



---

# ALIMENTOS Y COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS PARA ABORDAR LA INFERTILIDAD FEMENINA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

---

Trabajo de fin de grado



<b>Autora del trabajo:</b>	Andrea Cristóbal Ribeiro
<b>Tutora:</b>	Montserrat Martínez Pineda
<b>Área de conocimiento:</b>	Nutrición y Bromatología
<b>Fecha de entrega:</b>	06/06/2023

## RESUMEN

Los problemas de fertilidad han empeorado en las últimas décadas. Entre las posibles causas que hacen incrementar este problema, resaltan los factores fisiológicos como la edad, problemas o alteraciones en los órganos reproductores, irregularidades hormonales, factores nutricionales como las deficiencias de determinadas vitaminas y minerales clave, la disminución de la calidad de los alimentos, la contaminación ambiental, la disbiosis intestinal y la exposición a tóxicos y disruptores endocrinos, entre otros. Además, el estrés, los hábitos sedentarios, la obesidad y sus comorbilidades pueden complicar la concepción.

Entre otras causas, la inflamación crónica de bajo grado perpetuada en el organismo y generada por un cúmulo de factores como los mencionados anteriormente, hacen que se incrementen a nivel sérico marcadores proinflamatorios pudiendo contribuir a trastornos endocrinos y hormonales que afectan al ciclo menstrual, fracaso en la implantación y dificultar la concepción.

Esta revisión muestra como la nutrición y los cambios en la dieta con adherencia a patrones dietéticos antiinflamatorios como la dieta mediterránea con un correcto equilibrio en proteínas, carbohidratos complejos, lípidos, fibra, antioxidantes, ácidos grasos omega-3 y la suplementación de algunos complementos alimenticios con compuestos bioactivos, son capaces de reducir las alteraciones ovulatorias, disminuir la inflamación sistémica y mejorar la fertilidad.

Aunque modificar la nutrición es un medio efectivo y no invasivo para mejorar los resultados de fertilidad, sigue sin estar clara la relación de la dieta y la infertilidad.

## ABSTRACT

Fertility problems have worsened in recent decades. Among the possible causes that increase this problem are physiological factors such as age, problems or alterations in the reproductive organs, hormonal irregularities, nutritional factors such as deficiencies of certain key vitamins and minerals, decreased food quality, environmental pollution, intestinal dysbiosis and exposure to toxins and endocrine disruptors, among others. In addition, stress, sedentary habits, obesity and its comorbidities can complicate conception.

Among other causes, chronic low-grade inflammation perpetuated in the body and generated by an accumulation of factors such as those mentioned above, causes an increase in serum proinflammatory markers that can contribute to endocrine and hormonal disorders that affect the menstrual cycle, implantation failure and hinder conception.

This review shows how nutrition and dietary changes with adherence to anti-inflammatory dietary patterns such as the Mediterranean diet with a correct balance of proteins, complex carbohydrates, lipids, fiber, antioxidants, omega-3 fatty acids and the supplementation of some food supplement with bioactive compounds, can reduce ovulatory disorders, reduce systemic inflammation, and improve fertility.

Although modifying nutrition is an effective and non-invasive means of improving fertility outcomes, the relationship of diet and infertility remains unclear.

## ABREVIATURAS

**OMS:** organización mundial de la salud

**SEF:** sociedad Española de Fertilidad

**FIV:** fecundación in vitro

**IA:** inseminación artificial

**HHO:** eje hipotalámico-hipofisario-ovárico

**GnRH:** hormona liberadora de gonadotropinas

**FSH:** hormona folículo estimulante

**LH:** hormona luteinizante

**GCH:** gonadotropina coriónica humana

**SOP:** síndrome de ovario poliquístico

**TSH:** hormona estimulante de la tiroides

**AMH:** hormona antimulleriana

**TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tumoral- $\alpha$

**IL:** interleucina

**EO:** estrés oxidativo

**NF- $\kappa$ B:** factor nuclear kappa B

**TAR:** técnicas de reproducción asistida

**ECA:** ensayo controlado aleatorizado

**PFAS:** perfluoroalquilo y polifluoroalquilo

**MUFA:** ácidos grasos monoinsaturados

**AGPI:** ácidos grasos poliinsaturados

**EPA:** ácido eicosapentaenoico

**DHA:** ácido docosahexaenoico

**ALA:** ácido  $\alpha$ -linolénico

**TAC:** capacidad antioxidante total

**NAC:** N-acetilcisteína

**LC:** L-carnitina

**ACL:** Acetil-L-carnitina

**MDA:** malondialdehído

**AGCC:** ácidos grasos de cadena corta

**CFU:** unidades formadoras de colonias

**AOVE:** aceite de oliva virgen extra

**UMFA:** síndrome de ácido fólico no metabolizado

## CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Prevalencia de la infertilidad .....	1
1.2 Diferencia entre infertilidad y esterilidad .....	1
1.3 Ciclo hormonal y fertilidad .....	1
1.4 Causas de infertilidad femenina .....	2
1.5 Factores de riesgo en fertilidad .....	5
1.5.1 Composición de la microbiota .....	5
1.5.2 Disruptores endocrinos y metales pesados .....	5
1.5.3 Retraso en la búsqueda de embarazo .....	6
1.5.4 Alimentación inadecuada y estado nutricional previo a la concepción .....	6
1.5.5 Consumo de alcohol, drogas y cafeína .....	6
1.5.6 Problemas de salud crónicos y medicamentos .....	7
1.5.7 Inflamación crónica de bajo grado .....	7
1.5.8 Las alteraciones con el metabolismo de la glucosa .....	8
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>10</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>12</b>
4.1 Ácidos grasos omega 3 .....	13
4.2 Antioxidantes .....	14
4.2.1 Vitaminas C y E .....	14
4.2.2 Selenio .....	15
4.2.3 Resveratrol .....	16
4.2.4 Melatonina .....	16
4.2.5 Astaxantina .....	17
4.3 N-acetilcisteína (NAC) .....	18
4.4 Coenzima Q10 .....	19
4.5 Folato .....	19
4.6 Vitamina D .....	20
4.7 Inositol .....	21
4.8 Carnitina .....	22
4.9 Probióticos .....	23
4.10 Otros estudios de componentes para combatir la inflamación crónica de bajo grado y síntomas relacionados con alteraciones metabólicas y hormonales .....	26
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>27</b>
<b>6. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>34</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>35</b>
<b>8. ANEXO</b> .....	<b>44</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Prevalencia de la infertilidad

Las causas de infertilidad están siendo un campo de investigación que sigue al alza por el incremento de problemas al respecto en las últimas décadas. Los datos disponibles en la Organización Mundial de la Salud (OMS), indican que entre 48 millones de parejas y 186 millones de personas tienen infertilidad en todo el mundo y que casi un 15% de hombres y mujeres tienen problemas de fertilidad. Según datos oficiales de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), **una de cada seis parejas españolas tiene problemas para llevar a cabo la concepción**. Cada vez es más habitual que, tras la imposibilidad o dificultad de engendrar, se recurra al uso de técnicas de reproducción asistida como la fecundación in vitro (FIV) y la inseminación artificial (IA), cuya demanda ha aumentado un 28% en los últimos años<sup>1,2</sup>.

### 1.2 Diferencia entre infertilidad y esterilidad

No hay que confundir infertilidad con esterilidad. La **esterilidad** es la **imposibilidad** de lograr el embarazo porque no tiene lugar la fecundación del óvulo por parte del espermatozoide, mientras que la **infertilidad** es un **trastorno** en el que puede producirse la fecundación, pero el embrión no se implanta o no se desarrolla correctamente hasta el momento del parto<sup>2-6</sup>.

### 1.3 Ciclo hormonal y fertilidad

La interacción hormonal entre el hipotálamo, la glándula hipofisiaria anterior y los ovarios, se encarga de regular el aparato reproductor femenino para preparar un posible embarazo<sup>7</sup>. La fertilidad femenina está controlada por señales hormonales cíclicas entre el hipotálamo y la glándula pituitaria a través del **eje hipotalámico-hipofisario-ovárico** (HHO). Cuando una mujer alcanza la pubertad se inicia la **menarquia**, proceso por el cual maduran los óvulos, aproximadamente uno cada mes. Si el óvulo no es fecundado comienza un proceso de destrucción y expulsión que concluye con una hemorragia y a esto se le denomina **ciclo menstrual** y suele durar 28 días<sup>8</sup>.

En este ciclo se distinguen varias fases. Una **primera fase pre-ovulatoria**, también conocida como fase **folicular** o **proliferativa**, cuya duración aproximada es de 14 días. Los niveles de estrógeno y progesterona están en su punto más bajo tras haberse producido el sangrado menstrual y el hipotálamo libera la **hormona liberadora de gonadotropinas** (GnRH), la cual desencadena la producción pituitaria de las **hormonas folículo estimulante** (FSH) y **luteinizante** (LH). En esta primera fase destaca el **aumento de la FSH**, que estimula la **maduración** de varios folículos ováricos y varios ovocitos experimentan un mayor desarrollo dando lugar a la aparición de un folículo **dominante**; además, las células de la granulosa ovárica aumentan la producción de **estrógeno** y todo ello causa un **engrosamiento del endometrio** del útero para poder apoyar a la implantación del feto en caso de que se produzca la fertilización. En esta fase final de la maduración folicular aumenta la producción de LH

y se produce la **ovulación**; el ovocito maduro sale del folículo y viaja a través de la trompa de Falopio. Esta **segunda fase post-ovulatoria**, también conocida como fase **lútea** o **secretoria**, comienza alrededor de la mitad del ciclo con el aumento de la **LH** y las células foliculares restantes se transforman en una estructura secretora de **progesterona** llamada **cuerpo lúteo** y al ser captada por los receptores del hipotálamo y la hipófisis se **detiene** la liberación de **GnRH** y **LH**. A su vez, la progesterona prepara el endometrio engrosándolo para la posible implantación embrionaria. Si el ovocito **no es fecundado**, **disminuye** la cantidad de **progesterona** secretada y se produce la descamación del endometrio uterino, conocido como **sangrado menstrual**, y se repite el ciclo. Si el ovocito es **fecundado**, el embrión quedará implantado en el útero y comienza la producción de **gonadotropina coriónica humana (GCH)**, que estimula al cuerpo lúteo para que siga produciendo **estrógenos** y **progesterona** (Figura1), evitando que se produzca la menstruación y favoreciendo el **crecimiento del embrión**<sup>9-11</sup>.

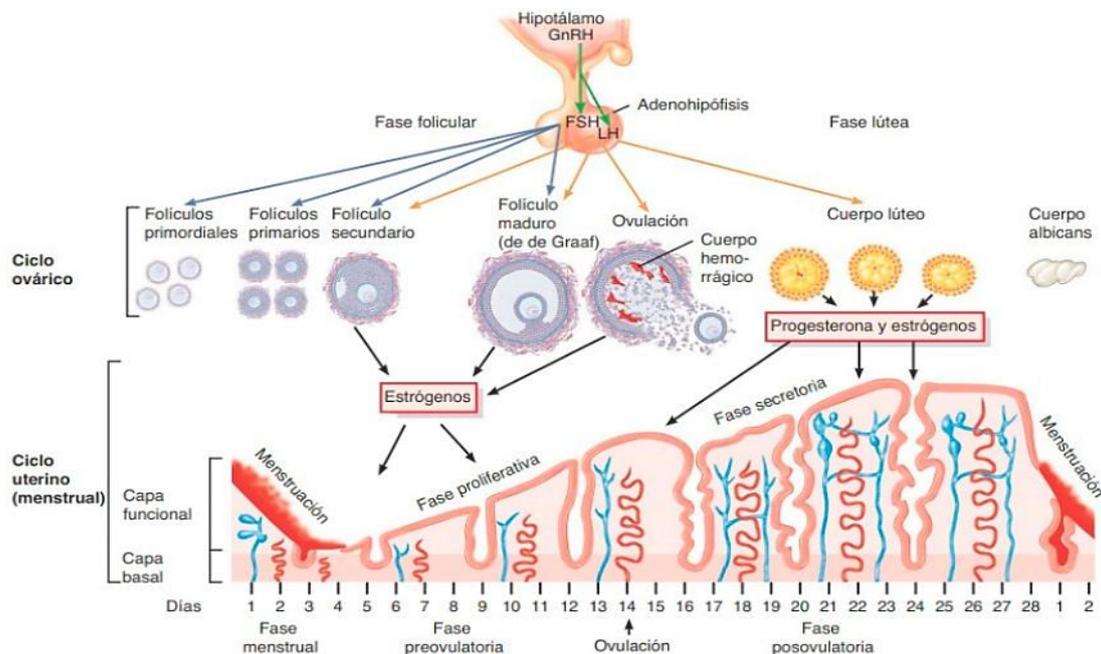


Figura 1. El ciclo menstrual Moreno-Gómez, E et al. 2022<sup>11</sup>.

#### 1.4 Causas de infertilidad femenina

Las **causas de infertilidad** femenina son de origen **multifactorial**, entre los que se encuentran los **hábitos** de vida, la deficiencia de micronutrientes por una **nutrición desequilibrada**, agentes **genéticos**, índice de masa corporal (**IMC**) extremo, **bajo** nivel de **grasa** corporal por alimentación estricta, trastornos de la alimentación o práctica excesiva de **deporte**, presencia de **tumores** o **cáncer**, **cirugías** en el aparato reproductor, tratamientos con **quimioterapia** y **radioterapia**, enfermedades **autoinmunes**, enfermedades de **transmisión sexual**, trastornos **hormonales**, exposición a agentes **químicos** medioambientales como disruptores endocrinos y metales pesados o por causas **idiopáticas**. Es importante saber que la infertilidad comprende tanto a las mujeres como a los hombres, y, por ello,

todos los estudios que vayan a realizarse han de **considerar** a la **pareja**, de hecho, se estima que los **factores masculinos** juegan un papel en aproximadamente el **50%** de las parejas con infertilidad<sup>12,13</sup>.

Algunos **factores causales** pueden ser: **problemas uterinos** por endometriosis, pólipos, fibromas uterinos, anomalías uterinas congénitas o adquiridas mediante cirugía, miomas o sinequias que dan lugar a problemas endometriales y dificultan la llegada del espermatozoide hasta el óvulo, problemas **cervicales**, debido a alteraciones anatómicas en el cuello uterino por la presencia de quistes que entorpecen el recorrido del espermatozoide hasta las trompas de Falopio<sup>14,15</sup>, problemas **endocrinos** por trastornos hormonales que afectan al ciclo menstrual y a la ovulación, problemas **tubáricos**, por alteraciones y obstrucción en las trompas de Falopio debido a cicatrices y adherencias que pueden bloquear el movimiento de los ovocitos y los espermatozoides o por afecciones inflamatorias agudas y crónicas por enfermedades de **transmisión sexual** como Chlamydia o Neisseria gonorrhoeae, que provocan **hidrosálpinx**, una acumulación de líquido en las trompas que impide el paso de los gametos y su composición química resulta tóxica para el embrión, aunque también pueden producir esta afección las cirugías abdominales previas, legrado después de un aborto, ligadura de trompas, utilización de dispositivos intrauterinos e historial de embarazos ectópicos previos<sup>14,16,17</sup>.

**1.4.1. Disfunción ovulatoria.** El 25% de los casos de infertilidad se deben a trastornos de la ovulación por desequilibrios hormonales<sup>15</sup>. La anovulación crónica idiopática representa alrededor del 7-8% de los casos de infertilidad anovulatoria<sup>14</sup>.

**1.4.2. Ciclos menstruales irregulares** con duraciones menores de 21 días o más de 35 pueden indicar desequilibrio hormonal y anovulación<sup>14</sup>.

**1.4.3. Mutaciones genéticas** que afectan al eje HHO o al cromosoma X, produciendo una insuficiencia ovárica prematura en la que los ciclos menstruales cesan o son irregulares y los niveles de FSH son persistentemente altos antes de los 40 años<sup>18</sup>.

**1.4.4. Estrés y trastornos de la alimentación** que afectan a la señalización hipotalámica pudiendo producir disfunción ovárica y anovulación<sup>14,18</sup>.

**1.4.5. Exceso de producción de andrógenos** con anomalías funcionales y estructurales de los ovarios cuya afección se conoce como **síndrome de ovario poliquístico (SOP)**, que es la patología de infertilidad de origen endocrino con mayor prevalencia dado que un 80% de mujeres con ausencia de ovulación y problemas de fertilidad lo padecen<sup>15</sup>. Basta con la presencia de dos de los tres signos:

- ❖ Disfunción ovulatoria que provoca una irregularidad menstrual (**oligo y/o anovulación**).
- ❖ Signos clínicos y/o analíticos de **hiperandrogenismo** (acné e hirsutismo).
- ❖ **Morfología** de ovario poliquístico definida por ecografía<sup>19</sup>.

*1.4.6. Endometriosis*, presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina que puede afectar a la función ovárica y las trompas por una señalización inflamatoria debida a la formación de cicatrices y masas endometriales y bloquear el movimiento de los ovocitos y los espermatozoides. Según la SEF, es uno de los principales factores ligados a esterilidad (5-15 %), entre un 10 y 15 % de las mujeres en edad reproductiva tienen endometriosis y se estima que del 40 al 50 % experimentarán infertilidad<sup>14,15</sup>.

*1.4.7. Síndrome de Kallman (mutaciones genéticas), hipogonadismo-hipogonadotrófico o amenorrea hipotalámica*, caracterizado por un retraso puberal por deficiencia de GnRH y la baja producción de gonadotropinas (LH y FSH), cuyo resultado son niveles de estrógeno y progesterona disminuidos, produciendo supresión del eje HHO y anovulación. A menudo muestran niveles más altos de prolactina y/o cortisol y también puede deberse a trastornos alimenticios, estrés, bajo peso corporal y exceso de ejercicio o medicamentos que afectan la función hipotalámica<sup>18</sup>.

*1.4.8. Deficiencia de fase lútea por niveles bajos de progesterona* por una señalización insuficiente de progesterona y en la que no se puede mantener un estado endometrial que permita la implantación del embrión. Puede estar relacionada con afectaciones en la tiroides, trastornos de la prolactina, obesidad, SOP y señalización hipotalámica interrumpida<sup>20</sup>.

*1.4.9. Hiperprolactinemia* por embarazo, lactancia, hipotiroidismo, estrés, ejercicio físico excesivo, medicamentos o tumores hipofisarios que elevan los niveles de prolactina y reducen la fertilidad porque los niveles altos de esta hormona en sangre (>25ng/ml) inhiben la liberación de gonadotropinas, conduciendo a la anovulación<sup>18,21</sup>.

*1.4.10. Alteraciones tiroideas* como el hipo o hipertiroidismo o enfermedad tiroidea autoinmune, que pueden causar infertilidad o complicaciones en el embarazo. Esta hormona es necesaria para los ciclos menstruales ovulatorios y el normal funcionamiento ovárico. En el caso del hipotiroidismo, los niveles altos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) se correlacionan con niveles altos de prolactina, reduciendo la fertilidad por la inhibición de liberación de gonadotropinas. El hipotiroidismo subclínico con niveles de tiroxina libre (T4) normales y TSH elevados pueden repercutir en la madre en forma de abortos o preeclampsia y en el caso del feto, prematuridad o bajo peso al nacer<sup>22,23</sup>.

*1.4.11. Reserva ovárica disminuida*. La reserva ovárica indica el potencial reproductivo de la mujer en lo que respecta al número de folículos y a la calidad ovocitaria. Una baja reserva ovárica hace referencia a la disminución del número y la calidad de folículos y ovocitos presentes en los ovarios, traducándose como resultado en una disminución de la fertilidad. La **hormona antimulleriana (AMH)** es liberada por los folículos ováricos en crecimiento, y por debajo de 1,66ng/mL podría indicar disminución de la reserva ovárica. Esto puede deberse a predisposiciones genéticas, envejecimiento, cirugía ovárica o tratamientos de quimio/radioterapia<sup>14</sup>.

## 1.5 Factores de riesgo en fertilidad

Hay factores de riesgo que podrían estar relacionados con la infertilidad, entre ellos:

**1.5.1 Composición de la microbiota.** La salud reproductiva se ve influenciada por un ecosistema microbiano saludable tanto en la vagina como en el endometrio, útero, ovarios y trompas de Falopio<sup>24</sup>. Los datos disponibles sugieren que, cuando hay disbiosis afectando al tracto reproductivo y disminución de especies de *Lactobacillus*, puede desencadenarse inflamación produciendo mayor riesgo de infertilidad y complicaciones en el embarazo con fallos de implantación y más probabilidad de aborto espontáneo<sup>25,26</sup>. Cuando hay afectación de las uniones estrechas intercelulares en la mucosa intestinal, se produce una alteración en la permeabilidad y se da lugar al **síndrome de intestino permeable**, el cual presenta disbiosis. Esta condición hace que el tejido linfático asociado a la mucosa desencadene una **cascada inflamatoria** liberando leucocitos, citocinas y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), contribuyendo a la inflamación crónica<sup>25</sup>.

**1.5.2 Disruptores endocrinos y metales pesados.** La exposición a los disruptores endocrinos en cualquier momento de la vida puede afectar la fertilidad en la edad adulta porque la mujer nace con un número finito de ovocitos<sup>27</sup>. Los **disruptores endocrinos** son compuestos que interfieren con el normal funcionamiento de las hormonas esteroideas porque **actúan** sobre el **eje HHO** alterando la función ovárica normal. Entre ellos destacan el bisfenol A (BPA), los ftalatos, las dioxinas, las sustancias perfluoroalquilo y polifluoroalquilo (PFAS) y el metoxicloro, presentes en una amplia gama de productos de consumo como los plásticos y resinas epoxi, envases de alimentos y bebidas, pesticidas y herbicidas, detergentes, retardantes de llama, productos farmacéuticos, selladores dentales, juguetes y cosméticos. Se dirigen al sistema reproductivo femenino, concretamente al ovario, y afectan negativamente a la foliculogénesis, la salud de los folículos/ovocitos y la esteroidogénesis<sup>28,29</sup>. Otra fuente de PFAS son los **utensilios de cocina** con recubrimiento antiadherente y se recomienda sustituirlos por materiales como el hierro fundido, el vidrio y el acero inoxidable por ser opciones más seguras para las mujeres preocupadas por la fertilidad<sup>30</sup>. También actúan como disruptores endocrinos los componentes del **tabaco**; de hecho, la mujer fumadora presenta concentraciones más altas de FSH y un déficit en la síntesis de estrógenos y progesterona, creando un ambiente perjudicial para el crecimiento y la maduración folicular<sup>31</sup>.

Por otro lado, la exposición a **metales pesados** como el plomo, el cadmio (del humo del cigarrillo) y el mercurio (presente en ciertas especies de pescado) se producen de manera habitual y principalmente a través del agua potable y parecen alterar el equilibrio hormonal y reducir la fertilidad femenina además de estar relacionados con malos resultados en el embarazo, dado que no solo interrumpen la

señalización hormonal, sino que pueden reducir la fertilidad al aumentar el **estrés oxidativo** (EO) de los ovarios e interferir con el desarrollo y la función de los folículos<sup>27</sup>.

**1.5.3 Retraso en la búsqueda de embarazo.** La declinación de la fertilidad femenina comienza a los 30 años y se hace más pronunciada a los 40. A partir de los 30 años se produce un envejecimiento en los óvulos que va en progresión con el paso del tiempo y, además de afectar a la calidad del óvulo, también se ven afectados la cantidad de folículos disponibles para la ovulación<sup>32</sup>. Esto se debe en parte a los efectos acumulativos del **EO** que puede dañar el ADN y afectar la viabilidad de los ovocitos<sup>33,34</sup>.

**1.5.4 Alimentación inadecuada y estado nutricional previo a la concepción.** La obesidad femenina reduce la capacidad de fertilidad dado que altera el eje HHO y disminuye tanto la cantidad como la calidad de los ovocitos. Hay estudios que vinculan la relación entre la **obesidad** y la **disminución** de la **reserva ovárica**. Se cree que tiene un impacto negativo en la función reproductiva al aumentar la **inflamación**, la **resistencia** a la **insulina** y el **EO**<sup>35,36</sup>. Por otro lado, el **bajo peso corporal** acompañado de bajo porcentaje graso (<26%) (Figura 2) puede **suprimir** la liberación hipotalámica de **GnRH**, lo que resulta en la pérdida de los ciclos menstruales y la ovulación, lo que también puede ocurrir en mujeres **deportistas** con un exceso de actividad física intensa<sup>37,38</sup>.

Hay ciertos nutrientes esenciales que pueden condicionar la fertilidad al crear un clima hormonal y metabólico favorable. Según los estudios, entre los micronutrientes que reciben mayor atención durante el embarazo se encuentran las **vitaminas A, D, B12, B6**, los **folatos**, los **antioxidantes (zinc, selenio, vitaminas C y E)**, los minerales **hierro, magnesio, yodo y cobre**, así como la **colina** y los ácidos grasos esenciales **omegas 3 y 6**, que apoyan la función de reproducción femenina<sup>39</sup>. Existe una asociación entre la deficiencia de vitaminas **B9, B12, B6, D, yodo, hierro, zinc y selenio** con una disminución de fertilidad<sup>40,41</sup> y los nutrientes ingeridos previamente a la fecundación influyen en la calidad del endometrio y del ambiente uterino. Además, las reacciones de metilación que son cruciales para los pasos de división celular y la actividad mitocondrial durante la embriogénesis requieren **magnesio, antioxidantes** y vitaminas **B6, B9 y B12**<sup>42</sup>.

**1.5.5 Consumo de alcohol, drogas y cafeína.** Beber más de dos bebidas alcohólicas al día se ha asociado con un aumento del 60 % en el riesgo de infertilidad (Figura 2). Se ha demostrado que incluso el consumo moderado de alcohol durante la fase lútea del ciclo menstrual reduce la fertilidad<sup>43</sup>. Los altos niveles de consumo de cafeína (500mg; más de 5 tazas de café o equivalente por día) se correlacionan con fertilidad reducida (Figura 2). En general, el consumo moderado de cafeína (de 1 a 2 tazas de café) antes o durante el embarazo no provoca un claro efecto adverso sobre la fertilidad y los efectos del embarazo, aunque se recomienda disminuir su toma porque la cafeína **disminuye la motilidad en las trompas de Falopio**, y esto dificulta que el óvulo sea transportado hasta el útero<sup>43,44</sup>.

Factor	Effect on Fertility
Obesity (body mass index > 35)	The time required for conception increases by 2 times
Body mass deficiency (body mass index < 19)	The time required for conception increases 4 times
Smoking	The relative risk of infertility increases by 60 %.
Drinking (> 2 servings of drinks / day)*	The relative risk of infertility increases by 60 %.
Caffeine	Ability to fertilize is reduced by 45 %.
Narcotic substances	Relative risk of infertility increases by 70 %.
Toxins, solvents	Relative risk increases by 40 %.

\* 1 portion of alcoholic beverage = 10-12 g of alcohol; This is 1 glass of vodka or cognac (25-30 ml) or 1 glass of wine (100-120 ml), or 1 small beer mug (220-260 ml).

**Figura 2.** Factores del estilo de vida que afectan a la fertilidad. Fartushok TV et al. 2021<sup>43</sup>.

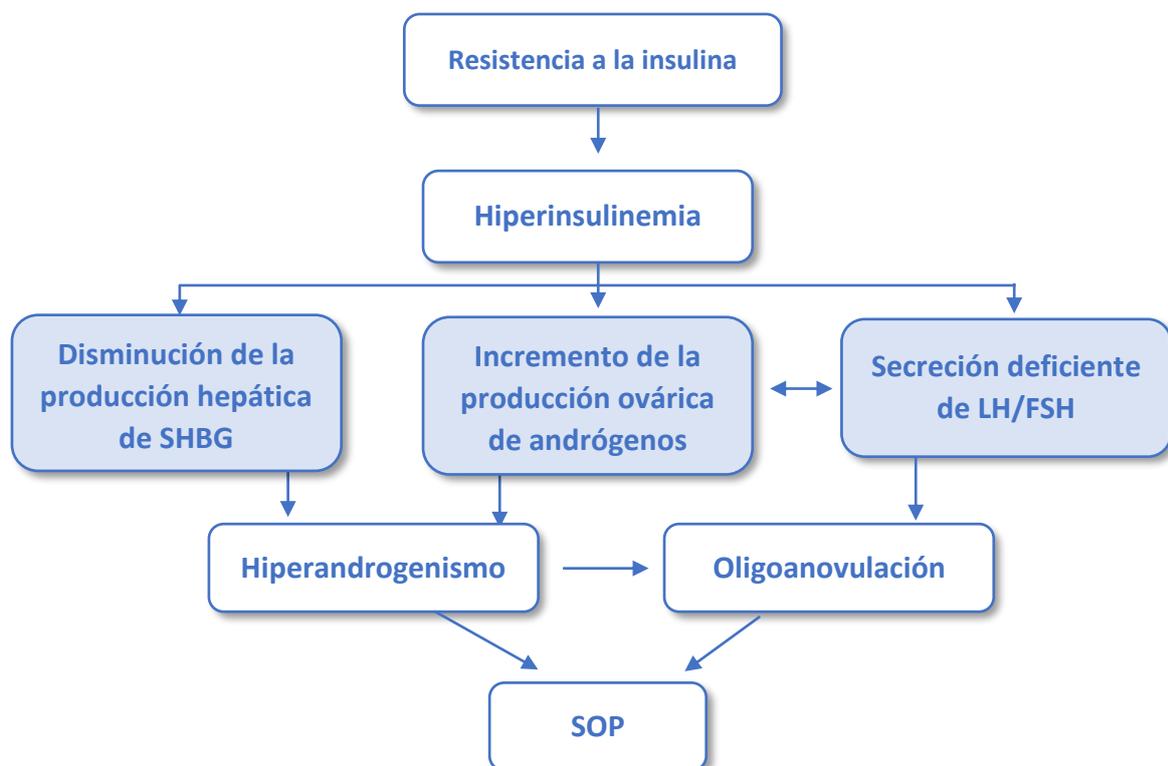
1.5.6 Problemas de salud crónicos y medicamentos que pueden predisponer a las mujeres a la infertilidad<sup>45</sup>. Está comprobado que las enfermedades autoinmunes sistémicas aumentan el riesgo de infertilidad femenina teniendo menor probabilidad de embarazo, entre ellas el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjögren, la enfermedad mixta del tejido conectivo, miopatías inflamatorias idiopáticas, vasculitis, la enfermedad celíaca, la diabetes tipo 2 o la enfermedad de Hashimoto<sup>46-48</sup>. El consumo de determinados medicamentos puede interferir con la fertilidad y afectar negativamente a la función ovárica. Entre ellos caben destacar algunos antipsicóticos<sup>49</sup>, antidepresivos<sup>50</sup>, antiinflamatorios no esteroideos<sup>51</sup>, corticoesteroides<sup>52</sup>, opioides<sup>53</sup>, medicamentos contra el cáncer<sup>54</sup> o antihipertensivos<sup>55,56</sup>.

1.5.7 Inflamación crónica de bajo grado. La inflamación parece crucial en la reproducción y la duración de los eventos inflamatorios está involucrada en la fisiopatología de la infertilidad. Entre las mujeres afectadas se encuentran aquellas que padecen **SOP**, en las que se aprecia un **aumento** de los **marcadores inflamatorios**, junto con un aumento de los niveles de **proteína-C reactiva**, **interleucina (IL-18)**, **TNF- $\alpha$** , **IL-6**, recuento de glóbulos blancos, proteína quimioatrayente de monocitos-1 y proteína inflamatoria de macrófagos-1 $\alpha$ <sup>58</sup>. Por otro lado, las mujeres afectadas por **endometriosis** también presentan niveles elevados de citoquinas inflamatorias, como **IL-17**, **IL-1b**, **IL-6** y **TNF- $\alpha$**  y esto altera la receptividad endometrial viéndose comprometida la fertilidad<sup>59,60</sup>. Además, las mujeres con infertilidad idiopática o insuficiencia ovárica prematura muestran un estado de inflamación crónica, y esto supone niveles de marcadores inflamatorios circulantes elevados de manera persistente con efectos perjudiciales<sup>61</sup>. De hecho, en las enfermedades **autoinmunes** está presente la inflamación sistémica crónica con un aumento en la producción de autoanticuerpos y es por ello que a menudo se asocian estos trastornos con problemas de fertilidad<sup>62-64</sup>.

La inflamación crónica de bajo grado también puede producir un aumento de la **coagulación** de la sangre y de la **trombosis**, por la presencia de citoquinas proinflamatorias elevadas como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ,

IL-6 e IL-8, y esto afecta a la reproducción<sup>65,66</sup> porque los defectos de coagulación interfieren en la interacción embrión–endometrio afectando a la implantación<sup>67,68</sup>. De hecho, la alteración de la coagulación a menudo se encuentra en SOP<sup>69</sup> y endometriosis<sup>70</sup>.

1.5.8 Las alteraciones con el metabolismo de la glucosa pueden dar lugar a **inflamación crónica de bajo grado** como en la **hiperinsulinemia permanente y la resistencia a la insulina**. Pueden deberse a una ingesta regular y desmesurada de ácidos grasos trans, grasas saturadas, carbohidratos simples, ultraprocesados y sobrealimentación. Esto hace que en el hígado se produzca la síntesis de novo de ácidos grasos libres provocando lipotoxicidad e hiperinsulinemia, dando lugar a la inflamación sistémica y **umentando** la producción de ROS<sup>71</sup>. Los **niveles elevados de insulina** y la resistencia a la insulina constituyen un **entorno bioquímico desfavorable en los ovarios** y contribuyen a las tasas de implantación deficientes y al aumento de las tasas de aborto espontáneo. Además, dicha **hiperinsulinemia** está estrechamente relacionada con **mayor** producción de **andrógenos** y mayores niveles de **testosterona libre** y total en mujeres con peso normal y **SOP** (Figura 3), interfiriendo en la ovulación y la fertilidad<sup>72,73</sup>. A través de la alimentación, la evidencia sugiere que ciertos nutrientes y compuestos bioactivos pueden tener efectos reguladores sobre la inflamación.



**Figura 3.** Efectos de la resistencia a la insulina en SOP. SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales. Adaptada de Kamenov Z et al. 2020<sup>123</sup>.

## 2. OBJETIVOS

**Objetivo principal:** comprender las posibles causas de infertilidad femenina, recopilar y analizar la evidencia científica sobre el efecto positivo que los alimentos y suplementos en micronutrientes tienen sobre la dificultad de concebir.

**Objetivos secundarios:**

- i. Realizar la búsqueda y recopilar las publicaciones científicas más actuales relacionadas con el tema.
- ii. Sintetizar la información existente sobre los efectos fisiológicos que ejercen los alimentos y los suplementos en micronutrientes en la endometriosis, SOP, irregularidades del ciclo menstrual, amenorrea hipotalámica e inflamación crónica de bajo grado.
- iii. Identificar aspectos clave para el abordaje nutricional en la infertilidad femenina.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos: **Pubmed, Scielo y Cochrane**.

También se realizaron búsquedas en otras fuentes como la revista **Nutrients**, o editoriales como **Panamericana** o **Elsevier**, con el objetivo de seleccionar: artículos, libros o páginas webs que contengan información relevante para esta revisión.

Para la estrategia de búsqueda empleada se incluyeron los términos: Infertilidad femenina, nutrición, nutrientes, dieta, estilo de vida, microbioma, antioxidantes, suplementos, complementos alimenticios, vitaminas, inflamación, estrés oxidativo, tanto en castellano como en inglés.

En las bases de datos la búsqueda se realizó haciendo uso de los términos anteriores y los operadores booleanos “AND” y “OR”, a través de la siguiente estrategia:

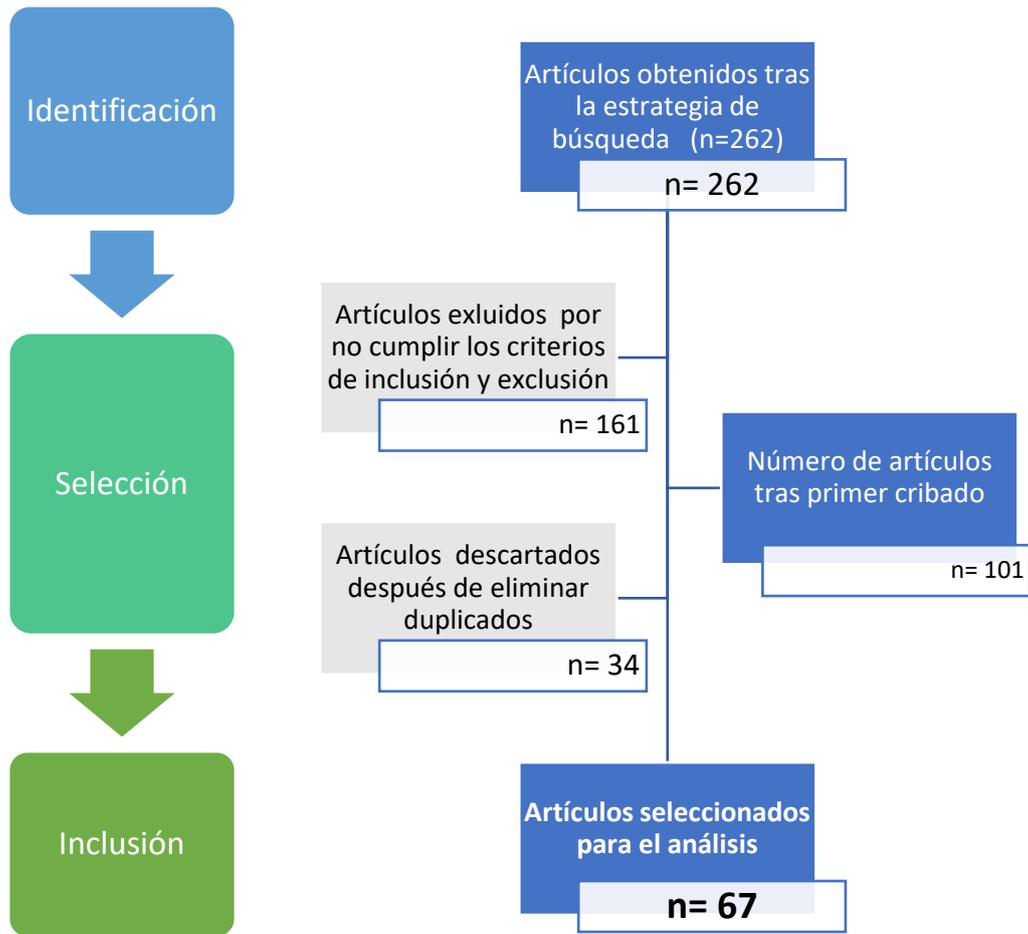
**Female infertility AND (nutrition OR dietary supplements OR diet OR vitamins OR microbiome OR lifestyle OR omega3 OR oxidative stress OR inflammation OR probiotics OR melatonin OR carnitine OR resveratrol OR inositol).**

Se compararon los resultados encontrados en las diferentes bases de datos, fueron eliminados los duplicados y se eligieron aquellos que entraban dentro de los criterios de inclusión y exclusión:

**Criterio de inclusión:** artículos cuyos estudios hubieran sido realizados en humanos y mujeres sanas, uso de nutracéuticos/complementos alimenticios (dietary supplements), revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados, metaanálisis, últimos 5 años.

**Criterio de exclusión:** Mujeres con obesidad, diabetes u otras patologías. Estudios realizados en animales, se limita el año de publicación a partir de 2018, para evitar emplear bibliografía que no abordara temas de actualidad. No se utilizaron descripciones de casos clínicos. Se excluyeron aquellos artículos cuyo idioma no fuera inglés o español. Se excluyeron estudios que se hubieran realizado en personas que no estuvieran comprendidas entre los 19 y los 45 años.

Tras la búsqueda inicial se obtuvieron 262 artículos en las diferentes bases de datos, de los cuales 161 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, y 34 eran repetidos, por lo que finalmente se seleccionaron **67** para el análisis (Figura 4).



**Figura 4.** Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión.

#### 4. RESULTADOS

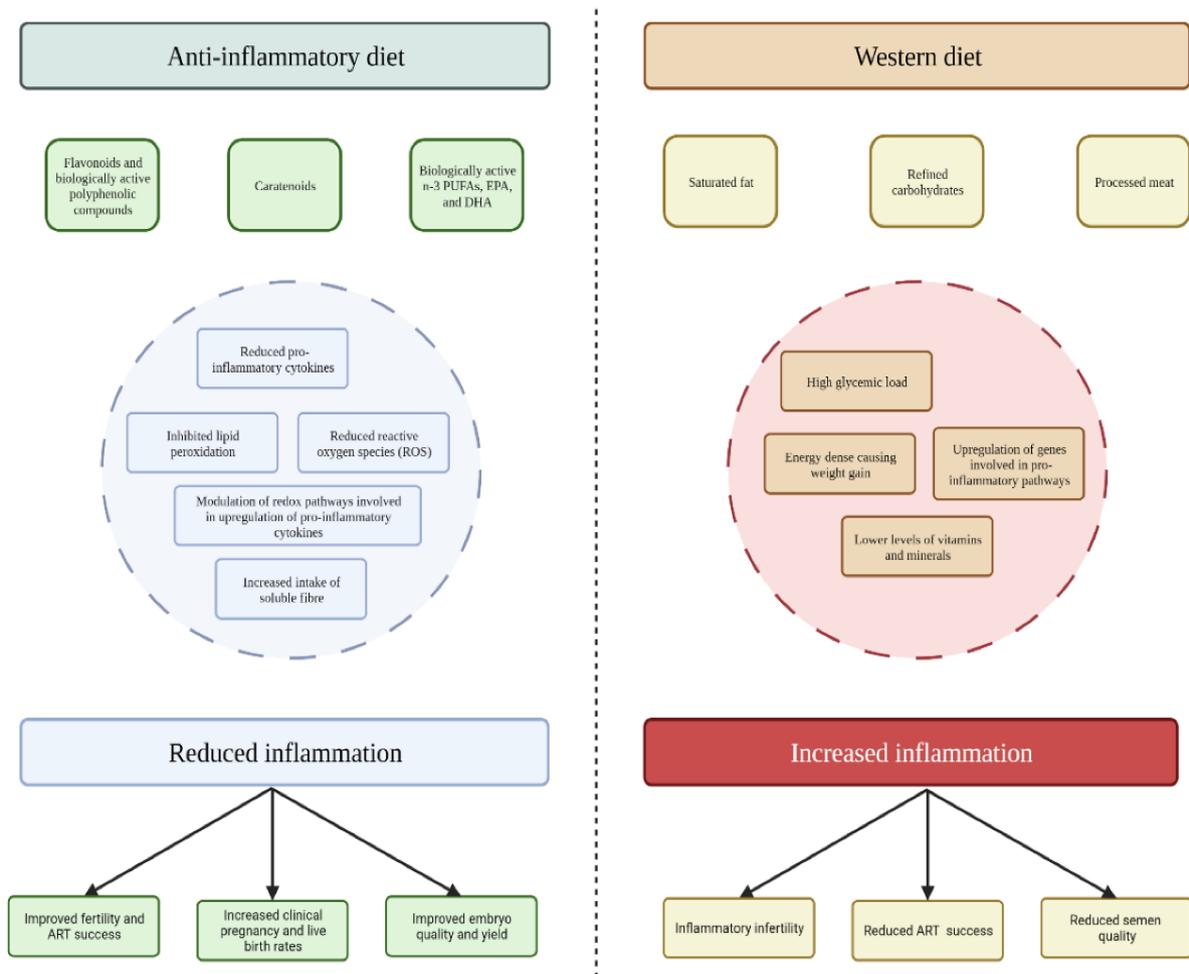
La **inflamación crónica de bajo grado** está, en muchas ocasiones, relacionada con causas idiopáticas de infertilidad femenina<sup>74</sup>. Los resultados hallados a continuación son una búsqueda de estudios científicos cuyo objetivo es reducir los marcadores inflamatorios a través de la nutrición y de los complementos alimenticios.

Entre los **alimentos inversamente relacionados con la inflamación** destacan las **frutas y verduras**<sup>75</sup>, **hidratos de carbono complejos, fibra**<sup>76</sup>, **legumbres**<sup>77</sup>, **frutos secos**<sup>78</sup>, **pescado, grasas mono y poliinsaturadas** (especialmente **omega 3**). Por otro lado, hay alimentos que favorecen un estado **proinflamatorio** como las carnes rojas y procesadas, el exceso de azúcar y alimentos ultraprocesados de baja calidad, la ingesta excesiva de carbohidratos refinados y grasas saturadas y trans, pudiendo tener todos ellos un efecto perjudicial en la fertilidad<sup>25,79-81</sup>. Asimismo, es indispensable tener un aporte adecuado de **ácido fólico, vitaminas B12, A, D, C y E, calcio, hierro, zinc, selenio y yodo** previo a la concepción<sup>79,82</sup>.

Tras analizar varias revisiones sistemáticas actuales, la mayoría de los resultados obtenidos tienen en común que las mujeres que más se adhieren a una **dieta antiinflamatoria** como la dieta Nórdica, Okinawa o la Mediterránea al asociarse inversamente con la inflamación, tienen más probabilidades de aumentar la tasa de embarazo (Tabla1, Figura 5). De entre ellas la más estudiada es la **dieta mediterránea**, con un alto contenido en compuestos **bioactivos y antioxidantes** procedentes del consumo de verduras y frutas, pescado y aves, frutos secos, aceite de oliva, cereales integrales, legumbres y semillas. En cambio, un consumo mayor de carnes procesadas, azúcar, carbohidratos refinados, grasas saturadas y trans y ultraprocesados se asocian con un estado proinflamatorio y mayor EO que puede interferir en los malos resultados reproductivos y de fertilidad<sup>82,83</sup>.

**Tabla 1.** Dietas antiinflamatorias, adaptada de S, Villani A et al, 2022<sup>83</sup>

Dieta	Comer con frecuencia	Comer con moderación	Comer ocasionalmente	No comer
Mediterránea	Verduras, frutas, cereales y granos, nueces, semillas, lácteos bajos en grasa y AOVE.	Carnes blancas y rojas, pescados, huevos, patatas y vino.	Alimentos ricos en grasas o azúcar.	
Nórdica	Verduras, frutas, granos integrales, nueces, semillas, lácteos bajos en grasa, patatas, pescados y marisco.	Carnes de caza, huevos, queso y yogur.	Carne roja.	Procesados, refinados, azúcares añadidos.
Okinawa	Verduras, frutas, alimentos a base de soja (tofu, miso) y granos	Pescados, carnes magras y alcohol.	Carne roja, lácteos, aceites, hierbas/especias, nueces, semillas y refinados.	Procesados, refinados, azúcares añadidos.



**Figura 5.** Dietas antiinflamatorias y occidentales y resultados con la fertilidad. S, Villani A et al 2022<sup>83</sup>.

El resumen con los principales estudios y sus hallazgos con los micronutrientes esenciales para favorecer la fertilidad y de los que hay evidencia al respecto se encuentran reflejados en la tabla de resultados del **Anexo 1**, mientras que los detalles de cada uno se exponen a continuación:

#### 4.1 Ácidos grasos omega 3

Los ácidos grasos son de vital importancia durante la maduración de los ovocitos y para la implantación y mantenimiento del embarazo dado que son utilizados como sustratos energéticos para ello y, además, son precursores de prostaglandinas y hormonas esteroideas imprescindibles para el desarrollo del embrión<sup>82</sup>.

Los ácidos grasos omega-3, familia de los ácidos grasos poliinsaturados (**AGPI**), son imprescindibles para que haya una buena regulación de las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Sus derivados (ácido  $\alpha$ -linolénico (**ALA**), ácido eicosapentaenoico (**EPA**) y ácido docosahexaenoico (**DHA**)), son **precursores de los eicosanoides antiinflamatorios** que son mediadores de la inflamación biológicamente activos, como las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, leucotrienos,

lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas, que regulan la inmunidad, la agregación plaquetaria y actúan en la resolución de la inflamación y la regeneración de tejidos. Pueden encontrarse en alimentos como el **pescado**, los **aceites de pescado**, la **leche** y **algas marinas** cultivadas y diferentes informes en la literatura muestran una **correlación positiva entre los AGPI omega-3 y las concepciones espontáneas**<sup>25</sup>.

En general, los **beneficios** de los **AGPI** pudieron observarse en una reciente revisión sistemática de 2022 en la que las mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida (**TAR**) y con mayores niveles séricos de omega 3, obtuvieron **mejora** en la calidad embrionaria, **implantación** y tasas de **embarazo** clínico; además, los niveles de estradiol fueron más altos en las mujeres que consumieron más ALA y DHA y tuvieron menor riesgo de anovulación y un aumento del estradiol, el cual mejora el flujo sanguíneo del útero y genera las condiciones adecuadas para la implantación del óvulo en el útero<sup>84</sup>. Por otro lado, un reciente ensayo clínico aleatorizado (ECA) y doble ciego, mostró que la administración de **1.8g** al día de suplementos de omega-3 de **aceite de pescado** demostraron efectos beneficiosos para la **fertilidad** en mujeres diagnosticadas con **SOP**<sup>85</sup>.

## 4.2 Antioxidantes

El **EO** ha sido reconocido como uno de los mediadores causales de la infertilidad femenina al **afectar a la calidad del ovocito** y al desarrollo temprano del embrión. Disminuir el EO es esencial para la salud reproductiva; el desequilibrio entre la sobreproducción de ROS, la inflamación crónica de bajo grado y los niveles de antioxidantes disminuidos, son síntomas comunes en infertilidad, estando también presentes en SOP y endometriosis, de hecho, la actividad de las **enzimas antioxidantes** de los ovocitos como la superóxido dismutasa, glutatión reductasa, glutatión peroxidasa y paraoxonasa1 son significativamente más **bajas** en el líquido folicular de las mujeres con **SOP** y esto puede influir negativamente en la calidad del ovocito<sup>86</sup>. Por el contrario, una **ingesta adecuada de antioxidantes** a través de la dieta puede ayudar a **reducir** el impacto de **ROS** a nivel folicular **mejorando la salud ovárica**.

La fuente principal de estos compuestos son las frutas y las verduras debido al alto contenido en flavonoides como la **quercetina**, **genisteína** y **apigenina**, que son compuestos polifenólicos biológicamente activos y el consumo de al menos entre **50 y 200mg/día** de **polifenoles** procedentes de estos alimentos pueden ser beneficiosos para la **fertilidad** por su capacidad antiinflamatoria y antioxidante<sup>87</sup>. A continuación se mencionan aquellos antioxidantes con más evidencia al respecto:

### 4.2.1 Vitaminas C y E

Las vitaminas C y E son potentes **eliminadores de radicales libres** y están inversamente relacionados con la inflamación. La vitamina C es necesaria para regular el EO, sintetizar hormonas y producir

colágeno, todo ello fundamental para el crecimiento del folículo ovárico e importante en las fases de ovulación y lútea, de hecho, se han observado niveles más bajos de vitamina C en el líquido folicular de mujeres con infertilidad, en comparación con aquellas que no la tienen, por otro lado, la vitamina E promueve la salud del endometrio y los niveles más altos de esta vitamina en el líquido folicular de mujeres infértiles se asociaron con mejores resultados en TAR en un estudio<sup>88</sup>.

Los efectos de estos antioxidantes pudieron comprobarse en un ensayo clínico triple ciego con placebo con 60 mujeres en edad reproductiva y con endometriosis. Se administraron **1g de vitamina C y 800UI de vitamina E** por día durante 8 semanas. Después del tratamiento se encontró una **reducción** significativa de la **malondialdehído (MDA)** (un marcador del EO) y **ROS** en comparación con el grupo placebo. Además de estos resultados, se redujeron la gravedad de la **dismenorrea**, el **dolor pélvico crónico** y la **dispareunia**<sup>89</sup>.

#### 4.2.2 Selenio

El selenio (Se) es un micronutriente esencial para la vida necesario para el correcto funcionamiento del sistema **glutación**, el cual regula el equilibrio reducción-oxidación del cuerpo **combatiendo** los **ROS**. La ingesta dietética de Se dentro del rango fisiológico es fundamental para la salud humana y las funciones reproductivas dado que influye en el crecimiento, la maduración y la replicación de los ovocitos; de hecho, los **niveles de Se más bajos** se han relacionado con **infertilidad idiopática** y con un mayor riesgo de **aborto espontáneo**. Además, este mineral puede desempeñar un papel fundamental en la **desintoxicación de metales pesados** y es necesario para la **producción** normal de hormona  **tiroidea** cuya relación con la fertilidad es fundamental<sup>90</sup>.

En un ensayo aleatorizado doble ciego y controlado con placebo con 36 mujeres con SOP fueron asignadas aleatoriamente a grupos de intervención para tomar **200µg/día** de Se o placebo durante 8 semanas. Los resultados indicaron que la suplementación con Se **reducía** la expresión génica de la **IL-1**, el **TNF-α** y **regulaba** la expresión génica del **factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)** en pacientes con SOP en comparación con el placebo<sup>91</sup>. Además, en un ensayo aleatorizado posterior, se comprobó que con la suplementación de **200µg/día** de Se en mujeres infértiles con **SOP**, se obtuvieron efectos **beneficiosos** en el control de la **glucemia** y se **redujo** la cantidad de **MDA**, aunque no afectó la tasa de embarazo ni la **capacidad antioxidante total (TAC)** de las células<sup>92</sup>.

El **aumento** de la **acumulación de ROS** durante la **ovogénesis** es una de las causas más conocidas de insuficiencia ovárica y disminución de la reserva ovárica. El **Se** y la **vitamina E** juegan un papel importante como **cofactores de la glutación peroxidasa** en la eliminación de ROS en los ovarios dado que estos micronutrientes refuerzan sus efectos antioxidantes mutuamente y su deficiencia puede conducir a una disfunción de la glutación peroxidasa con mayor riesgo de acúmulo de ROS. La sinergia

de Se y la vitamina E fue presente en un ensayo controlado con placebo en 70 mujeres con insuficiencia ovárica prematura e infertilidad y se demostró que las que recibieron **200µg de Se más 400UI de vitamina E** diariamente durante 90 días mostraron signos **de mejoría en la función ovárica**, incluido **aumento** de los niveles de **AMH**, recuento de **folículos antrales** y **volumen ovárico**, en comparación con placebo<sup>93</sup>.

#### 4.2.3 Resveratrol

El resveratrol es un compuesto polifenólico sintetizado naturalmente en algunas frutas y se encuentra principalmente en la piel de la **uva, bayas, nueces, cacao y cacahuetes**. Tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas. **Suprime la producción de ROS** siendo un potente eliminador de radicales libres y gracias a sus propiedades, diversos estudios sugieren que su consumo puede apoyar el crecimiento y desarrollo de los ovocitos mejorando la fertilidad, entre ellos, un ensayo controlado con placebo en 34 mujeres con endometriosis e infertilidad tomaron **400mg** de resveratrol al día durante 12 a 14 semanas. Los resultados demostraron que hubo **mejoría** en la salud del **endometrio** al haber **disminuido** algunos marcadores **inflamatorios**, en concreto, la expresión de **VEGF**, el **TNF-α** y las metaloproteinasas de la matriz (**MMP**) MMP-2 y 9 en comparación con el grupo placebo<sup>94, 95</sup>.

Otro estudio en 40 mujeres con SOP refuerza los efectos comentados anteriormente mediante el análisis de células del cúmulo. Las que pertenecían al grupo de tratamiento recibieron **800mg/día** de resveratrol durante 40 días y los niveles séricos de **IL-6, IL-1β, TNF-α, IL-18**, factor nuclear kappa B (**NF-κB**) y proteína C reactiva (**PCR**) **disminuyeron** en comparación con el grupo placebo, además, **augmentó** la **TAC** de las células<sup>96</sup>. Con la misma posología y duración de tratamiento en 61 mujeres con SOP, se **disminuyeron** los niveles séricos de la **LH** y **testosterona** y la expresión de los genes **VEGF** y el factor inducible por la hipoxia (**HIF1**) mientras que **augmentaron** la **FSH**, la **TSH**, la tasa de ovocitos y embriones de alta calidad en comparación con el grupo placebo, aunque no hubo diferencias significativas en la tasa de fertilidad. **La expresión de los genes VEGF y HIF1 estimulan la angiogénesis, pero están muy aumentados en SOP debido al aumento de la LH y el hiperandrogenismo**. Los altos niveles de VEGF aumentan la permeabilidad vascular y desplazan los fluidos de los vasos al espacio extravascular y esta irregularidad en el entorno ovárico conduce a la **interrupción de la maduración del folículo**, lo que tiene efectos **negativos** en la **maduración** de los ovocitos y **disminuye** los resultados de **fertilidad**<sup>97</sup>.

#### 4.2.4 Melatonina

La melatonina, además de ser una hormona producida por la glándula pineal para controlar el ritmo circadiano, es un potente antioxidante que se encuentra **presente en el líquido folicular** de los ovarios

y su **concentración aumenta en el ovocito justo antes de la ovulación**, donde actúa como eliminador de radicales libres **protegiendo al embrión del EO**.

Sus efectos antioxidantes han podido observarse en diferentes estudios, entre ellos, un metaanálisis de datos de 10 ensayos controlados aleatorios con un total de 1203 participantes que se sometieron a TAR, encontró que el tratamiento con una media de **3mg** al día de melatonina (en algunos estudios se empleó entre 2, 4 y 8mg/día y en 3 ECA se empleó además ácido fólico, mioinositol y selenio) **aumentó la cantidad y la calidad de los ovocitos y embriones** además de mayores **posibilidades de embarazo**, aunque este último efecto no fue estadísticamente significativo<sup>98</sup>.

En una revisión sistemática y metaanálisis de 7 ensayos controlados aleatorizados, el suplemento oral de melatonina durante el tratamiento de fertilización in vitro aumentó la cantidad de ovocitos maduros y una tendencia a aumentar la tasa de embarazo clínico, aunque este último resultado no fue significativo en comparación con grupos placebo<sup>99</sup>. Por otro lado, **los efectos antiinflamatorios y antioxidantes de la melatonina se potencian cuando se toma junto al magnesio**, lo que pudo comprobarse en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 84 mujeres con SOP. El grupo de intervención tomó **250mg magnesio y 6mg de melatonina** al día durante 8 semanas. El efecto fue favorable sobre el hirsutismo al **disminuir andrógenos**, la **disfunción ovárica**, la disminución de los niveles séricos de **TNF- $\alpha$**  y el **aumento de TAC** frente al grupo placebo que tomaron melatonina sin la complementación del magnesio<sup>100</sup>.

#### 4.2.5 Astaxantina

La astaxantina es un carotenoide producido por diversos tipos de microalgas que son la base de la alimentación del zooplancton y el krill, el alimento preferido, a su vez, de aquellos organismos que la consumen y almacenan el pigmento en la piel y en el tejido graso como los flamencos, el salmón, la trucha roja o los langostinos. Se caracteriza por tener un potente efecto antioxidante, antiinflamatorio, protector frente a rayos solares y por reducir y estabilizar los radicales libres. Estudios recientes muestran que su uso puede ser beneficioso en aquellas mujeres con SOP y/o endometriosis cuyo sistema de defensa oxidativo es defectuoso.

En un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 42 mujeres con SOP, el grupo de intervención recibió **8mg** de astaxantina y el grupo de control recibió el placebo diariamente durante 40 días. El resultado fue que se **aumentó** significativamente la tasa de **ovocitos y embriones** de buena calidad, la **TAC**, la estimulación de la vía antioxidante **Nrf2** (proteína que impulsa genes implicados en la protección frente al estrés oxidativo) en el grupo de intervención en comparación con el grupo placebo, mientras que no hubo diferencias significativas en las tasas de embarazo<sup>101</sup>. Por otro lado, en un ECA con 58 mujeres de 18 a 40 años infértiles y con SOP se quiso evaluar si la astaxantina tenía

algún impacto en el estrés del retículo endoplásmico de las células de la granulosa, cuyo valor está aumentado en esta afección. Hicieron dos grupos, uno placebo y otro de intervención que recibió **12mg/astaxantina/día** durante 60 días y los resultados mostraron un **aumento** estadísticamente significativo de la **TAC** en el grupo de tratamiento indicando. A pesar de no encontrar diferencias significativas entre los grupos en cuanto al número de ovocitos y la tasa de fertilidad, el grupo que tomó astaxantina tuvo tasas más altas de **ovocitos** y **embriones** de alta calidad en comparación con el grupo placebo, y el tratamiento con astaxantina **mejoró** el **estrés del retículo endoplasmático** de las células de la granulosa en mujeres infértiles con SOP<sup>102</sup>.

Los resultados positivos de este carotenoide también se observaron en un reciente estudio en 50 mujeres infértiles con endometriosis y candidatas a TAR. El grupo de intervención tomó **6mg** de astaxantina durante 12 semanas frente al grupo placebo que no tomó nada. Al finalizar el tratamiento se observó un **aumento** de **TAC**, **SOD** (superóxido dismutasa), cantidad y calidad de **ovocitos** y **disminución** de **MDA**, **TNF- $\alpha$** , **IL-1 $\beta$** , **IL-6** aunque no hubo diferencias significativas en la tasa de embarazo en ambos grupos<sup>103</sup>.

#### 4.3 N-acetilcisteína (NAC)

El NAC es un aminoácido derivado de la cisteína con contenido en azufre y precursor del glutatión, cuyo papel antioxidante y detoxificante es fundamental en el organismo.

A pesar de no obtener resultados concluyentes en la tasa de embarazo y de ovulación en una revisión sistemática con metaanálisis y quince ECA<sup>104</sup>, en otra revisión sistemática que comparaba diferentes antioxidantes con 63 ensayos clínicos aleatorizados, se obtuvo que, en varios de ellos, la suplementación con NAC en mujeres con **SOP** se asoció con una **mayor** tasa de **embarazo** clínico en comparación con placebo<sup>105</sup>. Además, en una revisión más reciente con metaanálisis y 18 estudios se pudo concluir que la suplementación con NAC **disminuyó** los niveles de **testosterona** libre y **aumentó** los niveles de **FSH**, pero **no se observaron efectos significativos** sobre el número de **folículos**, el grosor del **endometrio**, la **progesterona** y los niveles séricos de **LH**<sup>106</sup>.

Sin embargo, la suplementación de NAC fue **útil** en mujeres con **SOP** y **resistentes** a medicamentos **inductores** de la **ovulación** como el citrato de clomifeno (CC). Esto se demostró en un ECA con 162 mujeres en tratamiento para la infertilidad y que no habían respondido a 3 ciclos de CC durante un año; el estudio se realizó comparando la efectividad de **CC** (sólo 5 días, del día 3 al 7 del ciclo menstrual con **150mg/d**) + **600mg/d NAC** y otro grupo de CC + **3g/d** de **L-carnitina** durante 3 meses. En ambos grupos hubo **mejoría** en la **FSH**, **LH**, la **testosterona** libre, la **resistencia** a la **insulina**, en la **regularidad** del **ciclo** menstrual y en las tasas de **embarazo** y **ovulación**, pero el resultado de **NAC** fue **superior** para **mejorar la resistencia a la insulina** y solo la **L-carnitina** **mejoró** el **perfil lipídico**<sup>107</sup>.

#### 4.4 Coenzima Q10

La coenzima Q10 (CoQ10) es un antioxidante que produce de manera natural nuestro cuerpo, aunque también se encuentra en alimentos como **carnes, pescados y frutos secos**. Está involucrado en la producción de energía mitocondrial, además de eliminar radicales libres y reducir el EO. Un metaanálisis incluyó hallazgos de cinco ECA con 449 mujeres en TRA debido a una respuesta ovárica deficiente o SOP. Se utilizaron dosis de **600 a 1200mg/d** de CoQ10 durante 8 a 12 semanas en mujeres con **respuesta ovárica deficiente**, mientras que en mujeres con **SOP** las dosis de CoQ10 fueron **60mg** tres veces al día. Como resultado se obtuvo que hubo **mayor tasa de embarazo** en las que recibieron CoQ10 que en las que recibieron placebo o ningún tratamiento<sup>108</sup>.

#### 4.5 Folato

El folato juega un papel esencial en la reproducción humana al participar en la síntesis de ADN, de aminoácidos y metionina. Es una vitamina hidrosoluble del grupo B y el ser humano no es capaz de sintetizarlo. Las únicas fuentes de folatos son la dieta y la síntesis a partir de algunas bacterias intestinales; se encuentra presente principalmente en **vegetales de hoja verde, hígado, riñones, brotes, frutas, legumbres y semillas**. No solo es esencial su aporte para evitar malformaciones del tubo neural, sino que los bajos niveles de folato están directamente relacionados con niveles elevados de marcadores inflamatorios como la homocisteína (un aminoácido), IL- $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ . El ácido fólico es la forma sintética del folato comúnmente utilizada en los complementos alimenticios<sup>109</sup>.

El ácido fólico, junto con las **vitaminas B12 y B6**, son necesarios para el **metabolismo de la homocisteína**, dado que niveles altos (**>8 $\mu$ m**) de homocisteína en el líquido folicular de las mujeres la relacionaron con una calidad de ovocitos, tasas de fertilización, calidad del embrión y bajas tasas de embarazo, además de estar asociados con problemas de salud al causar inflamación vascular y **EO**, y en algunos estudios se han relacionado con **mayor riesgo de anovulación y abortos espontáneos** recurrentes<sup>110</sup>.

Los **niveles altos** de este aminoácido son más comunes en mujeres con **SOP** y además de estar involucrada en las **enfermedades cardiovasculares**, también es un **marcador principal de la disfunción reproductiva**, pudiendo afectar a la fertilidad. Esto pudo observarse en un ensayo controlado aleatorizado en 32 mujeres con SOP, que encontró que tomar un suplemento con **400 $\mu$ g** de 5-metiltetrahidrofolato (**5-MTHF**) y otros micronutrientes (**betaína 200mg, l-cistina 200mg, zinc quelado 10mg, niacina 16mg, piridoxina 1,4mg, riboflavina 1,4mg y metilcobalamina 2,5 $\mu$ g**) diariamente durante tres meses redujo los niveles de homocisteína en comparación con placebo<sup>111</sup>.

A pesar de la importancia del folato en el proceso reproductivo y su relación con la disminución de homocisteína, en una revisión sistemática con metaanálisis **no reveló un efecto significativo en cuanto**

a la **probabilidad de éxito de TAR** según los niveles de folato<sup>112</sup>. Aunque haya estudios que relacionan el déficit de esta vitamina con peores tasas de embarazo, también hay estudios en los que se ha demostrado que las **concentraciones de folato séricas elevadas** (>33,0ng/ml) (la normalidad es de 6-20ng/ml), se asociaron con menos ovocitos recuperados y **peores resultados del TAR**<sup>113</sup>.

#### 4.6 Vitamina D

Niveles bajos de vitamina D (<30 ng/ml) se han asociado con un mayor riesgo de infertilidad. En una revisión sistemática con metaanálisis y 7 ECA se observó que la suplementación con vitamina D mejoraba los **biomarcadores de inflamación** y de **EO** en mujeres con **SOP** al **reducirse** significativamente la **PCR** de alta sensibilidad, el **MDA** y **aumentar** los niveles de **TAC**<sup>114</sup>. Por otro lado, la adición de **2000UI/d de colecalciferol (D3)** (grupo de tratamiento) a la suplementación con **mioinositol, alfa-lactoalbúmina, ácido fólico y melatonina** (grupo control) durante 25 días con 120 mujeres infértiles y sometidas a TRA, **aumentó la tasa de implantación** en comparación con las que no tomaron D3<sup>115</sup> aunque en otras revisiones con meta-análisis los **hallazgos** fueron **contradictorios** con respecto a la **asociación** entre la vitamina D sérica y los niveles de **AMH**<sup>116</sup> y la reserva ovárica<sup>117</sup>.

No obstante, en un ECA con 95 mujeres con deficiencia de vitamina D que se sometieron a TAR, las que recibieron **0.5µg** de D3 diariamente durante cuatro semanas tuvieron una **tasa de implantación más alta**, aunque **no** fueron más propensas que el grupo placebo a **sostener el embarazo** hasta la semana 20<sup>118</sup>, pero en otras revisiones con metaanálisis las mujeres con niveles séricos **25(OH)D >30ng/mL** tenían resultados más favorables en TAR que las que tenían niveles insuficientes<sup>119</sup>.

Por otro lado, en un ECA de 630 mujeres con normopeso, reserva ovárica preservada y **niveles bajos de vitamina D** sometidas a TAR, una **dosis única** oral de **600.000UI** de vitamina D3 **no mejoró la tasa de embarazo** clínico en comparación con placebo<sup>120</sup>, pero en un metaanálisis se concluyó que la **suplementación más continua con vitamina D** mejora el embarazo químico y puede **aumentar** significativamente las posibilidades de **TAR** en mujeres infértiles con deficiencia de vitamina D<sup>121</sup>.

En una reciente revisión sistemática llevada cabo por Meng et al. (2023) se evaluaron los efectos de la suplementación con vitamina D en los resultados reproductivos en pacientes infértiles y se observó que las **mujeres tratadas con vitamina D tenían tasas de embarazo significativamente más altas** que los controles. Las mejoras en las tasas de embarazo clínico en el grupo de intervención fueron influenciadas por el estado de la vitamina D de las pacientes, la duración, la frecuencia de administración y la dosis diaria de vitamina D suplementaria, se concluyó que las mujeres infértiles que recibieron de **1000 a 10.000UI** de vitamina D diariamente durante 30 a 60 días pueden tener **mejores resultados de embarazo**<sup>122</sup>.

## 4.7 Inositol

El inositol es un isómero natural de la glucosa y pertenece a la familia de los polioles. Hay 9 estereoisómeros distintos y los más comunes son el **mioinositol** (MI) y el **D-chiro inositol** (DCI). Puede ser **sintetizado por el organismo** u obtenido al comer **semillas, legumbres, nueces, granos integrales** y frutas **cítricas**. El principal aporte de estos alimentos es el **ácido fítico**, puesto que, bajo la acción de las **bacterias intestinales**, se libera inositol. Algunos alimentos de origen **animal** contienen la forma de MI porque es la forma más abundante en el sistema nervioso central. Los inositoles están involucrados en la formación de la membrana celular, el crecimiento y la supervivencia celular, la señalización intracelular, el desarrollo y la función de los nervios periféricos, la osificación y la reproducción. Se encuentran en altas concentraciones en los ovarios, siendo importantes para la **producción de hormonas, maduración, fertilización, implantación y desarrollo embrionario** de los ovocitos; además juegan un papel importante en la **señalización de la insulina**. Tanto el MI como el DCI pueden **reducir** los niveles circulantes de LH y los niveles de testosterona, así como el ratio LH/FSH, contrarrestando las consecuencias derivadas del **hiperandrogenismo**, como el hirsutismo y el acné<sup>123</sup>.

En un ECA con 50 mujeres con SOP los hallazgos sugirieron que el MI altera la expresión génica en las células de la granulosa y mejora la calidad de los ovocitos y embriones en pacientes que se someten a TRA. Las mujeres fueron aleatorizadas en dos grupos, el grupo control **recibió 400µg/ácido fólico** y el grupo de intervención **400µg /fólico + 4g/MI** durante 1 mes. El porcentaje de **ovocitos**, la tasa de **fertilización** y la **calidad** del embrión **mejoraron** significativamente en el grupo de estudio, aunque estadísticamente **no** se encontraron **diferencias** en cuanto a los niveles de **TAC** y **ROS**<sup>124</sup>. Posteriormente, en varios ECA con la misma posología y misma duración de tratamiento (un estudio con 112 y otro con 60) mujeres con respuesta ovárica deficiente sometidas a TRA, se observó lo mismo que en el estudio anterior, mejoras significativas en la tasa de fertilización y el índice de sensibilidad ovárica en aquellas que recibieron MI en comparación con el grupo control<sup>125, 126</sup>.

La combinación de **MI-DCI con dosis altas de DCI mejora las tasas de embarazo y reduce el riesgo de hiperestimulación ovárica** (un efecto secundario peligroso de los medicamentos que inducen la ovulación) en mujeres con SOP que se someten a TRA. Esto pudo verse en un ECA con 60 mujeres con SOP durante 12 semanas; el grupo al que se le administró **550mg/MI + 300mg/DCI** al día tuvo **mejor calidad** del citoplasma en el ovocito, mejores tasas de **embarazo** y **menos** riesgo de **hiperestimulación ovárica** en comparación con el grupo al que se le administró **550mg/MI + 27.6mg/DCI**<sup>127</sup>. En otro estudio posterior y con la misma posología y duración de tratamiento en 11 mujeres con SOP se volvió a evidenciar que la combinación de MI con altas dosis de DCI mejoró la calidad del citoplasma del ovocito al **disminuir** la **testosterona** o **mejorar** la **sensibilidad** a la **insulina** en mujeres con SOP sometidas a TRA y mejoraron las tasas de embarazo<sup>128</sup>.

En diferentes estudios se ha visto que este compuesto mejora la resistencia a la insulina y podría disminuir los andrógenos circulantes contribuyendo a la mejora de la ovulación y la fertilidad en mujeres con SOP<sup>129</sup>. Dado que en varios estudios se ha expuesto la relación que guardan los inositoles con la mejora en la resistencia a la insulina, se ha querido **comparar su mecanismo de acción con la metformina**, que es un fármaco antidiabético con propiedades de sensibilización a la insulina. Este tratamiento no solo se utiliza en diabetes, sino que se utiliza en otras afecciones asociadas con la resistencia a la insulina como el SOP. Actúa sobre diferentes tejidos y reduce los niveles de glucemia, disminuye la producción ovárica de andrógenos y su concentración sérica y mejora la función ovulatoria<sup>123</sup>.

En un ECA se quiso evaluar el beneficio del efecto sinérgico de metformina junto con MI versus metformina sola en 120 mujeres con SOP. Se aleatorizaron y el grupo 1 recibió una combinación de **500mg de metformina** más **600mg de MI** tres veces al día y el grupo 2 recibió 500mg de metformina tres veces al día durante tres meses antes de la inducción de la ovulación para la TRA; Hubo **mejora** en los **ciclos menstruales** y la **tasa de nacidos vivos** fue significativamente mayor en el grupo que recibió MI en comparación con el que solo recibieron metformina<sup>130</sup>.

A pesar de los resultados hallados anteriormente, en un metaanálisis **no se observaron mejoras significativas** en los resultados antropométricos, metabólicos y endocrinos en pacientes con SOP tales como niveles de LH, FSH, estradiol y testosterona total después del tratamiento con MI. Sin embargo, la heterogeneidad entre los estudios fue alta<sup>131</sup> y en una revisión sistemática del mismo año de diferentes ECA realizados en mujeres con SOP, la conclusión fue que la suplementación de inositoles, en la proporción fisiológica de **40:1 de MI y DCI** resultó ser la más eficaz para mejorar la homeostasis de la glucosa y la fertilidad, con restauración de la capacidad ovulatoria y regularidad menstrual<sup>132</sup>. Esto se reafirmó en una reciente revisión sistemática que evidenció que los inositoles pueden mejorar los ciclos menstruales, así como la resistencia a la insulina en mujeres con SOP además de mejorar los efectos adversos de la diabetes causada por el SOP al reducir los niveles de lípidos y glucosa en sangre<sup>133</sup>.

#### 4.8 Carnitina

La carnitina, un dipéptido que juega un papel fundamental en el metabolismo celular y mitocondrial, puede presentarse en forma de L-carnitina (LC) o Acetil-L-carnitina (ACL). Se obtiene principalmente de la **carne roja**, aunque también se puede encontrar concentraciones más bajas en el **pescado**, la carne de **cerdo**, las **aves** y los productos **lácteos**. Nuestro **organismo** es capaz de **producirlo** en el **hígado** y en el **riñón** a partir de la **síntesis** los aminoácidos esenciales **lisina** y **metionina**. La LC y sus derivados pueden mejorar la salud reproductiva femenina a través de efectos como la **protección** del

**ADN** contra el daño oxidativo, la **reducción** de los niveles de **citocinas** inflamatorias, el apoyo al **metabolismo** de los **lípidos** y la **glucosa**, la mejora de la **producción** de **energía celular** y la **estabilización** de las **membranas** celulares<sup>134</sup>.

Las mujeres con **SOP** presentan alteraciones metabólicas y hormonales y los valores **disminuidos** de **adiponectina** se relacionan con el **hiperandrogenismo**, la **obesidad abdominal** y la **resistencia** a la **insulina** y el tratamiento con fármacos sensibilizadores a la insulina pueden aliviar los signos y síntomas asociados al síndrome. La acetil-L-carnitina (**ACL**) tiene un efecto importante sobre el metabolismo de la glucosa, el EO, la producción de energía y la protección de la célula contra la apoptosis. En un ECA con 147 mujeres y SOP la adición de **ACL junto** a fármacos **antidiabéticos** (metformina y pioglitazona) durante 3 meses demostró que **disminuyó** la **LH** sérica, el **IMC**, **mejoró** la **resistencia** a la **insulina**, las **irregularidades menstruales** y **aumentó** la **adiponectina** en el grupo de intervención (**500mg/metformina, 15mg/pioglitazona y 1500mg/ACL 2 veces/día**) en comparación con el grupo que sólo recibió los fármacos (500mg/metformina, 15mg/pioglitazona dos veces al día)<sup>135</sup>.

En la revisión sistemática y metaanálisis de Mohd Shukri et al. (2022), cuyo objetivo fue determinar la efectividad de la suplementación con LC para pacientes con SOP, se observó que la suplementación con **LC** puede ser beneficiosa para **mejorar** el **IMC**, los niveles de **LDL, CT y TG**, la **resistencia** a la **insulina**, la **TAC**, los valores de **LH** y la mejora de **regularidad menstrual** además de ser útiles como complementos en mujeres con **SOP**, aunque las **tasas de embarazo clínico** y las **tasas de ovulación no fueron significativas**. Sin embargo, para poder relacionar LC con mejora de fertilidad se requieren evaluaciones y ensayos clínicos adicionales<sup>136</sup>.

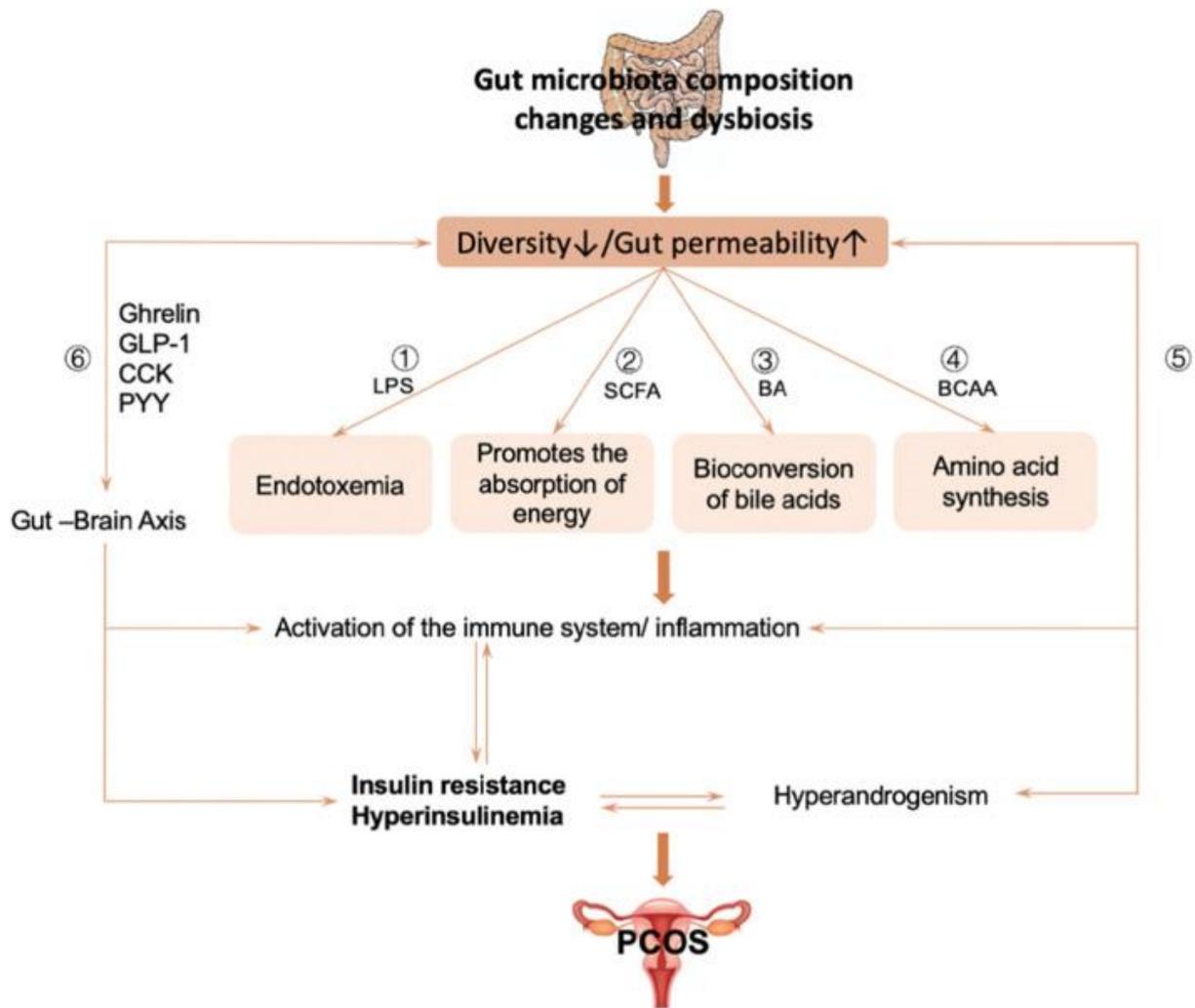
#### 4.9 Probióticos

En los últimos años la microbiota intestinal ha adquirido protagonismo en numerosos temas relacionados con la salud; se sabe que no solo es esencial para una función fisiológica gastrointestinal, sino que guarda una **estrecha relación con el sistema inmunitario** y puede tener **implicación** en la salud reproductiva y la **fertilidad** dado que la flora intestinal afecta, entre otros, al **metabolismo y la eliminación de los estrógenos**. De hecho, se ha podido ver en muchas **mujeres** con **infertilidad** idiopática que tienen el **microbioma reproductivo alterado**<sup>137</sup> y hay estudios que han podido demostrar que el tratamiento con varios suplementos probióticos, especialmente del género **Lactobacillus**, puede promover cambios positivos en el microbioma vaginal y mejorar la fertilidad, y la disminución de esta especie se asocia con disbiosis e inflamación vaginal<sup>138</sup>. Sin embargo, la presencia de **enterococos, enterobacterias, estreptococos** o bacterias **gramnegativas** se relaciona con **menores tasas de implantación** y mayor número de abortos espontáneos y los probióticos de especies de **Lactobacillus**, podrían producir un efecto protector temporal de la microbiota vaginal al contener o

suprimir bacterias no beneficiosas, como *Ureaplasma parvum* (las especies de *Ureaplasma* estimulan la liberación de citoquinas, **TNF- $\alpha$** , **IL-8**, **IL-6**), mejorando la disbiosis intestinal; esto pudo verse en un ECA con 80 mujeres con infertilidad que tomaron durante 4 semanas **2g** de un probiótico que contenía cepas de *Lactobacillus crispatus* LBV88, *L. rhamnosus* LBV96, *L. gasseri* LBV150N y *L. jensenii* LBV116 y tuvieron un efecto **protector** de la microbiota al contener de manera más eficaz el crecimiento de *Ureaplasma parvum* en comparación con el grupo placebo<sup>139</sup>.

En otro ECA con 60 mujeres con SOP, la administración conjunta de **8 $\times$ 10<sup>9</sup>CFU/d** de probiótico *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus fermentum* y **2 $\times$ 10<sup>9</sup>CFU/d** *Bifidobacterium bifidum* y **200 $\mu$ g/d** de **Se** durante 12 semanas en el grupo de intervención, tuvo efectos **beneficiosos** sobre los parámetros de **salud mental**, la **testosterona** sérica total, el **hirsutismo**, los niveles de **PCR ultrasensible**, **MDA** y **aumento de TAC** y **GSH** (glutatión) en comparación con placebo<sup>140</sup>. Este hallazgo vuelve hacerse presente en una reciente revisión sistemática relacionando la efectividad de los **probióticos** combinados con el **Se** al **reducir el hiperandrogenismo** y las condiciones **inflamatorias** y **oxidativas**<sup>141</sup>.

Lo que sí se ha visto en numerosos estudios es que en **mujeres con SOP hay menor diversidad bacteriana** y la proporción de *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* y *Faecalibacterium prausnitzii* están **disminuidos** y esta reducción podría conducir a **cambios en la producción de ácidos grasos libres de cadena corta** (AGCC), pudiendo afectar la integridad de la barrera intestinal y marcadores séricos como **zonulina**, **calprotectina** y lipopolisacáridos **LPS** aumentados como resultado del daño en la barrera intestinal e inflamación. Además, la presencia de **intestino permeable** generará un aumento del **TNF- $\alpha$**  sérico y de la **IL-6**, además la **hiperinsulinemia en SOP** también se asocia con inflamación crónica, cambios hormonales, displasia folicular, cambios en la receptividad del endometrio y aborto o infertilidad, lo cual aumenta la incidencia de complicaciones durante el embarazo y la disbiosis de la microbiota intestinal puede causar resistencia a la insulina; de hecho, los alimentos con alto contenido de azúcar pueden ser uno de los inductores del SOP al causar un **desequilibrio de la flora intestinal** y desencadenar inflamación crónica, resistencia a la insulina y producción de andrógenos (Figura 6)<sup>142</sup>, pero la suplementación con *Bifidobacterium lactis* **V9** durante 10 semanas en mujeres con SOP **aumentó** notablemente los **AGCC** como el **butirato**, **propionato** y el **acetato**, producidos por la flora intestinal beneficiosa y el buen estado de la microbiota contribuyó a **combatir la inflamación** a nivel local y sistémico, **moduló** de manera positiva los niveles de hormonas sexuales al **disminuir** las concentraciones séricas de **LH** y **LH/FSH**<sup>143</sup>. En la revisión sistemática con metaanálisis de Cozzolino M et al. 2020 y 9 ECA de mujeres con SOP se concluyó que la **suplementación con probióticos y simbióticos** pueden influir sobre los parámetros metabólicos, hormonales e inflamatorios del SOP pudiendo conducir a una mejora de la fertilidad en este síndrome<sup>144</sup>.



**Figura 6.** Composición de la microbiota intestinal y su relación con la resistencia a la insulina (RI), el hiperandrogenismo y el SOP. HeF-F et al 2020<sup>142</sup>. ① La microbiota intestinal puede causar RI al afectar el lipopolisacárido (LPS) y su receptor CD14 (LPS-CD14); ② Los SCFA protegen la integridad de la barrera intestinal y actúan sobre las células beta para promover la secreción de insulina, mejorando así el metabolismo; ③ Los ácidos biliares (BA) son moléculas de señalización que regulan la glucosa metabolismo y promover la sensibilidad a la insulina; ④ El trastorno metabólico de los aminoácidos podría agravar la RI al cambiar el metabolismo de la glucosa o inducir inflamación; ⑤ Un círculo vicioso entre el hiperandrogenismo y la RI en el SOP, lo que promueve la aparición y el desarrollo del SOP; ⑥ La microbiota intestinal y sus metabolitos causan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia al estimular la secreción de péptidos intestinales y cerebrales y regular la activación de la vía de la inflamación.

#### 4.10 Otros estudios de componentes para combatir la inflamación crónica de bajo grado y síntomas relacionados con alteraciones metabólicas y hormonales.

Incluir el **aceite de oliva virgen extra (AOVE)** en la dieta mediterránea muestra múltiples beneficios gracias a los **fenoles, fitoesteroles, tocoferoles, escualeno y vitaminas E y K**, debido a sus efectos **antiinflamatorios y antioxidantes** y su implicación en la modulación del **metabolismo de la glucosa**. Además, en numerosos estudios se ha comprobado que el consumo de AOVE ejerce efectos **positivos** sobre la **endometriosis** en lo que respecta a la **inflamación** y el manejo del **dolor** gracias a su componente **oleocantal**, el cual es estructuralmente análogo al ibuprofeno y tiene el mismo mecanismo de acción **inhibiendo la vía COX-2** y aumentando el efecto analgésico<sup>145</sup>.

Por otro lado, el consumo de **fibra soluble** también puede modular los procesos inflamatorios gracias a la producción de AGCC como el **butirato**, que está implicado en la activación de factores de transcripción que regulan la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias<sup>146</sup>. También resultan de interés los **fitoestrógenos** que contienen los **lignan**os de las **semillas de lino** dado que participan en la **síntesis de estrógenos** a través de la enzima aromatasa y para modular los niveles de hormonas sexuales circulantes y sus metabolitos, además de **reducir** niveles de **andrógenos** e hirsutismo en mujeres con SOP<sup>147</sup>.

Una revisión de la literatura desde 1990 hasta 2021, mostró que plantas como el **aloe vera** y la **manzanilla** pueden mejorar la fertilidad al aumentar el número de folículos ováricos. Además, el **Vitex agnus-castus o sauzgatillo** reduce el **hirsutismo** al reducir los niveles de testosterona y andrógenos y **regula el ciclo** menstrual, por otro lado, la **Stachys lavandulifolia** y el **hinojo** son efectivos para cambiar los parámetros del tejido endometrial en el SOP al **reducir el estrógeno** y la hiperplasia<sup>148</sup>.

También pueden resultar interesantes el uso de especias como la **cúrcuma**, el **jengibre** y el **chile** por sus propiedades **antioxidantes y antiinflamatorias** que pueden ayudar en la mejora de estados inflamatorios como la endometriosis o el SOP. La **curcumina** es el principal compuesto bioactivo de la cúrcuma, este polifenol estimula la respuesta antiinflamatoria y puede **reducir el EO** en mujeres con SOP al disminuir la expresión de los receptores androgénicos en los ovarios e inducir la ovulación. Además, su ingesta se asocia a un **aumento** en la **sensibilidad a la insulina**, un mejor control de la glucemia y a un **descenso** en los niveles de **colesterol** en sangre. Para mejorar su absorción es necesario mezclarla con pimienta negra e ingerirla con grasa porque es un componente lipófilo<sup>149</sup>, por otro lado, las propiedades antiinflamatorias de los aceites esenciales del **jengibre** se deben a la disminución de la **síntesis de prostaglandinas y leucotrienos** e **inhibición** de la **ciclooxigenasa** y la **lipooxigenasa** mientras que la **capsaicina** del chile **inhibe** la expresión de **citoquinas inflamatorias** y algunas plantas como la **menta verde** y el **regaliz** tienen un efecto **antiandrogénico**, pudiendo ser útiles en SOP al reducir el exceso de testosterona y bloquear la androstenediona<sup>25</sup>.

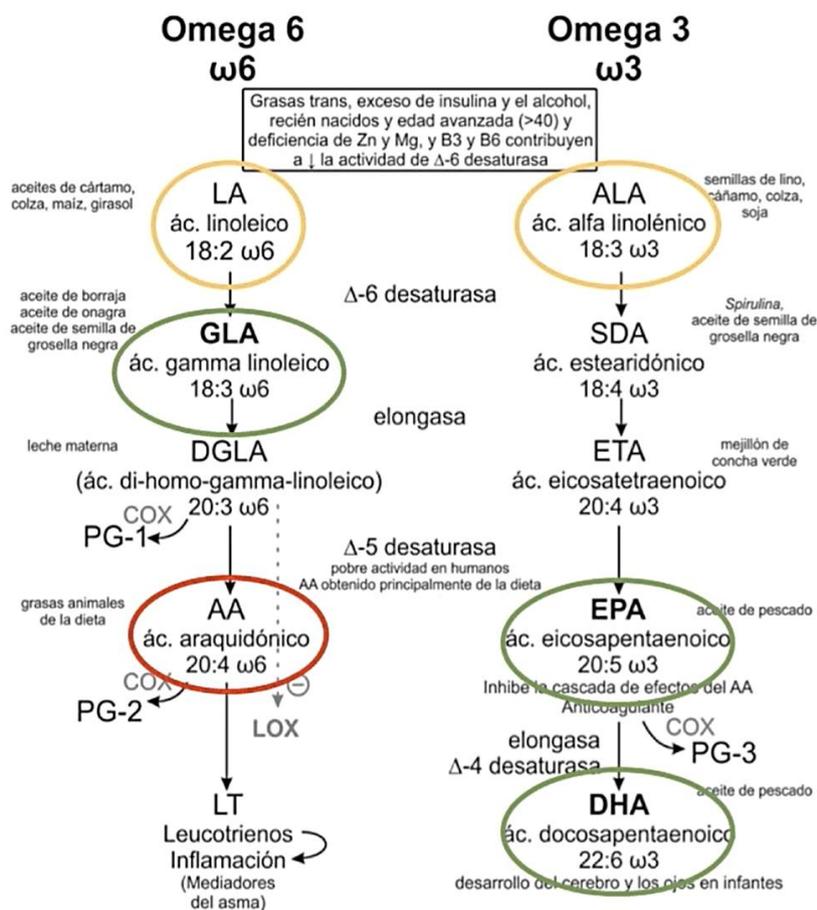
## 5. DISCUSIÓN

Los artículos analizados que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión en la búsqueda bibliográfica evidencian que la **anovulación**, los problemas de **regularidad** del **ciclo** menstrual y la **inflamación crónica de bajo grado** en casos como endometriosis o SOP, son el nexo común a la mayoría de los casos de infertilidad femenina debido al aumento de marcadores inflamatorios que disminuyen la calidad del ovocito por aumento de EO y radicales libres y por la ausencia de ovulación en otras ocasiones.

El estado nutricional de la madre previo a la concepción puede condicionar la embriogénesis además de la salud del futuro bebé. Existe una posible asociación entre la **deficiencia de vitaminas B9, B12, B6, D, yodo, hierro, zinc y selenio** con una **disminución de fertilidad** y hoy en día es muy común tener subcarencias por agotamiento de las reservas micronutricionales debidas a la mala densidad nutricional, el estrés, los aditivos, el empobrecimiento de minerales en los suelos y otros factores que repercuten negativamente en la salud como el sedentarismo, el tabaquismo, la falta del sueño, el consumo de alcohol, la contaminación y la exposición a disruptores endocrinos que aumentan el daño por EO de los radicales libres en las células teniendo una repercusión negativa a nivel metabólico y hormonal y pudiendo contribuir a la infertilidad<sup>39-42</sup>.

A pesar de que todavía **no se han identificado patrones dietéticos específicos** para mejorar las posibilidades reproductivas debido a resultados contradictorios en diferentes estudios, tamaños de muestras limitados y poblaciones estudiadas muy heterogéneas, se ha podido evidenciar que un **soporte nutricional antiinflamatorio** puede representar una herramienta valiosa para mejorar los efectos negativos ejercidos por el EO y reducir el estado proinflamatorio que a menudo se asocia con la infertilidad debido a la presencia y desregulación de marcadores inflamatorios como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, PCR o NF-kB. Muchos de los estudios ponen en común patrones dietéticos como la **dieta mediterránea** debido a la gran variedad de vitaminas, minerales, ácidos grasos, antioxidantes, fitoquímicos, fibra, proteínas y grasas saludables provenientes de carnes magras, pescados y vegetales, frutas, semillas, legumbres, carbohidratos complejos de baja carga glucémica y otros compuestos funcionales que pueden **modular los procesos inflamatorios**, mientras que el seguimiento de una dieta occidental con el consumo de ácidos grasos saturados y trans, ultraprocesados de baja calidad repletos con grasas hidrogenadas, un alto consumo de cafeína y de carbohidratos refinados con azúcares libres y con alto impacto en la glucemia en sangre pueden afectar a la fertilidad femenina al contribuir con la inflamación crónica de bajo grado (Figuras 3, 5,6 y 9) pudiendo modificar la eubiosis intestinal y afectando la microbiota la cual también puede generar citoquinas proinflamatorias y contribuir a esa inflamación sistémica creando un entorno plasmático desfavorable para la concepción<sup>82,83,87,162</sup>.

Con respecto a los resultados encontrados de los ácidos **grasos omega 3**, ha habido estudios que no cumplían con los criterios establecidos en esta revisión, pero se ha relacionado una **fecundidad reducida** con mujeres que presentaban una **ingesta más baja** de ácidos grasos poliinsaturados omega-3<sup>150</sup>. Una de las principales **limitaciones** de los hallazgos está representada por la **escasa homogeneidad** de las medidas de los resultados porque se establecieron **múltiples definiciones** de buena morfología embrionaria. No obstante, el **aumento de su consumo** a través de la dieta y de complementos alimenticios puede ser **beneficioso** dado que ayuda a **disminuir la inflamación** crónica de bajo grado, disminuyendo así la oxidación celular y por tanto de manera indirecta ayuda a la calidad ovocitaria y a las tasas de fertilización<sup>84</sup> y aunque en los estudios no se haya establecido todavía una **dosis adecuada** y generalizada para las mujeres que tengan problemas con la fertilidad, La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (**EFSA**) concluye que la ingesta de suplementos diarios de **5g** de ácidos grasos omega 3 de cadena larga no supone un riesgo para la salud de los adultos y que tanto el EPA como el DHA juegan un papel importante en las reacciones inflamatoria e inmunológica<sup>151</sup>. No obstante, es muy importante controlar la relación entre las cantidades de omega-3 y omega-6, ya que estos AGPI compiten por las mismas enzimas (Figura 7), lo que hace que dicha relación sea crucial para el **equilibrio inflamatorio** y el ratio recomendado de omega6/omega3 es **4:1**<sup>153</sup>.



**Figura 7.** Ruta metabólica de los AGPI. Esquema cedido por la doctora Marta R. Pardo 2023<sup>152</sup>.

Por otro lado, la suplementación con **Se** ha mostrado resultados convincentes en la **mejora** de las funciones **tiroidea y reproductiva**<sup>90</sup>. En estudios observacionales, las mujeres que tenían **niveles más bajos** en **Se** y **Zn** tardaron más en quedar embarazadas y tenían más problemas de **infertilidad** con respecto a aquellas que tenían estos valores en rango<sup>40</sup>. Además, valores disminuidos de este mineral también se han relacionado con niveles más altos de **metilmercurio** al no ejercer de manera eficaz su efecto protector contra los **metales pesados** y teniendo como consecuencia efectos adversos sobre la fertilidad<sup>154</sup>, no obstante, **se requieren más estudios longitudinales bien diseñados para investigar un rango de dosis y formas de Se para ayudar a la concepción**<sup>90</sup>.

En lo que respecta a los **antioxidantes**, la presencia de ROS dentro del ovario y el endometrio puede tener implicaciones fisiológicas y patológicas para las mujeres cuando intentan concebir debido al EO generado por el desequilibrio entre ROS y los antioxidantes presentes en el organismo y la suplementación con algunos antioxidantes pueden tener varios métodos de acción y beneficios en la fertilidad<sup>155</sup>, de hecho hay estudios de cohortes que sugieren que tomar un comprimido multivitamínico podría ayudar a aumentar la fertilidad o regular la ovulación<sup>105</sup>.

Las mujeres con SOP pueden beneficiarse de la administración de **800mg/día** de **resveratrol** al disminuir los niveles séricos de LH, testosterona e hiperandrogenismo, además aumenta FSH, TSH, tasa de ovocitos y embriones de alta calidad. Sin embargo, se debe prestar atención a los posibles efectos **bociogénicos** del resveratrol, especialmente en la administración a largo plazo, y, a pesar de que en este estudio no hubo diferencias en la mejora de la tasa de embarazo entre el grupo de intervención frente al grupo placebo, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra<sup>97</sup>, sí que hay estudios en animales en los que se ha mejorado la fertilidad general, por lo que se deberían de realizar ensayos con muestras más grandes para poder extrapolar estos resultados en humanos<sup>156</sup>.

En lo que respecta a la **melatonina**, en las revisiones y metaanálisis de 7 estudios se obtuvieron buenos resultados en cuanto a la suplementación con este compuesto debido a su relación con el aumento en la cantidad de ovocitos y la tasa de embarazo clínico en comparación con el grupo placebo, esto puede deberse a la reducción de ROS al proteger al ovocito y al embrión del EO<sup>99</sup>. De hecho, estudios recientes sugieren que la concentración de melatonina en el líquido folicular está asociada con la tasa de maduración de ovocitos y la tasa de embriones de buena calidad en mujeres que se someten a procedimientos de TRA, el problema es que la calidad metodológica en alguno de ellos fue moderada y/o baja, por lo que se necesitan más investigaciones para respaldar los hallazgos<sup>157</sup>. No obstante, sí se ha comprobado que el uso de melatonina ha aumentado la eficacia de la FIV y el retraso del envejecimiento ovárico en diferentes estudios realizados con animales<sup>158, 159</sup>.

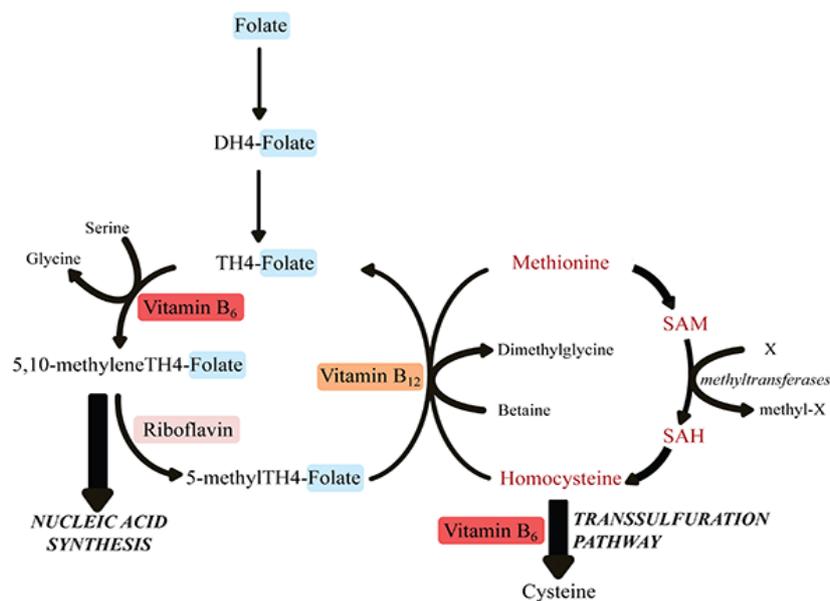
Con referencia a la suplementación con **NAC**, a pesar de encontrar diferentes resultados, la gran mayoría tienen en común que su uso podría ser efectivo en mujeres con SOP dado que mejora la resistencia a la insulina y disminuye la testosterona libre, pero se necesitan más estudios<sup>104-107</sup>.

Continuando con los beneficios de estos compuestos, la **Coenzima Q10** tiene una potente función antioxidante y ayuda a mejorar la calidad ovocitaria y embrionaria pero para que esta coenzima pueda ser utilizada en la producción de energía a nivel celular, **el organismo debe convertir la ubiquinona (oxidada) en ubiquinol (forma reducida)**, que es **la más efectiva y biodisponible** para nuestras células. Pero si hay condiciones inflamatorias en el organismo, déficit de otras vitaminas y minerales o se tiene más de 30 años, la transformación es más deficiente y disminuyen sus niveles totales en las células, por eso como complemento alimenticio mejor tomar ubiquinol porque actúa de forma más rápida y con dosis más bajas en comparación con la ubiquinona, ya que se encuentra en su forma activa y no tiene que ser convertido por el organismo<sup>160</sup>.

En lo que respecta al **folato** y la suplementación del ácido fólico, a pesar de no haber encontrado resultados concluyentes en base a los criterios de inclusión y exclusión expuestos en el presente trabajo, la evidencia observacional sugiere que mujeres con niveles más altos de folato y B12 en la sangre tienen tasas más altas de embarazo y nacidos vivos que aquellas con niveles más bajos<sup>161</sup>, mientras que aquellas que toman regularmente multivitaminas que contienen ácido fólico pueden acortar el tiempo hasta el embarazo y reducir el riesgo de infertilidad asociada con la disfunción ovulatoria<sup>162</sup>. Además, un estudio que investigó la concentración de homocisteína en el líquido folicular de mujeres con SOP que se sometieron a TAR, mostró una fuerte **correlación inversa de homocisteína folicular con la calidad de los ovocitos**, la calidad del embrión y las tasas de **embarazo**<sup>163</sup>.

Una cuestión importante **para que el organismo pueda absorber el ácido fólico es que se debe metabolizar a su forma activa**, la 5-Metiltetrahydrofolato (**5-MTHF**) y para ello es necesaria la enzima metilentetrahydrofolato reductasa (MTHFR), pero **hay personas que tienen mutación del gen MTHFR** y esto conduce a un mal procesamiento del ácido fólico, de manera que, como éste no puede convertirse en la forma utilizable, tiende a acumularse en el organismo, elevando los niveles de homocisteína (Figura 8), pudiendo dar lugar al **síndrome de ácido fólico no metabolizado (UMFA)**. Varios estudios han demostrado que estas mutaciones pueden ser más comunes en mujeres infértiles, es por ello, que **suplementar con 5-MTHF y sus cofactores B2, B6 y B12**, pueden ayudar a las mujeres con estas mutaciones a mantener **niveles más bajos de homocisteína** y así **mejorar la disfunción reproductiva**<sup>164</sup> y así se vio en un estudio con 30 parejas infértiles que habían sido sometidas durante 4 años a TAR y que tenían mutaciones en el gen MTHFR y fueron suplementadas con dosis elevadas de ácido fólico sin éxito durante todo ese tiempo (**5mg/d**), y cuando se les suplementó durante 72 días con **600µg/d de 5-MTHFR**, 13 de ellas concibieron de manera espontánea, por lo que la

suplementación con dosis fisiológicas de la forma activa de folato sortea el bloqueo de la MTHR pudiendo ser más eficaz en parejas infértiles, además de evitar los posibles efectos adversos del síndrome UMFA, sospechoso de causar disfunción inmunitaria y otros efectos patológicos adversos<sup>165</sup>. Esta podría ser la explicación de por qué en el ECA de Polzikov et al. 2022<sup>113</sup> mencionado en el apartado de resultados, había mujeres infértiles con niveles elevados de fólido sérico y dieron peores resultados en TAR, probablemente debido a esa acumulación del folato al tener la mutación del gen y no poder transformarlo en su forma activa. No obstante, son necesarios más estudios que relacionen que una reducción de la homocisteína y unos valores séricos en rango de ácido fólico puedan mejorar el potencial reproductivo de las mujeres.



**Figura 8.** Ruta del folato. Linus Pauling Institute. 2014

Continuando con los resultados encontrados en este trabajo, en lo que respecta a la **vitamina D** no son del todo concluyentes, pero su déficit (<30ng/ml) puede estar relacionado con la infertilidad femenina y tener los valores en rango de esta vitamina se relacionan con mejores resultados de fertilidad<sup>118</sup>. A pesar de que esta vitamina se encuentre en alimentos como los pescados grasos, hígado de vacuno, quesos, huevos y se sintetice de forma endógena en la piel después de la exposición solar transformándose en su forma activa (**D3**), es **muy común que la población presente déficits**; de hecho, en el estudio de Chu et al. 2019, el 84% de las 500 mujeres en tratamiento para la fertilidad tenía niveles séricos deficientes de vitamina D<sup>166</sup>.

Aunque en el estudio de Somigliana et al. 2021<sup>119</sup> una dosis única de 600000 UI de D3 no demostró resultados en la TAR en comparación con placebo, hay que tener en cuenta que es una dosis excesivamente alta (su límite máximo diario son **4000UI según la EFSA**<sup>167</sup>) y dada una sola vez por lo que probablemente su absorción en el organismo haya sido mínima; además, repletar los niveles de

déficits séricos de vitaminas con una sola dosis de tratamiento es muy cuestionable. No obstante, en la revisión sistemática más reciente en la que se aprecia que niveles séricos en rango de vitamina D se asociaron con mayor tasa de embarazo, se necesita un tamaño de muestra más grande y ECA de alta calidad para optimizar los parámetros de la suplementación con vitamina D para ayudar a que más pacientes infértiles se beneficien de esta terapia<sup>122</sup>.

En los estudios encontrados con **inositales** parece bastante evidente su relevancia en la mejora de la sintomatología en mujeres con SOP además de su papel en cuanto a mejorar la resistencia a la insulina, aunque en un metaanálisis de Jethaliya et al. 2022<sup>131</sup> no se obtuvieron mejoras significativas en los ECA analizados, sólo fueron 17 los analizados y fueron de años anteriores a los criterios de inclusión expuestos en este trabajo, además, los ECA eran de ensayos que comparaban los mioinositales con el ácido fólico, anticonceptivos orales o metformina y no de sus efectos aislados, en contraposición, en la revisión sistemática de Menichini et al. 2022 la conclusión fue que la suplementación de inositales en mujeres con SOP, en la proporción fisiológica de **40:1 de MI y DCI**, resultó ser la más eficaz para mejorar la homeostasis de la glucosa y la fertilidad, con restauración de la capacidad ovulatoria y regularidad menstrual<sup>132</sup>. Por otra parte, una suplementación con MI antes de comenzar el ciclo de inyección intracitoplasmática de espermatozoides hasta la ovulación podría mejorar la tasa de embarazo en mujeres con respuesta ovárica deficiente y sometidas a TRA<sup>168</sup>.

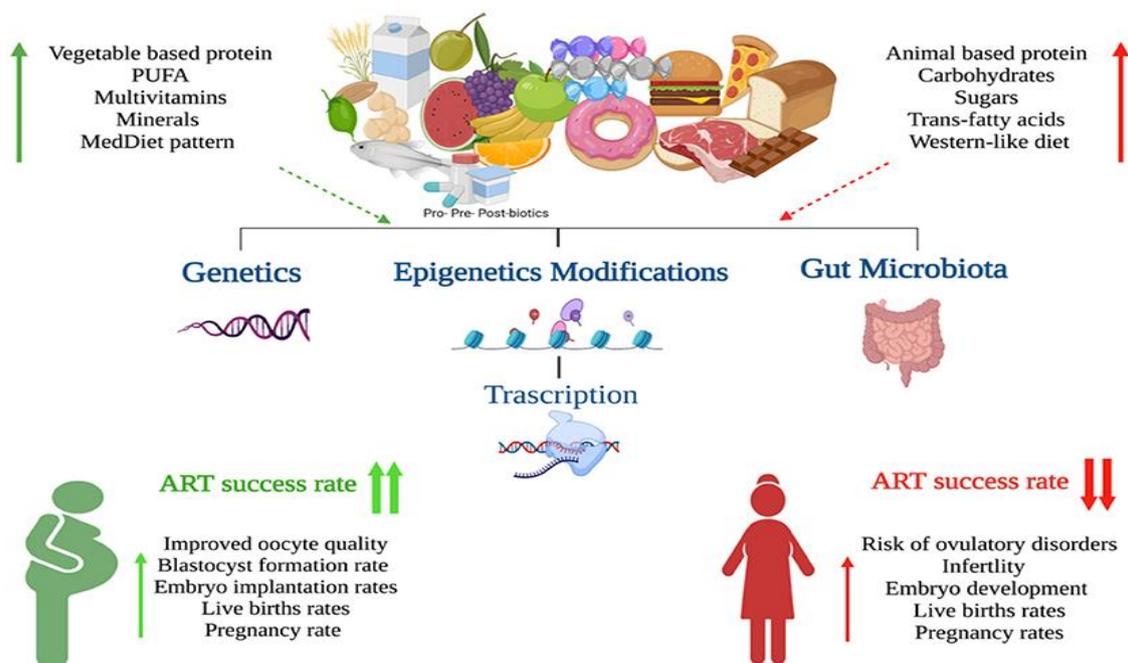
Por otro lado, los resultados obtenidos de mejoras hormonales y metabólicas en mujeres con SOP con el empleo de **carnitinas** solas o en combinación con otros suplementos y/o fármacos son hallazgos positivos en el tratamiento de este síndrome; además, se sabe que el ALC abunda en el **hipotálamo** y afecta a la actividad del eje HHO, desempeñando un papel esencial en la reproducción femenina y en diferentes estudios se ha podido observar como la suplementación de **500mg/d LC y 250mg/d de ALC** durante al menos 12 semanas en mujeres con **amenorrea hipotalámica**, se redujeron los niveles de marcadores de estrés y hubo un aumento de los niveles de LH mejorando parámetros hormonales y metabólicos y modulando la función de este eje. Hasta ahora no se han definido dosis de tratamiento específicas, pero una dosis de tratamiento promedio parece ser de **500mg** por día. Sin embargo, se requieren más estudios para examinar el uso de LC y ALC para poder establecer una relación sobre las tasas de embarazo y ovulación como parte de los resultados<sup>134</sup>. No obstante, además del estrés y el hiperandrogenismo en la amenorrea hipotalámica también suele estar relacionada con una restricción alimenticia importante y una proporción inadecuada de grasa corporal, por lo que sería necesario asegurar una ingesta adecuada de nutrientes que cubrieran con todos los requerimientos diarios para poder recuperar los ciclos menstruales y favorecer la fertilidad<sup>169</sup>.

A pesar de que cada vez son más los hallazgos de los **probióticos**, hacen falta reunir posologías y realizar estudios en muestras más grandes para tener mejores resultados.

El estudio de Manouchehri et al. 2023<sup>148</sup> aporta hallazgos interesantes acerca de los **remedios naturales** haciendo una revisión de la literatura desde 1900 hasta 2021, pero al analizarla, se comprueba que hay muchos componentes cuyos estudios se han realizado en animales; no obstante, los efectos antiinflamatorios y antioxidantes que ejercen en el organismo son aspectos positivos para combatir el EO y la inflamación crónica de bajo grado por lo que podrían tenerse en cuenta como recomendaciones.

Para ir concluyendo, no hay duda de que la dieta tiene un papel en la fertilidad femenina, de hecho, cada vez son más los estudios que se realizan tanto en animales como en humanos para poder establecer dicha relación. A pesar de haberse intentado instaurar patrones dietéticos fértiles, las correlaciones débiles de los estudios en humanos pueden deberse a la **variación interindividual** en el genoma y es por ello por lo que es muy complicado que haya un patrón dietético exclusivo que pueda extrapolarse a toda la población, teniendo que analizar e individualizar estas consideraciones. Lo mismo ocurre con los complementos alimenticios que pueden ayudar a mejorar la fertilidad, no hay un patrón claro que seguir y unas relaciones directas que valgan para todas las mujeres infértiles, de ahí la importancia de la individualización, pero la adherencia aun patrón dietético como la dieta mediterránea (Figura 9) podría tener un impacto positivo en la fertilidad femenina<sup>25, 162</sup>.

Lo que está claro es que mantener una dieta equilibrada y variada, una proporción de masa muscular y grasa corporal adecuadas, un aporte de micronutrientes, realizar ejercicio físico y tener un manejo del estrés, es la primera medida recomendable y una herramienta efectiva para mejorar la salud y la fertilidad.



**Figura 9.** Resumen del impacto de nutrición en la fertilidad femenina. Kohil A et al. 2022<sup>162</sup>.

## 6. CONCLUSIÓN

La inflamación y el estrés oxidativo son factores que contribuyen a la infertilidad y es común que las mujeres infértiles tengan la presencia de marcadores inflamatorios. Tras la revisión, se concluye que la adherencia de un patrón dietético antiinflamatorio como la dieta mediterránea se puede asociar con una mejora en la ciclicidad menstrual, ovulación, calidad embrionaria, endometriosis, SOP, inflamación crónica de bajo grado y permeabilidad intestinal y puede ser una estrategia efectiva, no invasiva y complementaria en la infertilidad colaborando en los resultados del TAR.

Existe evidencia considerable que sugiere que una mayor ingesta de **Omega-3** y mayores niveles séricos se correlacionan con tiempo más corto hasta el embarazo y mejores resultados de TAR y los **inositales** facilitan los procesos ovulatorios a través de una acción sensibilizante a la insulina y mejoran el ciclo menstrual y la calidad de ovocitos y embriones.

Por otro lado, la suplementación con antioxidantes como las vitaminas **C, E**, el **selenio**, el **resveratrol**, la **melatonina**, la **astaxantina**, la **NAC**, la **CoQ10**, al disminuir marcadores inflamatorios, pueden mejorar la ovulación y aumentar la TAC, pero todavía no se relacionan sus propiedades con las tasas de fertilidad, así como la relación entre el folato y el TAR y tampoco hay resultados significativos entre **folato** y el éxito de embarazo.

Los niveles séricos de **vitamina D** no parecen influir en el resultado de TAR y todavía se desconocen los efectos de la suplementación sobre la fertilidad femenina. Respecto a la **carnitina**, a pesar de que mejora parámetros metabólicos y hormonales todavía no hay resultados significativos en la tasa de embarazo y la ovulación.

Se requieren más estudios con poblaciones más amplias y con duraciones más largas para poder diseñar una guía basada en la nutrición y los complementos alimenticios para abordar la infertilidad femenina.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Fertilidad - SEF. Sefertilidad.net. Disponible en: <https://sefertilidad.net/index.php>
2. Flickr S en. Infertilidad y fertilidad. Disponible en: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/infertility>
3. Tame N. Infertility: The Secret Pain: Methods to Reverse It. Pax; 2008.
4. Villasante A, Duque L, García-Velasco JA. Assisted reproductive techniques. *An Pediatr Contin*. 2005;3(3).
5. Differences between sterility and infertility (primary and secondary). Instituto Bernabeu Assisted reproduction clinics. Bernabeu Institute; 2021.
6. Infertility. MayoClinic.org. 2021. Available at: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/infertility/symptoms-causes/syc-20354317>
7. McLaughlin JE. Female reproductive endocrinology. MSD manual practitioner's version. Available at: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/endocrinolog%C3%ADa-reproductiva-femenina/endocrinolog%C3%ADa-reproductiva-femenina>
8. Hart RJ. Physiological aspects of female fertility: role of environment, modern lifestyle, and genetics. *Physiol Rev* July 2016;96(3):873-909.
9. Rodríguez Jiménez MJ, Curell Aguilá EN. The menstrual cycle and its alterations. *Pediatr Integral*. 2017;21(5):304-311.
10. Hall JE. Treatise on medical physiology. Endocrinology and Reproduction Unit. 12th ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
11. Moreno-Gómez E, Jáuregui-Lobera I. Emotional variables and food craving: influence of the menstrual cycle. *J Negat No Posit Results*. 2022;7(1):28-63.
12. Agarwal A, Allamaneni SSR. Sperm chromatin alterations in the etiopathogenesis of male infertility. *Rev Int Androl* 2005;3(1):31-7.
13. Leslie SW, Siref LE, Soon-Sutton TL, Khan M. Male infertility. StatPearls. StatPearls Publishing LLC. 2021.
14. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021;326(1):65-76.
15. Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. Statistical pearls. StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC; 2021.
16. Mummert T, Gnugnoli DM. Ectopic pregnancy. Statistical pearls. StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC; 2022.
17. Cayetano SR, Masip MA, Forgiarini A, Gutierrez SA, Salvador Z. Female tubal factor infertility: causes and treatment. Assisted Reproduction ORG. 2023.
18. Hart RJ. Physiological aspects of female fertility: role of environment, modern lifestyle, and genetics. *Physiol Rev* July 2016;96(3):873-909.
19. Builes CA, Díaz I, Castañeda J, Pérez LE. Clinical and biochemical characterization of women with Polycystic Ovary Syndrome. *Rev Colomb Obst Gynec* 2006;57(1):36-44.
20. Palomba S, Santagni S, Sala L. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *Journal of ovarian research*. 2015;8.
21. Hakimi O, Cameron LC. Effect of exercise on ovulation: a systematic review. *Sports Medicine*. 2017;47(8):1555-67.
22. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: clinical insights. *Tzu Chi Med J* Oct-Dec. 2020(4):312-7.
23. Myneni R, Chawla HV, Grewal AS. Thyroxine replacement for subfertile women with subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a systematic review. *Cureo* Aug. 2021;13(8).
24. Tomaiuolo R, Veneruso I, Cariati F, D'Argenio V. Microbiota and human reproduction: The case of female infertility. *High Throughput*. 2020;9(2):12.

25. Fabozzi G, Verdone G, Allori M, Cimadomo D, Tatone C, Stuppia L, et al. Personalized nutrition in the treatment of female infertility: new insights into chronic low-grade inflammation. *Nutrients*. 2022;14(9):1918.
26. Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(10):2519–41.
27. Patel S, Zhou C, Rattan S, Flaws JA. Effects of endocrine-disrupting chemicals on the ovary. *Biol Reprod*. 2015;93(1):20.
28. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(1):45–57.
29. Canipari R, De Santis L, Cecconi S. Female fertility and environmental pollution. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(23):8802.
30. EcologyCenter. What's Cooking 2021 Update. Still cooking: An update on toxic PFAS in cookware products.2021.
31. Maris E, Huberlant S, Torre A. Tabaco y fertilidad. *EMC - Ginecología-Obstetricia* 2017;53(1).
32. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definición y causas de la infertilidad. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2003;54(4):228-248.
33. Wang L, Tang J, Wang L, Tan F, Song H, Zhou J, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *J Cell Physiol*. 2021;236(12):7966–83.
34. Homer HA. The Role of Oocyte Quality in Explaining "Unexplained" Infertility. *Seminars in reproductive medicine*. 2020;38(1):21-28.
35. Amiri M, Ramezani Tehrani F. Potential Adverse Effects of Female and Male Obesity on Fertility: A Narrative Review. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2020;18(3).
36. Moslehi N, Shab-Bidar S, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Azizi F. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause*. 2018;25(9):1046-1055.
37. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Aug 2021;95(2):229-238.
38. Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. Sep 1990;4(3):419-39.
39. Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP, West KP Jr, Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(5):274–89.
40. Grieger JA, Grzeskowiak LE, Wilson RL, et al. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in early pregnancy, and the association with fertility. *Nutrients* 2019;11(7):1609.
41. Martínez RM, Ortega RM, Bregón F. Alimentación de la madre durante el embarazo y lactancia. Riesgos nutricionales. En: *Nutrición y alimentación en la promoción de la salud*. Consejería de Sanidad CLM; 2007. pp. 38-54.
42. Ebisch IMW, Thomas CMG, Peters WHM, Braat DDM, Steegers-Theunissen RPM. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007;13(2):163–74.
43. Fartushok TV, Semenyna HB, Yurchyshyn OM, Komissarova OS. Ways to improve natural fertility. *Wiad Lek* 2021;74(1):144–9.
44. Lyngsø 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.
45. Stentz NC, Koelper N, Barnhart KT, Sammel MD, Senapati S. Infertility and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(3).

46. Vanni VS, De Lorenzo R, Privitera L, Canti V, Viganò P, Rovere-Querini P. Safety of fertility treatments in women with systemic autoimmune diseases (SADs). *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(9):841–52.
47. Mattsson K, Nilsson-Condori E, Elmerstig E, Vassard D, Schmidt L, Ziebe S, et al. Fertility outcomes in women with pre-existing type 2 diabetes-a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2021;116(2):505–13.
48. Lasa JS, Zubiaurre I, Soifer LO. Risk of infertility in patients with celiac disease: a meta-analysis of observational studies. *Arq Gastroenterol*. Apr-Jun 2014;51(2):144-50.
49. Edinoff AN, Silverblatt NS, Vervaeke HE, et al. Hyperprolactinemia, Clinical Considerations, and Infertility in Women on Antipsychotic Medications. *Psychopharmacol Bull*. 2021;51(2):131-148.
50. Casilla-Lennon MM, Meltzer-Brody S, Steiner AZ. The effect of antidepressants on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(3):314.
51. Salman S, Sherif B, Al-Zohyri A. OP0131 effects of some non-steroidal anti-inflammatory drugs on ovulation in women with mild musculoskeletal pain. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:117.3-118.
52. Grbac E, So T, Varshney S, Williamson N, Dimitriadis E, Menkhorst E. Prednisolone alters endometrial decidual cells and affects decidual-trophoblast interactions. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9:647496.
53. Flannagan KS, Mumford SL, Sjaarda LA, et al. Is opioid use safe in women trying to conceive? *Epidemiology*. 2020;31(6):844-851.
54. Salama M, Woodruff TK. Anticancer treatments and female fertility: clinical concerns and role of oncologists in oncofertility practice. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(8):687-692.
55. Lu Y, Chen R, Cai J, Huang Z, Yuan H. The management of hypertension in women planning for pregnancy. *Br Med Bull*.2018;128(1):75-84.
56. Buchanan JF, Davis LJ. Drug-induced infertility. *Drug Intell Clin Pharm*. Feb 1984;18(2):122-32.
57. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and female fertility: An interdependent correlation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:346.
58. Rudnicka, E.; Suchta, K.; Grimowicz, M.; Calik-Ksepka, A.; Smolarczyk, K.; Duszewska, AM; Smolarczyk, R.; Meczekalski, B. Chronic low-grade inflammation in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. In *t. J. Mol. science* 2021, 22, 3789.
59. Lessey, BA; Kim, JJ Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it's affected and let me show you why. *fertile. infertile*. 2017, 108, 19-27.
60. Tortorella, C.; Piazzola, G.; Mateo, M.; Pinto, V.; Tinelli, R.; Sabba, C.; Fanelli, M.; Cicinelli, E. Interleukin-6, interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor-alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *fertile. sterile*. 2014, 101, 242-247.
61. Shahbazi, M.; Ehsani, M.; Mohammadnia-Afrouzi, M.; Mirzakhani, M.; Esmaeilzadeh, S. Unexplained female infertility: a disease with imbalanced adaptive immunity. *J. Hum. reprod. science* 2019, 12, 274-282.
62. Sen, A.; Kushnir, VA; Barad, DH; Gleicher, N. Endocrine autoimmune diseases and female infertility. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014, 10, 37-50.
63. Thaper D, Prabha V. Molecular mimicry: an explanation for autoimmune diseases and infertility. *Scan J Immunol*. 2018;23.
64. Jizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojaco A, Zatti S, Andreoli L, et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best RRPP Res clin Endocrinol metab*. 2019;33.
65. Jose, L.; Fink, LM; Hauer-Jensen, M. Cytokines in coagulation and thrombosis: preclinical and clinical review. *Blood Clot. Fibrinolysis* 2002, 13, 105-116.
66. Kwak-Kim, J.; Yang, KM; Gilman-Sachs, A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *J. Obstet. gynecol. Res*. 2009, 35, 609-622.
67. Guo, X.; Li, TC; Chen, X. The proteomic profile of the endometrium at the time of embryo implantation. *Biol. reprod*. 2020, 104, 11-26.

68. Ivanov, P.; Tsvyatkovska, T.; Konova, E.; Komsa-Penkova, R. Hereditary thrombophilia and IVF failure: the impact of coagulation disorders on the implantation process. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012, 68, 189-198.
69. Moín, ASM; Sathyapalan, T.; Diboun, I.; Elrayess, MA; Mayordomo, AE; Atkin, SL Metabolic consequences of obesity on the hypercoagulable state of polycystic ovary syndrome. *science Rep.* 2021, 11, 5320.
70. Ding S, Lin Q, Zhu T, Zhu L, Wang J, Zhang X. Is there a correlation between inflammatory markers and coagulation parameters in women with advanced ovarian endometriosis? *BMC Women's Health.* 2019;19.
71. Savary, S.; Trompier, D.; Andreoletti, P.; Le Borgne, F.; Demarquoy, J.; Lizard, G. Fatty acids: lipotoxicity and induced inflammation. *current Drug Metab* 2012, 13, 1358-1370.
72. Garruti G, de Palo R, Rotelli MT, Nocera S, Totaro I, Nardelli C, et al. Association between follicular fluid leptin and serum insulin levels in nonoverweight women with polycystic ovary syndrome. *Biomed Res Int.* 2014:980429.
73. Palomba, S.; Piltonen, TT; Giudice, LC Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Tarar. reprod. update* 2021, 27,584-618.
74. Silvestris E, Lovero D, Palmirota R. Nutrition and female fertility: An interdependent correlation. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:346.
75. Hosseini, B.; Berthon, BS; Saedisomeolia, A.; Starkey, MR; Colison, A.; Wark, PA; Wood, LG Effects of fruit and vegetable consumption on inflammatory biomarkers and immune cell populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr* 2018, 108, 136-155.
76. Xu Y, Wan Q, Feng J, Du L, Li K, Zhou Y. Whole-grain diet reduces systemic inflammation: a meta-analysis of 9 randomized trials. *Medicine.* 2018;97.
77. Saraf-Bank, S.; Esmailzadeh, A.; Faghihmani, E.; Azadbakht, LJN Effect of non-soy legume consumption on inflammation and serum adiponectin levels among first-degree relatives of patients with diabetes: a randomized crossover study. *Nutrition* 2015;31,459-465.
78. Salas-Salvadó, J.; Casas-Agustench, P.; Murphy, MM; López-Uriarte, P.; Bulló, M. The effect of nuts on inflammation. *Asia Pac. J. Clin. Nutrition* 2008;17, 333-336.
79. Ricker, MA; Haas, WC Anti-inflammatory diet in clinical practice: a review. *Clin. Practica* 2017, 32, 318-325.
80. Barrea L, Marzullo P, Muscogiuri G, Di Somma C, Scacchi M, Orio F, et al. Source and amount of dietary carbohydrates and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition Res Rev* 2018; 31:291-301.
81. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress: Role of oxidative stress. *Circulation.* 2002;106(16):2067–72.
82. Chiu, Y.-H.; Chavarro, JE; Souter, I. Diet and female fertility: doctor, what should I eat? *fertile. infertile.* 2018, 110
83. S, Villani A, Mantzioris E, Takele WW, Cowan S, Moran LJ, et al. Anti-inflammatory diets in fertility: An evidence review. *Nutrients.* 2022;14(19):3914.
84. Abodi M, De Cosmi V, Parazzini F, Agostoni C. Omega-3 fatty acids dietary intake for oocyte quality in women undergoing assisted reproductive techniques: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022; 275:97–105.
85. Trop-Steinberg S, Heifetz EM, Azar Y, Kafka I, Weintraub A, Gal M. Omega-3 intake improves clinical pregnancy rate in polycystic ovary syndrome patients: A double-blind, randomized study. *Isr Med Assoc J.* 2023;25(2):131–6.
86. Naigaonkar A, Dadachanji R, Hinduja I, Mukherjee S. Altered redox status may contribute to aberrant folliculogenesis and poor reproductive outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(10):2609–23.

87. Cannataro R, Fazio A, La Torre C, Caroleo MC, Cione E. Polyphenols in the Mediterranean diet: From dietary sources to microRNA modulation. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(2):328.
88. Ashraf M, Mustansir F, Baqir SM, Alam F, Rehman R. Changes in vitamin E levels as a marker of female infertility. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(10):1762–6.
89. Amini L, Chekini R, Nateghi MR, Haghani H, Jamialahmadi T, Sathyapalan T, et al. The effect of combined vitamin C and vitamin E supplementation on oxidative stress markers in women with endometriosis: A randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial. *Pain Res Manag*. 2021; 2021:5529741.
90. Mojadadi A, Au A, Salah W, Witting P, Ahmad G. Role for selenium in metabolic homeostasis and human reproduction. *Nutrients*. 2021;13(9):3256.
91. Heidar Z, Hamzepour N, Zadeh Modarres S, Mirzamoradi M, Aghadavod E, Pourhanifeh MH, et al. The effects of selenium supplementation on clinical symptoms and gene expression related to inflammation and vascular endothelial growth factor in infertile women candidate for in vitro fertilization. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(2):319–25.
92. Zadeh Modarres S, Asemi Z, Heidar Z. The effects of selenium supplementation on glycemic control, serum lipoproteins and biomarkers of oxidative stress in infertile women diagnosed with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2022; 51:92–6.
93. Safiyeh FD, Mojgan M, Parviz S, Sakineh MA, Behnaz SO. The effect of selenium and vitamin E supplementation on anti-Mullerian hormone and antral follicle count in infertile women with occult premature ovarian insufficiency: A randomized controlled clinical trial. *Complementary therapies in medicine*. Jan 2021;56.
94. Khodarahmian M, Amidi F, Moini A, Kashani L, Salahi E, Danaii-Mehrabad S, et al. A randomized exploratory trial to assess the effects of resveratrol on VEGF and TNF- $\alpha$  2 expression in endometriosis women. *J Reprod Immunol*. 2021;143(103248):103248.
95. Kodarahmian M, Amidi F, Moini A, Kashani L, Shabani Nashtaei M, Pazhohan A, et al. Los efectos moduladores del resveratrol en la expresión de MMP-2 y MMP-9 en mujeres con endometriosis: un ensayo exploratorio aleatorizado. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(8):719–26.
96. Brenjian S, Moini A, Yamini N, Kashani L, Faridmojtahedi M, Bahramrezaie M, et al. Resveratrol treatment in patients with polycystic ovary syndrome decreased pro-inflammatory and endoplasmic reticulum stress markers. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(1): e13186.
97. Bahramrezaie M, Amidi F, Aleyasin A, Saremi A, Aghahoseini M, Brenjian S, et al. Effects of resveratrol on VEGF & HIF1 genes expression in granulosa cells in the angiogenesis pathway and laboratory parameters of polycystic ovary syndrome: a triple-blind randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(8):1701–12.
98. Hu K-L, Ye X, Wang S, Zhang D. Melatonin application in assisted reproductive technology: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:160.
99. Mejlhede MAB, Jepsen JB, Knudsen UB. Oral melatonin supplementation during in vitro fertilization treatment: a systematic PRISMA review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(12):1079–85.
100. Mousavi R, Alizadeh M, Asghari Jafarabadi M, Heidari L, Nikbakht R, Babaahmadi Rezaei H, et al. Effects of melatonin and/or magnesium supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(3):1010–9.
101. Gharaei R, Aleyasin A, Mahdavinezhad F, Samadian E, Ashrafnezhad Z, Amidi F. Randomized controlled trial of astaxanthin impacts on antioxidant status and assisted reproductive technology outcomes in women with polycystic ovarian syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(4):995–1008.

102. Jabarpour M, Aleyasin A, Nashtaei MS, Lotfi S, Amidi F. Astaxanthin treatment ameliorates ER stress in polycystic ovary syndrome patients: a randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2023;13(1):3376.
103. Rostami S, Alyasin A, Saedi M, Nekoonam S, Khodarahmian M, Moeini A, et al. Astaxanthin ameliorates inflammation, oxidative stress, and reproductive outcomes in endometriosis patients undergoing assisted reproduction: A randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1144323.
104. Devi N, Boya C, Chhabra M, Bansal D. N-acetyl-cysteine as adjuvant therapy in female infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2020;32(5):899-910.
105. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(11):CD007807.
106. Shahveghar Asl Z, Parastouei K, Eskandari E. The effects of N-acetylcysteine on ovulation and sex hormones profile in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2023;1–9.
107. El Sharkwy IA, Abd El Aziz WM. Randomized controlled trial of N-acetylcysteine versus l-carnitine among women with clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;147(1):59–64.
108. Florou P, Anagnostis P, Theocharis P, Chourdakis M, Goulis DG. Does coenzyme Q10 supplementation improve fertility outcomes in women undergoing assisted reproductive technology procedures? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(10):2377-87.
109. Cortes M F, Hirsch B S, de la Maza C MP. Importance of folic acid in today's medicine. *Rev Med Chil.* 2000;128(2):213-20.
110. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Female fertility and the nutritional approach: The most essential aspects. *Adv Nutr.* 2021;12(6):2372–86.
111. Schiuma N, Costantino A, Bartolotti T, Dattilo M, Bini V, Aglietti MC, et al. Micronutrients in support to the one carbon cycle for the modulation of blood fasting homocysteine in PCOS women. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(6):779–86.
112. Paffoni A, Reschini M, Noli SA, Viganò P, Parazzini F, Somigliana E. Folate levels and pregnancy rate in women undergoing assisted reproductive techniques: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Sci.* 2022;29(2):341–56.
113. Polzikov M, Blinov D, Barakhoeva Z, Vovk L, Fetisova Y, Ovchinnikova M, et al. Association of the serum folate and total calcium and magnesium levels before ovarian stimulation with outcomes of fresh in vitro fertilization cycles in normogonadotropic women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:732731.
114. Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, Tabrizi R, Kolahehdooz F, Heydari ST, et al. The effects of vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress among women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Horm Metab Res.* 2018;50(4):271–9.
115. Bezerra Espinola MS, Bilotta G, Aragona C. Positive effect of a new supplementation of vitamin D3 with myo-inositol, folic acid and melatonin on IVF outcomes: a prospective randomized and controlled pilot study. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(3):251–4.
116. Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R. The association between vitamin D and anti-Müllerian hormone: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(6):1567.
117. Karimi E, Arab A, Rafiee M, Amani R. A systematic review and meta-analysis of the association between vitamin D and ovarian reserve. *Sci Rep.* 2021;11(1):16005.
118. Doryanizadeh L, Morshed-Behbahani B, Parsanezhad ME, Dabbaghmanesh MH, Jokar A. Calcitriol effect on outcomes of in vitro fertilization in infertile women with vitamin D deficiency: A double-blind randomized clinical trial. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2021;225(3):226–31. Cozzolino M, Busnelli A, Pellegrini L, Riviello E, Vitagliano A. How vitamin D level influences

- in vitro fertilization outcomes: results of a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020;114(5):1014–25.
119. Cozzolino M, Busnelli A, Pellegrini L, Riviello E, Vitagliano A. How vitamin D level influences in vitro fertilization outcomes: results of a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020;114(5):1014–25. Somigliana E, Sarais V, Reschini M, Ferrari S, Makieva S, Cermisoni GC, et al. Single oral dose of vitamin D3 supplementation prior to in vitro fertilization and embryo transfer in normal weight women: the SUNDRO randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3): 283.e1-283.e10.
120. Somigliana E, Sarais V, Reschini M, Ferrari S, Makieva S, Cermisoni GC, et al. Single oral dose of vitamin D3 supplementation prior to in vitro fertilization and embryo transfer in normal weight women: the SUNDRO randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3): 283.e1-283.e10.
121. Zhou X, Wu X, Luo X, Shao J, Guo D, Deng B, et al. Effect of vitamin D supplementation on in vitro fertilization outcomes: A trial sequential meta-analysis of 5 randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:852428.
122. Meng X, Zhang J, Wan Q, Huang J, Han T, Qu T, et al. Influence of Vitamin D supplementation on reproductive outcomes of infertile patients: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):17.
123. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules*. 2020;25(23):5566.
124. Akbari Sene A, Tabatabaie A, Nikniaz H, Alizadeh A, Sheibani K, Mortezaipoor Alisaraie M, et al. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(6):1701–7.
125. Nazari L, Salehpour S, Hosseini S, Saharkhiz N, Azizi E, Hashemi T, et al. Effect of myo-inositol supplementation on ICSI outcomes among poor ovarian responder patients: A randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(5):101698.
126. Mohammadi S, Eini F, Bazarganipour F, Taghavi SA, Kutenae MA. The effect of Myo-inositol on fertility rates in poor ovarian responder in women undergoing assisted reproductive technique: a randomized clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):61.
127. Mendoza N, Diaz-Ropero MP, Aragon M, Maldonado V, Llaneza P, Lorente J, et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(8):695–700.
128. Mendoza N, Galan MI, Molina C, Mendoza-Tesarik R, Conde C, Mazheika M, et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(5):398–401.
129. Azizi Kutenaie M, Hosseini Teshnizi S, Ghaemmaghami P, Eini F, Roozbeh N. The effects of myo-inositol vs. metformin on the ovarian function in the polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(7):3105–15.
130. Agrawal A, Mahey R, Kachhawa G, Khadgawat R, Vanamail P, Kriplani A. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):511–4.
131. Jethaliya H, Gajjar N, Patel V, Deshpande S, Patel R. Efficacy of myoinositol on anthropometric, metabolic and endocrine outcomes in patients with PCOS: a meta-analysis of a randomized controlled trial. *Reprod Sci*. 2022;29(8):2282-98.
132. Menichini D, Ughetti C, Monari F, Di Vinci PL, Neri I, Facchinetti F. Nutraceuticals and polycystic ovary syndrome: a systematic review of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(8):623–31.
133. Manouchehri A, Abbaszadeh S, Ahmadi M, Nejad FK, Bahmani M, Dastyar N. Polycystic ovaries and herbal remedies: A systematic review. *JBRA Assist Reprod*. 2023;27(1):85–91.

134. Petrillo T, Battipaglia C, Virmani MA, Genazzani AR, Genazzani AD. Neuroendocrine effects of carnitines on reproductive impairments. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10781.
135. Tauqir S, Israr M, Rauf B, Malik MO, Habib SH, Shah FA, et al. Acetyl-L-carnitine ameliorates metabolic and endocrine alterations in women with PCOS: A double-blind randomized clinical trial. *Adv Ther.* 2021;38(7):3842–56.
136. Mohd Shukri MF, Norhayati MN, Badrin S, Abdul Kadir A. Effects of L-carnitine supplementation for women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2022;10: e13992.
137. Campisciano G, Florian F, D'Eustacchio A, Stanković D, Ricci G, De Seta F, et al. Subclinical alteration of the cervicovaginal microbiome in women with idiopathic infertility. *J Cell Physiol.* 2017;232(7):1681-8.
138. Lopez-Moreno A, Aguilera M. Dietary supplementation with probiotics to modulate endocrine and fertility dysbiosis Microbiota. *Nutrients.* 2020;12(3):757.
139. Schenk M, Grumet L, Sternat J, Reinschissler N, Weiss G. Effect of probiotics on vaginal *Ureaplasma parvum* in women suffering from unexplained infertility. *Reprod Biomed Online.* 2021;43(3):503-14.
140. Jamilian M, Mansury S, Bahmani F, Heidar Z, Amirani E, Asemi Z. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):80.
141. Menichini D, Ughetti C, Monari F, Di Vinci PL, Neri I, Facchinetti F. Nutraceuticals and polycystic ovary syndrome: a systematic review of the literature. *Gynecol Endocrinol.* 2022;38(8):623–31.
142. He F-F, Li Y-M. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):73.
143. Zhang J, Sun Z, Jiang S, Bai X, Ma C, Peng Q, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 regulates sex hormone secretion in patients with polycystic ovary syndrome via the gut-brain axis. *mSystems.* 2019;4(2).
144. Cozzolino M, Vitagliano A, Pellegrini L, Chiurazzi M, Andriasani A, Ambrosini G, et al. Therapy with probiotics and synbiotics for polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2020;59(7):2841–56.
145. Chiang Y-F, Hung H-C, Chen H-Y, Huang K-C, Lin P-H, Chang J-Y, et al. The inhibitory effect of extra virgin Olive oil and its active compound oleocanthal on prostaglandin-induced uterine hypercontraction and pain-ex vivo and in vivo study. *Nutrients.* 2020 ;12(10):3012.
146. Bach Knudsen, KE; Laerke, HN; Hedemann, MS; Nielsen, TS; Ingerslev, Alaska; Gundelund Nielsen, DS; Theil, PK; Purup, S.; Hald, S.; Schioldan, AG Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation. *Nutrients* 2018, 10, 1499.
147. Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Ziętek M, et al. Nutrition strategy and lifestyle in polycystic ovary syndrome-narrative review. *Nutrients.* 2021;13(7): 2452.
148. Manouchehri A, Abbaszadeh S, Ahmadi M, Nejad FK, Bahmani M, Dastyar N. Polycystic ovaries and herbal remedies: A systematic review. *JBRA Assist Reprod.* 2023;27(1):85–91.
149. Sohrevardi SM, Heydari B, Azarpazhooh MR, et al. Therapeutic Effect of Curcumin in Women with Polycystic Ovary Syndrome Receiving Metformin: A Randomized Controlled Trial. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Vol 1308. Springer; 2021:109-117.
150. Wise LA, Wesselink AK, Tucker KL, Saklani S, Mikkelsen EM, Cueto H, et al. Dietary fat intake and fecundability in 2 preconception cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2018;187(1):60–74.
151. Aecosan-Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad\\_alimentaria/efsa\\_omega3.htm](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/efsa_omega3.htm)
152. Ruta metabólica de los ácidos grasos poliinsaturados. Esquema cedido por la doctora Marta R. Pardo. 2023.

153. Serhan CN, Chiang N, Dalli J. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Semin Immunol.* 2015;27(3):200–15.
154. Maeda E, Murata K, Kumazawa Y, Sato W, Shirasawa H, Iwasawa T, et al. Associations of environmental exposures to methylmercury and selenium with female infertility: A case-control study. *Environ Res.* 2019; 168:357–63.
155. RM, Mackenzie-Proctor R, Fleischer K, Showell MG. Antioxidants in fertility: impact on male and female reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2018;110(4):578–80.
156. Liu MJ, Sun AG, Zhao SG, Liu H, Ma SY, Li M, Huai YX, Zhao H, Liu HB. El resveratrol mejora la maduración in vitro de los ovocitos en ratones y humanos envejecidos. *Fértil estéril.* 2018; 109(5):900–907.
157. Mejlhede MAB, Jepsen JB, Knudsen UB. Oral melatonin supplementation during in vitro fertilization treatment: a systematic PRISMA review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(12):1079–85.
158. Ivanov D, Mazzocchi G, Anderson G, Linkova N, Dyatlova A, Mironova E, et al. Melatonin, its beneficial effects on embryogenesis from mitigating oxidative stress to regulating gene expression. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5885.
159. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, et al. Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1135.
160. Sarmiento Ramírez Á. Efecto de una suplementación de corta duración con Ubiquinol sobre indicadores de estrés oxidativo y funcionalidad muscular asociados a un ejercicio físico intenso. Universidad de Granada; 2018.
161. Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, et al. Asociación entre el folato sérico y la vitamina B-12 y los resultados de las tecnologías de reproducción asistida. *Soy J Clin Nutr.* octubre de 2015;102(4):943-50.
162. Kohil A, Chouliaras S, Alabduljabbar S, Lakshmanan AP, Ahmed SH, Awwad J, et al. Female infertility and diet, is there a role for a personalized nutritional approach in assisted reproductive technologies? A Narrative Review. *Front Nutr.* 2022; 9:927972.
163. Berker B, Kaya C, Aytac R, Satiroglu H. Homocysteine concentrations in follicular fluid are associated with poor oocyte and embryo qualities in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2009;24(9):2293–302.
164. Cirillo M, Coccia ME, Attanasio M, Fatini C. Homocysteine, vitamin B status and MTHFR polymorphisms in Italian infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 263:72–8.
165. Servy EJ, Jacquesson-Fournols L, Cohen M, Menezo YJR. MTHFR isoform carriers. 5-MTHF (5-methyl tetrahydrofolate) vs folic acid: a key to pregnancy outcome: a case series. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(8):1431–5.
166. Chu J, Gallos I, Tobias A, Robinson L, Kirkman-Brown J, Dhillon-Smith R, et al. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a prospective cohort study. *Reprod Health.* 2019;16(1):106.
167. Aesan-Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad\\_alimentaria/subdetalle/niveles\\_maxi](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/niveles_maxi).
168. Nazari L, Salehpour S, Hosseini S, Saharkhiz N, Azizi E, Hashemi T, et al. Effect of myo-inositol supplementation on ICSI outcomes among poor ovarian responder patients: A randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(5):101698.
169. Campos Del Portillo R, Matía Martín P, Castro Alija MJ, Martínez Olmos MÁ, Gómez Candela C. Prevention of eating disorders in specialty care. *Nutr Hosp.* 2022; 39:129–37.

## 8. ANEXO

Anexo 1. Tabla de resultados.

Compuesto	Muestra mujeres	Resultado	Dosis/día	Referencias
Omega 3	N=34 con SOP	Aumento probabilidad de embarazo.	1,8g	Trop-Steinberg et al. 2023. (85)
	RS 5 estudios	Aumento probabilidad de embarazo y calidad embrionaria.	Entre 1-2g	Abodi et al. 2022. (84)
Vit C y E	N=60 con endometriosis	Reducción de ROS y MDA.	1g vitC y 800UI vitE	Amini et al. 2021. (89)
Se	N=36 con SOP	Disminución IL-1, TNF- $\alpha$ y regulación VEGF	200 $\mu$ g 200 $\mu$ g y 400UI vitE	Heidar et al. 2020. (91)
	N=40 con SOP	Mejor control glucémico y reducción MDA, no tasa de embarazo ni TAC.		Zadeh et al. 2022. (92)
Se y Vit E	N=70 con insuficiencia ovárica prematura	Aumento AMH, folículos antrales y volumen ovárico.		Safiyeh et al. 2021. (93)
Resveratrol	N=34 con endometriosis N=40 con SOP	Mejor salud del endometrio y disminución de marcadores inflamatorios: VEGF, TNF- $\alpha$ , MMP2 y 9 Disminución IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-18, NF- $\kappa$ B y PCR y aumento de TAC.	400mg	Khodarahmian et al. 2019. (94) Khodarahmian et al. 2019. (95)
	N=34 con endometriosis N=61 con SOP	Disminución LH, testosterona, VEGF y HIF1 y aumento FSH, TSH, tasa de ovocitos y embriones de alta calidad. No hubo diferencias significativas en la tasa de fertilidad.	800mg 800mg	Brenjian et al. 2020. (96) Bahramrezaie et al. 2019. (97)

Melatonina	RS y MA 10 ECA (3 ECA con mioinositol, ácido fólico + Se).	Aumento tasa de embarazo, nº ovocitos y maduros, embriones de buena calidad. No aumento de tasa de nacidos vivos.	3mg/día (2,4,8mg/d)	Hu K-L et al. 2020. (98)
	RS y MA 7 ECA	Aumento ovocitos maduros y tasa de embarazo clínico.	-	Mejlhede et al. 2021. (99)
	N=84 con SOP	Disminución de andrógenos, TNF- $\alpha$ , mejora disfunción ovárica y TAC.	6mg Melatonina + 250mg Mg	Mousavi et al. 2022. (100)
Astaxantina	N=42 con SOP	Aumento tasa de ovocitos y embriones buena calidad, TAC y vía Nrf2. No diferencias en tasas de embarazo.	8mg	Gharaei et al. 2022. (101)
	N=58 con SOP	Aumento de TAC, no diferencias nº ovocitos y tasa de fertilidad, pero grupo de tto eran mejor calidad.	12mg	Jabarpour et al. 2023. (102)
	N=50 con endometriosis	Aumento de TAC, SOD, cantidad y calidad de ovocitos, disminución de MDA, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, No diferencias significativas en tasa de embarazo.	6mg	Rostami et al. 2023. (103)
NAC	RS y MA 15 ECA	No resultados concluyentes en tasa de ovulación y embarazo.	-	Devi et al. 2020. (104)
	RS y 63 ECA mujeres con SOP	Mayor tasa de embarazo clínico.	-	Showell et al. 2020. (105)
	RS y MA	Disminución testosterona libre y aumento FSH. No resultados nº folículos, grosor endometrio, progesterona y LH.	-	Shahveghar et al. 2023. (106)
	N=162 con SOP	Mejora FSH, LH, testosterona libre, resistencia a la insulina.	600mg + 150mg CC	El Sharkwy et al. 2019. (107)

<b>CoQ10</b>	RS y MA	Mayor tasa de embarazo.	600-1200mg respuesta ovárica deficiente 1800mg SOP	Florou et al. 2020. (108)
<b>Folato</b>	N=32 con SOP RS y MA N=110 infértiles	Reducción niveles homocisteína. No resultados significativos entre folato y TAR. Niveles séricos elevados, menos ovocitos y peor TAR.	400µg	Schiuma et al. 2020. (111) Paffoni et al. 2022. (112) Polzиков et al. 2022. (113)
<b>VitD</b>	RS y MA 7 ECA, SOP	Disminución PCR, MDA, más TAC.	-	Akbari et al. 2018. (114)
	N=120 infértiles	Mayores niveles de vitamina D3 mejor TAR.	2000UI D3 + melatonina + B9 + mioinositol	Bezerra et al. 2021. (115)
	RS y MA	No asociación entre vit D y AMH.	-	Moridi et al. 2020. (116)
	N=95 con déficit VitD	Mejora embarazo clínico. No diferencia en sostener el embarazo hasta semana 20.	0.5µg	Doryanizadeh et al 2020. (118)
	RS y MA	25(OH)D >30ng/ml mejor TAR.	-	Cozzolino et al. 2020. (119)
	N=630 déficit vitD	No mejora de embarazo clínico.	600.000UI dosis única	Somigliana et al. 2021. (120)
	RS y MA	No asociación vit D y reserva ovárica.	-	Karimi et al. 2021. (117)

	MA	Mejora embarazo químico y puede aumentar posibilidades de TAR.	-	Zhou et al 2022. (121)
	RS y MA	Mayor tasa de embarazo clínico en grupo de intervención.	1000-10.000UI/d	Meng et al. 2023. (122)
<b>Inositol</b>	N=50 SOP	Mejora la calidad de ovocitos y embriones.	4g MI+400µg fólico	Akbari Sene et al. 2019. (124)
	N=112 Reserva ovárica deficiente	Mejora la calidad de ovocitos y embriones.	4g MI+400µg fólico	Nazari et al. 2020. (125)
	N=60 Reserva ovárica deficiente	Mejora la calidad de ovocitos, embriones.	4g MI+400µg fólico	Mohammadi et al. 2021. (126)
	N=60 SOP	Mejora tasa de embarazo y reduce riesgo de hiperestimulación ovárica.	550mg MI + 300mg DCI	Mendonça et al. 2019. (127)
	N=11 SOP	Mejora tasa de embarazo y reduce riesgo de hiperestimulación ovárica.	550mg MI + 300mg DCI	Mendoza et al. 2020. (128)
	RS y MA	Mejora resistencia a la insulina, ovulación y fertilidad y disminuye andrógenos en mujeres con SOP.	-	Azizi Kutenaei et al. 2021. (129)
	RS y MA	No mejoras significativas en resultados antropométricos, metabólicos y endocrinos.	-	Jethaliya et al. 2022. (131)
	RS	Mejorar homeostasis glucosa, fertilidad, capacidad ovulatoria y regularidad menstrual.	40:1 MI: DCI	Menichini et al. 2022. (132)
	N=120 con SOP	Mejora ciclo menstrual y tasa de nacidos vivos.	500mg metformina + 600mg MI	Agrawal et al. 2019. (130)

	RS	Mejora ciclo menstrual y resistencia a la insulina y reduce glucosa en sangre en SOP.	-	Manouchehri et al. 2023. (133)
Carnitina	N=147 SOP	Disminución LH, IMC, mejora resistencia insulina, ciclo menstrual, aumento de adiponectina	1gmetformina+30mg pioglitazona + 3g ACL	Tauqir et al. 2021. (135)
	RS y MA	Mejora LH, IMC, TAC, LDL, CT, TG, resistencia insulina No resultados significativos en tasa de embarazo y ovulación.	-	Mohd Shukri et al. 2022. (136)
Probióticos	N=60 SOP	Disminución estrés, testosterona sérica, hirsutismo, PCR, MDA y aumento de TAC y GSH.	$8 \times 10^9$ CFU <i>L. acid</i> , <i>L. reuteri</i> <i>L. fermentum</i> + $2 \times 10^9$ CFU//d <i>B.bifidum</i> + 200µg Se	Jamilian et al. 2018. (140)
	RS y MA	Mejora parámetros metabólicos, hormonales e inflamatorios, resistencia a la insulina y podría mejorar fertilidad en SOP.	Probióticos + simbióticos	Cozzolino et al. 2020. (144)
	N=80 con infertilidad	Efecto protector de la microbiota al contener crecimiento <i>Ureaplasma parvum</i> .	2g/d <i>Lactobacillus</i>	Schenk et al. 2021. (139)
	RS	Reducción de hiperandrogenismo, condiciones inflamatorias y oxidativas y más eficacia con Se	Probióticos + Se	Menichini et al. 2022. (141)

\***SOP**: síndrome de ovario poliquístico; **ROS**: especies reactivas de oxígeno; **MDA**: malondialdehído; **Se**: Selenio; **IL**: interleucina; **TNF-α**: Factor de necrosis tumoral alfa; **AMH**: hormona antimulleriana; **VEGF**: factor de crecimiento endotelial vascular; **TAC**: Capacidad antioxidante total; **MMP**: metaloproteinasas de la matriz; **NF-κB**: factor nuclear kappa B; **HIF-1**: factor inducible por la hipoxia; **LH**: hormona luteinizante; **FSH**: hormona foliculoestimulante; **TSH**: hormona estimulante de la tiroides; **TAR**: técnicas de reproducción asistida; **MI**: mioinositol; **DCI**: d-chiro inositol; **IMC**: índice de masa corporal; **LDL**: lipoproteínas de baja densidad; **CT**: colesterol total; **TG**: triglicéridos; **GSH**: glutatión; **CFU**: unidades formadoras de colonia; **RS**: revisión sistemática; **MA**: metaanálisis.