

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

ALIMENTAÇÃO NA PRECONCEÇÃO E FERTILIDADE FEMININA

DIET ON PRECONCEPTION AND FEMALE FERTILITY

Sara Leites*  ; Bárbara Beleza Pereira^{1,2} 

¹ Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Rua do Campo Alegre, n.º 823, 4150-180 Porto, Portugal

² Green UPorto-Sustainable Agrifood Production Research Centre, Faculty of Nutrition and Food Science of University of Porto, Rua do Campo Alegre, n.º 823, 4150-180 Porto, Portugal

*Endereço para correspondência:

Sara Leites
Travessa da Pedreira, n.º 224
4430-490 Vila Nova de Gaia,
Portugal
saramcleites@hotmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 10 de janeiro
de 2022
Aceite a 17 de abril de 2022

RESUMO

A infertilidade tem aumentado nos últimos anos, afetando cerca de 10% da população portuguesa. O impacto dos tratamentos de procriação medicamente assistida tem potenciado a procura por fatores modificáveis da função reprodutiva. A presente revisão temática tem como objetivo analisar as associações entre alimentação, nutrição e fertilidade feminina.

Tanto a Dieta Mediterrânica como a Dieta de Fertilidade melhoram os parâmetros reprodutivos nas mulheres e a ingestão adequada de antioxidantes parece proteger a função reprodutiva. Pelo contrário, o consumo de ácidos gordos *trans*, proteínas de origem animal, hidratos de carbono, carnes brancas, laticínios magros, *fast-food*, bebidas alcoólicas, açucaradas e com cafeína diminuem a fertilidade.

Embora a idade da mulher seja um determinante da função reprodutiva e as associações sejam apenas parcialmente compreendidas, a alteração da alimentação continua a ser uma das intervenções mais promissoras na preservação da fertilidade.

PALAVRAS-CHAVE

Alimentação, Fertilidade, Nutrição, Preconceção

ABSTRACT

Infertility has increased in the last years, affecting about 10% of the Portuguese population. The impact of medically assisted procreation treatments has enhanced the search for modifiable reproductive function factors. The aim of this review is to analyze the associations between diet, nutrition, and female fertility.

Both Mediterranean and Fertility Diet improve reproductive parameters in women and proper intake of antioxidants seems to protect reproductive function. On the contrary, the consumption of trans fatty acids, proteins of animal origin, carbohydrates, white meats, lean dairy products, fast-food, alcoholic, sugary and caffeine-based beverages decrease fertility.

Although woman's age is a determinant of reproductive function and the associations are only partially understood, the change in diet remains one of the most promising interventions in fertility preservation.

KEYWORDS

Diet, Fertility, Nutrition, Preconception

INTRODUÇÃO

A infertilidade, definida como a incapacidade de alcançar gravidez clínica após 12 meses [ou após 6 meses em mulheres com idade ≥ 35 anos (1)] de relações sexuais regulares e desprotegidas (2), afeta cerca de 10% da população portuguesa (3). Estima-se que 39% dos casos de infertilidade se devam a uma causa feminina e 33% a causas combinadas (4). Tanto em Portugal como na União Europeia (5) tem-se constatado um declínio progressivo da fertilidade desde 1960, com exceção do período entre 2014 e 2019 (6).

O tempo de vida reprodutivo das mulheres não evoluiu proporcionalmente com o aumento da esperança média de vida. Esta discrepância poderá estar relacionada com a alimentação (7) e constituir um entrave à conceção (3). Os tratamentos e técnicas de procriação medicamente

assistida (PMA) tornaram-se uma das principais terapias para casais com infertilidade. No entanto, o impacto físico, emocional e financeiro pode ser considerável, nomeadamente devido à elevada taxa de insucesso (8). Como consequência, a procura por fatores de risco modificáveis que afetam a função reprodutiva (FR) tem recebido especial atenção (9). Apesar da crescente aceitação de que a alimentação possa estar relacionada com o sucesso reprodutivo, ainda não existe uma orientação internacional para casais em idade reprodutiva (10).

A presente revisão temática tem como objetivo analisar as associações entre alimentação, nutrição e fertilidade feminina.

METODOLOGIA

Procedeu-se à pesquisa bibliográfica nas bases de

dados PubMed, ScienceDirect, Google Scholar e Scopus, entre fevereiro e junho de 2021. Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa e associações: "fertility", "female", "woman", "maternal", "treatment", "preconception", "pregnancy", "lifestyle", "food", "diet" e "nutrition". Após uma seleção inicial, com base no título e resumo, foram selecionados 83 artigos de maior relevância para o âmbito desta revisão. As referências destes foram também analisadas, por forma a identificar outros estudos pertinentes, totalizando 166 artigos, realizados em humanos.

Papel das Vitaminas na Fertilidade Feminina

Antioxidantes

O stresse oxidativo resulta de um desequilíbrio entre a proteção antioxidante e a produção de radicais livres (11). O aumento da suplementação com vitamina (VIT) C e β -caroteno foi associado à diminuição do tempo necessário para alcançar a gravidez, respetivamente em mulheres com índice de massa corporal (IMC) < a 25 Kg/m² [Risco relativo (RR) 1,09; Intervalo de confiança a 95% (IC95%) 1,03-1,15] e naquelas com IMC > a 25 Kg/m² (RR 1,29; IC95% 1,09-1,53). Não se verificou qualquer associação entre o consumo alimentar de VIT C e β -caroteno e os resultados concepcionais. Os antioxidantes são fundamentais na proteção contra o stresse oxidativo, nomeadamente nas células do corpo lúteo e do epitélio do ovário. Para além disso, a VIT C participa na produção de progesterona, necessária na manutenção do endométrio (12).

Vitamina D

A VIT D poderá ser um importante regulador do sistema reprodutivo feminino (13). Uma revisão sistemática com meta-análise identificou prevalências de níveis adequados de VIT D (> a 30 ng/mL) em 26% das mulheres. Nas mulheres submetidas a PMA, níveis adequados de VIT D foram associados ao aumento da probabilidade de alcançar gravidez clínica [Odds Ratio (OR) 1,46; IC95% 1,05-2,02] (14), resultado semelhante ao reportado por mais dois estudos (13, 15). A associação poderá ser explicada pelo aumento da recetividade do endométrio, através da regulação da expressão de genes importantes na implantação (14, 15).

Folato

A ingestão de folato poderá exercer um papel positivo no sucesso reprodutivo (16). Um estudo demonstrou que as mulheres que ingeriam semanalmente mais de 35 cápsulas de multivitamínicos, incluindo ácido fólico, obtiveram uma diminuição do risco de infertilidade ovulatória (17). O aumento do consumo de folato, através da alimentação ou de suplementação, foi ainda associado a implantação (p para a tendência = 0,01) e gravidez clínica (p para a tendência = 0,007) (18). Embora o mecanismo destas associações seja ainda desconhecido, alguns autores propõem que a diminuição da concentração de folato reduz a produção da hormona estimulante do foliculo (FSH) e a estimulação ovárica (17).

Papel dos Macronutrientes na Fertilidade Feminina

Lípidos

O impacto da ingestão de gordura na FR tem sido investigado pela possível alteração na produção de prostaglandinas e hormonas esteroides (19). Num estudo de coorte, cada aumento de 2% da energia proveniente de ácidos gordos (AG) *trans*, em detrimento de hidratos de carbono (HC), AG polinsaturados da série n-6 ou AG monoinsaturados, estava respetivamente associado ao aumento de 73%, 79% ou 131% do risco de infertilidade ovulatória. No entanto,

a ingestão de colesterol não foi associada a este risco (20). Num outro estudo, os níveis de colesterol livre no soro foram associados a tempo necessário para alcançar a gravidez significativamente superiores, tanto em análises individuais como em casais (OR 0,98; IC95% 0,97-0,99, em ambos os casos). Contudo, realça-se que a ingestão não foi avaliada. A associação entre os AG *trans* e a infertilidade ovulatória poderá ser explicada pelo aumento da resistência à insulina com implicações na desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovários. Consequentemente, as anomalias na secreção das hormonas libertadora de gonadotrofina, luteinizante e FSH conduzem à anovulação ou diminuição da qualidade do ovócito e à diminuição da recetividade do endométrio (7, 20, 21). Por sua vez, os níveis de colesterol livre e total no soro estão associados à alteração da capacidade das lipoproteínas de alta densidade atravessarem a barreira sanguínea do foliculo do ovócito (22), sendo estas as únicas lipoproteínas detetadas em quantidades substanciais no fluido folicular e estando potencialmente envolvidas na produção local de hormonas esteroides e na síntese da membrana celular, essencial à maturação normal do ovócito (23).

Proteínas

O tipo e a quantidade de proteína ingerida têm recebido atenção no que diz respeito à sua relação com a fertilidade (24, 25). Dois ensaios clínicos randomizados, que compararam o efeito da baixa [15% do valor energético total] e elevada (30% do valor energético total) ingestão proteica em dietas hipoenergéticas, concluíram que o teor proteico não influenciou significativamente a FR em mulheres obesas com Síndrome do Ovário Poliquístico (26, 27). Numa coorte prospetiva, demonstrou-se que as mulheres saudáveis no quintil mais elevado de ingestão de proteínas de origem animal obtiveram um aumento de 39% do risco de infertilidade ovulatória, quando comparado com mulheres no quintil mais baixo (RR 1,39; IC95% 1,01-1,91). Pelo contrário, o consumo de proteínas de origem vegetal não foi significativamente associado à diminuição desse risco. Estes investigadores sugerem como possível explicação o efeito variável dos diferentes tipos de proteína na resistência à insulina tendo as proteínas de origem animal maior resposta insulínica pós-prandial (28).

Hidratos de Carbono

O tipo e a quantidade de HC poderão influenciar a FR pelo seu efeito na resistência à insulina (7). Num estudo de coorte, as mulheres no quintil mais elevado de ingestão de HC (60% do valor energético total) tiveram um aumento de 78% do risco de infertilidade ovulatória, quando comparado com mulheres no quintil mais baixo (42% do valor energético total). O mesmo se verificou para a carga glicémica da dieta. É possível que as associações sejam mediadas pelo efeito da ingestão de HC no metabolismo glicídico e insulínico (29).

Papel dos Alimentos na Fertilidade Feminina

Carnes, Pescado, Ovos e Leguminosas

Apesar da quantidade e tipo de proteína desempenharem um papel determinante na fertilidade, pouco se sabe sobre a sua associação com as diferentes fontes alimentares. Numa coorte prospetiva, verificou-se que o aumento diário de uma porção de frango ou peru foi associado ao aumento de 53% do risco de infertilidade ovulatória (RR 1,53; IC95% 1,12-2,09). Já o consumo de carnes vermelhas ou processadas, pescado, ovos e leguminosas não foi significativamente associado a infertilidade. Novamente, a explicação da associação poderá dever-se à influência das proteínas de origem animal na resistência à insulina (28). Para além disso, as proteínas de origem animal estão associadas

a menores níveis de testosterona, em mulheres saudáveis, e à redução do número de folículos antrais, realçando-se assim a sua potencial correlação com a síntese de androgénios e com a reserva ovariana (25, 35).

Laticínios

Os laticínios poderão beneficiar a FR pelo seu papel na diminuição da resistência à insulina (36). Uma coorte revelou um aumento do risco de infertilidade com ingestões \geq a 5 porções de laticínios magros por semana. O aumento de 1 porção por dia de laticínios magros ou gordos foi respetivamente associado ao aumento de 9% ou diminuição de 20% do risco de infertilidade ovulatória (37). Particularizando a análise ao leite, um estudo caso-controlado mostrou que as mulheres que consumiam 3 ou mais copos de leite por dia tiveram uma diminuição de 70% (OR 0,30; IC95% 0,1-0,7) do risco de infertilidade (38). Alguns autores sugerem que a maior concentração de estrogénios presente nos laticínios gordos possa explicar a associação encontrada, devido à diminuição do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I e da resistência à insulina. Contudo, o mecanismo destas associações, em especial dos laticínios magros, permanece pouco claro (37).

Cereais, Derivados e Tubérculos

O consumo de cereais integrais poderá promover a fertilidade. Numa coorte de mulheres submetidas a PMA, demonstrou-se que o aumento da ingestão de 1 porção (28 g) diária de cereais integrais estava associado ao aumento de 33% (IC95% 1,0-75,0%) da implantação. A explicação poderá dever-se ao aumento de 0,4 mm (IC95% 0,1-0,7) da espessura do endométrio no dia da transferência dos embriões com a ingestão de 1 porção diária de cereais integrais, no ano anterior a PMA (39). Para além disso, os cereais integrais apresentam propriedades antioxidantes, importantes na proteção contra o stress oxidativo das células do ovário, e diminuem a resistência à insulina (35). Adicionalmente, os cereais integrais possuem linhanos (40), os quais são capazes de antagonizar os recetores de estrogénios, atuando no endométrio (41).

Papel das Bebidas Alcoólicas na Fertilidade Feminina

O consumo de álcool por mulheres em idade reprodutiva é bastante premente (42) e a sua associação à infertilidade, em mulheres não submetidas a PMA, é contraditória. Numa coorte prospetiva, o consumo \geq a 7 bebidas alcoólicas por semana (\geq a 84 g de álcool por semana) aumentou 126% o risco de infertilidade, em mulheres com idade $>$ a 30 anos (43), tendo sido reportados resultados semelhantes, em qualquer idade, em mais 2 estudos (44, 45). Duas coortes e uma meta-análise demonstraram que a probabilidade de fecundação diminuía significativamente com o aumento da ingestão diária de álcool, tendo-se registado reduções superiores a 10% na probabilidade de conceção (46-48). No entanto, alguns estudos salientam uma aparente falta de relação entre a ingestão de álcool e a infertilidade feminina (9) ou o tempo necessário para alcançar a gravidez (49), independentemente do tipo de bebida alcoólica (vinho, cerveja ou bebidas espirituosas) (50). Apesar do mecanismo destas associações ser ainda desconhecido, alguns autores especulam que esse efeito se deve a flutuações hormonais, incluindo o aumento dos níveis de estrogénio, que, por sua vez, reduzem os níveis de FSH e suprimem a foliculogénese e a ovulação (44, 51).

Papel das Bebidas Açucaradas na Fertilidade Feminina

Entre as bebidas mais consumidas pelas mulheres em idade reprodutiva estão as bebidas com cafeína e os refrigerantes. Numa

coorte prospetiva, o aumento da ingestão pré-concepcional de refrigerantes com açúcar foi associado à diminuição do número de ovócitos recuperados e fertilizados e à redução da proporção de ciclos de PMA que resultaram em gravidez clínica (52). Por sua vez, uma coorte de mulheres não submetidas a PMA demonstrou que o aumento do consumo de bebidas açucaradas estava associado a probabilidades de fecundação progressivamente mais baixas (53). A ingestão destas bebidas tem sido associada à resistência à insulina, a qual tem a capacidade de alterar o metabolismo materno e o microambiente folicular, nomeadamente na alteração da função mitocondrial e na formação anormal do fuso meiótico, culminando na menor qualidade dos ovócitos (52).

Papel das Bebidas com Cafeína na Fertilidade Feminina

Num estudo caso-controlado, o consumo diário de cafeína entre 300 mg e 699 mg foi significativamente associado à diminuição da fecundidade (OR 0,56; IC95% 0,32-0,96) (54). Por sua vez, um estudo verificou que o consumo diário de cafeína superior a 151 mg foi associado ao aumento de mais de 1 ano do tempo necessário para alcançar a gravidez (55), o que poderá ser explicado pelo seu efeito na alteração dos níveis de estrogénio (16), com implicações no ciclo sexual feminino (56). A aparente falta de associação entre a ingestão de cafeína e os resultados intermédios (número de ovócitos recuperados e fertilizados, embriões de elevada qualidade e implantação) ou finais (alcançar gravidez clínica) de PMA foi reportada por 5 estudos (52, 57-60).

Papel dos Padrões Alimentares na Fertilidade Feminina

Dieta ocidental e consumo alimentar fora de casa

Pelo seu elevado teor em gordura, a ingestão de refeições fora de casa, nomeadamente de *fast-food*, poderá estar associada à infertilidade (61). Uma coorte com cerca de 5 600 mulheres verificou uma tendência significativa para a diminuição da fertilidade e aumento do tempo necessário para alcançar a gravidez com o aumento da ingestão de *fast-food* na preconceção (p para a tendência = 0,001, em ambos os casos) (62).

Dieta Mediterrânica

A Dieta Mediterrânica é caracterizada pelo elevado consumo de leguminosas, cereais integrais e frutos oleaginosos e pela ingestão moderada de peixe, laticínios, ovos, azeite e vinho (25). Karayiannis e colaboradores avaliaram a influência da Dieta Mediterrânica na PMA e verificaram que as mulheres com menor adesão à Dieta Mediterrânica tiveram uma redução da probabilidade de alcançar gravidez clínica (RR 0,29; IC95% 0,10-0,82) e, em mulheres com idade $<$ a 35 anos, a adesão à Dieta Mediterrânica mostrou estar positivamente associada ao aumento da probabilidade de alcançar gravidez clínica. Esta associação poderá dever-se à elevada ingestão de ácido linoleico, sendo este um precursor de prostaglandinas envolvidas na iniciação do ciclo menstrual, desenvolvimento de folículos e ovulação (63). Ainda que a evidência não seja toda consensual (63, 64), a Dieta Mediterrânica tem sido sugerida como a “dieta pré-concepcional” a adotar por casais submetidos a PMA (7, 63).

Dieta de Fertilidade

A Dieta de Fertilidade é caracterizada pela reduzida ingestão de AG *trans* e aumento dos AG monoinsaturados, preferência por proteínas de origem vegetal e laticínios gordos, elevada ingestão de fibra, maior ingestão de ferro e recurso a multivitamínicos. Uma coorte verificou que, quando comparado com as mulheres no quintil mais baixo do *score* de adesão à Dieta de Fertilidade, as mulheres no quintil mais

elevado obtiveram uma diminuição de 66% do risco de infertilidade ovulatória e de 27% no risco de infertilidade por outras causas. Uma vez que a Dieta de Fertilidade limita o consumo de nutrientes que promovem o aumento da resistência à insulina, estes resultados são consistentes com a importância atribuída à resistência à insulina na função ovulatória (65).

ANÁLISE CRÍTICA

A ingestão adequada de β -caroteno, VIT C e ácido fólico parece proteger a FR (12, 17, 18). No entanto, apenas alguns estudos analisaram os níveis plasmáticos destas vitaminas e não foi tida em conta a influência dos diversos polimorfismos genéticos nas necessidades nutricionais, pelo que não é possível concluir qual a dose necessária para melhorar a saúde reprodutiva (12-15, 17, 18, 66). É ainda questionável se a suplementação em mulheres sem deficiência poderá implicar risco reprodutivo (12).

No que diz respeito aos macronutrientes, é de notar que a ingestão de AG *trans*, proteínas de origem animal e HC (60% do valor energético total) foi associada ao aumento do risco de infertilidade ovulatória. Contudo, a maioria dos estudos relativos à ingestão proteica foi realizada em atletas, nas quais o elevado gasto energético resultante da atividade física poderá ser o principal fator das alterações reprodutivas. Por sua vez, o consumo de proteínas de origem vegetal não foi associado ao risco de infertilidade. Este resultado contradiz outros estudos que mostram uma associação positiva entre a dieta vegetariana e distúrbios menstruais, frequentemente associados a infertilidade (7).

Quanto às bebidas, o consumo pré-concepcional de bebidas contendo açúcar (52) parece ter um impacto mais significativo nos resultados de PMA do que aquelas com cafeína (52, 57-60). Os resultados contraditórios relativos ao consumo de cafeína e álcool na preconcepção poderão dever-se a estudos em populações diferentes, pelo que a sua interpretação deve ser avaliada com cautela e a abstenção deverá ser promovida em mulheres que procuram engravidar.

A Dieta Ocidental caracteriza-se pela elevada ingestão de carne vermelha e/ou processada, grãos refinados e alimentos ricos em gordura e açúcar (69). Em mulheres submetidas a PMA, 80% dos AG que compõem os ovócitos são saturados, sendo que a maior concentração deste tipo de gordura no líquido folicular está associada a lipotoxicidade, apoptose e redução do número de ovócitos maduros (62). Não obstante, o excesso de peso é uma doença observada em 20 a 25% das mulheres com infertilidade (22) e resulta, muitas vezes, do excesso de gordura ingerida (67). Para além disso, o aumento do IMC está significativamente associado ao decréscimo linear da fecundidade (31) e da probabilidade de alcançar gravidez clínica (32), sendo que a perda ponderal melhora a função ovulatória (33, 34).

A escassez de estudos longitudinais sobre alimentação e fertilidade feminina e a elevada heterogeneidade dos dados disponíveis são dois dos principais problemas identificados na literatura para a inexistência de uma diretiva única para casais em idade reprodutiva (7). Apesar disso, a Associação Portuguesa de Fertilidade recomenda uma alimentação variada e equilibrada, com inclusão diária de farináceos, vegetais, fruta, laticínios, carne, peixe e 1,5 L de água, e eliminação de alimentos ricos em açúcar e gordura (71). Estas recomendações são semelhantes aos princípios da Dieta Mediterrânica e estão em concordância com os resultados elencados nesta revisão.

Embora uma intervenção pré-concepcional tenha o potencial de melhorar os resultados de fertilidade, esta é muitas vezes negligenciada, uma vez que metade das gestações não é planeada (72). Para além disso, ainda não é claro qual o tempo necessário para que a mudança

dos hábitos alimentares seja eficaz na preservação ou melhoria da fertilidade (73).

Além da alimentação, a idade da mulher é um fator determinante da probabilidade de conceção espontânea (25). À medida que o número de ovócitos diminui com a idade, o ciclo menstrual torna-se irregular e a infertilidade aumenta (51), deixando em aberto a possibilidade da mudança na alimentação não ser eficaz em mulheres com idade avançada.

CONCLUSÕES

A alimentação é um dos fatores modificáveis que poderá influenciar a FR humana. Nesta revisão, reuniu-se evidência de que a ingestão de laticínios gordos e cereais integrais, está associada a melhoria dos parâmetros reprodutivos nas mulheres. Pelo contrário, o consumo de AG *trans*, proteínas de origem animal, HC, frango, peru, laticínios magros, *fast-food*, bebidas alcoólicas, açucaradas e com cafeína diminuem a fertilidade. Por sua vez, a suplementação multivitamínica necessita de mais investigação para se poder concluir sobre uma dose segura e suficiente para melhorar a saúde reprodutiva. Apesar dos mecanismos biológicos e genéticos destas associações serem apenas parcialmente compreendidos, a alteração da alimentação continua a ser uma das intervenções mais promissoras na preservação da fertilidade. Assim, são necessários mais ensaios clínicos, por forma a possibilitar a elaboração de uma recomendação internacional.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum dos autores reportou conflito de interesses.

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O ARTIGO

SL: Realizou a pesquisa e seleção de artigos para a revisão e redigiu o manuscrito; BBP: Realizou a revisão dos artigos selecionados e reviu o manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Reproductive Health 2021 [updated 13/04/2021 18/06/2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm>.
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva 2010.
- Silva Carvalho J, Santos A. Estudo AFRODITE – Caracterização da Infertilidade em Portugal 2009 [Available from: <https://ciencia20.up.pt/attachments/article/234/AFRODITE.pdf>].
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Human reproduction* (Oxford, England). 1991;6(6):811-6.
- The World Bank. Fertility rate, total (births per woman) - European Union 1960-2019 [Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN?locations=EU>].
- The World Bank. Fertility rate, total (births per woman) - Portugal 1960-2019 [Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN?locations=PT>].
- Fontana R, Della Torre S. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. *Nutrients*. 2016;8(2):87.
- Chambers GM, Sullivan EA, Ishihara O, Chapman MG, Adamson GD. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fertility and sterility*. 2009;91(6):2281-94.
- de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E. 2020;18(1):21.
- Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(4):379-89.

11. Ferroni P, Barbanti P, Della-Morte D, Palmirotta R, Jirillo E, Guadagni F. Redox Mechanisms in Migraine: Novel Therapeutics and Dietary Interventions. *Antioxidants & redox signaling*. 2018;28(12):1144-83.
12. Ruder EH, Hartman TJ, Reindollar RH, Goldman MB. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. *Fertility and sterility*. 2014;101(3):759-66.
13. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(11):3321-7.
14. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2018;33(1):65-80.
15. Ozkan S, Jindal S, Greenseld K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2010;94(4):1314-9.
16. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Human reproduction update*. 2007;13(3):209-23.
17. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertility and sterility*. 2008;89(3):668-76.
18. Gaskins AJ, Afeiche MC, Wright DL, Toth TL, Williams PL, Gillman MW, et al. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):801-9.
19. Chiu Y, Karmon A, Gaskins A, Arvizu M, Williams P, Souter I, et al. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2018;33(1):156-65.
20. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):231-7.
21. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):498-506.
22. Schisterman EF, Mumford SL, Browne RW, Barr DB, Chen Z, Louis GM. Lipid concentrations and couple fecundity: the LIFE study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2786-94.
23. Rigotti A, Miettinen HE, Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues. *Endocr Rev*. 2003;24(3):357-87.
24. Koga F, Kitagami S, Izumi A, Uemura T, Takayama O, Koga T, et al. Relationship between nutrition and reproduction. *Reproductive medicine and biology*. 2020;19(3):254-64.
25. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:346.
26. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004;81(3):630-7.
27. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(2):812-9.
28. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(2):210.e1-7.
29. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(1):78-86.
30. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(1):171-7.
31. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007;22(6):1634-7.
32. Ferlitsch K, Sator MO, Gruber DM, Rücklinger E, Gruber CJ, Huber JC. Body mass index, follicle-stimulating hormone and their predictive value in in vitro fertilization. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2004;21(12):431-6.
33. Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and ovulation. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology*. 1990;4(3):419-39.
34. Walker MH, Tobler KJ. *Female Infertility*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2021.
35. Aoun A, Khoury VE, Malakieh R. Can Nutrition Help in the Treatment of Infertility? *Prev Nutr Food Sci*. 2021;26(2):109-20.
36. Pereira MA, Jacobs DR, Jr., Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *Jama*. 2002;287(16):2081-9.
37. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B, Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007;22(5):1340-7.
38. Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou PH. Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology*. 2003;14(4):429-36.
39. Gaskins AJ, Chiu Y-H, Williams PL, Keller MG, Toth TL, Hauser R, et al. Maternal whole grain intake and outcomes of in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2016;105(6):1503-10.e4.
40. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, Grobbee DE, Jacques PF. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S. women: the Framingham study. *J Nutr*. 2002;132(2):276-82.
41. Kuiper GG, 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(10):4252-63.
42. Taylor KC, Small CM, Dominguez CE, Murray LE, Tang W, Wilson MM, et al. Alcohol, smoking, and caffeine in relation to fecundability, with effect modification by NAT2. *Annals of epidemiology*. 2011;21(11):864-72.
43. Tolstrup JS, Kjaer SK, Holst C, Sharif H, Munk C, Osler M, et al. Alcohol use as predictor for infertility in a representative population of Danish women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(8):744-9.
44. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertility and sterility*. 2004;81(2):379-83.
45. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Infertility in women and moderate alcohol use. *American journal of public health*. 1994;84(9):1429-32.
46. Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;317(7157):505-10.
47. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertility and sterility*. 1998;70(4):632-7.
48. Fan D, Liu L, Xia Q, Wang W, Wu S, Tian G, et al. Female alcohol consumption and fecundability: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7.
49. Juhl M, Nyboe Andersen AM, Grønbaek M, Olsen J. Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2001;16(12):2705-9.
50. Mikkelsen EM, Riis AH, Wise LA, Hatch EE, Rothman KJ, Cueto HT, et al. Alcohol consumption and fecundability: prospective Danish cohort study. 2016;354:i4262.
51. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2013;11:66.
52. Mächtinger R, Gaskins AJ, Mansur A, Adir M, Racowsky C, Baccarelli AA, et al. Association between preconception maternal beverage intake and in vitro fertilization outcomes. *Fertility and sterility*. 2017;108(6):1026-33.
53. Hatch EE, Wise LA, Mikkelsen EM, Christensen T, Riis AH, Sørensen HT, et al. Caffeinated beverage and soda consumption and time to pregnancy. *Epidemiology*. 2012;23(3):393-401.
54. 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. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*. 1998;12(3):289-95.

55. Hatch EE, Bracken MB. Association of delayed conception with caffeine consumption. *American journal of epidemiology*. 1993;138(12):1082-92.
56. Mutsaerts MA, Groen H, Huiting HG, Kuchenbecker WK, Sauer PJ, Land JA, et al. The influence of maternal and paternal factors on time to pregnancy--a Dutch population-based birth-cohort study: the GECKO Drenthe study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(2):583-93.
57. 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 (Oxford, England)*. 2002;17(7):1746-54.
58. 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. *Journal of caffeine research*. 2011;1(1):29-34.
59. 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. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2010;16(12):Cr598-605.
60. 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. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2017;32(9):1846-54.
61. Lee S, Min JY, Kim HJ, Min KB. Association Between the Frequency of Eating Non-home-prepared Meals and Women Infertility in the United States. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi*. 2020;53(2):73-81.
62. 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. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2018;33(6):1063-70.
63. 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. *Fertility and sterility*. 2010;94(6):2096-101.
64. 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(4):1166-72.
65. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2007;110(5):1050-8.
66. Murto T, Skoog Svanberg A, Yngve A, Nilsson TK, Altmäe S, Wånggren K, et al. Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. *Reproductive biomedicine online*. 2014;28(6):766-72.
67. Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al. Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1942-53.
68. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2014;26(6):455-60.
69. Nazni P. Association of western diet & lifestyle with decreased fertility. *Indian J Med Res*. 2014;140 Suppl(Suppl 1):S78-S81.
70. Hohos NM, Skaznik-Wikiel ME. High-Fat Diet and Female Fertility. *Endocrinology*. 2017;158(8):2407-19.
71. Associação Portuguesa de Fertilidade. Infertilidade [Available from: <https://apfertilidade.org/infertilidade/#causes>].
72. Mahan L Kathleen, Sylvia Escott-Stump, Marie V Krause. *Krause's Food & Nutrition Therapy*. 14 ed: Elsevier; 2018.
73. Lyngsø J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Strandberg-Larsen K, Kesmodel US. Low-to-moderate alcohol consumption and success in fertility treatment: a Danish cohort study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2019;34(7):1334-44.