116)	Ingesta inadecuada (n=28)	P
Volumen semen (ml)	3.3±1	3.2±1	0.154
Concentración total (M)	126.6±109	184.5±164	0.005
Concentración/ml	42.5±41	55.6±39	0.065
Movilidad grado 1 (%)	9.5±10	11.4±9	0.243
Movilidad grado 2 (%)	23.1±14	25.9±14	0.176
Movilidad grado 3 (%)	13.1±13	13.9±11	0.314
Inmóviles	54.5±21	49.2±24	0.176

Tabla 70. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta de fibra.

Fosfocolina (H)	Ingesta adecuada (n=8)	Ingesta inadecuada (n=136)	P
Volumen semen (ml)	2.9±1	3.3±1.67	0.152
Concentración total (M)	67.6±106	139±123	0.253
Concentración/ml	14.06±13	45.6±41	0.162
Movilidad grado 1 (%)	8.05±1	9.9±10	0.765
Movilidad grado 2 (%)	26.7±14	23.6±14	0.173
Movilidad grado 3 (%)	18.4±6	13.1±13	0.165
Inmóviles	46.7±19	53.6±22	0.078

Tabla 71. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de fosfocolina.

Licopeno (H)	Ingesta adecuada (n=138)	Ingesta inadecuada (n=6)	P
Volumen semen (ml)	3.3±1	3.3±1	0.137
Concentración total (M)	136.5±123	170±137	0.065
Concentración/ml	44.9±42	47±30	0.231
Movilidad grado 1 (%)	9.9±10	6.47±3	0.165
Movilidad grado 2 (%)	23.8±14	18.77±14	0.152
Movilidad grado 3 (%)	13.5±13	5.39±7	0.176
Inmóviles (%)	53.1±22	69.3±19	0.136

Tabla 72. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de licopeno.

Luteína (H)	Ingesta adecuada (n=91)	Ingesta inadecuada (n=48)	P
Volumen semen (ml)	3.2±1	3.47±1	0.162
Concentración total (M)	131.7±117	148.5±137	0.241
Concentración/ml	44.9±42	46.5±36	0.126
Movilidad grado 1 (%)	8.6±8.4	12±12	0.023
Movilidad grado 2 (%)	23.1±14	24.7±14	0.162
Movilidad grado 3 (%)	14.6±13	10.6±126	0.176
Inmóviles	53±21	54.5±23	0.457

Tabla 73. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de luteína.

Purina (H)	Ingesta adecuada (n=95)	Ingesta inadecuada (n=49)	P
Volumen semen (ml)	3.3±1	3.2±1	0.162
Concentración total (M)	155.3±152	132.2±113	0.173
Concentración/ml	45.6±37	44.8±43	0.387
Movilidad grado 1 (%)	11.9±13	9.2±8	0.001
Movilidad grado 2 (%)	21.5±15	24.3±14	0.198
Movilidad grado 3 (%)	12.9±14	13.4±13	0.254
Inmóviles (%)	55.3±24	53±21	0.167

Tabla 74. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de purina.

Calcio (H)	Ingesta adecuada (n=99)	Ingesta inadecuada (n=45)	P
Volumen semen (ml)	3.2±1	3.5±1	0.041
Concentración total (M)	125.5±107	164.2±150	0.048
Concentración/ml	42.4±38	50.8±47	0.132
Movilidad grado 1 (%)	8.8±8	12±2.5	0.002
Movilidad grado 2 (%)	23.8±14	23.4±13	0.153
Movilidad grado 3 (%)	13.2±13	13.4±13	0.342
Inmóviles	54.3±21	51.6±22	0.152

Tabla 75. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de calcio.

Zinc (H)	Ingesta adecuada (n=129)	Ingesta inadecuada (n=15)	P
Volumen semen (ml)	3.3±1	3.1±1	0.142
Concentración total	135.7±121	156±143	0.162
Concentración/ml	44.5±42	49.9±32	0.089
Movilidad grado 1 (%)	9.8±10	9.7±8	0.163
Movilidad grado 2 (%)	23.5±14	24.8±14	0.176
Movilidad grado 3 (%)	13.2±13	13.7±12	0.127
Inmóviles (%)	53.6±22	52.9±19	0.165

Tabla 76. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de zinc.

No se han podido valorar las diferencias entre grupos en función del consumo de fósforo porque todos los pacientes, excepto uno, presentaron una ingesta adecuada de fósforo.

Hierro (H)	Ingesta adecuada (n=134)	Ingesta inadecuada (n=5)	P
Volumen semen (ml)	3.2±1	4±2	0.132
Concentración total (M)	132.1±113	280.9±264	0.011
Concentración/ml	44.3±41	63±31	0.165
Movilidad grado 1 (%)	9.4±9	20.8±13	0.173
Movilidad grado 2 (%)	23.1±13	38±21	0.265
Movilidad grado 3 (%)	13.3±13	10.6±12	0.432
Inmóviles	54.2±21	33.8±37	0.276

Tabla 77. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de hierro.

Yodo (H)	Ingesta adecuada (n=87)	Ingesta inadecuada (n=57)	P
Volumen semen (ml)	3.1±1	3.5±1	0.734
Concentración total (M)	129.4±116	149.8±132	0.165
Concentración/ml	44.9±42	45.1±41	0.253
Movilidad grado 1 (%)	8.5±7	11.9±12	0.01
Movilidad grado 2 (%)	23.2±13	24.3±16	0.019
Movilidad grado 3 (%)	13.7±13	12.5±13	0.172
Inmóviles	54.3±20	52.3±24	0.432

Tabla 78. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de yodo.

Magnesio (H)	Ingesta adecuada (n=123)	Ingesta inadecuada (n=21)	P
Volumen semen (ml)	3.2±1	3.6±2	0.017
Concentración total (M)	130.4±110	177.1±175	0.007
Concentración/ml	44.6±42	47.3±37	0.152
Movilidad grado 1 (%)	9.1±9	13.8±13	0.008
Movilidad grado 2 (%)	23.8±14	22.9±16	0.173
Movilidad grado 3 (%)	13.4±13	12.5±12	0.168
Inmóviles	53.8±20	51.6±27	0.07

Tabla 79. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de magnesio.

Manganeso (H)	Ingesta adecuada (n=59)	Ingesta inadecuada (n=80)	P
Volumen semen (ml)	3.1±1	3.5±1	0.162
Concentración total (M)	113.6±92	154.9±139	0.032
Concentración/ml	43.5±41	46.1±42	0.153
Movilidad grado 1 (%)	8±6	11.2±11	0.004
Movilidad grado 2 (%)	22.6±15	24.5±13	0.265
Movilidad grado 3 (%)	13.6±12	13±14	0.365
Inmóviles	54.7±22	52.7±21	0.231

Tabla 80. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de manganeso.

Potasio (H)	Ingesta adecuada (n=117)	Ingesta inadecuada (n=27)	P
Volumen semen (ml)	3.3±1	3.3±1.9	0.379
Concentración total (M)	132.3±107	165.3±185	0.003
Concentración/ml	44.8±42	46.1±39	0.176
Movilidad grado 1 (%)	9.7±9	10.4±10	0.154
Movilidad grado 2 (%)	23.5±14	24.2±16	0.231
Movilidad grado 3 (%)	12.9±12	15.1±16	0.165
Inmóviles	54.1±20	50.8±28	0.042

Tabla 81. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de potasio.

Selenio (H)	Ingesta adecuada (n=125)	Ingesta inadecuada (n=19)	P
Volumen semen (ml)	3.3±1	3.2±1	0.163
Concentración total(M)	136.9±114	142.3±180	0.132
Concentración/ml	45.4±42	41.5±30	0.098
Movilidad grado 1(%)	10.1±10	8.2±8	0.121
Movilidad grado2 (%)	23.6±14	23.8±16	0.222
Movilidad grado 3 (%)	12.9±12	15.6±17	0.163
Inmóviles	53.6±21	53±27	0.182

Tabla 82. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de selenio.

Vitamina A (H)	Ingesta adecuada (n=133)	Ingesta inadecuada (n=11)	P
Volumen semen (ml)	3.2±1	3.37±2	0.231
Concentración total (M)	134.7±111	184±252	0.01
Concentración/ml	45.2±42	41.1±38	0.165
Movilidad grado 1 (%)	9.9±10	8.5±8	0.172
Movilidad grado 2 (%)	23.1±14	32.9±15	0.143
Movilidad grado 3 (%)	13.3±13	12.±12	0.096
Inmóviles	53.8±21	48.5±26	0.187

Tabla 83. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de vitamina A.

Vitamina B12 (H)	Ingesta adecuada (n=137)	Ingesta inadecuada (n=2)	P
Volumen semen (ml)	3.3±1	2.7±0.3	0.163
Concentración total (M)	138.8±123	50.2±67	0.132
Concentración/ml	45.3±41	23.5±21	0.063
Movilidad grado 1 (%)	9.9±9	4.2±5	0.122
Movilidad grado 2(%)	23.7±14	20.4±24	0.321
Movilidad grado 3 (%)	13.4±13	2.7±3	0.171
Inmóviles	53.3±22	72.5±14.8	0.214

Tabla 84. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de vitamina B12

Vitamina B2 (H)	Ingesta adecuada (n=133)	Ingesta inadecuada (n=11)	P
Volumen semen (ml)	3.3±1	2.8±2	0.143
Concentración total (M)	131.9±110	201.1±202	0.01
Concentración/ml	44±42	56.6±37	0.087
Movilidad grado 1 (a)	9.4±9	14.4±11	0.076
Movilidad grado 2 (b)	23.7±14	22.6±19	0.024
Movilidad grado 3 (c)	13.1±13	14.6±13	0.321
Inmóviles	53.8±21	49.7±32	0.019

Tabla 85. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de vitamina B2.

Vitamina B5 (H)	Ingesta adecuada (n=108)	Ingesta inadecuada (n=36)	P
Volumen semen (ml)	3.3±1	3.14±1	0.132
Concentración total (M)	130.5±104	161.9±172	0.001
Concentración/ml	42.7±36	53.1±55	0.004
Movilidad grado 1 (%)	9.2±9	11.9±12	0.013
Movilidad grado 2 (%)	23.7±14	23.6±16	0.432
Movilidad grado 3 (%)	13.2±11	13.6±18	0.476
Inmóviles	54.2±20	51.2±26	0.213

Tabla 86. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de vitamina B5.

Vitamina B6 (H)	Ingesta adecuada (n=131)	Ingesta inadecuada (n=13)	P
Volumen semen (ml)	3.2±1	3.7±2	0.143
Concentración total (M)	133.1±112	121.1±138	0.01
Concentración/ml	44.8±42	48.6±35	0.254
Movilidad grado 1 (%)	9.8±9	9.4±9	0.165
Movilidad grado 2 (%)	23.2±14	31.1±19	0.121
Movilidad grado 3 (%)	12.9±12	17.9±22	0.01
Inmóviles (%)	54.1±21	53.5±33	0.170

Tabla 87. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de vitamina B6.

Vitamina B7(H)	Ingesta adecuada (n=96)	Ingesta inadecuada (n=48)	P
Volumen semen (ml)	3.3±1	3.1±1	0.132
Concentración total (M)	128.8±108	155.9±146	0.159
Concentración/ml	41±38	52.5±46	0.098
Movilidad grado 1 (%)	8.9±8	11.6±11	0.038
Movilidad grado 2 (%)	23.3±15	24.3±13	0.432
Movilidad grado 3 (%)	12.9±12	17.9±22	0.123
Inmóviles (%)	55.1±22	50.6±21	0.137

Tabla 88. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de vitamina B7.

Vitamina B9 (H)	Ingesta adecuada (n=69)	Ingesta inadecuada (n=75)	P
Volumen semen (ml)	3.5±1	3.1±1	0.154
Concentración total (M)	155.9±138	121±105	0.121
Concentración/ml	47.9±44	42.3±39	0.165
Movilidad grado 1 (%)	12.1±12	7.7±6	0.01
Movilidad grado 2 (%)	23.7±14	23.6±14	0.265
Movilidad grado 3 (%)	12.4±14	14.1±12	0.198
Inmóviles (%)	53.4±22	53.7±21	0.176

Tabla 89. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de vitamina B9.

Vitamina C (H)	Ingesta adecuada (n=124)	Ingesta inadecuada (n=15)	P
Volumen semen (ml)	3.2±1	3.5±1	0.165
Concentración total (M)	132.1±108	182.7±217	0.01
Concentración/ml	44.8±42	46.1±38	0.176
Movilidad grado 1 (%)	10±10	8.6±8	0.097
Movilidad grado 2 (%)	23.4±14	26.4±16	0.154
Movilidad grado 3 (%)	13.4±12	12.3±18	0.231
Inmóviles (%)	53.6±21	52.5±27	0.324

Tabla 90. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de vitamina C.

Vitamina D (H)	Ingesta adecuada (n=10)	Ingesta inadecuada (n=134)	P
Volumen semen (ml)	2.9±1	3.3±1	0.153
Concentración total (M)	125.7±104	138.5±124	0.143
Concentración/ml	42.3±33	45.2±42	0.321
Movilidad grado 1 (%)	6.2±4	10.1±10	0.087
Movilidad grado 2 (%)	21.8±14	23.8±14	0.153
Movilidad grado 3 (%)	12.4±9	13.3±13	0.274
Inmóviles	59.4±21	53.1±21	0.173

Tabla 91. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de vitamina D.

No se han podido valorar las diferencias entre grupos en función del consumo de vitamina E porque todos los pacientes, presentaron una ingesta adecuada.

Vitamina K (H)	Ingesta adecuada (n=135)	Ingesta inadecuada (n=4)	P
Volumen semen (ml)	3.24±1	4.5±2	0.142
Concentración total (M)	139.1±124	88.2±68	0.137
Concentración/ml	45.7±42	20.5±9	0.094
Movilidad grado 1 (%)	9.9±9	6.67±6	0.076
Movilidad grado 2 (%)	23.6±14	26.1±20	0.176
Movilidad grado 3 (%)	13.4±13	9.4±14	0.083
Inmóviles (%)	53.3±21	61.8±29	0.087

Tabla 92. Resultados reproductivos masculinos en función de la ingesta recomendada de vitamina K.

5.2.4.4 Análisis de datos por parejas

La Tabla 93 muestra las correlaciones con significación estadística identificadas en el análisis por parejas. Se apreció una correlación significativa entre el IMC, el tabaquismo, la actividad física total, el consumo de alcohol y cafeína y la composición de la dieta de ambos miembros de la pareja.

	Coefficiente de correlación	P
IMC	0.284	0.001
Tabaco consumo actual	0.326	0.01
Tabaco dosis acumulada	0.364	0.005
Actividad física total	0.316	0.01
Kilocalorías totales	0.422	0.01
Hidratos de carbono (g)	0.375	0.01
Azúcares (g)	0.304	0.01
Grasas totales (g)	0.376	0.01
Grasas saturadas total (g)	0.410	0.01
Proteínas (g)	0.379	0.01
Ácido fólico (g)	0.304	0.01
Agua (g)	0.440	0.01
Alcohol (g)	0.193	0.023
Cafeína (mg)	0.279	0.001
Fibra (g)	0.311	0.01
Fosfocolina (mg)	0.266	0.002
Licopeno (mg)	0.314	0.01
Luteína (mg)	0.481	0.01
Purina (mg)	0.223	0.008
Vitamina A (µg)	0.385	0.01
Vitamina B1 (mg)	0.616	0.01
Vitamina B2 (mg)	0.364	0.01
Vitamina B3 (mg)	0.437	0.01
Vitamina B5 (µg)	0.362	0.01
Vitamina B6 (mg)	0.361	0.01
Vitamina B9 (µg)	0.311	0.01
Vitamina C (mg)	0.342	0.01
Vitamina D (µg)	0.721	0.01
Vitamina E (mg)	0.263	0.002
Vitamina K (µg)	0.548	0.01
Aluminio (µg)	0.236	0.005

Azufre (mg)	0.261	0.002
Bromo (μg)	0.179	0.035
Calcio (mg)	0.430	0.01
Zinc (mg)	0.348	0.01
Cloro (mg)	0.492	0.01
Cobalto (μg)	0.233	0.006
Cobre (mg)	0.304	0.01
Cromo (μg)	0.279	0.001
Flúor (μg)	0.296	0.01
Fósforo (mg)	0.445	0.01
Hierro (mg)	0.383	0.01
Yodo (mg)	0.393	0.01
Magnesio (mg)	0.413	0.01
Manganeso (mg)	0.409	0.01
Níquel (μg)	0.337	0.01
Potasio (mg)	0.452	0.01
Sodio (mg)	0.446	0.01

Tabla 93. Correlación de los distintos hábitos de vida y dieta en las parejas participantes en el estudio.

6. DISCUSIÓN

6. Discusión

El objetivo de este estudio ha sido evaluar el impacto de los distintos hábitos de vida en los resultados de ciclos de FIV/ICSI. Globalmente, los resultados muestran una influencia de los hábitos de vida en los resultados reproductivos.

6.1 Principales aportaciones y comparativa con la literatura científica publicada

6.1.1 IMC

Aunque no se apreciara una correlación entre el IMC y los parámetros reproductivos femeninos o masculinos, las mujeres que tuvieron un recién nacido vivo presentaron un IMC más bajo. Ello estaría en consonancia con los resultados del metaanálisis de Rittenberg et al. (16) que incluyó 33 estudios y 47.967 ciclos de tratamiento. Estos indicaron que las mujeres con sobrepeso u obesidad tuvieron menos embarazos clínicos (RR = 0.90, P <0.0001), una menor tasa de recién nacido vivo (RR = 0.84, P = 0.0002) y más abortos espontáneos (RR = 1.31, P <0.0001) en comparación con las mujeres con un IMC <25 después del tratamiento. Ello corroboraría la relación entre IMC y esterilidad, así como el hecho que las pacientes delgadas presenten resultados reproductivos más favorables tras realizar una TRA. Asimismo, daría pie a recomendar a estas mujeres un programa de dieta y ejercicio físico debidamente tutorizado previo al inicio del tratamiento de reproducción asistida. Aunque no existe una evidencia unánime y concluyente, estos programas han demostrado aportar en algunos estudios beneficios reproductivos, en términos de una mayor tasa de embarazo acumulado (396).

Parece plausible que los sujetos, tanto hombres como mujeres, con mayor IMC tuvieran una ingesta de calorías también superior. Sin embargo, no se ha identificado ninguna asociación entre ambos e incluso al contrario de lo que se podría pensar, el grupo de mujeres y hombres obesos fue el que menor consumo de calorías diarias reportó. Varios factores podrían haber contribuido a ello siendo posible que voluntariamente las

personas con un IMC mayor hubieran reducido el consumo habitual de calorías temporalmente. Aunque el efecto Hawthorne parece improbable en estos casos, ya que los sujetos fueron incluidos en el estudio justo antes de iniciar el ciclo de FIV, no podemos excluir que en este grupo de pacientes se hayan infravalorado las calorías diarias ingeridas al contestar el cuestionario. Otro aspecto que puede haber contribuido a esta discrepancia es la exclusión de los sujetos con IMC superior o igual a 40, hecho que podría haber atenuado las diferencias. Asimismo, también puede haber influido el limitado número de pacientes con obesidad que fue incluido en el estudio.

6.1.2 Tabaquismo

En la misma línea con los datos publicados en la literatura, en nuestro estudio se ha observado una disminución del número de ovocitos totales recuperados y del número de ovocitos maduros, tanto en el análisis por grupos de fumadoras activas versus exfumadoras versus no fumadoras como en relación a la dosis total de tabaco acumulada. Este potencial impacto negativo del tabaco en la reserva ovárica se traduce en peores resultados de la estimulación ovárica controlada, habiéndose descrito en la literatura tasas de cancelación mayor y, como en nuestro caso, un menor número de ovocitos recuperados y maduros (43, 45-48). No obstante, el menor número de células germinales no ha condicionado diferencias en las tasas de fecundación ni peores resultados reproductivos. Esto contrasta con los resultados del metaanálisis realizado por Waylen et al. (45) en el que las probabilidades agrupadas de embarazo clínico y recién nacido vivo por ciclo para las fumadoras fueron casi la mitad que en las no fumadoras, la probabilidad de aborto espontáneo fue más del doble y la de embarazo ectópico 15 veces más alta. Al igual que en nuestro caso, no todos los estudios epidemiológicos han encontrado asociaciones negativas entre el tabaquismo y el éxito de las TRA (46, 47) y esto podría estar condicionado por el tamaño muestral. Por último, múltiples estudios han observado que el efecto perjudicial del tabaquismo puede ser más pronunciado en las mujeres mayores que realizan una TRA, lo

que sugiere un efecto sinérgico de la edad y el tabaquismo sobre la tasa de depleción ovocitaria (56). El hecho de que en nuestro estudio se hayan excluido a las mujeres mayores de 37 años puede haber ejercido de factor atenuante de la posible asociación.

Por lo respecta a los hombres, existen evidencias del efecto negativo del tabaco en parámetros como el volumen de semen, la concentración de espermatozoides, la movilidad y la fragmentación del ADN (397-399) Sin embargo, otros estudios, como en nuestro caso, no encontraron un impacto negativo del consumo de cigarrillos en los parámetros seminales (400,401) Los efectos negativos del tabaco parecen estar vehiculados principalmente por el incremento del estrés oxidativo que genera la nicotina y otros productos tóxicos. Por ello el impacto más significativo debería apreciarse en características concretas del semen como el número de espermatozoides degenerados o en el porcentaje de fragmentación del ADN, que no han sido evaluados en nuestro estudio. Anifandis et al.(402) por ejemplo, apreciaron en fumadores un aumento del porcentaje de espermatozoides degenerados y del índice de fragmentación del ADN sin diferencias en la concentración o movilidad espermáticas.

6.1.3 Alcohol

Los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren que el consumo moderado de alcohol no tiene un impacto negativo en los resultados de FIV/ICSI. Es importante destacar que, en nuestra población de estudio, la prevalencia de consumo de alcohol en las mujeres fue muy baja (un 64 % no consumía nada) y entre las consumidoras, la ingesta diaria era baja o moderada (el 83% solo consumían 1 o 2 unidades de alcohol a la semana), siendo el consumo medio de 3.75 g/d. Este representa la mitad que el de la población del estudio de Klonoff-Cohen et al., (79) en que se apreció una relación negativa con la tasa de gestación y positiva con la de aborto. Asimismo, Wdowiak et al. (403) apreciaron una calidad embrionaria inferior cuando el consumo era de 7 a 8 veces superior al de la población de nuestro estudio (más de 25 g/d) En conjunto, los resultados

de los estudios que han investigado la relación potencial entre el consumo de alcohol y los efectos reproductivos entre las mujeres sometidas a TRA (74-79) sugieren que la ingesta moderada de alcohol en el año anterior a TRA no parece tener un impacto apreciable en el éxito de la TRA; pero la ingesta de alcohol inmediatamente antes del inicio (y durante) podría ser perjudicial, sin que sea posible establecer un límite de seguridad por debajo del cual no existirían efectos perjudiciales.

Respecto al efecto del consumo de alcohol sobre la fertilidad masculina, podemos concluir de forma concordante con los datos publicados en otros estudios, que el consumo moderado de alcohol no parece afectar negativamente a la calidad del semen (69,70). Sin embargo, nuestros resultados discrepan con los reportados por el grupo EARTH sobre el efecto en los resultados reproductivos del consumo de alcohol en hombres que concluía que el consumo habitual de alcohol en el hombre en parejas que realizan TRA se asociaba con un incremento de la probabilidad de recién nacido vivo (72). Aunque en nuestro caso, no hemos encontrado relación entre el consumo de alcohol y la tasa de recién nacido vivo, sí que se apreció una mayor concentración de espermatozoides total entre los consumidores de alcohol.

6.1.4 Café

Los hallazgos de nuestro estudio son generalmente consistentes con la creciente literatura sobre la relación entre café y fertilidad, que, en general, no muestra ningún efecto sobre la fertilidad en parejas que intentan concebir con TRA (104,105).

A diferencia del meta-análisis de Greenwood et al. (107), en el que se observó un pequeño pero significativo aumento de la probabilidad de aborto con la ingesta de cafeína, nosotros no hemos observado un impacto negativo de la ingesta de café en la probabilidad de aborto. Es cierto que se observó que los estudios incluidos en el meta-análisis presentaban una heterogeneidad significativa y un riesgo considerable de

sesgo (107), lo cual podría explicar la discrepancia en los resultados.

Finalmente, de forma similar a Braga et al (109) y Klonoff-Cohen et al (108), tampoco hemos observado ninguna influencia de la ingesta de cafeína en hombres y la tasa de gestación (109) ni recién nacido vivo (108).

6.1.5 Actividad física

La actividad física en las mujeres tuvo un impacto positivo sobre la respuesta ovárica y también un beneficio en el resultado de las TRA. Estos resultados están en la línea a los obtenidos en el estudio del grupo EARTH (140) que observó un incremento de la probabilidad de nacido vivo con la práctica de ejercicios aeróbicos como el remo y la máquina de escaleras. En nuestro caso, los efectos beneficiosos se apreciaron específicamente en las mujeres que practicaban ciclismo y baile. Asimismo, el meta-análisis de Rao et al (141) que incluía 8 estudios, demostró un incremento significativo de la tasa de embarazo (OR 1.96, DS 1.4-2.7) y recién nacido vivo (OR 1.94, 1.07-3.05), sin diferencias en cuanto a la tasa de implantación o de aborto espontáneo. No obstante, no todos los estudios muestran los mismos resultados y factores de confusión como la edad o el índice de masa corporal pueden haber condicionado las discrepancias.

El estudio de Vaamonde et al. (131) concluyó que los hombres físicamente activos presentaban mejores parámetros seminales que los hombres sedentarios. En nuestra población de estudio, no se han apreciado estos resultados en relación a la actividad física total, pero sí una mejoría en la concentración y la movilidad espermáticas asociadas a la práctica de determinados deportes, como caminar, el atletismo, o el ciclismo. Recientemente, Maleki et al. (404) en un ensayo clínico randomizado en individuos sanos demostraron que el ejercicio físico atenuaba los marcadores seminales de inflamación y estrés oxidativo mejorando los parámetros de calidad del semen y la integridad del ADN espermático en la

población estudiada. Ello contrasta con los datos de Ibañez-Perez et al (405) que no apreciaron diferencias entre diversos grados de actividad física y diferencias en los parámetros seminales. Incluso en estudios como el de Wise et al (126) se aprecia un efecto deletéreo del ciclismo sobre los parámetros seminales, aunque en este caso ello se limitaba a los individuos que practicaban más de 5 horas semanales, cuando en nuestra población la media de tiempo semanal dedicada al ciclismo fue solamente de 48.2 ± 110 minutos por semana. Ello, podría respaldar la teoría de la existencia de un nivel mínimo o umbral de horas de práctica de ejercicio físico para que se produzcan efectos perjudiciales, ya sean hormonales o de los parámetros seminales. En cualquier caso, los beneficios seminales apreciados en estos deportes no se han reflejado en unos resultados reproductivos también superiores. Ello es concordante con los resultados de Gaskins et al. (142). En cambio, si que apreciamos una mayor tasa de nacido vivo en los hombres que practicaban natación ($p= 0.041$), resultados que no han sido reportados previamente por otros estudios.

Estos resultados sugieren, en general, que el ejercicio leve/moderado antes de los ciclos de tratamiento de reproducción podría ejercer un efecto beneficioso en las mujeres y hombres físicamente inactivos y podría mejorar sus posibilidades de embarazo. Aunque no se conocen los mecanismos de esta asociación, creemos que debería recomendarse la práctica de actividad física moderada y regular a las parejas que están en proceso de iniciar TRA. Además, ello podría contribuir a disminuir el estrés y la ansiedad, que han demostrado ser deletéreos para las TRA (406, 407).

6.1.6 Estrés

La relación entre los factores psicológicos, entre ellos el grado de estrés, y los resultados reproductivos de un ciclo de FIV son más complejos de lo que comúnmente se cree. En nuestra población hemos apreciado un efecto deletéreo del estrés en parámetros reproductivos como el número

de ovocitos recuperados y de embriones transferidos, aunque ello no se tradujera en una menor tasa de embarazo o mayor de aborto. Estos datos son concordantes con los de Klonoff-Cohen (165) en lo que hace referencia a los parámetros reproductivos, aunque en su caso, el efecto deletéreo del estrés si que se reflejó en una menor tasa de recién nacido vivo. Es posible que esta falta de asociación pudiera estar condicionada por el tamaño muestral ya que datos recientes corroboran la asociación negativa entre un marcador objetivo del estrés como la alfa amilasa salival y la obtención de una gestación tras FIV (408).

6.1.7 Dieta

6.1.7.1 Ácido fólico

Los estudios realizados en mujeres subfértiles generalmente han sugerido un efecto favorable de la ingesta de ácido fólico sobre los resultados de las TRA, reportando una probabilidad de gestación (175) y tasa de recién nacido vivo (176,177) más elevada en las mujeres que presentaban una ingesta adecuada de ácido fólico. En nuestro estudio, a pesar de haber observado un incremento del número de ovocitos totales y maduros recuperados en correlación con la ingesta de ácido fólico, a diferencia de otros estudios publicados (175-177), no hemos observado un incremento de la probabilidad de gestación clínica ni de recién nacido vivo.

Existen varios factores que podrían explicar estos resultados. En primer lugar, la ingesta de ácido fólico media de las mujeres de la población de estudio era 1076 ± 1604 μg , que es superior a la ingesta mínima recomendada en mujeres antes y durante el embarazo. En segundo lugar, al tratarse de mujeres infértiles con deseo gestacional, y en general con un nivel educativo medio-alto, probablemente estaban informadas, antes de iniciarse el estudio de las recomendaciones de suplementos dietéticos durante el período preconcepcional, lo cual podría explicar el consumo elevado de ácido fólico observado en nuestra población. Gaskins et al. (176) observaron un incremento del 20% en la tasa de recién nacido vivo

en las mujeres con un consumo más elevado de ácido fólico (superior a 800 µg) respecto a las mujeres en el cuartil de consumo más bajo (< 400 µg diarios) en una muestra de 232 mujeres que se sometieron a FIV/ICSI. El hecho de que en nuestra población de estudio no haya ninguna mujer con un consumo diario de ácido fólico inferior a 400 µg, y que la media de consumo de ácido fólico en nuestra población haya sido superior al umbral de 800 µg a partir del cual se hallaron diferencias en la tasa de recién nacido vivo en el estudio del grupo de Chavarro podría explicar la ausencia de diferencias observadas.

A diferencia de lo observado por Bentivoglio et al. (190) y Wong et al. (191), no se ha observado un impacto del consumo de ácido fólico en los parámetros reproductivos masculinos ni los resultados de la TRA, probablemente debido a un tamaño muestral insuficiente. Cabe destacar, que el consumo de ácido fólico en los hombres de la población de estudio, aún y ser superior al recomendado por la EFSA, es bastante inferior al de las mujeres (1076±1604 µg versus 461.2±278), probablemente porque ellas toman más suplementos multivitamínicos (27% versus 11.8%).

6.1.7.2 Vitamina D

Respecto a los parámetros reproductivos femeninos y los resultados de FIV/ICSI en mujeres, la única asociación que se ha encontrado es una mejor tasa de fecundación cuando el consumo era adecuado en comparación a las que presentaban una ingesta insuficiente.

Los hallazgos de nuestro estudio son concordantes con los estudios publicados que han evaluado la relación entre la vitamina D y la fecundidad en poblaciones humanas sanas, los cuales generalmente no han mostrado asociaciones sólidas, aunque sugieren que los niveles séricos en el rango de deficiencia podrían estar relacionados con peores resultados en las TRA. En este sentido, un reciente estudio randomizado controlado publicado por el grupo de Chu et al. (215) concluyó que las mujeres con

deficiencia e insuficiencia de vitamina D tenían una tasa de recién nacido vivo inferior a aquellas con niveles séricos adecuados (24.3%, 27.1%, 34.4% respectivamente).

A pesar de que la mayoría de los hombres incluidos en nuestro estudio presentaba una ingesta insuficiente de vitamina D, no se ha observado ninguna correlación con los parámetros andrológicos ni tampoco en los resultados de la TRA en nuestra población de estudio. Aunque estudios experimentales respaldan un efecto beneficioso de la vitamina D en la fertilidad masculina, los ensayos clínicos en humanos presentan resultados controvertidos. El efecto positivo más consistente es el obtenido sobre la movilidad espermática, la capacitación y la reacción del acrosoma. No obstante, la mayoría de los estudios de intervención suplementando con vitamina D no han mostrado resultados satisfactorios (409). Uno de los trabajos publicados más recientes es el de Blomberg et al. (410), un estudio randomizado que no obtuvo una mejoría significativa en los parámetros seminales de varones estériles tras la administración de vitamina D.

Existen diversos motivos que podrían justificar los hallazgos de nuestro estudio. Uno de ellos se deriva de no analizar las concentraciones de vitamina D en sangre, no siendo posible relacionar la ingesta deficiente o insuficiente de vitamina D y los niveles séricos. Teniendo en cuenta que la exposición solar a rayos UVB representa una fuente esencial de vitamina D (411), y que nuestra población de estudio reside en un país donde por motivos culturales y climatológicos se realizan muchas actividades al aire libre, es posible que la ingesta insuficiente de vitamina D sea compensada por una mayor exposición solar. Además, dado que existen múltiples productos alimentarios que pueden estar o no fortificados con vitamina D, es posible que en algunos casos se haya infraestimado la ingesta de vitamina D.

6.1.7.3 Carbohidratos, azúcares y fibra

En las mujeres incluidas en el estudio, hemos observado una correlación negativa entre la ingesta de hidratos de carbono y la de azúcares totales y las tasas de fecundación. Chavarro et al. (224) demostraron una relación directa entre el consumo de hidratos de carbono, en especial las dietas con un alto índice glicémico y la esterilidad por anovulación. Esta relación está muy probablemente mediada a través de la insulinoresistencia y el hiperinsulinismo secundario. No existen otras referencias al respecto por lo que podríamos considerar este estudio, el primero que relaciona esterilidad e hidratos de carbono.

En los hombres, no se encontró relación entre la ingesta de carbohidratos ni de azúcares con ninguno de los parámetros reproductivos masculinos ni tampoco con los resultados de TRA, en consonancia con lo observado en otros estudios (242,243). A pesar de haberse observado diferencias en el volumen seminal y la concentración de espermatozoides entre los hombres que presentan una ingesta adecuada de azúcares y aquellos que no, en ambos casos la media de volumen seminal y de concentración de espermatozoides estaban dentro de valores de normalidad.

Aunque la ingesta de azúcares observada en ambos sexos sea alta, se ha observado una ingesta de fibra notablemente superior a la mínima diaria recomendada, lo que contribuiría a contrarrestar los efectos negativos de la primera sobre los niveles de insulina y de glucosa en sangre. Una parte importante de los carbohidratos ingeridos por nuestra población proviene de cereales integrales. En nuestro estudio, al igual que en el EARTH (234) la ingesta total de fibra tampoco se ha relacionado con el éxito de las TRA entre las mujeres que se sometieron a tratamientos de fertilidad. Sin embargo, se ha observado una tendencia a mayor tasa de nacido vivo en las mujeres que presentaron una ingesta más elevada

de ácido fólico y selenio (presentes fundamentalmente en los cereales integrales) que no alcanzó significación estadística. Podemos inferir que un alto consumo de ácido fólico y selenio se debe muy probablemente a un alto consumo de cereales integrales. El estudio EARTH concluyó que una mayor ingesta durante el período preconcepcional de cereales integrales se asociaba a una mayor probabilidad de recién nacido vivo (234).

6.1.7.4 Grasas

No se ha encontrado ninguna correlación entre los resultados de los parámetros reproductivos femeninos ni en los resultados de TRA en relación al consumo de grasas totales y saturadas.

Las grasas saturadas parecen tener un efecto deletéreo sobre la espermatogénesis. Se ha observado que los hombres que presentaron una ingesta adecuada de grasas totales y saturadas presentaban mejores parámetros seminales. De forma similar a los resultados obtenidos en nuestro estudio, los estudios observacionales del grupo de Chavarro et al. y Jensen et al. encontraron que la ingesta de grasas saturadas está inversamente relacionada con el recuento total y la concentración de espermatozoides entre los pacientes de fertilidad (274) y en hombres jóvenes sanos (280,281).

En nuestro estudio no se ha analizado específicamente el consumo de ácidos grasos omega 3 (247-250,276,279), omega 6 (258,259) y trans (246,279,281,282), motivo por el cual no se pueden descartar posibles efectos beneficiosos o deletéreos del consumo de estos sobre la fertilidad femenina y masculina descritos en otros estudios.

6.1.7.5 Proteínas

Respecto a los resultados obtenidos en relación a la ingesta de proteínas y los parámetros reproductivos y resultados de la TRA, no parece que la ingesta de proteínas tenga un impacto determinante en los resultados

obtenidos. Es importante destacar que la mayor parte de nuestra población de estudio, tanto hombres como mujeres, presentaba un consumo de proteínas suficiente según criterios de la EFSA, y en los casos en que el consumo fue inadecuado estaba muy próximo a los valores recomendados, lo cual limita la detección de posibles efectos deletéreos de las dietas y/o estados hipoproteicos en la salud reproductiva y resultados de TRA.

La mayoría de estudios publicados en relación a la ingesta de proteínas, la fertilidad y los resultados de FIV/ICSI han evaluado la ingesta de fuentes de proteínas específicas (carne, pescado, soja, etc.). En nuestro estudio hemos evaluado la ingesta total de proteínas sin discernir cuál era la fuente de dichas proteínas, lo cual no nos permite evaluar la posible interacción o efecto de otros componentes que podrían actuar como disruptores endocrinos y alterar la fertilidad y los resultados reproductivos. Por este motivo, no se puede descartar que la asociación hallada entre la ingesta inadecuada de proteínas y una mayor concentración de espermatozoides en la muestra se deba a la interacción de posibles tóxicos o contaminantes presentes en las fuentes de proteína.

6.1.7.6 Antioxidantes, vitaminas y minerales

La evidencia científica respecto al impacto del consumo de antioxidantes sobre la fertilidad masculina y femenina y los resultados de TRA, es por el momento poco robusta y concluyente. A pesar de que recientes revisiones de la Cochrane sobre el uso de suplementos antioxidantes en hombres y mujeres subfértiles concluyen que el uso de antioxidantes parece tener un efecto beneficioso sobre los resultados de las TRA y relacionan los antioxidantes con mayores tasas de nacido vivo y de embarazo clínico (371, 375), ambas revisiones reportan que la calidad de la evidencia fue muy baja y la heterogeneidad entre los estudios fue moderada y alta.

En nuestra población de estudio hemos observado un impacto positivo

de la ingesta de vitaminas y minerales en los resultados intermedios de FIV/ICSI en mujeres, aunque ello no se haya traducido en mejores tasas de recién nacido vivo, excepto, para la ingesta de vitamina B12. Ninguna paciente del estudio con una ingesta inadecuada de vitamina B12 tuvo un hijo. Este hallazgo está alineado con las conclusiones de los estudios del grupo EARTH, que observaron tanto en un estudio observacional a partir de cuestionarios de frecuencia alimentaria (412) como en otro estudio a partir de determinaciones séricas de niveles de vitamina B 12 que el consumo más elevado de dicha vitamina se correlaciona con mayor probabilidad de recién nacido vivo (177).

Por lo que respecta a los resultados obtenidos en varones, se ha observado, paradójicamente, un impacto negativo de la ingesta de diversas vitaminas y minerales en los parámetros seminales.

Si bien hay pocos datos en la literatura sobre el efecto individual de cada una de estos componentes en la fertilidad masculina y resultados de las TRA, excepto para la vitamina C, vitamina E, zinc, selenio y calcio, las revisiones sobre el papel de las vitaminas y antioxidantes sobre la fertilidad masculina coinciden en que estos tendrían un efecto protector o beneficioso sobre la fertilidad masculina y las TRA

Por otro lado, el aluminio y el azufre, que son considerados tóxicos ambientales con conocidos efectos adversos sobre la espermatogénesis (413,414) presentan en nuestro estudio un impacto negativo sobre la concentración de espermatozoides.

6.2 Limitaciones y fortalezas del estudio

Dada la naturaleza observacional del estudio, es difícil establecer una relación de causalidad en las asociaciones observadas y sigue existiendo la posibilidad de confusión residual por factores de estilo de vida que no fueran medidos o que no se midieron correctamente.

En segundo lugar, los cuestionarios de frecuencia alimentaria son un método de obtención de datos ampliamente usado en estudios epidemiológicos nutricionales ya que permiten la evaluación de la ingesta dietética a largo plazo de una manera relativamente simple, rentable y eficiente. No obstante, aun estando validado en la población diana, el autoinforme de la dieta por parte de los participantes está sujeto a un comportamiento de medida. Por el efecto Hawthorne inherente a cualquier estudio en el cual los sujetos saben que están siendo observados, es posible que estos tiendan a alterar sistemáticamente las respuestas hacia las que perciben como buenas o saludables, mientras que tiendan a omitir o dar respuestas falsas respecto aquellas que son consideradas socialmente indeseables. Probablemente por este motivo, los resultados son poco claros y en algunos casos incluso contradictorios. Estos resultados ponen de manifiesto la dificultad para individualizar los efectos de los hábitos de vida sobre los resultados de las TRA, puesto que a pesar de que los cuestionarios fueron rellenados de forma prospectiva y los errores fueron corregidos posteriormente, un mismo grado de exposición al haberse combinado con otras circunstancias individuales de cada persona, puede haber condicionado resultados distintos.

Otra de las limitaciones del estudio es el tamaño muestral, que en algunos casos ha podido ser insuficiente para reflejar diferencias significativas. Asimismo, la participación de las parejas masculinas fue limitada, hecho que ha dificultado o imposibilita el análisis e interpretación de los datos agregados por parejas. Además, el hecho de que la participación de ambos miembros de la pareja no fuera un criterio indispensable para la inclusión en el estudio, pudiera haber generado un sesgo de selección

en los hombres que participaron en el estudio, siendo estos presumiblemente los que tenían mejores hábitos de vida y dietéticos.

A pesar de las limitaciones expuestas, este estudio presenta fortalezas que se deben considerar. En primer lugar, se trata de uno de los pocos estudios prospectivos de cohortes de los que se dispone en la actualidad en el que se analiza el impacto de los distintos hábitos de vida en el resultado reproductivo final (tasa de recién nacido vivo) de la fecundación in vitro. En segundo lugar, se trata de un estudio prospectivo y multicéntrico en el cual se ha realizado una evaluación estandarizada de una gran variedad de características de los participantes, incluyendo una evaluación dietética integral que aumenta la capacidad de ajuste por factores de confusión. Mediante el estudio de la población de pacientes de varias clínicas de fertilidad, también se ha podido utilizar un diseño eficiente con el poder suficiente para investigar influencias dietéticas en resultados clínicamente relevantes, como es la tasa de recién nacido vivo, en una subpoblación potencialmente vulnerable.

Finalmente, no existen en el momento actual recomendaciones dietéticas específicas para los pacientes que requieren realizar un tratamiento de FIV/ICSI. Este es el primer estudio del cual tenemos constancia en el cual se han evaluado los resultados reproductivos del ciclo de FIV/ICSI en relación a las recomendaciones dietéticas de la EFSA para población general, con el objetivo de esclarecer si estas recomendaciones son aplicables o adaptables a los pacientes que requieren TRA y dar los primeros pasos hacia la definición de recomendaciones dietéticas específicas para mejorar los resultados de dichos tratamientos.

6.3 Implicaciones clínicas y de salud pública

El impacto de los hábitos de vida en la salud en general, y en la salud reproductiva en particular, parecen tener cada vez más importancia. La adquisición de hábitos de vida saludables puede evitar enfermedades y ayudar a mejorar la eficacia de determinados tratamientos. Desde hace varios años, se observa una tendencia creciente a la reducción de la capacidad fértil de la población general y un incremento del número de tratamientos de reproducción asistida.

Esto tiene un impacto negativo tanto a nivel de salud pública, como a nivel económico y social.

A pesar de que la edad materna avanzada sigue siendo el factor causal más determinante, también existe evidencia creciente de que los hábitos de vida no saludables pueden condicionar la capacidad fértil de las parejas y los resultados de los tratamientos de reproducción asistida. Aunque la evidencia más sólida es la referente a las alteraciones del peso y el tabaquismo, otros factores como la actividad física, el alcohol, y en especial la dieta han mostrado sus efectos sobre la salud en general y existen pruebas crecientes de sus efectos sobre la salud reproductiva.

La identificación de factores de estilo de vida modificables, como la dieta, que influyen en la fertilidad humana es de gran importancia tanto a nivel clínico como de salud pública.

En las campañas de promoción de salud, es necesario educar a la población sobre el amplio espectro de efectos nocivos de los hábitos de vida no saludables (tabaquismo, ingesta de alcohol, sedentarismo, dieta desequilibrada), con especial relevancia sobre la salud reproductiva.

Por este motivo, las autoridades sanitarias deberían tener en cuenta la creciente evidencia científica al respecto y aplicar políticas de salud pública que fomenten la adquisición de hábitos de vida saludables.

6.4 Perspectivas futuras

A raíz de este estudio, se plantean algunas cuestiones que podrían valorarse en futuros estudios.

Si bien una imagen completa del papel de los hábitos de vida y la nutrición en la fertilidad está lejos de ser completa, se ha avanzado mucho. Los esfuerzos futuros deberían concentrarse en solidificar la evidencia emergente y considerar conjuntamente la dieta masculina y femenina y los posibles sinergismos entre distintos hábitos de vida y sus efectos sobre la salud reproductiva y los resultados de las TRA.

Además, para superar las limitaciones inherentes a los estudios observacionales basados en herramientas validadas de evaluación de la dieta o biomarcadores nutricionales, es esencial que las asociaciones más consistentes se prueben en ensayos controlados aleatorizados con potencia adecuada.

Por otro lado, los alimentos son la fuente a partir de la cual obtenemos nutrientes, pero también contienen contaminantes que pueden tener efectos nocivos para la salud. Investigaciones recientes han sugerido que los nutrientes pueden interactuar con los tóxicos y tener un impacto negativo. Teniendo en cuenta que los contaminantes ambientales están presentes en la mayoría de productos de consumo, incluyendo los alimentos, es necesario realizar estudios en los cuales se considere la coexposición a contaminantes ambientales (y mezclas de estos contaminantes) y se investiguen las asociaciones entre alimentos/nutrientes y los efectos sobre la salud, con la finalidad de formular recomendaciones dietéticas orientadas a mejorar la salud de la población general y las probabilidades de éxito de las TRA.

Finalmente, a pesar de que en líneas generales los patrones dietéticos considerados saludables tienen componentes y/o características comunes, es posible que diferentes perfiles de pacientes infértiles o subfértiles puedan beneficiarse de dietas que no necesariamente compartan las mismas características. Por ejemplo, una paciente con síndrome metabólico y SOPQ tendrá requerimientos nutricionales distintos que una paciente con amenorrea hipotalámica por bajo peso o una paciente con endometriosis. En este sentido, sería interesante explorar el impacto en los resultados reproductivos de dietas diseñadas específicamente en función de la causa específica de infertilidad.

7. CONCLUSIONES

7. Conclusiones

1. Las mujeres con un IMC superior presentan una probabilidad de recién nacido vivo más baja. El IMC del varón no parece impactar en la probabilidad de recién nacido vivo.
2. El tabaquismo en la mujer se asocia a un menor número de ovocitos totales y maduros recuperados. No se ha observado un impacto negativo del tabaquismo sobre la fertilidad masculina ni los resultados de FIV/ICSI.
3. El consumo de alcohol a nivel bajo moderado no parece ejercer un efecto deletéreo en los resultados de FIV/ICSI.
4. El consumo de café tanto en hombres como mujeres a nivel bajo moderado no parece tener un efecto negativo en los resultados de FIV/ICSI.
5. La práctica de actividad física, en especial el ciclismo y el baile, tienen un impacto positivo en la respuesta ovárica y el resultado de la TRA. En los hombres, caminar, el atletismo y el ciclismo se han asociado a una mayor concentración y/o movilidad espermática.
6. El estrés tiene un efecto negativo sobre el número de ovocitos totales recuperados, el número de embriones obtenidos y la movilidad espermática; sin embargo, no se ha observado que condicione la tasa de gestación ni de recién nacido vivo.
7. Un consumo adecuado tanto en hombres como en mujeres de ácido fólico, vitamina D, carbohidratos, azúcares, grasas, proteínas, vitaminas y minerales se relaciona en general con mejores resultados intermedios en los ciclos de FIV/ICSI, pero no parece impactar la probabilidad de gestación clínica ni de recién nacido vivo, excepto la ingesta de vitamina B12 en mujeres.
8. El aluminio y el azufre ejercen un efecto negativo en la calidad del semen.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Wallace WHB, Kelsey TW. Human Ovarian Reserve from Conception to Menopause. Vitzthum VJ. PLoS One. 2010;5(1):8772
- (2) Kurahashi H, Tsutsumi M, Nishiyama S, Kogo H, Inagaki H, Ohye.T. Molecular basis of maternal age-related increase in oocyte aneuploidy. Wiley Online Library. 2011
- (3) Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. Endocr Rev 2009;30(5):465-93
- (4) Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, Scott RT Jr. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertil Steril. 2014 Mar;101(3):656-663.
- (5) Heffner LJ. Advanced maternal age-how old is too old?N Engl J Med.2004;351(19):1927-9
- (6) World Health Organisation. Obesity and overweight 2018. <http://www.who.int/en/new-room/fact-sheets/detail/obesity> and overweight
- (7) Global Obesity Observatory. Obesity Prevalence Worldwide Adults. <http://www.worldobesitydata.org>
- (8) Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. Reproduction 2010;140(3):347-64
- (9) Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, Berga SL, Loucks T, Zeitlian G et al. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(7):2468-73.
- (10) Broughton D. Jungheim E. Focused look at obesity and the preimplantation trophoblast. Semin Reprod Med. 2015;34(01):005-010.

- (11) Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Lanzendorf SE, Ratts VS, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1970-4.
- (12) Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum. Reprod*. 2015;30(1):122-32
- (13) Bellver J, Martínez-Conejero JA, Labarta E, Alam a P, Melo MA, Remohí J, et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95:2335–41.
- (14) Obesity and reproduction: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. *Fertil Steril* 2015;104:1116–26.
- (15) Craig J., Jenkins T., Douglas T. Carrell, H.C.L.D., and Hotaling J. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril* 2017;107: 848–59.
- (16) Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2011;23:421–39.
- (17) Ruofan Y., Cande V. Ananth, Bo Y. Park; Leanne Pereira; Plante L.A.; for the Perinatal Research Consortium. Obesity and the risk of stillbirth: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:457
- (18) Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, Hunter A, Holmes VA. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004-2011. *BJOG* 2013;120:932-9.

- (19) Centre for Maternal and Child Enquiries. Maternal obesity in the UK: findings from a national project. London: CMACE; 2010.
- (20) Persson M, Cnattingius S, Villamor E, Söderling J, Björn Pasternak B., Stephansson O., Neovius M. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ* 2017;357
- (21) Lewis SE, Kumar K. The paternal genome and the health of the assisted reproductive technology child. *Asian J Androl* 2015;17:616–
- (22) Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2016;105:663–9.
- (23) Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015;31:593–604.
- (24) Thomsen L, Humaidan P, Bungum L, Bungum M. The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian J Androl* 2014;16:749–54.
- (25) Jenkins TG, Carrell DT. The sperm epigenome and potential implications for the developing embryo. *Reproduction* 2012;143:727–34.
- (26) World Health Organisation.
<https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>
- (27) Havelaar AH, Kirk MD, Torgerson PR, Gibb HJ, Hald T, Lake RJ, et al. World Health Organization global estimates and regional comparisons of the burden of foodborne disease in 2010. *PLoS Med* 2015;12- 46.

- (28) World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2015: raising taxes on tobacco. In: Tobacco Free Initiative. Geneva, Switzerland: WHO; 2015. 47.
- (29) Tong VT, Dietz PM, Morrow B, D'Angelo DV, Farr SL, Rockhill KM, et al. Trends in smoking before, during, and after pregnancy—Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, United States, 40 sites, 2000–2010. *MMWR CDC Surveill Summ* 2013;62:1–19.
- (30) Kallen K. The impact of maternal smoking during pregnancy on delivery outcome. *Eur J Public Health* 2001;11:329–33.
- (31) Werler MM. Teratogen update: smoking and reproductive outcomes. *Teratology* 1997;55:382–8. 49.
- (32) Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13:1532–9. 51.
- (33) Hyland A, Piazza KM, Hovey KM, Ockene JK, Andrews CA, Rivard C, et al. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tob Control* 2015;24:328–35.
- (34) Smoking and Infertility: a committee opinion. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. *Fertil Steril* 2018;110:611–8
- (35) Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996;66:679–89.
- (36) Stillman RJ, Rosenberg MJ, Sachs BP. Smoking and reproduction. *Fertil Steril* 1986;46:545–66.
- (37) Kunzle R, Mueller , Hanggi W, Birkhauser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of 32 male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril* 2003;79:287–91

- (38) Stillman RJ, ed. Seminars in reproductive endocrinology: smoking and reproductive health. New York: Thieme Medical Publishers; 1989
- (39) Pasqualotto FF, Umezu FM, Salvador M, Borges E, Sobreiro BP, Pasqualotto EB. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytespermia in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2008;90:278–83.
- (40) Said TM, Ranga G, Agarwal A. Relationship between semen quality and tobacco chewing in men undergoing infertility evaluation. *Fertil Steril* 2005;84:649–53
- (41) Zhang RP, Zhao WZ, Chai BB, Wang QY, Yu CH, Wang HY, Liu L, Yang LQ, Zhao SH. The effects of maternal cigarette smoking on pregnancy outcomes using assisted reproduction technologies: An updated meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018Nov;47(9):461-468.
- (42) Cooper GS, Baird DD, Hulka BS, Weinberg CR, Savitz DA, Hughes CL Jr. Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. *Obstet Gynecol* 1995;85:407–11.
- (43) MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 1982;307:1062–5.
- (44) Klonoff-Cohen H., Natarajan L, Marrs R., Yee B. Cigarette smoking as risk factor for ectopic pregnancy. *Human Reprod*. 2001; 16:1389-90
- (45) Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:31–44.
- (46) Cinar O, Dilbaz S, Terzioglu F, Karahalil B, Yucel C, Turk R, et al. Does cigarette smoking really have detrimental effects on

outcomes of IVF? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;174:106–10.

- (47) Weigert M, Hofstetter G, Kaipf D, Gottlich H, Krischker U, Bichler K, et al. The effect of smoking on oocyte quality and hormonal parameters of patients undergoing in vitro fertilization–embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 1999;16:287–93.
- (48) Buckley JP, Keil AP, McGrath LJ, Edwards JK. Evolving methods for inference in the presence of healthy worker survivor bias. *Epidemiology* 2015;26:204–12.
- (49) Fuentes A, Munoz A, Barnhart K, Arguello B, Diaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 2010;93:89–95.
- (50) Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002;17: 3220–3.
- (51) Van Voorhis BJ, Syrop CH, Hammitt DG, Dunn MS, Snyder GD. Effects of smoking on ovulation induction for assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 1992;58:981–5.
- (52) Freour T, Masson D, Dessolle L, Allaoua D, Dejoie T, Mirallie S, et al. Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1177–82.
- (53) Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2005;20:2531–5.
- (54) Soares SR, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod* 2007;22:543–7.
- (55) Heger A, Sator M, Walch K, Pietrowski D. Smoking decreases endometrial thickness in IVF/ICSI patients. *Geburtshilfe Frauenheilk* 2018;78:78–82.

- (56) Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update* 2000;6:122–31.
- (57) Vanegas JC, Chavarro JE, Williams PL, Ford JB, Toth TL, Hauser R, et al. Discrete survival model analysis of a couple's smoking pattern and outcomes of assisted reproduction. *Fertil Res Pract* 2017;3:5.
- (58) Radin RG, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis AH, et al. Active and passive smoking and fecundability in Danish pregnancy planners. *Fertil Steril* 2014;102:183–91.
- (59) Mínguez-Alarcon L, Chavarro J.E., Gaskins A.J. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertility and Sterility* Vol. 110, No. 4, September 2018 0015-0282
- (60) Our World in Data. Alcohol Consumption. <https://our-worldindata.org/alcohol-consumption>
- (61) Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513–23.
- (62) Voelker R. Even low, regular alcohol use increases the risk of dying of cancer. *JAMA* 2013;309:970.
- (63) Tan CH, Denny CH, Cheal NE, Sniezek JE, Kanny D. Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age—United States, 2011–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1042–6.
- (64) Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol* 1997; 146:32–41.
- (65) Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou PH. Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology* 2003;14:429–36.

- (66) Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Infertility in women and moderate alcohol consumption. *Am J Public Health* 1994;85:1021–2.
- (67) Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril* 1998;70:632–7.
- (68) Juhl M, Nyboe Andersen AM, Gronbaek M, Olsen J. Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy. *Hum Reprod* 2001;16:2705–9.
- (69) Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Vigano P, Noli S, Parazzini F. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*. January 2017 Volume 34, Issue 1, Pages 38–47
- (70) Mikkelsen EM, Riis AH, Wise LA, Hatch EE, Rothman KJ, Cueto HT, et al. Alcohol consumption and fecundability: prospective Danish cohort study. *BMJ* 2016;354:i4262.
- (71) Olsen J, Bolumar F, Boldsen J, Bisanti L, European Study Group on Infertility and Subfecundity. Does moderate alcohol intake reduce fecundability? A European multicenter study on infertility and subfecundity. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:206–12.
- (72) Karmon AE, Toth TL, Chiu Y-H, Gaskins AJ, Tanrikut C., DL Wright DL, Hauser R, Chavarro JE for the Earth Study Team. Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and in vitro fertilization outcomes among fertility patients. *Andrology* 2017 Mar; 5(2): 354-361
- (73) Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertility and sterility*. 2005;84:919–924
- (74) Klonoff-Cohen H, Bleha J, Lam-Kruglick P. A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Human reproduction*. 2002;17:1746–1754.

- (75) Braga DP, Halpern G, Figueira Rde C, Setti AS, Iaconelli A, Jr, Borges E., Jr Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertility and sterility*. 2012;97:53–59.
- (76) Karmon A.E., Toth T.L., Gaskins A.J., Afeiche, Tanrikut, R. Hauser, Chavarro J.C. Male caffeine and alcohol intake in relation to in vitro fertilization outcome among fertility patients. *Fertil Steril* 2014.
- (77) Abadia L, Chiu YH, Williams PL, Toth TL, Souter I, Hauser R, et al. The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. *Hum Reprod* 2017;32:1846–54.
- (78) Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Sterility* 2003;79:330–9.
- (79) Rossi BV, Berry KF, Hornstein MD, Cramer DW, Ehrlich S, Missmer SA. Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2011;117: 136–42
- (80) Mínguez-Alarcon L., Chavarro J.E, Gaskins JA. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertil Steril* 2018;110:587–92
- (81) Scientific report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Available at: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>
- (82) Poole R., J Kennedy O., Roderick P., A Fallowfield J., C Hayes P., Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ* 2017;359:j5024

- (83) . Rodríguez I, Rodríguez, M. Rodríguez, A. Rodríguez Cuartero. El café: droga, tóxico y factor de riesgo cardiovascular. Grupo de Investigación Medicina Interna I. *Investig Clin* 2006; 9(4)
- (84) Kotsopoulos J, Eliassen AH, Missmer SA, Hankinson SE, Tworoger SS. Relationship between caffeine intake and plasma sex hormone concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 2009;115:2765–74.
- (85) Sisti JS, Hankinson SE, Caporaso NE, Gu F, Tamimi RM, Rosner B, et al. Caffeine, coffee, and tea intake and urinary estrogens and estrogen metabolites in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:1174–83.
- (86) Schliep KC, Schisterman EF, Mumford SL, Pollack AZ, Zhang C, Ye A, et al. Caffeinated beverage intake and reproductive hormones among premenopausal women in the BioCycle Study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:488–97.
- (87) Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol* 1997; 146:32–41.
- (88) Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Caffeine intake and fecundability: a follow-up study among 430 Danish couples planning their first pregnancy. *Reprod Toxicol* 1998;12:289–95.
- (89) Alderete E, Eskenazi B, Sholtz R. Effect of cigarette smoking and coffee drinking on time to conception. *Epidemiology* 1995;6:403–8.
- (90) Florack EIM, Zielhuis GA, Rolland R. Cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake and fecundability. *Prev Med* 1994;23:175–80.

- (91) Joesoef MR, Beral V, Rolfs RT, Aral SO, Cramer DW. Are caffeinated beverages risk factors for delayed conception? *Lancet* 1990;335:136–7.
- (92) Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet* 1988;332:1453–6.
- (93) Williams M, Monson R, Goldman M, Mittendorf R, Ryan K. Coffee and delayed conception. *Lancet* 1990;335:1603.
- (94) Grodstein F, Goldman MB, Ryan L, Cramer DW. Relation of female infertility to consumption of caffeinated beverages. *Am J Epidemiol* 1993;137:1353–60.
- (95) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;116:467–8
- (96) Dias TR, Alves MG, Bernardino RL, Martins AD, Moreira AC, Silva J, Barros A, Sousa M, Silva BM, Oliveira PF. Dose-dependent effects of caffeine in human Sertoli cells metabolism and oxidative profile: Relevance for male fertility. *Toxicology*. 2014;328C:12–20.
- (97) Oluwole OF, Salami SA, Ogunwole E, Raji Y. Implication of caffeine consumption and recovery on the reproductive functions of adult male Wistar rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2016;27:483–491
- (98) Christianson R, Oechsli F, van den Berg B. Caffeinated beverages and decreased fertility. *Lancet* 1989;333:378.
- (99) Klonoff-Cohen H, Bleha J, Lam-Kruglick P. A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive end points of IVF and gamete intra-fallopian transfer. *Hum Reprod* 2002;17:1746–54.

- (100) Machtinger R, Gaskins AJ, Mansur A, Adir M, Racowsky C, Baccarelli AA, et al. Association between preconception maternal beverage intake and in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril* 2017;108:1026–33.
- (101) Abadia L, Chiu YH, Williams PL, Toth TL, Souter I, Hauser R, et al. The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. *Hum Reprod* 2017;32:1846–54.
- (102) Al-Saleh I, El-Doush I, Griselli B, Coskun S. The effect of caffeine consumption on the success rate of pregnancy as well various performance parameters of in-vitro fertilization treatment. *Med Sci Monit* 2010;16:Cr598–605.
- (103) Choi JH, Ryan LM, Cramer DW, Hornstein MD, Missmer SA. Effects of caffeine consumption by women and men on the outcome of in vitro fertilization. *J Caffeine Res* 2011;1:29–34.
- (104) Lyngso J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Hulman A, Kesmodel US. Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2017;9:699–719.
- (105) . Lyngsø J, Kesmodel US, Bay B, Ingerslev HJ, Nybo Andersen A-M, RamlauHansen CH. The impact of female daily coffee consumption on successful fertility treatment: a Danish cohort study. *Fertil Steril* 2019;112:120–9.
- (106) Minguez-Alarcon L, Chavarro JE, Gaskins AJ. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertil Steril* 2018;110:587–92.
- (107) Greenwood DC, Thatcher NJ, Ye J, Garrard L, Keogh G, King LG, et al. Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29:725–34.

- (108) Klonoff-Cohen H, Bleha J, Lam-Kruglick P. A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod*. 2002 Jul;17(7):1746-54.
- (109) Braga DP, Halpern G, Figueira Rde C, Setti AS, Iaconelli A, Jr, Borges E., Jr Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertility and sterility*. 2012;97:53–59
- (110) Schmid TE, Eskenazi B, Baumgartner A, Marchetti F, Young S, Weldon R, Anderson D, Wyrobek AJ. The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. *Human reproduction*. 2007;22:180–187.
- (111) Karmon AE, Toth TL, Chiu Y-H, Gaskins AJ, Tanrikut C., Wright DL, Hauser R, and Chavarro JE. for the Earth Study Team. Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and in vitro fertilization outcomes among fertility patients *Andrology*. 2017 Mar; 5(2): 354–361.
- (112) Guthold R., A Stevens G., M Riley L., C Bull F. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e1077–86
- (113) Frisch RE, Gotz-Welbergen AV, McArthur JW, Albright T, Witschi J, Bullen B, et al. Delayed menarche and amenorrhea of college athletes in relation to age of onset of training. *JAMA* 1981;246:1559–63.
- (114) Dadgostar H, Razi M, Aleyasin A, Alenabi T, Dahaghin S. The relation between athletic sports and prevalence of amenorrhea and oligomenorrhea in Iranian female athletes. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol* 2009;1:16.
- (115) De Souza MJ, Toombs RJ, Scheid JL, O'Donnell E, West SL, Williams NI. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measures. *Hum Reprod* 2010; 25:491–503.

- (116) .Cooper G, Sandler D, Whelan E, Smith K. Association of physical and behavioral characteristics with menstrual cycle patterns in women 29–31 years of age. *Epidemiology* 1996;7:624–8.
- (117) Liu Y, Gold EB, Lasley BL, Johnson WO. Factors affecting menstrual cycle characteristics. *Am J Epidemiol* 2004;160:131–40.
- (118) Wise L.A.,Rothman KJ,Mikkelsen E.M.,Henrik Sørensen HT,Riis AH, Hatch E.E. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. *Fertility and Sterility* Vol. 97, No. 5, May 2012 0015-0282
- (119) McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wesselink AK, Hahn KA, A. Wise LA. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertility and Sterility* Vol. 106, No. 2, August 2016 0015-0282.
- (120) Vaamonde D., Garcia-Manso J.M., Hackney A.C. Impact of physical activity and exercise on male reproductive potential: a new assessment questionnaire. *Rev Andal Med Deport.* 2017 Jun; 10(2): 79–93.
- (121) Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, García-Manso JM, Vaamonde-Lemos R, Swanson RJ, Oehninger SC. Response of semen parameters to three training modalities. *Fertil Steril.* 2009; 92(6):1941–6.
- (122) Arce JC, De Souza MJ. Exercise and male factor infertility. *Sports Med* 1993; 3:146 – 169.
- (123) Arce JC, De Souza MJ, Pescatello LS, Luciano AA. Sub-clinical alterations in hormone and semen profile in athletes. *Fertil Steril* 1993;2:398 – 404.
- (124) Vaamonde D, Da Silva ME, Poblador MS, Lancho JL. Reproductive profile of physically active men after exhaustive endurance exercise. *Int J Sports Med* 2006;9:680 – 689.

- (125) Safarinejad MR, Azma K, Kolahi AA. The effects of intensive, long-term treadmill running on reproductive hormones, hypothalamus-pituitary testis axis, and semen quality: a randomized controlled study. *J Endocrinol* 2009;3:259–271
- (126) Wise LA, Cramer DW, Hornstein MD, Ashby RK, Missmer SA. Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2011;3:1025 – 1030.
- (127) Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JH, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years. *Eur J Endocrinol*. 2003; 149(6):583–9.
- (128) Ari Z, Kutlu N, Uyanik BS, Taneli F, Buyukyazi G, Tavli T. Serum testosterone, growth hormone, and insulin-like growth factor-1 levels, mental reaction time, and maximal aerobic exercise in sedentary and long-term physically trained elderly males. *Int J Neurosci*. 2004; 114(5):623–37.
- (129) Hawkins VN, Foster-Schubert K, Chubak J, Sorensen B, Ulrich CM, Stanczyk FZ, et al. Effect of exercise on serum sex hormones in men: a 12-month randomized clinical trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2008; 40(2):223–33.
- (130) Grandys M, Majerczak J, Duda K, Zapart-Bukowska J, Kulpa J, Zoladz JA. Endurance training of moderate intensity increases testosterone concentration in young, healthy men. *Int J Sports Med*. 2009; 30(7):489–95.
- (131) Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, García-Manso JM, Barrera N, Vaamonde-Lemos R. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men. *Eur J Appl Physiol*. 2012; 112(9):3267–73.
- (132) Deschenes MR, Kraemer WJ. Performance and physiologic adaptations to resistance training. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002; 81(11 Suppl):S3–16.
- (133) Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jorgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. *Br J Sports Med* 2013

- (134) Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Mendiola J, Gaskins AJ, Torres-Cantero AM. Physical activity is not related to semen quality in young healthy men. *Fertil Steril*. 2014 Oct.;102(4):1103-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.032. Epub 2014 Jul 23.
- (135) Morris SN, Missmer SA, Cramer DW, Powers RD, McShane PM, Hornstein MD. Effects of lifetime exercise on the outcome of in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2006; 108:938–945.
- (136) Kucuk M, Doymaz F, Urman B. Effect of energy expenditure and physical activity on the outcomes of assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20:274–279.
- (137) Moran L, Tsagareli V, Norman R, Noakes M. Diet and IVF pilot study: short-term weight loss improves pregnancy rates in overweight/obese women undertaking IVF. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011; 51:455–459.
- (138) Palomba S, Falbo A, Valli B, Morini D, Villani MT, Nicoli A, La Sala GB. Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2014; 29:72–79.
- (139) Evenson KR, Calhoun KC, Herring AH, Pritchard D, Wen F, Steiner AZ. Association of physical activity in the past year and immediately after in vitro fertilization on pregnancy. *Fertil Steril*. 2014; 101:1047–1054.
- (140) Gaskins A.J., Williams PL, Keller MG, Souter I, Hauser R, and Chavarro JE, for the EARTH Study Team. Maternal physical and sedentary activities in relation to reproductive outcomes following IVF. *Reprod Biomed Online*. 2016 Oct; 33(4): 513–521.
- (141) Rao M., Zeng Z., Tang L. Maternal physical activity before IVF/ICSI cycles improves clinical pregnancy rate and live birth rate: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16: 11.
- (142) Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Tanrikut C, Petrozza JC, Chavarro JE. Paternal physical and

- sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. *Hum Reprod.* 2014 Nov;29(11):2575-82.
- (143) Wright J, Allard M, Lecours A, Sabourin S. Psychosocial distress and infertility: a review of controlled research. *Int J Fertil* 1989 Mar-Apr;34(2):126-42
- (144) Cwikel J, Gidron Y, Sheiner E. Psychological interactions with infertility among women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Dec 1;117(2):126-31
- (145) Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP, Henriksen TB, Anderson AM, Kolstad HA et al. Distress and reduced fertility: a follow-up study of first-pregnancy planners. *Fertil Steril* 1999 Jul;72(1):47-53
- (146) Peterson BD, Newton CR, Feingold T. Anxiety and sexual stress in men and women undergoing fertility treatment. *Fertil Steril* 2007 Oct;88(4):911-4
- (147) Boivin J, Takefman JE. Stress levels across stages of in vitro fertilization in subsequently pregnant and nonpregnant women. *Fertil Steril* 1995 Oct;64(4):802-10
- (148) Smeenk JM, Verhaak CM, Eugster A, van Minnen A, Zielhuis GA, Braat DD. The effect of anxiety and depression on the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2001 Jul;16(7):1420-3
- (149) Smeenk JM, Verhaak CM, Vingerhoests AJ, Sweep CG, Merkus JM, Willemsen SJ et al. Stress and outcome success in IVF: the role of self-reports and endocrine variables. *Hum Reprod* 2005 Apr;20(4):991-6
- (150) Boivin J, Schmidt L. Infertility related stress in men and women predicts treatment outcome 1 year later. *Fertil Steril* 2005 Jun;83(6):1745-52

- (151) Csemickzky G, Landgren BM, Collins A. The influence of stress and state anxiety on the outcome of IVF-treatment: psychological and endocrinological assessment of Swedish women entering IVF-treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 Feb;79(2):113-8
- (152) Lewicka S, von Hagens C, Hettinger U, Grunwald K, Vecsei P, Runnebaum B, et al. Cortisol and cortisone in human follicular fluid and serum and the outcome of IVF treatment. *Hum Reprod* 2003 Aug;18(8):1613-7
- (153) Coulam CB, Roussev RG. Increasing circulating T-cell activation markers are linked to subsequent implantation failure after transfer of in vitro fertilized embryos. *Am J Reprod Immunol* 2003 Oct;50(4):340-5
- (154) Chernyshov VP, Sudoma IO, Dons'koi BV, Kostyuchyuk AA, Masliy YV. Elevated NK cell cytotoxicity, CD158a expression in NK cells and activated T lymphocytes in peripheral blood of women with IVF failures. *Am J Reprod Immunol* 2010 Jul 1;64(1):58-67
- (155) Gallinelli A, Roncaglia R, Matteo ML, Ciaccio I, Volpe A, Facchinetti F. Immunological changes and stress are associated with different implantation rates in patients undergoing in vitro fertilisation embryo transfer. *Fertil Steril* 2001 Jul;76(1):85-91
- (156) Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril* 2004 Feb;81(2):258-61.
- (157) Domar AD, Smith K, Conboy L, Iannone M, Alper M. A prospective investigation into the reasons why insured United States patients drop out of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2010 Sep;94(4):1457-9
- (158) Chen TH, Chang SP, Tsai CF, Juang KD. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. *Hum Reprod* 2004 Oct;19(10):23 13-18

- (159) Kedem P, Mikulincer M, Nathanson YE, Bartoov B. Psychological aspects of male infertility. *Br J Med Psychol* 1990 Mar;63 (Pt 1):73-80
- (160) Smith JF, Walsh TJ, Shindel AW, Turek PJ, Wing H, Pasch L et al. Sexual, marital and social impact of a man's perceived infertility diagnosis. *J Sex Med* 2009 Sep;6(9):2505-15
- (161) Zorn B, Auger J, Velikonja V, Kolbezen M, Meden-Vrtovec H. Psychological factors in male partners of infertile couples: relationship with semen quality and early miscarriages. *Int J Androl* 2008 Dec;31(6):557-64
- (162) Morelli G, De Gennaro L, Ferrara M, Dondero F, Lenzi A, Lombardo F et al. Psychological factors and male seminal parameters. *Biol Psychol* 2000 May;53(1):1-11.
- (163) Eskiocak S, Gozen AS, Kilic AS, Molla S. Association between mental stress and some antioxidant enzymes of seminal plasma. *Indian J Med Res* 2005 Dec;122(6):491-6
- (164) Clarke RN, Klock SC, Geoghegan A, Travassos DE. Relationship between psychological stress and semen quality among in-vitro fertilization patients. *Hum Reprod* 1999 Mar;14(3):753-8
- (165) Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L, Sieber W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilisation or gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 2001 Oct;76(4):675-87
- (166) Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007;13:163-74.
- (167) Jaroudi S, SenGupta S. DNA repair in mammalian embryos. *Mutat Res* 2007;635:53-77. 9. Kiefer JC.
- (168) Epigenetics in development. *Dev Dyn* 2007;236:1144-56

- (169) Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Ginsburg ES, et al. Maternal pre-pregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol* 2014;124:23–31. 22.
- (170) Hasan R, Olshan AF, Herring AH, Savitz DA, Siega-Riz AM, Hartmann KE. Self-reported vitamin supplementation in early pregnancy and risk of miscarriage. *Am J Epidemiol* 2009;169:1312–8. 23.
- (171) Byrne J. Periconceptional folic acid prevents miscarriage in Irish families with neural tube defects. *Ir J Med Sci* 2011;180:59–62
- (172) Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2008;89:668–76.
- (173) Gaskins AJ, Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, Pollack AZ, WactawskiWende J, et al. The impact of dietary folate intake on reproductive function in premenopausal women: a prospective cohort study. *PLoS One* 2012;7: e46276.
- (174) Cueto HT, Riis AH, Hatch EE, Wise LA, Rothman KJ, Sorensen HT, et al. Folic acid supplementation and fecundability: a Danish prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:66–71.
- (175) Westphal LM, Polan ML, Trant AS. Double-blind, placebo-controlled study of Fertilityblend: a nutritional supplement for improving fertility in women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006;33:205–8.
- (176) Gaskins AJ, Afeiche MC, Wright DL, Toth TL, Williams PL, Gillman MW, Hauser R., Chavarro JE. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 2014;124:801–9.
- (177) Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Ford JB, Toth TL, Hauser R, et al. Association between serum folate and vitamin B-

- 12 and outcomes of assisted reproductive technologies. *Am J Clin Nutr* 2015;102:943–50.
- (178) Haggarty P, McCallum H, McBain H, Andrews K, Duthie S, McNeill G, et al. Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: prospective cohort study. *Lancet* 2006;367:1513–9. 33.
- (179) Murto T, Kallak TK, Hoas A, Altmae S, Salumets A, Nilsson TK, et al. Folic acid supplementation and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variations in relation to in vitro fertilization pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;94:65–71. 34.
- (180) Murto T, Skoog Svanberg A, Yngve A, Nilsson TK, Altmae S, Wanggren K, et al. Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2014;28:766–72.
- (181) Bailey LB, Gregory JF III. Folate. In: Bowman BA, Russell RM, editors. *Present knowledge in nutrition*. 9th ed., Vol. 1. Washington, DC: ILSI Press; 2006:125–37.
- (182) Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab* (168) 2000;71:121–38.
- (183) Holm J, Hansen SI, Høier-Madsen M. A high-affinity folate binding protein in human semen. *Biosci Rep* 1991;11:237–42.
- (184) Holm J, Hansen SI, Høier-Madsen M, Christensen TB, Nichols CW. Characterization of a high-affinity folate receptor in normal and malignant human testicular tissue. *Biosci Rep* 1999;19:571–80.
- (185) Chen Z, Karaplis AC, Ackerman SL, Pogribny IP, Melnyk S, Lussier-Cacan S, et al. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum Mol Genet* 2001;10:433–43.

- (186) Kelly TLJ, Neaga OR, Schwahn BC, Rozen R, Trasler JM. Infertility in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)-deficient male mice is partially alleviated by lifetime dietary betaine supplementation. *Biol Reprod* 2005;72:667–77.
- (187) Cosentino MJ, Pakyz RE, Fried J. Pyrimethamine: an approach to the development of a male contraceptive. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:1431–5.
- (188) Kalla NR, Saggar SK, Puri R, Mehta U. Regulation of male fertility by pyrimethamine in adult mice. *Res Exp Med (Berl)* 1997;197:45–52.
- (189) Malik NS, Matlin SA, Fried J, Pakyz RE, Consentino MJ. The contraceptive effects of etoprine on male mice and rats. *J Androl* 1995;16:169–74.
- (190) Bentivoglio G, Melica F, Cristoforoni P. Folinic acid in the treatment of human male infertility. *Fertil Steril* 1993;60:698–701.
- (191) Wong WY, Merkus HMWM, Thomas CMG, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RPM. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002;77:491–8.
- (192) Ebisch IMW, Pierik FH, Jong FHD, Thomas CMG, Steegers-Theunissen RPM. Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? *Int J Androl* 2006;29:339–45.
- (193) Mendiola J, Torres-Cantero AM, Vioque J, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, et al. A low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics. *Fertil Steril* 2010;93:1128–33.
- (194) Wallock LM, Tamura T, Mayr CA, Johnston KE, Ames BN, Jacob RA. Low seminal plasma folate concentrations are associated with low sperm density and count in male smokers and non-smokers. *Fertil Steril* 2001; 75:252–9.
- (195) Boxmeer JC, Smit M, Weber RF, Lindemans J, Romijn JC, Eijkemans MJC, et al. Seminal plasma cobalamin significantly

- correlates with sperm concentration in men undergoing IVF or ICSI procedures. *J Androl* 2007;28:521–7.
- (196) Boxmeer JC, Smit M, Utomo E, Romijn JC, Eijkemans MJC, Lindemans J, et al. Low folate in seminal plasma is associated with increased sperm DNA damage. *Fertil Steril* 2009;92:548–56.
- (197) Young SS, Eskenazi B, Marchetti FM, Block G, Wyrobek AJ. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. *Hum Reprod* 2008;23:1014–22.
- (198) Lambrot R, Xu C, Saint-Phar S, Chountalos G, Cohen T, Paquet M, et al. Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes. *Nat Commun* 2013;4:2889.
- (199) Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012;166:765–78.
- (200) Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 restores fertility of vitamin D-deficient female rats. *Am J Physiol* 1989;256:E483–7. 40.
- (201) Johnson LE, DeLuca HF. Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of calcium are fertile. *J Nutr* 2001;131:1787–91. 41. Kovacs CS, Woodland ML, Fudge NJ, Friel JK.
- (202) The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E133–44. 42.
- (203) Panda DK, Miao D, Tremblay ML, Sirois J, Farookhi R, Hendy GN, et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:7498–503. 43.

- (204) Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997;16: 391–6.
- (205) Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril* 2014;:460–468 e3.
- (206) Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013;67:225–35.
- (207) Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B, Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2007;22: 1340–7
- (208) Moller UK, Streym S, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of 25OHD concentrations on chances of pregnancy and pregnancy outcomes: a cohort study in healthy Danish women. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66:862–8. 48.
- (209) Somigliana E, Paffoni A, Lattuada D, Colciaghi B, Filippi F, la Vecchia I, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and time to natural pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2016;81:468–71. 49. Zhang H, Huang Z, Xiao L, Jiang X, Chen D, Wei Y.
- (210) Zhang H, Huang Z, Xiao L, Jiang X, Chen D, Wei Y. Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138:242–9. 50.
- (211) Schneuer FJ, Roberts CL, Guilbert C, Simpson JM, Algert CS, Khambalia AZ, et al. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am J Clin Nutr* 2014;99:287–95. 52.

- (212) Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:925–30. 53.
- (213) Andersen LB, Jorgensen JS, Jensen TK, Dalgard C, Barington T, Nielsen J, et al. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *Am J Clin Nutr* 2015; 102:633–8
- (214) Aydogmus S, Kelekci S, Aydogmus H, Eris S, Desdicioglu R, Yilmaz B, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women in a Turkish population and impact on perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:1828–32
- (215) Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod* 2018;33:65–80.
- (216) Pal L, Zhang H, Williams J, Santoro NF, Diamond MP, Schlaff WD, et al. Vitamin D status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3027–35.
- (217) Abadia L, Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Keller M, Wright DL, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and treatment outcomes of women undergoing assisted reproduction. *Am J Clin Nutr* 2016;104: 729–35. 69.
- (218) Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, et al. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:132–7. 70.
- (219) Neville G, Martyn F, Kilbane M, O'Riordan M, Wingfield M, McKenna M, et al. Vitamin D status and fertility outcomes during winter among couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;135:172–6

- (220) Neville G, Martyn F, Kilbane M, O'Riordan M, Wingfield M, McKenna M, et al. Vitamin D status and fertility outcomes during winter among couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;135:172–6. 71.
- (221) Aflatoonian A, Arabjahvani F, Eftekhar M, Sayadi M. Effect of vitamin D insufficiency treatment on fertility outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2014;12: 595–600.
- (222) Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP, Olsen J., and Ane Marie Thulstrup AM. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men *Fertility and Sterility* Vol. 95, No. 3, March 1, 2011
- (223) Blaak EE. Carbohydrate quantity and quality and cardio-metabolic risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:289–93.
- (224) 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
- (225) 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. 76.
- (226) Eslamian G, Baghestani AR, Eghtesad S, Hekmatdoost A. Dietary carbohydrate composition is associated with polycystic ovary syndrome: a casecontrol study. *J Hum Nutr Diet* 2017;30:90–7. 77.
- (227) 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

- (228) Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, Ovalle F, Oster RA, Azziz R. Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;85: 679–88. 79.
- (229) Gower BA, Chandler-Laney PC, Ovalle F, Goree LL, Azziz R, Desmond RA, et al. Favourable metabolic effects of a eucaloric lower-carbohydrate diet in women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:550–7. 80.
- (230) 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.
- (231) Sjaarda LA, Schisterman EF, Schliep KC, Plowden T, Zarek SM, Yeung E, et al. Dietary Carbohydrate intake does not impact insulin resistance or androgens in healthy, eumenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2979–86.
- (232) Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:49
- (233) Adlercreutz H. Lignans and human health. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007;44: 483–525.
- (234) Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Keller MG, Toth TL, Hauser R, et al. Maternal whole grain intake and outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2016;105:1503–15010 e4.
- (235) Gann PH, Chatterton RT, Gapstur SM, Liu K, Garside D, Giovanazzi S, et al. The effects of a low-fat/high-fiber diet on sex hormone levels and menstrual cycling in premenopausal women: a 12-month randomized trial (the Diet and Hormone Study). *Cancer* 2003;98:1870–9. 86.
- (236) Woods MN, Barnett JB, Spiegelman D, Trail N, Hertzmark E, Longcope C, et al. Hormone levels during dietary changes in

- premenopausal AfricanAmerican women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1369–74. 87.
- (237) Rose DP, Goldman M, Connolly JM, Strong LE. High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1991;54:520–5.
- (238) Bagga D, Ashley JM, Geffrey SP, Wang HJ, Barnard RJ, Korenman S, et al. Effects of a very low fat, high fiber diet on serum hormones and menstrual function. Implications for breast cancer prevention. *Cancer* 1995;76: 2491–6. Goldin BR,
- (239) Woods MN, Spiegelman DL, Longcope C, Morrill-LaBrode A, Dwyer JT, et al. The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in premenopausal women under controlled dietary conditions. *Cancer* 1994;74:1125–31.
- (240) Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Warram JH, Dwyer JT, Swenson L, et al. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med* 1982;307:1542–7
- (241) Gaskins AJ, Mumford SL, Zhang C, Wactawski-Wende J, Hovey KM, Whitcomb BW, et al. Effect of daily fiber intake on reproductive function: the Biocycle study. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1061–9.
- (242) Spellacy WN, Cantor B, Snyder F, Buh WC, Birk SA. Carbohydrate metabolism and the semen profile: glucosa, insulin and sperm studies. *Fertility and Sterility* Vol. 32, No.5, November 1979
- (243) Spellacy WN et al. Carbohydrate metabolism in male infertility and female control patients. *Fertility and Sterility*. Vol. 27, No. 10, October 1976
- (244) Sturmey RG, Reis A, Leese HJ, McEvoy TG. Role of fatty acids in energy provision during oocyte maturation and early embryo development. *Reprod Domest Anim* 2009;44(Suppl 3):50–8. 93.

- (245) Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med* 2001;345:1400–8. 94.
- (246) Lefevre M, Lovejoy JC, Smith SR, Delany JP, Champagne C, Most MM, et al. Comparison of the acute response to meals enriched with cis- or trans-fatty acids on glucose and lipids in overweight individuals with differing FABP2 genotypes. *Metabolism* 2005;54:1652–8. 95.
- (247) Kaipia A, Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh AJ. Tumor necrosis factor-alpha and its second messenger, ceramide, stimulate apoptosis in cultured ovarian follicles. *Endocrinology* 1996;137:4864–70.
- (248) Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, Perkins NJ, Sjaarda LA, Pollack AZ, et al. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *Am J Clin Nutr* 2016;103: 868–77. 97.
- (249) Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *Am J Clin Nutr* 2007;85: 231–7. 98.
- (250) Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod* 2010;25:1528–35.
- (251) Wise LA, Wesselink AK, Tucker KL, Saklani S, Mikkelsen EM, Cueto H, et al. Dietary fat intake and fecundability in 2 pre-conception cohort studies. *Am J Epidemiol* 2018;187:60–74
- (252) Al-Safi ZA, Liu H, Carlson NE, Chosich J, Harris M, Bradford AP, et al. Omega-3 fatty acid supplementation lowers serum FSH in normal weight but not obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:324–33. 101.

- (253) Nehra D, Le HD, Fallon EM, Carlson SJ, Woods D, White YA, et al. Prolonging the female reproductive lifespan and improving egg quality with dietary omega-3 fatty acids. *Aging Cell* 2012;11:1046–54. 102.
- (254) Chiu YH, Karmon AE, Gaskins AJ, Arvizu M, Williams PL, Souter I, et al. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 2018;33:156–65
- (255) Moran LJ, Tsagareli V, Noakes M, Norman R. Altered preconception fatty acid intake is associated with improved pregnancy rates in overweight and obese women undertaking in vitro fertilisation. *Nutrients* 2016;8:E10.
- (256) Mirabi P, Chaichi MJ, Esmaeilzadeh S, Ali Jorsaraei SG, Bijani A, Ehsani M, et al. The role of fatty acids on ICSI outcomes: a prospective cohort study. *Lipids Health Dis* 2017;16:18. 104.
- (257) Hammiche F, Vujkovic M, Wijburg W, de Vries JH, Macklon NS, Laven JS, et al. Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. *Fertil Steril* 2011;95:1820–3. 105.
- (258) Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Moley KH. Elevated serum alpha-linolenic acid levels are associated with decreased chance of pregnancy after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011;96:880–3. 106.
- (259) Jungheim ES, Frolova AI, Jiang H, Riley JK. Relationship between serum polyunsaturated fatty acids and pregnancy in women undergoing in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1364–8.
- (260) Flesch FM, Gadella BM. Dynamics of the mammalian sperm plasma membrane in the process of fertilization. *Biochim Biophys Acta* 2000;1469:197–235.

- (261) Lenzi A, Gandini L, Maresca V, Rago R, Sgro P, Dondero F, et al. Fatty acid composition of spermatozoa and immature germ cells. *Mol Hum Reprod*.2000;6:226–31.
- (262) Sebokova E, Garg ML, Wierzbicki A, Thomson ABR. Alteration of the lipid composition of rat testicular plasma membranes by dietary fatty acids changes the responsiveness of Leydig cells and testosterone synthesis. *J Nutr* 1990;120:610–8.
- (263) Ayala S, Brenner RR. Effect of polyunsaturated fatty acids of the alpha-linolenic series in the lipid composition of rat testicles during development. *Acta Physiol Lat Am* 1980;30:147–52.
- (264) Ayala S, Brenner RR, Dumm C. Effect of polyunsaturated fatty acids of the alpha-linolenic series on the development of rat testicles. *Lipids* 1977;12:1017–24.
- (265) Safarinejad MR. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic antioxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Andrologia* 2011; 43:38–47.
- (266) Conquer JA, Martin JB, Tummon I, Watson L, Tekpetey F. Fatty acid analysis of blood serum, seminal plasma and spermatozoa of normozoospermic vs. asthenozoospermic males. *Lipids* 1999;34:793–9.
- (267) Zalata A, Christophe A, Depuydt C, Schoonjans F, Comhaire F. The fatty acid composition of phospholipids of spermatozoa from infertile patients. *Mol Hum Reprod* 1998;4:111–8.
- (268) Gulaya NM, Margitich VM, Govseeva NM, Klimashevsky VM, Gorpynchenko II, Boyko MI. Phospholipid composition of human sperm and seminal plasma in relation to sperm fertility. *Arch Androl* 2001;46:169–75.
- (269) Tavilani H, Doosti M, Abdi K, Vaisiraygani A, Joshaghani HR. Decreased polyunsaturated and increased saturated fatty acid concentration in spermatozoa from asthenozoospermic males as compared with normozoospermic males. *Andrologia* 2006;38:173–8.

- (270) Aksoy Y, Aksoy H, Altinkaynak K, Aydin HR, Ozkan A. Sperm fatty acid composition in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:75–9.
- (271) Tavilani H, Doosti M, Nourmohammadi I, Mahjub H, Vaisiraygani A, Salimi S, et al. Lipid composition of spermatozoa in normozoospermic and asthenozoospermic males. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007;77:45–50.
- (272) Chavarro JE, Furtado J, Toth TL, Ford J, Keller M, Campos H, et al. Transfatty acid levels in sperm are associated with sperm concentration among men from an infertility clinic. *Fertil Steril* 2011;95:1794–7.
- (273) Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Toth TL, Wright DL, Tanrikut C, et al. Processed meat intake is unfavorably and fish intake favorably associated with semen quality indicators among men attending a fertility clinic. *J Nutr* 2014;144:1091–8.
- (274) Attaman JA, Toth TL, Furtado J, Campos H, Hauser R, Chavarro JE. Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic. *Hum Reprod* 2012;27:1466–74.
- (275) Conquer J A, Martin JB, Tummon I, Watson L, Tekpetey F. Effect of DHA supplementation on DHA status and sperm motility in asthenozoospermic males. *Lipids* 2000;35:149–54.
- (276) Robbins WA, Xun L, FitzGerald LZ, Esguerra S, Henning SM, Carpenter CL. Walnuts improve semen quality in men consuming a Western-style diet: randomized control dietary intervention trial. *Biol Reprod* 2012;87:101, 1–8.
- (277) Gaskins AJ, Sundaram R, Buck Louis GM, Chavarro JE. Seafood intake, sexual activity, and time to pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2680–8.
- (278) Jensen B. Rat testicular lipids and dietary isomeric fatty acids in essential fatty acid deficiency. *Lipids* 1976;11:179–88.
- (279) Privett OS, Phillips F, Shimasaki H, Nozawa T, Nickell EC. Studies of effects of trans fatty acids in the diet on lipid metabolism in essential fatty acid deficient rats. *Am J Clin Nutr* 1977;30:1009–17.

- (280) Jensen TK, Heitmann BL, Jensen MB, Halldorsson TI, Andersson AM, Skakkebaek NE, et al. High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population. *Am J Clin Nutr* 2013;97:411–8.
- (281) Chavarro JE, Minguéz-Alarcon L, Mendiola J, Cutillas-Tolin A, Lopez-Espin JJ, Torres-Cantero AM. Trans fatty acid intake is inversely related to total sperm count in young healthy men. *Hum Reprod* 2014;29:429–40.
- (282) Hanis T, Zidek V, Sachova J, Klir P, Deyl Z. Effects of dietary trans-fatty acids on reproductive performance of Wistar rats. *Br J Nutr* 1989;61:519–29.
- (283) Veaute C, Andreoli MF, Racca A, Bailat A, Scalerandi MV, Bernal C, et al. Effects of isomeric fatty acids on reproductive parameters in mice. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:487–96.
- (284) Minguéz-Alarcon L, Chavarro JE, Mendiola J, Roca M, Tanrikut C, Vioque J, et al. Fatty acid intake in relation to reproductive hormones and testicular volume among young healthy men. *Asian J Androl* 2017;19:184–90.
- (285) Schaum J, Schuda L, Wu C, Sears R, Ferrario J, Andrews K. A national survey of persistent, bioaccumulative, and toxic (PBT) pollutants in the United States milk supply. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003;13:177–86.
- (286) Liao C, Kannan K. Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *J Agric Food Chem* 2013;61:4655–62. 110.
- (287) Fraser AJ, Webster TF, McClean MD. Diet contributes significantly to the body burden of PBDEs in the general U.S. population. *Environ Health Perspect* 2009;117:1520–5. 111.
- (288) Ganmaa D, Tezuka H, Enkhmaa D, Hoshi K, Sato A. Commercial cows' milk has uterotrophic activity on the uteri of young

- ovariectomized rats and immature rats. *Int J Cancer* 2006;118:2363–5. 112.
- (289) Ganmaa D, Cui X, Feskanich D, Hankinson SE, Willett WC. Milk, dairy intake and risk of endometrial cancer: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 2012;130:2664–71. 113.
- (290) Melnik BC, John SM, Carrera-Bastos P, Cordain L. The impact of cow's milk-mediated mTORC1-signaling in the initiation and progression of prostate cancer. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:74. 114.
- (291) Jeong SH, Kang D, Lim MW, Kang CS, Sung HJ. Risk assessment of growth hormones and antimicrobial residues in meat. *Toxicol Res* 2010;26: 301–13. 115.
- (292) Hoppe C, Udam TR, Lauritzen L, Molgaard C, Juul A, Michaelsen KF. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr* 2004;80:447–52. 116.
- (293) Norat T, Dossus L, Rinaldi S, Overvad K, Gronbaek H, Tjonneland A, et al. Diet, serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 in European women. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:91–8. 117.
- (294) Hoppe C, Molgaard C, Juul A, Michaelsen KF. High intakes of skimmed milk, but not meat, increase serum IGF-I and IGFBP-3 in eight-year-old boys. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1211–6. 118.
- (295) Brinkman MT, Baglietto L, Krishnan K, English DR, Severi G, Morris HA, et al. Consumption of animal products, their nutrient components and postmenopausal circulating steroid hormone concentrations. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:176–83. 119. Maruyama K,
- (296) Oshima T, Ohyama K. Exposure to exogenous estrogen through intake of commercial milk produced from pregnant cows. *Pediatr Int* 2010;52:33–8. 120.

- (297) Beasley JM, Gunter MJ, LaCroix AZ, Prentice RL, Neuhouser ML, Tinker LF, et al. Associations of serum insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein levels with biomarker-calibrated protein, dairy product and milk intake in the Women's Health Initiative. *Br J Nutr* 2014;111:847–53
- (298) Davaasambuu G, Wang PY, Qin LQ, Hoshi K, Sato A. Is milk responsible for male reproductive disorders? *Med Hypotheses* 2001;57:510–4.
- (299) Ganmaa D, Qin L-Q, Wang P-Y, Tezuka H, Teramoto S, Sato A. A two generation reproduction study to assess the effects of cows' milk on reproductive development in male and female rats. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl 3):1106–14
- (300) Pape-Zambito DA, Roberts RF, Kensinger RS. Estrone and 17b-estradiol concentrations in pasteurized-homogenized milk and commercial dairy products. *J Dairy Sci* 2010;93:2533–40.
- (301) Daxenberger A, Ibarreta D, Meyer HHD. Possible health impact of animal oestrogens in food. *Hum Reprod Update* 2001;7:340–55.
- (302) Hartmann S, Lacorn M, Steinhart H. Natural occurrence of steroid hormones in food. *Food Chem* 1998;62:7–20.
- (303) Cramer DW, Xu H, Sahi T. Adult hypolactasia, milk consumption, and age specific fertility. *Am J Epidemiol* 1994;139:282–9. 123.
- (304) Souter I, Chiu YH, Batsis M, Afeiche MC, Williams PL, Hauser R, et al. The association of protein intake (amount and type) with ovarian antral follicle counts among infertile women: results from the EARTH prospective study cohort. *BJOG* 2017;124:1547–55. 124.
- (305) Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou PH. Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology* 2003;14:429–36.

- (306) Afeiche MC, Chiu YH, Gaskins AJ, Williams PL, Souter I, Wright DL, et al. Dairy intake in relation to in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Hum Reprod* 2016;31:563–71.
- (307) Maruyama K, Oshima T, Ohyama K. Exposure to exogenous estrogen through intake of commercial milk produced from pregnant cows. *Pediatr Int* 2010;52:33–8.
- (308) Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in teen-aged boys. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:787–93.
- (309) Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, Moreno-Grau S, et al. Food intake and its relationship with semen quality: a case control study. *Fertil Steril* 2009;91:812–8.
- (310) Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi M-R, Hekmatdoost A. Intake of food groups and idiopathic asthenozoospermia: a case-control study. *Hum Reprod* 2012;27:3328–36.
- (311) Afeiche MC, Williams P, Mendiola J, Gaskins A, Jørgensen N, Swan S, et al. Dairy food intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels among physically active young men. *Hum Reprod* 2013;28:2265–75.
- (312) Vujkovic M, de Vries JH, Dohle GR, Bonsel GJ, Lindemans J, Macklon NS, et al. Associations between dietary patterns and semen quality in men undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 2009;24:1304–12
- (313) Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:210.e1–7
- (314) Braga DP, Halpern G, Setti AS, Figueira RC, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. The impact of food intake and social habits on embryo quality and the likelihood of blastocyst formation. *Reprod Biomed Online* 2015;31: 30–8. 130.

- (315) Andersson A, Skakkebaek N. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur J Endocrinol* 1999;140:477–85.
- (316) Henricks DM, Gray SL, Owenby JJ, Lackey BR. Residues from anabolic preparations after good veterinary practice. *APMIS* 2001;109:273–83.
- (317) Swan SH, Liu F, Overstreet JW, Brazil C, Skakkebaek NE. Semen quality of fertile US males in relation to their mothers' beef consumption during pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22:1497–502.
- (318) Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos. Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010;365:1697–712.
- (319) (288) McDowell MA, Dillon CF, Osterloh J, Bolger PM, Pellizzari E, Fernando R, et al. Hair mercury levels in U.S. children and women of childbearing age: reference range data from NHANES 1999–2000. *Environ Health Perspect* 2004;112:1165–71. 131.
- (320) U.S. Food and Drug Administration; U.S. Environmental Protection Agency. EPA-FDA advice about eating fish and shellfish, 2017. Available at: <https://www.epa.gov/fish-tech/2017-epa-fda-advice-about-eating-fish-and-shellfish>.
- (321) Cole DC, Wainman B, Sanin LH, Weber JP, Muggah H, Ibrahim S. Environmental contaminant levels and fecundability among non-smoking couples. *Reprod Toxicol* 2006;22:13–9. 132.
- (322) Choy CM, Lam CW, Cheung LT, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Infertility, blood mercury concentrations and dietary seafood consumption: a case-control study. *BJOG* 2002;109:1121–5. 133.
- (323) Buck GM, Vena JE, Schisterman EF, Dmochowski J, Mendola P, Sever LE, et al. Parental consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and predicted fecundability. *Epidemiology* 2000;11:388–93. 134.

- (324) Wright DL, Afeiche MC, Ehrlich S, Smith K, Williams PL, Chavarro JE, et al. Hair mercury concentrations and in vitro fertilization (IVF) outcomes among women from a fertility clinic. *Reprod Toxicol* 2015;51:125–32. 135.
- (325) Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Lynch CD, Gore-Langton RE, et al. Heavy metals and couple fecundity, the LIFE study. *Chemosphere* 2012;87:1201–7. 136.
- (326) Gaskins AJ, Sundaram R, Buck Louis GM, Chavarro JE. Seafood intake, sexual activity, and time to pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103: 2680–8. 137.
- (327) Hsi HC, Hsu YW, Chang TC, Chien LC. Methylmercury concentration in fish and risk-benefit assessment of fish intake among pregnant versus infertile women in Taiwan. *PLoS One* 2016;11:e0155704. 138.
- (328) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice advisory: update on seafood consumption during pregnancy. 2017. Available at: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/ACOG-Practice-Advisory-Seafood-Consumption-DuringPregnancy>
- (329) Homma-Takeda S, Kugenuma Y, Iwamuro T, Kumagai Y, Shimojo N. Impairment of spermatogenesis in rats by methylmercury: involvement of stage- and cell-specific germ cell apoptosis. *Toxicology* 2001;169:25–35.
- (330) Orisakwe OE, Afonne OJ, Nwobodo E, Asomugha L, Dioka CE. Low-dose mercury induces testicular damage protected by zinc in mice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:92–6.
- (331) Arabi M, Heydarnejad MS. In vitro mercury exposure on spermatozoa from normospermic individuals. *Pak J Biol Sci* 2007;10:2448–53.

- (332) Ernst E, Lauritsen JG. Effect of organic and inorganic mercury on human sperm motility. *Pharmacol Toxicol* 1991;68:440–4.
- (333) Mohamed MK, Burbacher TM, Mottet NK. Effects of methyl mercury on testicular functions in *Macaca fascicularis* monkeys. *Pharmacol Toxicol* 1987;60:29–36.
- (334) Minguéz-Alarcon L, Afeiche MC, Williams PL, Arvizu M, Tanrikut C, Amarasiriwardena CJ, et al. Hair mercury (Hg) levels, fish consumption and semen parameters among men attending a fertility center. *Int J Hyg Environ Health* 2018;221:174–82.
- (335) Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102:175–9.
- (336) Hwang CS, Kwak HS, Lim HJ, Lee SH, Kang YS, Choe TB, et al. Isoflavone metabolites and their in vitro dual functions: they can act as an estrogenic agonist or antagonist depending on the estrogen concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;101:246–53. 140. Kuiper GG,
- (337) Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998;139:4252–63. 141.
- (338) Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004;82:145–8. 142.
- (339) Amir AA, Kelly JM, Kleemann DO, Durmic Z, Blache D, Martin GB. Phyto-oestrogens affect fertilisation and embryo development in vitro in sheep. *Reprod Fertil Dev* 2018 Feb 16. doi: 10.1071/RD16481. [Epub ahead of print.]

- (340) Tsuji M, Tamai Y, Wada K, Nakamura K, Hayashi M, Takeda N, et al. Associations of intakes of fat, dietary fiber, soy isoflavones, and alcohol with levels of sex hormones and prolactin in premenopausal Japanese women. *Cancer Causes Control* 2012;23:683–9. 144.
- (341) Duncan AM, Merz BE, Xu X, Nagel TC, Phipps WR, Kurzer MS. Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:192–7. 145.
- (342) Brown BD, Thomas W, Hutchins A, Martini MC, Slavin JL. Types of dietary fat and soy minimally affect hormones and biomarkers associated with breast cancer risk in premenopausal women. *Nutr Cancer* 2002;43:22–30. 146.
- (343) Maskarinec G, Williams AE, Inouye JS, Stanczyk FZ, Franke AA. A randomized isoflavone intervention among premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:195–201.
- (344) Zittermann A, Geppert J, Baier S, Zehn N, Gouni-Berthold I, Berthold HK, et al. Short-term effects of high soy supplementation on sex hormones, bone markers, and lipid parameters in young female adults. *Eur J Nutr* 2004;43:100–8.
- (345) Nagata C, Wada K, Nakamura K, Tamai Y, Tsuji M, Shimizu H. Associations of physical activity and diet with the onset of menopause in Japanese women. *Menopause* 2012;19:75–81.
- (346) Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Serum concentrations of estradiol and dehydroepiandrosterone sulfate and soy product intake in relation to psychologic well-being in peri- and postmenopausal Japanese women. *Metabolism* 2000;49:1561–4.
- (347) Dorjgochoo T, Kallianpur A, Gao YT, Cai H, Yang G, Li H, et al. Dietary and lifestyle predictors of age at natural menopause

- and reproductive span in the Shanghai Women's Health Study. *Menopause* 2008;15:924–33. 151.
- (348) Nagel G, Altenburg HP, Nieters A, Boffetta P, Linseisen J. Reproductive and dietary determinants of the age at menopause in EPIC-Heidelberg. *Maturitas* 2005;52:337–47. 152.
- (349) Jacobsen BK, Jaceldo-Siegl K, Knutsen SF, Fan J, Oda K, Fraser GE. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study-2. *Int J Womens Health* 2014;6:377–84.
- (350) Mumford SL, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Barr DB, Rybak ME, et al. Higher urinary lignan concentrations in women but not men are positively associated with shorter time to pregnancy. *J Nutr* 2014;144:352–8. 154.
- (351) Shahin AY, Ismail AM, Zahran KM, Makhoulf AM. Adding phytoestrogens to clomiphene induction in unexplained infertility patients—a randomized trial. *Reprod Biomed Online* 2008;16:580–8. 155.
- (352) Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, di Renzo GC. High dose of phytoestrogens can reverse the anti-estrogenic effects of clomiphene citrate on the endometrium in patients undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:323–8. 156.
- (353) Unfer V, Casini ML, Gerli S, Costabile L, Mignosa M, di Renzo GC. Phytoestrogens may improve the pregnancy rate in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2004;82:1509–13.
- (354) Vanegas JC, Afeiche MC, Gaskins AJ, Minguéz-Alarcon L, Williams PL, Wright DL, et al. Soy food intake and treatment outcomes of women undergoing assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2015;103:749–755.
- (355) Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ, Walker M, Fisher JS, Morley M, et al. Comparative effects of neonatal exposure of

- male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology* 2000;141:3898–907.
- (356) Fraser LR, Beyret E, Milligan SR, Adeoya-Osiguwa SA. Effects of estrogenic xenobiotics on human and mouse spermatozoa. *Hum Reprod* 2006;21:
- (357) Mitchell JH, Cawood E, Kinniburgh D, Provan A, Collins AR, Irvine DS. Effect of a phytoestrogen food supplement on reproductive health in normal males. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:613–8.
- (358) Song G, Kochman L, Andolina E, Herko RC, Brewer KJ, Lewis V. Beneficial effects of dietary intake of plant phytoestrogens on semen parameters and sperm DNA integrity in infertile men. *Fertil Steril* 2006;86:S49.
- (359) Chavarro JE, Toth TL, Sadio SM, Hauser R. Soy food and soy isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Hum Reprod* 2008;23:2584–90.
- (360) Xia Y, Chen M, Zhu P, Lu C, Fu G, Zhou X, et al. Urinary phytoestrogen levels related to idiopathic male infertility in Chinese men. *Environ Int* 2013;59:161–7.
- (361) Minguéz-Alarcon L, Afeiche MC, Chiu YH, Vanegas JC, Williams PL, Tanrikut C, et al. Male soy food intake was not associated with in vitro fertilization outcomes among couples attending a fertility center. *Andrology* 2015;3:702–8
- (362) Mumford SL, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Barr DB, Rybak ME, et al. Higher urinary lignan concentrations in women but not men are positively associated with shorter time to pregnancy. *J Nutr* 2014;144:352–8
- (363) Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman MB. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum Reprod Update* 2008;14:345–57.

- (364) Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:49.
- (365) Ledee-Bataille N, Olivennes F, Lefaix JL, Chaouat G, Frydman R, Delanian S. Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 2002;17:1249–53.
- (366) Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2012;77: 343–50.
- (367) Nestler JE. Myo-inositol phosphoglycans (IPGs) as mediators of insulin's steroidogenic actions. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998;9:197–204.
- (368) Badawy A, State O, Abdelgawad S. N-acetyl cysteine and clomiphene citrate for induction of ovulation in polycystic ovary syndrome: a cross-over trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:218–22.
- (369) Haggarty P, McCallum H, McBain H, Andrews K, Duthie S, McNeill G, et al. Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: prospective cohort study. *Lancet* 2006;367:1513–9.
- (370) Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2008;89: 668–76.
- (371) Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD007807.
- (372) Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Fleischer K, and Showell MG. Antioxidants in fertility: impact on male and female reproductive outcomes. *Fertility and Sterility* Vol. 110, No. 4, September 2018 0015-0282 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.028>
- (373) Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SSR, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility. *Reprod Biomed Online* 2004;8:616–27.

- (374) Young SS, Eskenazi B, Marchetti FM, Block G, Wyrobek AJ. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. *Hum Reprod* 2008;23:1014–22.
- (375) Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD007411.
- (376) Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *ObstetGynecol* 2007;110:1050–8.
- (377) Toledo E, Lopez-del Burgo C, Ruiz-Zambrana A, Donazar M, Navarro-Blasco I, Martinez-Gonzalez MA, et al. Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case-control study. *Fertil Steril* 2011;96:1149–53.
- (378) Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Penzias A, et al. Prepregnancy dietary patterns and risk of pregnancy loss. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1166–72.
- (379) Grieger JA, Grzeskowiak LE, Bianco-Miotto T, Jankovic-Karasoulos T, Moran LJ, Wilson RL, et al. Pre-pregnancy fast food and fruit intake is associated with time to pregnancy. *Hum Reprod* 2018;33:1063–70.
- (380) Twigt JM, Bolhuis ME, Steegers EA, Hammiche F, van Inzen WG, Laven JS, et al. The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 2012;27:2526–31.
- (381) Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, Macklon NS, van der Spek PJ, Steegers EA, et al. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2010;94:2096–101.
- (382) 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.

- (383) Salas-Huetos A, Bullo M, Salas-Salvado J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update* 2017;1–19.
- (384) Giahi L, Mohammadmoradi S, Javidan A, Sadeghi MR. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades. *Nutr Rev* 2016;74:118–30.
- (385) Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psychobehavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011;95:116–23.
- (386) Liu CY, Chou YC, Chao JC, Hsu CY, Cha TL, Tsao CW. The association between dietary patterns and semen quality in a general asian population of 7282 males. *PLoS One* 2015;10:e0134224.
- (387) Gaskins AJ, Colaci DS, Mendiola J, Swan SH, Chavarro JE. Dietary patterns and semen quality in young men. *Hum Reprod* 2012;27:2899–907.
- (388) Karayiannis D, Kontogianni MD, Mendorou C, Douka L, Mastrominas M, Yiannakouris N. Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility. *Hum Reprod* 2017;32:215–22.
- (389) 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;107:916–23.e2.
- (390) Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Apr;218(4):379-389.
- (391) Chiu YH, M.D., Chavarro JE, and Souter I. Diet and female fertility: doctor, what should I eat? *Fertility and Sterility* VOL. 110 NO. 4 / SEPTEMBER 2018

- (392) Nassan FL, Chavarro JE, and Tanrikut C.. Diet and men's fertility: does diet affect sperm quality? *Fertility and Sterility* Vol. 110, No. 4, September 2018 0015-0282/
- (393) Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L,, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, Willett WC. et al. Development and validation of food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*, 1993.
- (394) WHO. Body Mass Index (BMI)
<http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
- (395) EFSA. Dietary Reference Values For Nutrients. Summary Report doi: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121
- (396) Espinós JJ, Polo A, Sánchez-Hernández J, Bordas R, Pares P, Martínez O, Calaf J Weight decrease improves live birth rates in obese women undergoing IVF: a pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2017 Oct;35(4):417-424.
- (397) Melegy NT, Ali MM. Apoptotic markers in semen of infertile men: association with cigarette smoking. *Int Braz J Urol* (2011) 4:495–506.
- (398) Awadrous GA, Aziz AA, Mostafa T Effect of smoking status on seminal parameters and apoptotic markers in infertile men. *J Urol* (2011) 186:1986–1990.
- (399) Taha EA, Ez-Aldin AM, Sayed SK, Ghandour NM, Mostafa T (2012) Effect of smoking on sperm vitality, DNA integrity, seminal oxidative stress, zinc in fertile men. *Urol* 80(4):822–825)
- (400) Ozgur K, Isikoglou M, Seleker M, Donmez L (2005) Semen quality of smoking and non-smoking men in infertile couples in a Turkish population. *Arch Gynecol Obstet* 2005. 271:109–112.
- (401) Jong AME, Menkveld R, Lens JW, Nienhuis SE, Rhemrev JPT . Effect of alcohol intake and cigarette smoking on sperm parameters and pregnancy. *Andrologia* 2014. 46(2):112–117).
- (402) Anifandis G., T. Bounartzi, C. I. Messini, K. Dafopoulos, S. Sotiriou, I. E. Messinis *Arch Gynecol Obstet* (2014) 290:777–782).

- (403) Wdowiak A., Sulima M , Sadowska1 M , Bakalczuk G., Iwona Bojar I. Alcohol consumption and quality of embryos obtained in programmes of in vitro fertilization . *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2014, Vol 21, No 2, 450–453
- (404) Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehrazi M. Effects of Aerobic, Resistance, and Combined Exercise on Markers of Male Reproduction in Healthy Human Subjects: A Randomized Controlled Trial. *J Strength Cond Res.* 2019 Apr;33(4):1130-1145
- (405) Ibañez-Perez J, Santos-Zorrozua B, Lopez-Lopez E, Irazusta J, Prieto B, Aparicio V, Corcostegui B, Gracia-Orad Á, Matorras R. Impact of physical activity on semen quality among men from infertile couples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Jun;237:170-174
- (406) Hammerli K, Znoj H, Barth J. The efficacy of psychological interventions for infertile patients: a meta-analysis examining mental health and pregnancy rate. *Hum Reprod Update.* 2009;15:279–295.
- (407) Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgard NG, Ingerslev HJ, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015;5:e006592. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006592
- (408) Zhou FJ, Cai YN, Dong YZ. Stress increases the risk of pregnancy failure in couples undergoing IVF. *Stress.* 2019 Jul;22(4):414-420
- (409) G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME, Franco G, Serni S, Carini M, Natali A. Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review. *World J Mens Health.* 2019 May 17
- (410) Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jørgensen N. Effects of Vitamin D Supplementation on Semen Quality, Reproductive Hormones, and Live Birth Rate: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Mar 1;103(3):870-881

- (411) Thacher T, Clarke B. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):50-60.
- (412) Gaskins AJ, Afeiche MC, Wright DL, Toth TL, Williams PL, Gillman MW, Hauser R, Chavarro JE. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 2014;124:801–9
- (413) Mouro VGS, Menezes TP, Lima GDA, Domingues RR, Souza ACF, Oliveira JA, Matta SLP, Machado-Neves M. How bad is aluminum exposure to reproductive parameters in rats? *Biol Trace Elem Res.* 2018 Jun;183(2):314-324. doi: 10.1007/s12011-017-1139-3. Epub 2017 Sep 8.
- (414) Harchegani AB, Niha MM, Sohrabiyan M, Ghatrehsamani M., Tahmasbpour E and Shahriary. A. Cellular and molecular mechanisms of sulfur mustard toxicity on spermatozoa and male fertility *Toxicol. Res.*, 2018, 7, 1029

9. ANEXOS

Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos del paciente

INFLUENCIA DE LA DIETA Y LOS HABITOS DE VIDA EN LOS RESULTADOS DE FIV-ICSI	
CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	
CUESTIONARIO PARA EL / LA PACIENTE	
<p><i>Estudio piloto sobre la influencia de los diferentes componentes de la dieta y los diferentes hábitos de vida (consumo de tabaco o alcohol, ejercicio físico o trabajo) en los resultados de la FIV-ICSI</i></p>	
<p>Código: DYP-HAB-2010-01 Versión: 15 de Octubre Investigador coordinador: Juan José Espinós Gómez Promotor: DYPRA S.A. c/Torres i Pujalt, 1. 08022 - Barcelona</p>	
Nombre Investigador	_____
Nº de centro	<input type="checkbox"/>
Nº de Paciente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Cuestionario para el/la paciente

1 - Sexo Varón Mujer2 - Ciudad donde vives..... Código postal ¿Desde hace cuántos años? 3 - Fecha de nacimiento
Día Mes Año4 - Peso actual (Kg.) 5 - Talla actual (altura) (cm.) 6 - ¿Has cambiado de peso en los últimos 5 años? Sí NoHe perdido peso (Kg.) He ganado peso (Kg.) He ganado peso por embarazo (Kg.)

7 - Estado civil

Soltero/a Casado/a Viudo/a Separado/a Otros

8 - ¿Cuántas personas en total viven actualmente en tu hogar incluyéndote tú?

9 - ¿Cuál es el nivel más alto de estudios que has completado?

- No he acabado ninguna diplomatura ni licenciatura
 Doctorado Máster
 Licenciatura – Escuela técnica superior
 Diplomatura (Ingeniería técnica – escuela universitaria)

¿Has terminado alguna de estas carreras?

- Medicina / Doctorado Enfermería
 Farmacia Dietética
 Biológicas Otra carrera biosanitaria
 Ninguna carrera biosanitaria

Cuestionario para e/lla paciente

10 - ¿Cuál es tu situación laboral?

- Trabajo tiempo completo Ama de casa
 A tiempo parcial Estudiante
 Paro
 Jubilado/a

11 - ¿Has fumado 100 cigarrillos o más en toda tu vida?

- No (Pasa a pregunta 13)
 Sí, sigo fumando
 Sí, pero ya no fumo desde hace, años

Marca de cigarrillos: _____

Nº cigarrillos/día en promedio fumados a cada edad

cigarrillos/día	ning.	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45 +
< 15 años							
15-19 años							
20-29 años							
30-39 años							
40-49 años							
50-59 años							
60 + años							

12 - Fumas actualmente en pipa o fumas puros? Sí No

13 - Has convivido HABITUALMENTE con algún fumador?. Si es así, señala, por favor, los años en que has estado pasivamente expuesto al humo "de segunda mano" del tabaco y el número aproximado de horas en que has estado expuesto cada día por término medio.

En el hogar: exposición pasiva

-Esposa/a, fumador/a nunca años de exposición horas al día expuesto

-Otro/s fumador/es en casa nunca años de exposición horas al día expuesto

En el trabajo: exposición pasiva

- Un colega fumaba en la misma habitación nunca años de exposición horas al día expuesto

- Varios colegas fumaban en la misma habitación nunca años de exposición horas al día expuesto

Cuestionario para el/la paciente

14 - Por término medio en una semana típica, ¿cuántos días/semana bebes alcohol (vino, cerveza o licores destilados), incluyendo el que tomas en las comidas?

- nunca o casi nunca 1 2 3 4 5 6 7

15 - ¿Cuántos días/semana bebes vino en las comidas?

- nunca o casi nunca 1 2 3 4 5 6 7

16 - ¿Cuál fue el máximo número de bebidas alcohólicas (sumando vino, cerveza y licor) que tomaste un día entre semana?

- ninguna 1 a 2 3 a 5 6 a 9 10 a 14 15 o más

¿Y un día de fin de semana?

- ninguna 1 a 2 3 a 5 6 a 9 10 a 14 15 o más

¿Y un día especial (celebración, boda, festividad)?

- ninguna 1 a 2 3 a 5 6 a 9 10 a 14 15 o más

17 - ¿Conduces cuando has bebido algo de alcohol?

- No sé conducir Casi nunca Sí, a veces No, absolutamente nunca

18 - Cuando haces ejercicio o deporte siguiendo tu modo típico de hacerlo, ¿cuál crees que es tu grado de intensidad en el esfuerzo? Puntualo de 0 (el mínimo posible) a 10 (el máximo).

- No hago deporte 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

19 - Habitualmente, ¿cuánto tiempo andas al día?

horas minutos

20 - Tu paso al andar por la calle es....

- Lento Normal, medio Rápido Muy rápido

21 - ¿Cuántos pisos subes al día por escaleras en total?

Cuestionario para el/la paciente

22 - Por término medio, ¿cuántos kilómetros haces al año en coche, ya sea conduciendo tú o conduciendo otro?

- < 1.000 10.000 - 20.000 > 50.000
 1.001 - 10.000 20.001 - 50.000

¿Y en moto?

- Ninguno 1.000 - 5.000 > 10.000
 < 1.000 5.001 - 10.000

23 - Nivel de colesterol (mg/dl) (sólo análisis hechos hace < 5 años)

- No me he hecho análisis No recuerdo
 mg/dl

¿Y de HDL (mg/dl)?

- No me he hecho análisis No recuerdo
 mg/dl

24 - Pulso en reposo (latidos/minuto, frecuencia cardíaca <50 a >110)

l.p.m.

25 - Medicación actual. Marcar el uso HABITUAL:

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> No tomo ninguna medicación habitualmente | <input type="radio"/> Cimetidina-ramitidina-primperan |
| <input type="radio"/> Aspirina ≥ 2 veces/semana | <input type="radio"/> Antiepilépticos |
| <input type="radio"/> Otros analgésicos | <input type="radio"/> Psicofármacos |
| <input type="radio"/> Insulina | <input type="radio"/> Tratamiento del hipotiroidismo |
| <input type="radio"/> Antidiabéticos orales | <input type="radio"/> Tratamientos para la hiperprolactinemia |
| <input type="radio"/> Para controlar el peso | <input type="radio"/> Corticoides |
| <input type="radio"/> Antidepresivos | <input type="radio"/> Otros |
| <input type="radio"/> Tranquilizantes o inductores del sueño | |

Por favor, si toma habitualmente otra medicación, adjuntar DOSIS, FRECUENCIA Y DURACIÓN en un papel aparte.

Cuestionario para el/la paciente

26 - ¿Haces ejercicio?

Si (responder pregunta 26)

No (responder pregunta 20)

27 - ¿Cuánto tiempo por término medio dedicaste a las siguientes actividades en el último año?

	Nunca	Minutos/semana	Horas/semana	Meses al año
Andar o pasear fuera de casa (incluye golf)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Correr o hacer jogging despacio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Correr más competitivo y rápido (atletismo, etc...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasear en bicicleta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bicicleta estática	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nadar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tenis, frontón, squash, otros de raqueta o pala...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fútbol, fútbol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros de equipo (baloncesto, balonmano...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baile, danza, aeróbic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excursiones al monte, escalada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gimnasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cuidado del jardín y/o piscina, bricolaje, etc...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Esquí, patinaje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Judo, karate u otras artes marciales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vela	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras actividades físicas-deportes no mencionadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

28 - Tiempo por término medio en las siguientes actividades en el último año. Distingue y contesta ENTRE SEMANA y FIN DE SEMANA

TIEMPO AL DÍA	DÍA TÍPICO DE TRABAJO ENTRE SEMANA			DÍA TÍPICO DE FIN DE SEMANA		
	Nunca	Minutos	Horas	Nunca	Minutos	Horas
Ver televisión-video	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentado ante pantalla ordenador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conduciendo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estar sentado (en total)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dormir por las noches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dormir la siesta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomando el sol (verano)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomando el sol (invierno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Salir con los amigos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De pie en el trabajo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tareas domésticas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Actividad en el trabajo más intensa que estar de pie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cuestionario para el/la paciente

29 - ¿Algún profesional te ha diagnosticado alguna vez alguna de las siguientes enfermedades?

Enfermedad	EDAD (AÑOS) AL DIAGNÓSTICO	
	nunca	años
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colesterol alto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Triglicéridos altos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obesidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Apnea del sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cáncer o tumores (señale el tipo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipo o hiperteroidismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia suprarrenal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades reumáticas: lupus, artritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras enfermedades autoinmunes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedades psiquiátricas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ansiedad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trastorno bipolar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras (1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras (2)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

30 - ¿Padeció algún parente suyo alguna de las siguientes enfermedades?

<u>Cáncer de mama</u>	EDAD (AÑOS) AL DIAGNÓSTICO	
	Nunca	años
Madre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hermana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abuela materna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abuela paterna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>Síndrome de ovarios poliquísticos, menopausia precoz (< 40 años)</u>	EDAD (AÑOS) AL DIAGNÓSTICO	
	Nunca	años
Madre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hermana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abuela materna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abuela paterna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>Diabetes</u>	Ninguno	padre	madre	hermano
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<u>Obesidad</u>	Ninguno	padre	madre	hermano
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cuestionario para el/la paciente

31 - ¿Qué diagrama representa mejor cómo era tu silueta corporal a cada edad?



FIGURA

Actualidad

A los 20 años

32 - ¿Te consideras una persona competitiva, inconformista, luchadora, que se exige todo lo que puede en su trabajo, incluso se pide un poco más de lo que puede? Puntúate de 0 (lo más conformista) a 10 (lo más competitivo)

33 - ¿Te consideras una persona tensa, agresiva, que se preocupa demasiado de las cosas, o eres una persona que suele estar relajada y tranquila? Puntúate de 0 (lo más relajado) a 10 (lo más tenso)

34 - ¿Te consideras con suficientes recursos, preparación y autonomía para resolver los problemas que se plantean en tu trabajo, o dependes exclusivamente de otros para ello? Puntúate de 0 (lo más autónomo) a 10 (lo más dependiente)

Cuestionario para el/la paciente

35 - Excluyendo tareas domésticas, ¿cuántas horas trabajas a la semana?

No trabajo horas

36 - ¿Cuántos días a la semana vas a comer a casa al medio día?

37 - ¿Padeces o has padecido alguna vez insomnio?

- Nunca
 Rara vez
 Sí, y sigo padeciéndolo
 Sí, anteriormente, pero ya no lo padezco

38 - ¿Roncas por la noche?

- No lo sé
 Nunca
 Rara vez
 Sí

39 - ¿Cuánto tiempo llevas buscando una gestación sin conseguirlo? años

40 - ¿Has tenido hijos previamente?

- No Sí ¿Cuántos?

41 - ¿Con qué frecuencia tienes relaciones sexuales con tu pareja?

- 2 - 3 cada semana
 Cada 15 días
 Cada 7 días
 Una al mes
 Casi cada día

42 - ¿Has probado alguna vez en tu vida?

- | | | | | |
|--|--------------------------------|--|---|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> Hachís | <input type="checkbox"/> nunca | <input type="checkbox"/> en alguna ocasión | <input type="checkbox"/> en los últimos 6 meses | <input type="checkbox"/> actualmente |
| <input type="radio"/> Marihuana | <input type="checkbox"/> nunca | <input type="checkbox"/> en alguna ocasión | <input type="checkbox"/> en los últimos 6 meses | <input type="checkbox"/> actualmente |
| <input type="radio"/> Cocaína | <input type="checkbox"/> nunca | <input type="checkbox"/> en alguna ocasión | <input type="checkbox"/> en los últimos 6 meses | <input type="checkbox"/> actualmente |
| <input type="radio"/> Drogas de síntesis | <input type="checkbox"/> nunca | <input type="checkbox"/> en alguna ocasión | <input type="checkbox"/> en los últimos 6 meses | <input type="checkbox"/> actualmente |

Cuestionario para e/la paciente

43 - Edad de la primera regla 44 - Edad de la primera regla de tu madre (años)

45- ¿Has tenido abortos voluntarios previamente?

 No Sí ¿Cuántos?

46 - ¿Tienes la menstruación regular?

 No Sí Si es regular, cuantas regla tienes al año

47 - ¿Has consultado alguna vez al médico por aumento de vello y/o acné y/o piel grasa?

 No Sí

48 - ¿Has tomado alguna vez anticonceptivos hormonales (pastillas, parches o anillo vaginal)?

 No Sí Si los tomaste, durante cuanto tiempo (años)

49 - ¿Algún profesional te ha diagnosticado en alguna ocasión alguna de estas enfermedades?

<input type="radio"/> Endometriosis	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="text"/> <input type="text"/> años de edad
<input type="radio"/> Miomas uterinos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="text"/> <input type="text"/> años de edad
<input type="radio"/> Síndrome de ovario poliquístico	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="text"/> <input type="text"/> años de edad
<input type="radio"/> Fallo ovárico oculto	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="text"/> <input type="text"/> años de edad
<input type="radio"/> Hiperprolactinemia	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="text"/> <input type="text"/> años de edad
<input type="radio"/> Amenorrea hipotalámica	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="text"/> <input type="text"/> años de edad
<input type="radio"/> Quistes ováricos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	<input type="text"/> <input type="text"/> años de edad

50 - ¿Te han operado alguna vez de ovarios?

 No Sí

51 - ¿Te han operado alguna vez del útero?

 No Sí

52 - ¿Has realizado algún tratamiento previo de reproducción?

<input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sí	<input type="checkbox"/> Omifiv/Clomifen	<input type="checkbox"/> nunca	<input type="checkbox"/> número de veces
		<input type="checkbox"/> Godanotrofina	<input type="checkbox"/> nunca	<input type="checkbox"/> número de veces
		<input type="checkbox"/> Inseminación artificial	<input type="checkbox"/> nunca	<input type="checkbox"/> número de veces

Cuestionario para el/la paciente

ENCUESTA DIETÉTICA

Para cada alimento, marcar el recuadro que indica la frecuencia de consumo por término medio durante el pasado año. Se trata de tener en cuenta también la variación verano/invierno. Por ejemplo si toma helados 4 veces/semana año durante los 3 meses de verano, el uso promedio al año es 16 veces (valor numérico, marcar una única opción para cada alimento)

Consumo medio durante el año pasado	suave	al mes (1-6)	a la semana (1-6)	a la vez (1-6)
1 LACTEOS				
Leche entera (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leche desnatada (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leche condensada (1 cucharada)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nata o crema de leche (½ taza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Batidos de leche (1 vaso, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yogur entero (1, 125 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yogur descremado (1, 125 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Petit suisse (1, 100 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Requesón o cuajada (½ taza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Queso en porciones o cremoso (1, porción)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros quesos: curados, semicurados (50 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...)(50 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nestlé, flan, puding (1 taza, 200 cc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Helados (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 HUEVOS, CARNES, PESCADOS				
(Un plato o ración de 100-150 gr, excepto cuando se indique otra cosa)				
Huevos de gallina (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pollo o pavo (con piel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pollo o pavo (sin piel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carne de ternera o vaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carne de cerdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carne de cordero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conejo o liebre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hígado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras vísceras (sesos, corazón, mollejas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jamón serrano o paletilla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jamón York o jamón cocido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embutidos (chorizo, mortadela... 50 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Salchichas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patés, file-gras (25 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Morcilla (50 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hamburguesas (unidad)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sobrasada (50 gr), albóndigas (3 unid)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tocino, bacon, panceta (50 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pescados blancos: pescadilla, merluza, besugo, merlu,				
- lenguado (1 plato, pieza o ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pescado azul: sardinas, atún, bonito, caballa,				
- salmón (1 plato, pieza o ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bacalao	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pescados salados y/o ahumados: anchoas, salmón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ostras, almejas, mejillones, etc (unidad)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gambas, langostinos, almejas, etc...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pulpo, calamares, chipirones, jibia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cuestionario para e/la paciente

Consumo medio durante el año pasado	siempre	a veces (1-3)	a la semana (1-6)	al día (1-6)
3 VERDURAS Y HORTALIZAS (un plato o ración de 250 gr, exceptuando se indica)				
Aceugas, espinacas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Col, coliflor, brócolis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lechuga, endibias, escarola	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomate crudo (1, 150 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zanahoria, calabaza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Judías verdes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Berenjenas, calabacines, pepinos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pimientos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Espárragos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gazpacho andaluz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras verdura (borraja, cardo...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Papas fritas (caseras, bolsa, 1 ración, 150 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Papas asadas o cocidas (1 ración, 150 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 FRUTAS (una pieza o ración)				
Naranja, pomelo (una), mandarina (dos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Piñano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manzana, pera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fresas/fresones (5 unid, plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Melocotón, albaricoque, nectarina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Higos, brevas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sandía (1 tajada, 200-250 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Melón (1 tajada, 200-250 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uvas (un racimo, un plato postre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frutas en almibar (2 unid)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frutas en su jugo (2 unid)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dátiles, higos secos, pasas, ciruelas-pasas (150 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Almendras, cacahuates, avellanas, nueces (50 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aceitunas (10 unid)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aguscalas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mangos, papaya	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kiwi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 LEGUMBRES Y CEREALES (un plato o ración de 60 gr. en seco)				
Lentejas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Garbanzos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alubias (pintas, blancas o negras)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Guisantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pan blanco (3 rodajas, 60 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cereales desayuno (30 gr en seco)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arroz blanco (60 gr en seco)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta: fideo, macarrones... (50 gr en seco)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pizza (1 ración, 200 gr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cuestionario para el/la paciente

Consumo medio durante el año pasado:

6 ACEITES Y GRASAS

(Una cucharada o porción individual. Para usar: Mojar en el pan, añadir a ensaladas)

Mantequilla (porción individual)

Margarina (porción individual)

Aceite de oliva (una cucharada)

Aceite de girasol

Aceite de maíz

Manteca de cerdo

Otros:

casas

al menos 5-6

al menos 3-4

al día, 1-2

¿Con que frecuencia consumes?

Alimentos fritos en casa

Alimentos fritos fuera de casa

En tu casa para freír se utiliza

- Aceite de oliva (marca.....)
- Aceite de girasol
- Aceite de maíz
- Mantequilla
- Margarina
- Otros:.....

7 BOLLERIA Y PASTELERÍA

Galletas tipo Marie (4-6 unid. 50 gr)

Galletas con chocolate (4-6 unid. 50 gr)

Magdalenas comerciales (1-2 unid)

Donuts (uno)

Ensalmada, croissant u otra bollería industrial (uno, 50 gr)

Bollería, repostería casera

Pastelitos (uno, 50 gr)

Churros, pomas y similares (ración, 100 gr)

Chocolates y bombones (30 gr)

8 BEBIDAS

Vaso de vino tinto.

Vaso de otro tipo de vino

Vaso de vino en las comidas

Cerveza (1 jara, 33 cc)

Licores, destilados: whisky, coñac, anís. (1 copa, 50cc)

Bebidas carbonatadas azúcares: Cola, manzanada. (1 bot 200 cc)

(idem, pero bajas en calorías, bebidas light) (1 bot 200cc)

Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 cc)

Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc)

Zumos frutas/verduras en botella o enlatados (200 cc)

Café descafeinado (1 taza, 50 cc)

Café (1 taza, 50 cc)

Agua (de grifo) (1 vaso, 200 cc)

Agua embotellada (1 vaso, 200 cc)

Marca de agua embotellada que bebes habitualmente:

Cuestionario para el/la paciente

Consumo medio durante el año pasado	siempre	a veces (1-2)	a la semana (1-2)	al día (1-2)
9 MISCELÁNEA				
Croquetas, buñuelos, empanaditas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sopas y cremas de sobre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mayonesa (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Picante: tabasco, pimienta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sal (una pizca)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Azúcar (una cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sacarina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mermeladas (1 cucharadita)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Miel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros alimentos de frecuente consumo:				
- (1).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- (2).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿Con que frecuencia haces comidas fuera de casa?

¿Tomaste vitaminas y/o minerales (Incluyendo calcio) habitualmente durante el año pasado?

- No
 Sí

Consumo medio durante el año pasado	siempre	a veces (1-2)	a la semana (1-2)	al día (1-2)
MARCA DE LOS SUPLEMENTOS DE VITAMINAS O MINERALES				
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Habitualmente, ¿qué haces con la grasa de la carne? La como se la quito

	Sí	No
¿Procura tomar mucha fibra?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Procura tomar mucha fruta?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Procura tomar mucha verdura?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Procura tomar mucho pescado?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Suele comer entre comidas (picotear)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Evita el consumo de mantequilla?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Procura reducir el consumo de grasas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Procura reducir el consumo de carnes?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Limita la sal en las comidas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Le añades azúcar a alguna bebida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Procura reducir el consumo de dulces?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Sigues alguna dieta especial?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Tipo de dieta.....

¿Dispone de correo electrónico (e-mail)? No Sí

¿Dispone de acceso a Internet? No Sí

Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos médico

INFLUENCIA DE LA DIETA Y LOS HABITOS DE VIDA EN LOS RESULTADOS DE FIV-ICSI	
CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	
CUESTIONARIO PARA EL FACULTATIVO	
<i>Estudio piloto sobre la influencia de los diferentes componentes de la dieta y los diferentes hábitos de vida (consumo de tabaco o alcohol, ejercicio físico o trabajo) en los resultados de la FIV-ICSI</i>	
Código: DYP-HAB-2010-01	
Versión: 15 de Octubre	
Investigador coordinador: Juan José Espinós Gómez	
Promotor: DYPRA S.A.	
c/Torres i Pujalt, 1. 08022 - Barcelona	
Nombre Investigador	_____
Nº de centro	<input type="checkbox"/>
Nº de Paciente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Cuestionario para el facultativo

¿Ha otorgado el paciente su consentimiento para participar en el estudio? **SI**
No

- Diagnóstico

- | | |
|--|--|
| <input type="radio"/> Endometriosis | <input type="radio"/> Fallo ovárico oculto |
| <input type="radio"/> Miomas | <input type="radio"/> Miomas |
| <input type="radio"/> Tubárica | <input type="radio"/> Fallo de IACI |
| <input type="radio"/> SOPQ | <input type="radio"/> EOD |
| <input type="radio"/> Amenorrea central | <input type="radio"/> Masculinas |
| <input type="radio"/> Hiperprolactinemia | |

- Fármacos utilizados (pueden ser varios de ellos)

- | | |
|----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="radio"/> Orgalutran | <input type="radio"/> Fostipur |
| <input type="radio"/> Cetrotide | <input type="radio"/> HMG lepori |
| <input type="radio"/> Procrin | <input type="radio"/> Menopur |
| <input type="radio"/> Decapepty | <input type="radio"/> Pergoveris |
| <input type="radio"/> Gonal | <input type="radio"/> Luvens |
| <input type="radio"/> Puregon | |

FSH basal Estradio basal AntiInmulleriana Dosis total FSH administrada Dosis total LH administrada Días de estimulación (sin incluir el día de administración de HCG) Concentración de estradiol día de la HCG (pg/ml) Número de ovocitos Número de ovocitos maduros Tasa de fertilización (%) Embriones transferidos Embriones criopreservados

Cuestionario para el facultativo - 2

Gestación bioquímica No
 Sí

Número de sacos gestacionales

Aborto primer trimestre No
 Sí

Aborto segundo trimestre No
 Sí

Recién nacido vivo No
 Sí ¿Cuántos?

Peso al nacimiento

Semana de gestación (gr)

Malformaciones No
 Sí Especificar.....

Interrupción voluntaria del embarazo
 No
 Sí Especificar.....

Muerte fetal posparto No
 Sí

En el caso del varón

Volumen muestra

Concentración total

Concentración por mililitro

Movilidad

Grado I	Grado II	Grado III	Inmóviles
<input type="text"/> <input type="text"/>			

Formas normales

10. ABREVIACIONES

10. Abreviaciones

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AL	Ácido linoleico
ALA	Ácido linolénico
AMH	Hormona AntiMülleriana
CDC	Center for Disease Control and Prevention
DHA	Ácido docosahexaico
DM	Diabetes Mellitus
E2	Estradiol
EFSA	European Food and Safety Authority
EO	Estrés Oxidativo
EOD	Esterilidad de Origen Desconocido
FIV	Fecundación In Vitro
FOP	Fallo Ovárico Precoz
FSH	Hormona Foliculoestimulante
GnRH	Hormona Liberadora de Gonadotropinas
IA	Inseminación artificial
IMC	Índice de Masa Corporal
IO	Inducción de la ovulación
LH	Hormona Luteinizante
MUFA	Monounsaturated Fatty Acid
NIH	National Institute of Health
NUTS	Nomenclatura de Unidades Territoriales Estadísticas
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Progesterona
PCR	Proteína C Reactiva
PUFA	Poliunsaturated Fatty Acid (Ácido graso poliinsaturado)
RLO	Radicales Libres de Oxígeno
SHBG	Sexual Hormone Binding Globuline (Globulina Transportadora

de hormonas sexuales)

SHO	Síndrome de Hiperestimulación Ovárica
SFA	Saturated Fatty Acids
SOP	Síndrome del Ovario Poliquístico
T	Testosterona
TE	Transferencia embrionaria
TRA	Técnicas de Reproducción Asistida
TSH	Hormona Estimulante de la Tiroides

Estudio piloto sobre la influencia de la dieta y el estilo de vida en los resultados de la FIV/ICSI

Maria Arqué Gonzalez