

## **Indice**

1. Introduzione .....	1
1.1 La fertilità .....	1
1.1.1 Fattori che influenzano la fertilità .....	1
1.1.2 Fisiologia della fertilità femminile .....	2
1.2 Cause dell'infertilità femminile .....	4
1.2.1 Cause congenite.....	5
1.2.2 Cause acquisite .....	6
1.3 Fertilità femminile e patologie.....	7
1.3.1 Diabete mellito .....	7
1.3.2 PCOS .....	9
1.3.3 Endometriosi .....	10
1.3.4 Amenorrea ipotalamica.....	11
1.3.5 Sindrome di Cushing .....	12
1.3.6 Sindrome di Kallmann.....	14
1.4 Valutazione clinica della fertilità femminile .....	15
1.4.1 Dosaggi ormonali .....	15
1.4.2 Esami strumentali .....	16
2. Obiettivo dello studio .....	18
3. Materiali e metodi .....	18
4. Risultati.....	19
4.1 Alterazioni dello stato nutrizionale e fertilità femminile .....	19
4.1.1 Malnutrizione per difetto e fertilità .....	20
4.1.2 Malnutrizione per eccesso e fertilità.....	20
4.2 Importanza del ruolo del dietista .....	21
4.2.1 Valutazione nutrizionale .....	22
4.2.2 Diagnosi nutrizionale.....	23
4.2.3 Intervento nutrizionale .....	24
4.2.4 Monitoraggio nutrizionale .....	25
4.3 Diversi approcci dietetici nella fertilità femminile .....	25
4.3.1 Dieta mediterranea.....	25

4.3.2 Dieta chetogenica .....	26
4.3.3 Dieta vegetariana .....	30
4.4 Nutrizione e qualità degli ovociti.....	31
4.5 Supporto nutrizionale nella ricerca della gravidanza .....	33
4.6 Supporto nutrizionale nella procreazione medica assistita.....	34
4.7 Ruolo dell'integrazione nella fertilità femminile.....	37
4.7.1 Vitamina D.....	37
4.7.2 Acido folico.....	38
4.7.3 Inositolo .....	39
4.7.4 Omega-3.....	41
4.7.5 Coenzima Q10.....	43
4.7.6 Ferro.....	44
4.7.7 Zinco .....	45
4.7.8 Magnesio.....	47
4.7.9 Agnocasto.....	49
4.7.10 Antiossidanti.....	50
4.8 Attività fisica e fertilità femminile.....	52
5. Discussione .....	59
6. Conclusioni .....	60

## **Abstract**

La fertilità femminile è definita come la capacità biofisiologica di riprodursi ed è una condizione influenzata da molteplici fattori: tra questi, la nutrizione svolge un ruolo fondamentale. Recenti studi hanno evidenziato l'impatto dello stile di vita e dell'alimentazione sulle capacità riproduttive femminili, dimostrando che la modifica di alcune abitudini possa migliorare numerosi parametri legati alla fertilità.

L'obiettivo di questa revisione narrativa è analizzare il legame tra nutrizione e fertilità femminile, esaminando l'impatto dello stato nutrizionale, valutando gli effetti di alcuni componenti alimentari e analizzando l'efficacia di un intervento dietetico mirato nel miglioramento della fertilità, sia in stati fisiologici che patologici. Il professionista della nutrizione riveste un ruolo fondamentale nella prevenzione e nel trattamento delle condizioni associate alla fertilità. Valutazione, diagnosi, intervento e monitoraggio nutrizionali sono passaggi essenziali che consentono al professionista di individuare il problema nutrizionale e di intervenire per favorire un miglioramento del quadro clinico.

Dalla revisione emergono evidenze scientifiche chiare, nonostante alcuni aspetti relativi al legame tra fertilità e nutrizione non siano stati ancora approfonditi adeguatamente. In particolare, una dieta sana e bilanciata ha mostrato effetti favorevoli sull'equilibrio ormonale e sulla qualità ovocitaria, contribuendo alla riduzione dei segni e sintomi di alcune patologie legate alla fertilità femminile e al trattamento di condizioni correlate. Le alterazioni dello stato nutrizionale, sia in eccesso che in difetto, hanno mostrato un impatto significativo sulle capacità riproduttive femminili, alterando l'equilibrio ormonale e riducendo le probabilità di concepimento.

L'integrazione di micronutrienti si è dimostrata utile in determinate condizioni, purché personalizzata ed effettuata in presenza di accertata carenza o ridotta assunzione alimentare. Inoltre, sono stati analizzati gli effetti di vari modelli dietetici: sebbene non abbiano mostrato evidenze particolarmente significative sul miglioramento della fertilità, ogni approccio si è rivelato utile in contesti specifici e vantaggioso nel trattamento di alcune condizioni legate alla riproduzione femminile.

# **1. Introduzione**

## **1.1 La fertilità**

La fertilità è definita come la capacità biofisiologica di un individuo di riprodursi, indipendentemente dal sesso. In ambito scientifico, si distingue dalla fecondità, parametro concreto che indica la capacità di procreazione. L'infertilità, invece, si riferisce all'incapacità di concepire dopo un anno di rapporti sessuali non protetti con frequenza regolare [1].

### **1.1.1 Fattori che influenzano la fertilità**

La fertilità è influenzata da molteplici fattori. Tra i principali si trovano [2]:

1. Età;
2. Genetica;
3. Alimentazione;
4. Stato nutrizionale;
5. Presenza di patologie;
6. Fumo;
7. Alcol;
8. Droghe.

La fertilità, sia maschile che femminile, risente dei normali processi di invecchiamento dell'organismo.

Nell'uomo la produzione degli spermatozoi non si interrompe con l'avanzare dell'età, ma diminuisce quantitativamente e qualitativamente, in relazione al declino dei livelli ormonali che si verifica fisiologicamente con l'invecchiamento.

Nella donna, invece, l'età ha un ruolo fondamentale. Il picco di fertilità si registra tra i 20 e i 30 anni, subisce poi un primo calo a partire dai 32 anni e un secondo, più rapido, intorno ai 37 anni. La fertilità risulta quasi nulla in prossimità della menopausa, poiché gli ovociti, ovvero i gameti femminili, si esauriscono progressivamente senza possibilità di rigenerazione [3].

Anche la genetica influisce sulla fertilità [1]. Nell'uomo, le alterazioni del cariotipo, le microdelezioni del cromosoma Y e la fibrosi cistica possono giustificare un basso numero o assenza di spermatozoi. Nella donna, le anomalie del cariotipo e i problemi legati al cromosoma X possono spiegare un basso tasso di fertilità, aborti spontanei ricorrenti o una ridotta riserva ovarica.

Fattori esterni come alimentazione e stato nutrizionale giocano anch'essi un ruolo fondamentale [3]. Possono essere considerati sia fattori di rischio che strumenti di prevenzione e trattamento per condizioni legate alla fertilità.

Numerosi studi scientifici dimostrano come lo stile di vita, l'alimentazione e lo stato nutrizionale siano coinvolti nella qualità dei gameti, nell'equilibrio ormonale e nella possibilità di concepimento.

In molti casi, questi rappresentano i principali fattori modificabili che possono contribuire a ristabilire l'equilibrio ormonale, maschile o femminile, e migliorare i parametri legati alla fertilità.

Numerose patologie andrologiche o ginecologiche rappresentano un fattore sfavorevole per la fertilità [3]. Tuttavia, la scienza ha dimostrato che, agendo su fattori esterni con interventi specifici e adeguati, è possibile migliorare diversi parametri metabolici e ormonali, ottenendo risultati favorevoli nella fertilità.

Infine, altri fattori esterni quali fumo, consumo di alcol e droghe, hanno un impatto negativo sulla fertilità, riducendo sia la qualità che la quantità dei gameti in entrambi i sessi e, nel caso delle donne, anche la probabilità di concepimento [2].

### **1.1.2 Fisiologia della fertilità femminile**

La fertilità femminile è regolata da un complesso sistema di meccanismi ormonali, stabiliti dal sistema neuroendocrino, costituito dall'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

L'ipotalamo secreta l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), che stimola l'ipofisi anteriore a rilasciare l'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone follicolo-stimolante (FSH). Il primo stimola la produzione di estrogeni e progesterone, mentre il secondo promuove la crescita e la maturazione dei follicoli nelle ovaie.

LH e FSH agiscono a livello ovarico, stimolando la secrezione degli ormoni sessuali, estradiolo e progesterone, i quali circolano nel flusso ematico legati a proteine plasmatiche. Solo le frazioni libere, ovvero quelle non legate alle proteine plasmatiche, sono biologicamente attive e stimolano gli organi bersaglio del sistema riproduttivo (utero, mammelle, ecc).

L'equilibrio ormonale regola il ciclo mestruale, che si suddivide in tre fasi principali:

1. Fase follicolare;
2. Fase ovulatoria;
3. Fase luteinica.

Durante la fase follicolare, che precede il rilascio dell'ovulo, i livelli di estrogeni e progesterone sono inizialmente bassi. Tuttavia, man mano che i follicoli crescono, la produzione di estrogeni, stimolata dall'FSH, aumenta. Questo processo porta alla selezione di un follicolo dominante, che continuerà a maturare. La durata di questa fase varia generalmente tra i 10 e i 16 giorni.

La fase ovulatoria inizia con il picco di ormoni LH e FSH, in particolare il picco di LH è responsabile del rilascio dell'ovulo. L'ovulazione si verifica 24-36 ore dopo il picco di LH. Avvenuta l'ovulazione, il follicolo rilascia l'ovulo maturo, che viene captato dalle tube di Falloppio. Durante questa fase i livelli di estrogeni diminuiscono, mentre quelli di progesterone aumentano.

Nella fase luteinica i livelli di LH e FSH diminuiscono. Il follicolo, dopo aver rilasciato l'ovulo, si trasforma in corpo luteo, che secreta progesterone. Quest'ultimo è fondamentale per ispessire e mantenere l'endometrio in uno stato idoneo per l'impianto di un eventuale embrione. Se la fecondazione non avviene, il corpo luteo degenera e i livelli di progesterone ed estrogeni si riducono bruscamente, causando lo sfaldamento dell'endometrio e l'inizio del flusso mestruale. Se l'ovulo viene fecondato, il corpo luteo viene mantenuto attivo grazie alla gonadotropina corionica umana (hCG), prodotta dall'embrione, e continua a secernere progesterone per sostenere la gravidanza fino a quando la placenta diventa autonoma nella produzione di ormoni.

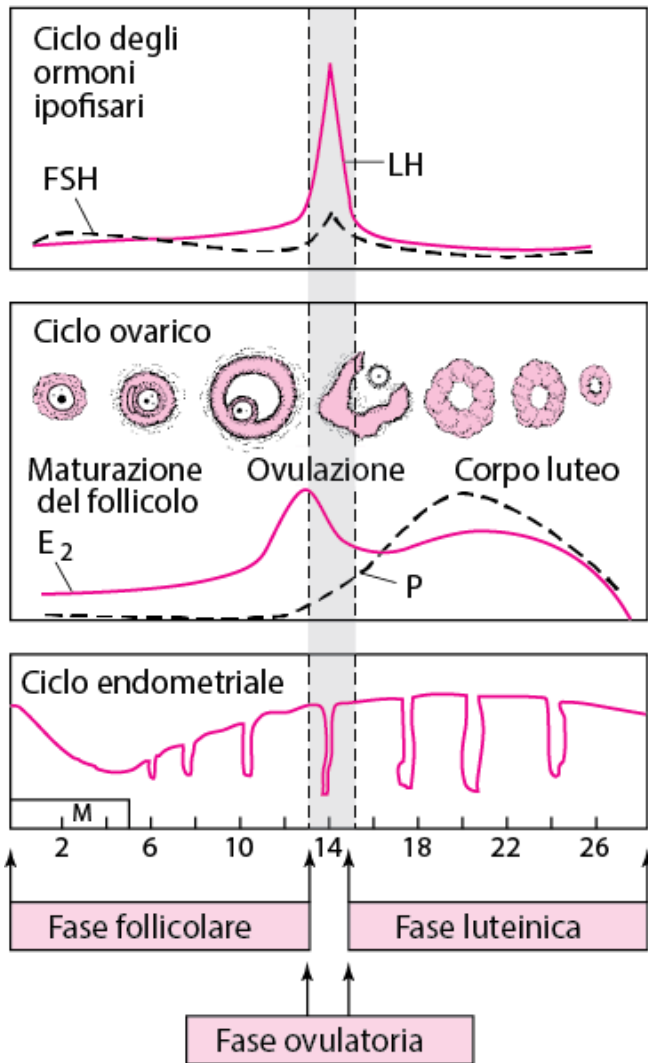


Figura 1: Meccanismo ormonale che regola il ciclo mestruale [4].

La fertilità femminile è regolata da questo complesso equilibrio ormonale che si ripete ciclicamente per consentire la maturazione del follicolo, il rilascio dell'ovulo e l'eventuale fecondazione [4].

## 1.2 Cause dell'infertilità femminile

L'infertilità è definita come l'incapacità di una donna di ottenere una gravidanza dopo 12-24 mesi di rapporti sessuali mirati e non protetti.

In Italia si stima che l'infertilità interessi circa il 15% delle coppie, mentre nel mondo circa il 10% [5].

Alla nascita la riserva ovarica ammonta a circa 2 milioni di ovociti, ma questo numero diminuisce progressivamente durante l'infanzia, arrivando a circa 500.000 ovociti in età puberale [6]. Nel corso della vita fertile della donna, gli ovociti vengono rilasciati con l'ovulazione e si esauriscono intorno ai 50 anni, con l'insorgenza della menopausa.

L'avanzare dell'età è quindi strettamente connesso alla riduzione della capacità riproduttiva della donna. Le cause dell'infertilità femminile, tuttavia, sono molteplici e possono derivare da fattori congeniti, presenti fin dalla nascita, o acquisiti nel corso della vita [3].

### **1.2.1 Cause congenite**

Le cause congenite di infertilità femminile sono condizioni presenti fin dalla nascita che possono interferire con la capacità riproduttiva. Tra le principali si trovano [3]:

- Anomalie cromosomiche;
- Alterazioni anatomiche;
- Disgenesia gonadica;
- Sindrome di Kallmann.

Le principali anomalie cromosomiche responsabili dell'infertilità femminile sono la sindrome di Turner, causata dalla mancanza totale o parziale di un cromosoma X, con conseguente disfunzione ovarica o assente produzione di ovociti; e la sindrome dell'X fragile, associata a una prematura insufficienza ovarica.

Le alterazioni anatomiche che influenzano la fertilità femminile includono malformazioni uterine congenite, come l'utero setto o bicorni, e la sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH), caratterizzata da aplasia congenita dell'utero con normale sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

La disgenesia gonadica è un difetto ovarico primitivo con insufficienza ovarica precoce, caratterizzato dal mancato sviluppo delle gonadi e dalla resistenza alla stimolazione da parte delle gonadotropine. Il soggetto affetto da questa patologia presenta genitali esterni femminili normali, tuttavia non mostra uno sviluppo puberale.

La sindrome di Kallmann è una patologia genetica associata a ipogonadismo ipogonadotropo congenito, dovuto a deficit nella secrezione dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), necessario per l'inizio della pubertà e la funzione riproduttiva, portando all'assenza del ciclo mestruale.

### **1.2.2 Cause acquisite**

Le cause acquisite dell'infertilità femminile sono condizioni che si sviluppano nel corso della vita e che possono influenzare negativamente la capacità riproduttiva. Tra le principali cause acquisite si trovano [2, 3]:

- Patologie ginecologiche;
- Patologie endocrine;
- Malattie sessualmente trasmissibili;
- Patologie delle tube di Falloppio;
- Fattori legati allo stile di vita;
- Cause iatrogene;
- Stress e fattori psicologici.

Tra le principali patologie ginecologiche alla base dell'infertilità acquisita si trova l'endometriosi, una patologia in cui il tessuto endometriale si sviluppa al fuori dell'utero, causando infiammazione, dolore e, spesso, ostruzione delle tube di Falloppio, riducendo le possibilità di concepimento. Un'altra condizione che può rendersi responsabile dell'infertilità femminile acquisita è la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), caratterizzata da mestruazioni irregolari o assenti dovute agli alti livelli di androgeni. Anche i fibromi uterini, tumori benigni dell'utero, possono alterare la struttura dell'utero e interferire con l'impianto dell'embrione, causando ripetuti aborti spontanei [3].

Tra le patologie endocrine che causano infertilità femminile si trovano le disfunzioni tiroidee, come l'ipertiroidismo e l'ipotiroidismo; il diabete mellito e l'iperprolattinemia, caratterizzata da un eccesso di prolattina che può inibire l'ovulazione, causando irregolarità nel ciclo mestruale [3].

Le malattie sessualmente trasmissibili, come la sifilide, la clamidia, l'HIV e l'HPV, possono danneggiare le strutture anatomiche dell'apparato riproduttore, maschile e femminile, andando a ridurre le possibilità di concepimento [2].

Le ostruzioni o i danni alle tube di Falloppio, dovuti a infezioni, interventi chirurgici, aderenze o cicatrici post-operatorie, possono impedire all'ovulo di incontrare lo spermatozoo, riducendo la probabilità di concepimento.

I fattori legati allo stile di vita, come stato nutrizionale alterato, fumo, alcol e droghe possono interferire con l'ovulazione, compromettendo la qualità degli ovociti e l'equilibrio ormonale.

Tra le principali cause iatrogene si trovano le terapie farmacologiche, come chemioterapia e radioterapia, che possono danneggiare le ovaie e ridurre la riserva ovarica; e gli interventi chirurgici, che possono causare aderenze, influenzando negativamente la fertilità.

L'esposizione a sostanze tossiche, quali pesticidi, solventi, metalli pesanti e radiazioni, può rappresentare un fattore di rischio per la fertilità, sia maschile che femminile.

Lo stress e i fattori psicologici, inoltre, possono influenzare negativamente l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, causando irregolarità mestruali e ridotta fertilità [3].

### **1.3 Fertilità femminile e patologie**

#### **1.3.1 Diabete mellito**

Il diabete mellito è una patologia caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue, causata da un'alterazione della quantità o del meccanismo d'azione dell'insulina.

Quest' ormone, rilasciato dal pancreas, consente al glucosio nel sangue di entrare nelle cellule, dove può essere convertito in energia o immagazzinato come glicogeno o grasso.

Esistono diverse forme di diabete mellito, ognuna con eziopatogenesi e trattamento specifici:

- Diabete mellito di tipo 1: è una patologia cronica autoimmune in cui il sistema immunitario produce anticorpi contro le cellule beta del pancreas, responsabili della produzione di insulina. La distruzione di queste cellule determina l'incapacità dell'organismo di utilizzare il glucosio a fini energetici, comportando un aumento della concentrazione di glucosio nel sangue.
- Diabete mellito di tipo 2: è una malattia cronica caratterizzata da elevati livelli di glucosio nel sangue dovuti a una produzione insufficiente di insulina e a una condizione di insulino-resistenza, ovvero l'incapacità delle cellule di rispondere adeguatamente a questo ormone.
- Diabete gestazionale: è una forma di diabete che esordisce o viene diagnosticato per la prima volta in gravidanza. Nella maggior parte dei casi si risolve poco dopo il parto, ma può ripresentarsi a distanza di anni come diabete di tipo 2.

Tra infertilità e diabete esiste una stretta correlazione. È noto che le donne che soffrono di questa patologia presentano maggiori complicanze legate alla capacità riproduttiva, disfunzioni ovulatorie e disordini ormonali. L'eccesso di glucosio può interferire con i livelli di estrogeni e progesterone, ormoni fondamentali per la fertilità e la gravidanza. Questa condizione, inoltre, può influenzare il ciclo mestruale, causando irregolarità e alterazioni nella fase ovulatoria.

È stato inoltre ipotizzato che il diabete di tipo 1 possa accorciare il periodo riproduttivo nella donna, anticipando la menopausa rispetto alle donne non diabetiche. L'insufficienza di insulina e l'aumento degli zuccheri nel sangue possono alterare il normale funzionamento del sistema riproduttivo [7].

Tuttavia, se il diabete è adeguatamente controllato attraverso un trattamento farmacologico e nutrizionale, la fertilità può essere preservata e le donne affette da questa patologia possono avere una gravidanza e portarla a termine senza complicazioni.

Nel caso in cui sia necessario ricorrere a tecniche di procreazione medica assistita (PMA), il diabete non rappresenta una controindicazione, a patto che venga controllato e monitorato durante la gravidanza.

### 1.3.2 PCOS

La sindrome dell'ovaio policistico, nota anche come PCOS (Polycystic Ovary Syndrome), è una condizione clinica caratterizzata da anovulazione o oligo-ovulazione, segni di iperandrogenismo e cisti ovariche multiple. Spesso questa sindrome è associata alla presenza di insulino-resistenza e sovrappeso o obesità.

La PCOS colpisce il 5-10% delle donne in età riproduttiva e può manifestarsi dopo l'inizio del ciclo mestruale o svilupparsi in seguito. Questa sindrome è considerata una delle alterazioni endocrine più comuni, la cui patogenesi coinvolge fattori genetici e ambientali.

I segni e sintomi clinici della PCOS possono includere [8]:

- Infertilità;
- Mestruazioni irregolari;
- Iperestrogenismo;
- Iperandrogenismo;
- Sindrome metabolica;
- Obesità;
- Irsutismo;
- Acne.

È bene fare una distinzione tra PCOS e PCO, ovvero la policistosi ovarica, condizione fisiologica che si manifesta soprattutto nelle donne giovani, in cui si osserva la presenza di cisti ovariche multiple all'ecografia, non accompagnate da altri disturbi di natura endocrina, metabolica o riproduttiva.

L'infertilità è una delle principali complicanze della PCOS durante l'età riproduttiva ed è dovuta principalmente agli squilibri ormonali che impediscono il corretto sviluppo follicolare. Tuttavia i problemi di ovulazione possono essere trattati efficacemente adottando terapie specifiche e modificando lo stile di vita.

### 1.3.3 Endometriosi

L'endometriosi è una condizione caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale in sedi diverse dall'utero o in porzioni non appropriate dell'utero stesso. Durante il ciclo mestruale, il tessuto endometriale ectopico, situato in sedi non fisiologiche, subisce le stesse modificazioni dell'endometrio uterino a opera degli estrogeni prodotti dall'ovaio.

Questa patologia è tipica dell'età fertile ed è uno dei fattori più comuni che causano dolore pelvico cronico. In Italia si stimano circa 3 milioni di donne affette da endometriosi, mentre nel mondo la prevalenza è di circa 150 milioni.

Le cause che portano allo sviluppo di questa condizione sono ancora poco chiare. Esistono, tuttavia, diverse teorie che ipotizzano come possa insorgere questa patologia:

- Teoria della mestruazione retrograda: l'endometrio che si sfalda durante la mestruazione refluirebbe attraverso le tube di Falloppio fino alla cavità addomino-pelvica, dove si impianterebbe sul peritoneo e gli organi che esso avvolge.
- Teoria metaplasia: le cellule del peritoneo andrebbero incontro, per cause sconosciute, a una trasformazione in cellule dell'endometrio.
- Teoria ormonale: ipotizza che l'endometriosi possa derivare dall'attività degli estrogeni, i quali indurrebbero alcune cellule a trasformarsi in cellule endometriali.
- Teoria della predisposizione genetica: ritiene che l'endometriosi sia una condizione ereditaria. A supporto di questa teoria sono stati dimostrati numerosi casi di donne portatrici di endometriosi con parenti di primo grado affette dalla medesima condizione.

I fattori di rischio che predispongono allo sviluppo dell'endometriosi sono:

- Nulliparità (mancanza di gravidanze);
- Menarca precoce (inizio delle mestruazioni prima dei 12 anni);
- Menopausa in età avanzata;
- Cicli mestruali brevi (durata inferiore ai 27 giorni);
- Mestruazioni prolungate (durata maggiore di 7 giorni);

- Elevati livelli di estrogeni.

Tra le complicanze dell'endometriosi si trovano:

- Cisti (endometriomi);
- Aderenze (formazioni di tessuto cicatriziale);
- Sterilità;
- Tumore all'ovaio.

Diversi studi hanno analizzato l'impatto che questa patologia ha sulla capacità riproduttiva femminile. Sebbene alcune donne con endometriosi possano avere problemi di concepimento, molte riescono a portare a termine una gravidanza con successo [9].

#### **1.3.4 Amenorrea ipotalamica**

Il termine "amenorrea" si riferisce all'assenza del ciclo mestruale nelle donne in età fertile.

Si possono distinguere due tipi di amenorrea:

- Amenorrea primaria: condizione in cui non si manifesta il menarca entro il sedicesimo anno di età, nonostante lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari, o entro il quattordicesimo anno di età in assenza dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari;
- Amenorrea secondaria: condizione in cui si manifesta assenza di mestruazioni per almeno tre mesi in una donna che in precedenza aveva un ciclo mestruale regolare, o per almeno nove mesi in una donna con storia pregressa di oligomenorrea (cicli mestruali irregolari).

L'amenorrea secondaria, anche nota come amenorrea ipotalamica funzionale o AFI, si sviluppa in seguito all'alterazione del funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi.

I fattori che possono influenzare l'attività dell'ipotalamo includono:

- Stress;
- Eccessivo esercizio fisico;
- Malnutrizione;
- Disturbi mentali;
- Radioterapia all'encefalo.

L'ipofisi, invece, può presentare disfunzioni a causa di:

- Tumore dell'ipofisi (adenoma ipofisario);
- Trauma cranico;
- Iperprolattinemia.

Il segno principale dell'amenorrea ipotalamica è l'assenza di mestruazioni per un periodo prolungato. Tuttavia possono manifestarsi anche altri sintomi come mal di testa, dolore pelvico, perdita di capelli, vampate di calore e disturbi del sonno.

La fertilità femminile è un parametro fortemente influenzato da questa condizione ed è strettamente correlato all'alimentazione e all'attività fisica svolta. Solitamente le donne con amenorrea ipotalamica funzionale presentano un'alimentazione qualitativamente e quantitativamente scarsa e un'attività fisica spesso intensa e prolungata.

In questi casi è fondamentale adottare una terapia nutrizionale mirata per ripristinare un'adeguata percentuale di massa grassa, necessaria per una corretta produzione ormonale. Inoltre è consigliato ridurre l'intensità e la frequenza dell'attività fisica, qualora risulti eccessiva [10, 57].

### **1.3.5 Sindrome di Cushing**

La sindrome di Cushing è una condizione clinica caratterizzata da elevati livelli di cortisolo nel sangue e può derivare da cause endogene o esogene all'organismo stesso.

Il cortisolo è un ormone prodotto dalle ghiandole surrenali in risposta all'ormone adenocorticotropo (ACTH), secreto dall'ipofisi. Questo ormone riveste un ruolo fondamentale nell'organismo, poiché regola il metabolismo di zuccheri, grassi e

proteine, oltre a modulare la pressione arteriosa e il funzionamento del sistema immunitario.

Il cortisolo è anche definito “ormone dello stress”, poiché la sua produzione aumenta in risposta a situazioni stressanti, fornendo così all’organismo l’energia necessaria per affrontare tali fattori.

La produzione di cortisolo segue un ritmo circadiano, con livelli elevati al mattino e una diminuzione progressiva durante la giornata, fino a ridursi notevolmente la sera.

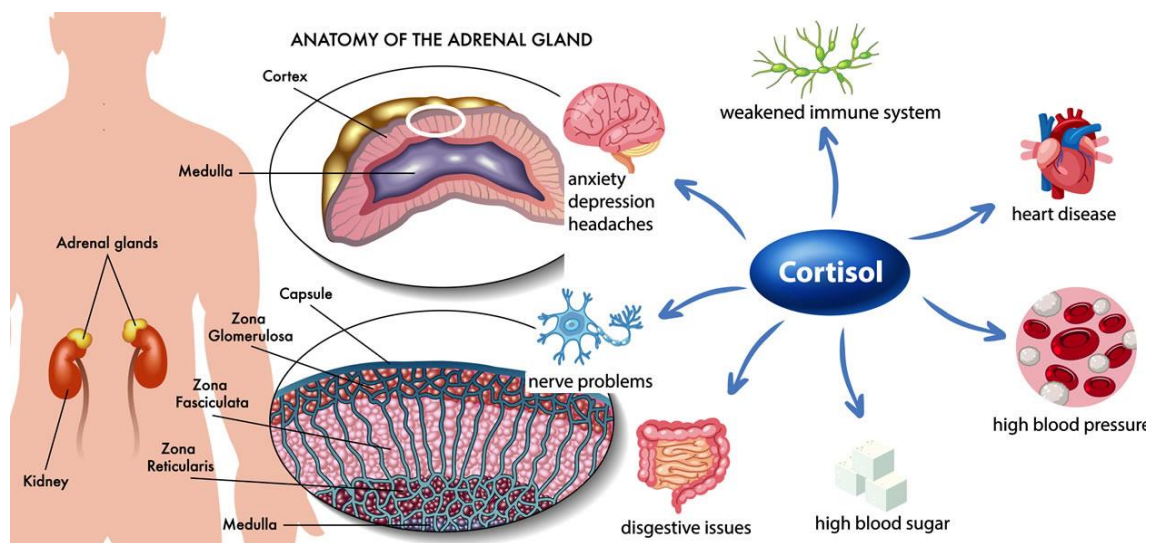


Figura 2: Funzioni del cortisolo [11].

La Sindrome di Cushing si riferisce alla condizione in cui l’organismo produce eccessive quantità di cortisolo, indipendentemente dalla causa specifica che scatena la condizione.

Tra le cause endogene di un’eccessiva produzione di cortisolo si trovano l’adenoma ipofisario corticotropo, un tumore dell’ipofisi che induce un aumento della produzione di cortisolo; e le malattie del surrene, come i tumori delle ghiandole surrenali, che comportano un’aumentata sintesi di cortisolo. Tra le cause esogene più frequenti vi è la somministrazione di alte dosi di corticosteroidi per lunghi periodi, che può portare a una sindrome di Cushing iatrogena.

I segni e sintomi della sindrome di Cushing includono:

- Obesità;
- Alterazioni della cute;
- Alterazioni delle gonadi;
- Debolezza muscolare;
- Osteoporosi;
- Fragilità dei vasi sanguigni;
- Difficoltà cognitive;
- Irsutismo.

La sindrome di Cushing è correlata a una riduzione della fertilità in entrambi i sessi, dovuta principalmente all'azione antagonista del cortisolo nei confronti degli ormoni sessuali, testosterone ed estrogeni. Questo effetto può portare a una ridotta spermatogenesi negli uomini e disfunzioni del ciclo mestruale nelle donne [11].

### **1.3.6 Sindrome di Kallmann**

La sindrome di Kallmann è una malattia genetica rara caratterizzata da ipogonadismo ipogonadotropo e da anosmia o iposmia. Colpisce sia uomini che donne, con una frequenza di circa 1 su 8.000 nei maschi e 1 su 40.000 nelle femmine. Questa sindrome è causata dalla mutazione di diversi geni che comportano alterazioni nello sviluppo della regione ipotalamica deputata alla sintesi dell'ormone GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine) e del sistema olfattivo.

Le conseguenze principali della sindrome di Kallmann sono la ridotta secrezione dell'ormone ipotalamico GnRH, con conseguente assenza di stimolazione dell'ipofisi alla produzione degli ormoni FSH e LH; e il mancato sviluppo del sistema olfattivo, che comporta una perdita del senso dell'olfatto, o una sua inibizione in caso di iposmia. La riduzione degli ormoni ipofisari impedisce lo sviluppo sessuale e la produzione di ormoni sessuali, rendendo sterili i soggetti colpiti da questa patologia.

Il sistema ormonale è direttamente interessato dalla patologia, in quanto si verifica un'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. La terapia prevede la somministrazione a vita di ormoni sessuali per sopperire alla mancata produzione

naturale. Nella sindrome di Kallmann la fertilità può essere indotta attraverso la terapia ormonale sostitutiva e può avere risultati variabili a seconda della gravità della patologia e dell'età di inizio del trattamento [12].

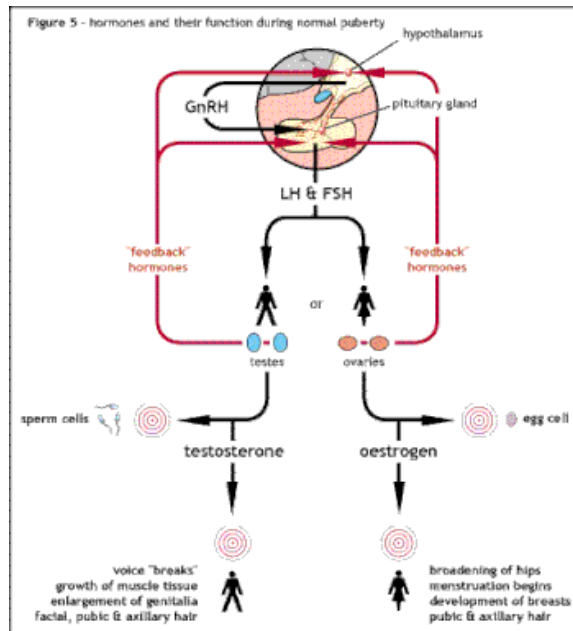


Figura 3: Meccanismo di azione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi [12].

## 1.4 Valutazione clinica della fertilità femminile

La fertilità femminile è influenzata da una combinazione di fattori interni ed esterni. In medicina sono noti dei parametri clinici utili nell'analisi della fertilità femminile e nella diagnosi di infertilità.

### 1.4.1 Dosaggi ormonali

Per valutare la fertilità femminile si ricorre comunemente ai dosaggi ormonali al fine di identificare possibili alterazioni che potrebbero influenzare questo parametro.

I dosaggi ormonali più frequentemente richiesti includono [3]:

- FSH;
- LH;
- Estradiolo;
- Prolattina;

- Progesterone;
- TSH;
- FT4;
- AMH.

### **1.4.2 Esami strumentali**

Le indagini strumentali che più frequentemente vengono richieste sono [3]:

- Ecografia pelvica: indagine strumentale che permette di effettuare la conta degli follicoli ovarici e il verificarsi dell'ovulazione e la presenza di eventuali lesioni dell'utero;
- Isterosalpingografia: esame radiologico minimamente invasivo che permette una buona valutazione della morfologia e delle eventuali patologie uterine e tubariche;
- Isteroscopia: endoscopia minimamente invasiva che permette di valutare la cavità uterina e l'eventuale presenza di anomalie, come polipi, fibromi e malformazioni;
- Laparoscopia: intervento chirurgico minimamente invasivo che consente di visualizzare gli organi pelvici tramite una piccola incisione e l'uso di una telecamera;
- Biopsia endometriale: prelievo di un piccolo campione di tessuto endometriale per valutare lo stato dell'endometrio e la sua preparazione per l'impianto dell'embrione;
- Test del muco cervicale: analizza la qualità del muco cervicale per valutare la capacità di passaggio degli spermatozoi.

## **1.5 Alimentazione e fertilità**

L'alimentazione e lo stile di vita hanno un impatto significativo sulla fertilità. È noto come un'alimentazione sana e bilanciata e una giusta dose di attività fisica possano migliorare alcuni parametri clinici e mostrare ottimi esiti nel miglioramento del rischio cardiovascolare. Tuttavia si possono ottenere risultati promettenti anche per quanto riguarda la fertilità, sia maschile che femminile [13].

Alcuni studi scientifici hanno analizzato gli effetti di uno stile di vita non adeguato sulla fertilità. È stato osservato come diete ricche in grassi, fumo, abuso di alcol, ansia, depressione e scarsa attività fisica possano costituire un fattore di stress non trascurabile, causando ridotti livelli di fertilità in entrambi i sessi [14].

Inoltre uno stile di vita non equilibrato può favorire l'insorgenza di infezioni e malattie non trasmissibili, come le patologie cardiovascolari, il diabete di tipo 2, le malattie respiratorie croniche e i tumori. Le alterazioni dello stato nutrizionale che possono derivare dall'adozione di tali comportamenti si configurano anch'esse come potenziali fattori di rischio per la capacità riproduttiva, come dimostrato da numerosi studi e revisioni sistematiche [15, 18].

Agendo in modo tempestivo sui fattori di rischio modificabili è possibile migliorare la salute cardiovascolare, riproduttiva e sessuale. Apportare modifiche al proprio stile di vita, attraverso l'adozione di una dieta bilanciata, lo svolgimento di attività fisica regolare e l'astensione da fumo e alcool, rappresenta uno dei metodi più efficaci per migliorare l'equilibrio ormonale e, di conseguenza, ottimizzare la fertilità [14].

## **2. Obiettivo dello studio**

Questa revisione narrativa si propone di ricercare e selezionare studi che analizzino il rapporto che intercorre tra alimentazione e fertilità femminile, sia in condizioni fisiologiche che patologiche. In particolare, vengono esaminati lo stato nutrizionale, l'apporto di nutrienti e lo stile di vita, valutando il loro impatto sulla capacità riproduttiva. L'obiettivo è fornire un contributo scientifico per migliorare il trattamento nutrizionale delle condizioni che influenzano la fertilità femminile, individuando raccomandazioni e strategie terapeutiche che possano essere adottate nella pratica clinica per ottimizzare la salute riproduttiva delle donne.

## **3. Materiali e metodi**

Questa revisione narrativa della letteratura è stata effettuata mediante ricerca e selezione di articoli dal database PubMed e sul motore di ricerca Google Chrome avvalendosi delle parole chiave: [*fertility, infertility, female fertility, nutrition, diet, weight, overweight, underweight, diabetes, PCOS, endometriosis, hypothalamic amenorrhea, lifestyle, vitamin D, supplements, Assisted Reproductive Technology, physical activity*].

La ricerca degli articoli è stata effettuata tramite la banca dati PubMed. Sono stati ricercati articoli in lingua inglese di cui fosse disponibile l'Abstract o il Full Text, attraverso le parole chiave: [*fertility, infertility, female fertility, nutrition, diet, weight, overweight, underweight, diabetes, PCOS, endometriosis, hypothalamic amenorrhea, lifestyle, vitamin D, supplements, Assisted Reproductive Technology, physical activity*]. Le stesse sono state ricercate singolarmente o in combinazione tra loro, mediante il Boolean operator "AND".

Inoltre sono state utilizzate Linee Guida ufficiali e fonti autorevoli per ricavare informazioni dettagliate relative all'argomento trattato.

## **4. Risultati**

### **4.1 Alterazioni dello stato nutrizionale e fertilità femminile**

Lo stato nutrizionale è influenzato dall'assorbimento, dall'introduzione e dall'utilizzazione dei nutrienti e può essere definito come la risultante di tre fattori:

- Composizione corporea;
- Dispendio energetico;
- Funzionalità corporea.

Lo stato nutrizionale e lo stato di salute sono strettamente interconnessi: le alterazioni nutrizionali possono favorire l'insorgenza di patologie, così come la comparsa di una patologia può deteriorare lo stato nutrizionale.

Le alterazioni dello stato nutrizionale includono:

- Malnutrizione per difetto;
- Malnutrizione per eccesso.

Nella pratica clinica la valutazione dello stato nutrizionale viene effettuata raccogliendo i dati anamnestici, analizzando gli apporti energetici e gli esami ematochimici ed eseguendo l'antropometria e la valutazione della composizione corporea. Questa procedura permette di ottenere una visione completa del caso clinico e adottare un intervento nutrizionale adeguato per raggiungere gli obiettivi preposti [19].

La fertilità femminile, come già esplicitato, è influenzata da numerosi fattori, sia endogeni che esogeni. Lo stato nutrizionale, la dieta e lo stile di vita esercitano un impatto notevole sull'equilibrio ormonale e sulla capacità riproduttiva.

Le alterazioni nutrizionali, sia in eccesso che in difetto, possono essere alla base di problematiche relative alla fertilità. In particolare, la malnutrizione per eccesso è associata a un aumento del rischio di alterazioni metaboliche e squilibri ormonali, mentre la malnutrizione per difetto provoca carenze di macro e micronutrienti, con conseguenti ripercussioni sulla corretta secrezione ormonale [15].

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi scientifici sul rapporto che intercorre tra stato nutrizionale e fertilità femminile. In particolare, è stato analizzato come le alterazioni nutrizionali possano influire sull'equilibrio ormonale, sulla qualità degli ovociti e sulla capacità riproduttiva [15].

#### **4.1.1 Malnutrizione per difetto e fertilità**

Uno studio sperimentale, condotto nel 2023, ha esaminato l'effetto del sottopeso sulla salute degli ovociti mediante l'analisi di campioni di cellule del cumulo, che rivestono lo strato esterno dell'ovocita. I risultati hanno rivelato che le donne sottopeso presentano tassi significativamente inferiori di maturazione e fecondazione degli ovociti rispetto alle donne normopeso. Inoltre è stato osservato un aumento delle anomalie mitocondriali e dell'autofagia nelle cellule del cumulo delle donne sottopeso. Questi risultati suggeriscono che uno stato di sottopeso, indicativo di malnutrizione per difetto, possa compromettere la qualità degli ovociti e influire negativamente sulla capacità di concepimento [15, 16, 17, 18].

#### **4.1.2 Malnutrizione per eccesso e fertilità**

Una revisione sistematica del 2022 ha analizzato i risultati di 15 studi clinici randomizzati controllati, che hanno valutato gli effetti della perdita di peso prima del concepimento sulla fertilità e sulle complicanze in gravidanza. Le linee guida per il trattamento dell'obesità raccomandano la modifica dello stile di vita come intervento di prima linea; tuttavia, in alcuni casi, tale intervento non è sufficiente per migliorare il quadro clinico e può essere necessario ricorrere a farmaci o alla chirurgia bariatrica. La revisione ha evidenziato come una modifica dello stile di vita, attuata prima del trattamento per l'infertilità, sia associata a una maggiore perdita di peso e a un aumento dei tassi di gravidanza; tuttavia non si è riscontrato un miglioramento significativo dei risultati quando l'intervento viene applicato prima dell'utilizzo delle tecniche di riproduzione assistita [16].

Uno studio clinico randomizzato controllato, condotto nel 2016, ha analizzato l'efficacia di un intervento sullo stile di vita nelle donne obese e infertili, con particolare attenzione all'influenza di vari fattori come età, stato ovulatorio e grado di obesità. È

noto che le donne obese hanno un rischio maggiore di infertilità e meno probabilità di concepire dopo trattamenti mirati al raggiungimento di una gravidanza. L'intervento sullo stile di vita di queste pazienti, effettuato 6 mesi prima del trattamento per l'infertilità, non ha aumentato il tasso di nascite, tuttavia ha incrementato i concepimenti naturali, anche in donne con anovulazione. I risultati suggeriscono che le modifiche dello stile di vita possono favorire i concepimenti naturali, sebbene non necessariamente influenzino i risultati delle tecniche di riproduzione assistita [17].

Una revisione sistematica del 2024 ha analizzato l'associazione che intercorre tra l'indice di massa corporea (BMI) pre-concepimento e la fertilità nelle donne adulte, integrando 18 studi condotti fino a settembre 2023. I risultati hanno mostrato che le donne con sovrappeso o obesità necessitano di un tempo maggiore per concepire e presentano un rischio più elevato di subfertilità e infertilità rispetto alle donne normopeso. Tuttavia, anche le donne sottopeso hanno mostrato un allungamento del tempo necessario per raggiungere una gravidanza. I risultati dello studio evidenziano l'importanza di un indice di massa corporea appropriato prima della gravidanza per migliorare la fertilità e ottimizzare le probabilità di concepimento [18].

## **4.2 Importanza del ruolo del dietista**

Il dietista riveste un ruolo fondamentale nella gestione della fertilità femminile, in quanto fornisce consulenza nutrizionale personalizzata per migliorare la salute riproduttiva e aumentare le probabilità di concepimento.

Tra i compiti principali del dietista vi sono la valutazione nutrizionale, la stesura di un piano alimentare personalizzato, il supporto per condizioni specifiche e la promozione di una dieta equilibrata e di uno stile di vita sano.

Il dietista si avvale di un metodo standardizzato, noto come NCPM (Nutrition Care Process Method), che consente di fornire un'assistenza nutrizionale mirata e di qualità attraverso un approccio strutturato. Questo metodo è costituito da quattro fasi principali [20]:

- Valutazione nutrizionale;
- Diagnosi nutrizionale;
- Intervento nutrizionale;
- Monitoraggio nutrizionale.

#### **4.2.1 Valutazione nutrizionale**

La valutazione nutrizionale rappresenta la prima fase del metodo NCP, in cui il dietista raccoglie dati anamnestici, stima gli apporti calorici e analizza lo stile di vita del paziente. Questa fase prevede dei passaggi fondamentali, che permettono di analizzare diversi parametri [21]:

- Anamnesi alimentare: consente di valutare l'introito alimentare e di verificare se esso soddisfa adeguatamente le spese energetiche derivanti dal metabolismo basale (REE) e dall'attività fisica praticata (LAF).
- Misure antropometriche: permettono di valutare lo stato nutrizionale e le sue variazioni nel tempo. Le principali misure antropometriche utilizzate nella clinica sono:
  - Altezza;
  - Peso;
  - BMI;
  - Storia del peso;
  - Circonferenza della vita;
  - Circonferenza del braccio;
  - Pliche cutanee.
- Analisi della composizione corporea
  - BIA;
  - DEXA;
  - RMN e TC.
- Valutazione del metabolismo basale

- Calorimetria indiretta;
  - Formula di Schofield;
  - Formula di Harris-Benedict.
- Valutazione degli esami ematochimici
    - Glicemia;
    - Emoglobina glicata;
    - Colesterolo;
    - Trigliceridi;
    - Albumina;
    - Prealbumina;
    - Transferrina;
    - Proteina legante il retinolo (RBP);
    - Proteina C reattiva (PCR).
- Valutazione dell'attività fisica
    - LAF basso;
    - LAF medio;
    - LAF alto.

La valutazione nutrizionale nella fertilità femminile è un processo cruciale per identificare carenze nutrizionali e squilibri che possono influenzare la salute riproduttiva. Un'analisi approfondita delle abitudini alimentari, dello stato nutrizionale, dello stile di vita e degli esami ematochimici consente di intervenire con un adeguato piano nutrizionale per migliorare i parametri ormonali e favorire la fertilità.

#### **4.2.2 Diagnosi nutrizionale**

In questa fase il dietista ha il compito di identificare il problema nutrizionale, formulando una diagnosi in formato PES:

- P (problema nutrizionale): descrizione delle alterazioni dello stato nutrizionale del paziente che può essere la causa o la conseguenza di una patologia;

- E (eziologia): rappresenta le cause e i fattori che portano all'insorgenza del problema nutrizionale;
- S (segni e sintomi): rappresentano la manifestazione del problema, sono gli aspetti su cui il dietista si basa per monitorare l'efficacia del trattamento nutrizionale.

Sui dati ottenuti in questa fase si basa l'intervento nutrizionale, che deve essere personalizzato e specifico per il problema individuato [20]. Attraverso l'interpretazione dei dati raccolti in fase di valutazione è possibile individuare il problema da trattare e le cause sulle quali agire per migliorare la fertilità.

Nel contesto della fertilità femminile la diagnosi nutrizionale riveste un ruolo fondamentale, in quanto permette di analizzare la problematica su cui intervenire per incrementare le probabilità di concepimento. In questa fase possono essere diagnosticate carenze o eccessi nutrizionali, squilibri nei macronutrienti, alterazioni della composizione corporea, comportamenti disfunzionali o abitudini alimentari inadeguate che impediscono il miglioramento della fertilità.

### **4.2.3 Intervento nutrizionale**

L'intervento nutrizionale viene formulato sulla base dei dati ottenuti in fase di diagnosi nutrizionale. L'obiettivo dell'intervento è correggere o, se possibile, risolvere il problema individuato nella fase precedente. Nella pianificazione della terapia nutrizionale il dietista deve prestare attenzione alle informazioni raccolte in fase di valutazione e alla diagnosi formulata nella seconda fase dell'NCP. Inoltre, il dietista può avvalersi delle linee guida relative al problema nutrizionale da trattare per stendere un piano adeguato alle esigenze del paziente [20].

Nel contesto della fertilità femminile l'intervento nutrizionale può prevedere un aumento o una riduzione dell'apporto calorico, una modifica nella composizione bromatologica della dieta, un incremento nel consumo di micronutrienti o una modifica generale nello stile di vita.

#### **4.2.4 Monitoraggio nutrizionale**

Il monitoraggio nutrizionale consente al dietista di verificare se il paziente aderisce alla terapia nutrizionale e se vengono raggiunti gli obiettivi prestabiliti. In questa fase può rendersi necessaria una rivalutazione e un'ulteriore modifica del piano nutrizionale per permettere al paziente di progredire nel percorso e di migliorare lo stato di salute. L'intervallo di tempo con il quale devono essere effettuate le valutazioni nutrizionali è stabilito dal professionista sanitario sulla base dei dati ottenuti in fase di valutazione e della durata stimata del percorso [20].

### **4.3 Diversi approcci dietetici nella fertilità femminile**

#### **4.3.1 Dieta mediterranea**

La dieta mediterranea è un modello nutrizionale basato sull'alimentazione tradizionale dei paesi che si affacciano sul Mar Mediterraneo. Scoperta tra gli anni '50 e '60 del secolo scorso dal fisiologo americano Ancel Keys, la dieta mediterranea è stata dichiarata dall'UNESCO patrimonio immateriale dell'umanità nel 2010.

Questo regime alimentare si basa sul consumo quotidiano di cereali, frutta, verdura, semi e olio di oliva, limitando l'assunzione di carni rosse e grassi animali. Include inoltre un adeguato consumo di pesce, carne bianca, legumi, uova e latticini.

La dieta mediterranea, tuttavia, non si limita solo all'aspetto nutrizionale, ma coinvolge lo stile di vita in generale. La socializzazione al momento del pasto e l'attività fisica sono parte integrante di questo modello alimentare, in quanto contribuiscono a uno stile di vita equilibrato e sostenibile [22].

Numerosi studi scientifici hanno esaminato l'impatto della dieta mediterranea sulla fertilità femminile. Una revisione sistematica e una meta-analisi pubblicate nel 2023 hanno analizzato gli effetti di questa dieta sulle capacità riproduttive femminili. I risultati hanno dimostrato che l'aderenza alla dieta mediterranea potrebbe ridurre il rischio di esiti avversi in gravidanza. Tuttavia, le evidenze disponibili a supporto di potenziali effetti benefici sulla fertilità sono promettenti ma ancora limitate [30].

Un altro studio del 2018 ha analizzato l'aderenza alla dieta mediterranea e il tasso di successo della fecondazione in vitro tra le donne non obese. È stato osservato come una maggiore aderenza alla dieta mediterranea, definita utilizzando il punteggio convalidato "MedDietScore", è stata associata a una maggiore probabilità di concepimento e migliori esiti del parto nelle donne non obese con età inferiore ai 35 anni [31].

### **4.3.2 Dieta chetogenica**

La dieta chetogenica è un regime alimentare caratterizzato da un basso contenuto di carboidrati, un adeguato apporto di proteine e alto contenuto di grassi, progettato per indurre l'organismo in stato di chetosi. In questo stato l'organismo utilizza i corpi chetonici (acetone, acetoacetato, beta-idrossibutirrato) come principale fonte di energia al posto del glucosio derivato dai carboidrati.

La dieta chetogenica è composta per circa il 70-80% da lipidi, 10-20% da proteine e meno del 10% da carboidrati, i quali non devono superare la quota di 50 grammi giornalieri. La drastica riduzione dei carboidrati porta a un esaurimento delle riserve epatiche di glicogeno, promuovendo così la produzione di chetoni attraverso la metabolizzazione dei grassi. Questo meccanismo inizialmente era utilizzato nel trattamento dell'epilessia pediatrica farmaco-resistente. Successivamente sono stati notati potenziali effetti benefici in condizioni come la sindrome metabolica, l'obesità e il diabete mellito di tipo 2.

Rispetto alla dieta ipocalorica tradizionale, la dieta chetogenica può favorire una perdita di peso più rapida nella fase iniziale, riconducibile al consumo del glicogeno epatico e muscolare, che comporta una significativa perdita di acqua. Inoltre questo modello alimentare consente di avere un maggior controllo della fame, in quanto l'elevato apporto di grassi e la produzione di chetoni inibiscono la secrezione di grelina, ormone che stimola l'appetito. La dieta chetogenica, inoltre, permette di ridurre i livelli di glucosio nel sangue, risultando particolarmente utile nei soggetti con insulino-resistenza e diabete di tipo 2.

La dieta chetogenica è strutturata in più fasi:

- Periodo attivo;
- Periodo di reintroduzione;
- Periodo di mantenimento.

Nel periodo attivo la dieta è ipocalorica, con un apporto energetico compreso tra 600 e 800 kcal al giorno. Questa fase prevede una ridotta assunzione di carboidrati (<50 g/die) e un adeguato apporto di proteine (1 - 1.5 g/kg/die). La durata di questa fase varia da 8 a 12 settimane, fino a quando i soggetti non raggiungono l'80% del calo ponderale previsto.

Nel periodo di reintroduzione vengono progressivamente reintegrati diversi gruppi di alimenti, compresi i carboidrati. Inizialmente si includono gli alimenti con indice glicemico più basso, per poi passare a quelli con indice glicemico più elevato. In questa fase l'apporto calorico varia tra 800 e 1500 kcal al giorno.

Il periodo di mantenimento prevede un programma nutrizionale con un apporto calorico che varia da 1500 a 2000 kcal al giorno, bilanciato dal punto di vista dei macro e micronutrienti. L'obiettivo principale di questa fase è il mantenimento della perdita di peso a lungo termine e la promozione di uno stile di vita sano.

Nonostante i vantaggi, questo modello alimentare non è esente da effetti collaterali. Tra i rischi più comuni associati all'adozione della dieta chetogenica si trovano: squilibri elettrolitici, chetoacidosi, problemi digestivi, stitichezza, aumento del colesterolo LDL e carenze di micronutrienti [23].

La dieta chetogenica è stata analizzata nel trattamento di alcune condizioni relative alla fertilità femminile. In particolare è stato studiato il suo impatto sui disturbi metabolici, come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e l'obesità, condizioni che possono incidere negativamente sulla fertilità.

Una revisione narrativa condotta nel 2023 ha analizzato la dieta chetogenica come possibile terapia non farmacologica nelle principali patologie endocrine dell'apparato riproduttivo femminile. L'adozione di questa strategia dietetica ha mostrato effetti significativamente favorevoli nel ridurre l'infiammazione e nel raggiungere la perdita di

peso, in particolare di massa grassa e tessuto adiposo viscerale. Il protocollo si è dimostrato utile in varie condizioni fisiopatologiche femminili, come la menopausa e la resistenza all'insulina. Tuttavia, gli studi pubblicati sull'effetto della dieta chetogenica nel trattamento della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), della fertilità femminile e dei tumori al seno e all'endometrio sono ancora limitati. La revisione afferma inoltre che la dieta chetogenica dovrebbe essere prescritta dietro supervisione medica e adattata al singolo paziente, personalizzando l'apporto calorico e i macronutrienti [32].

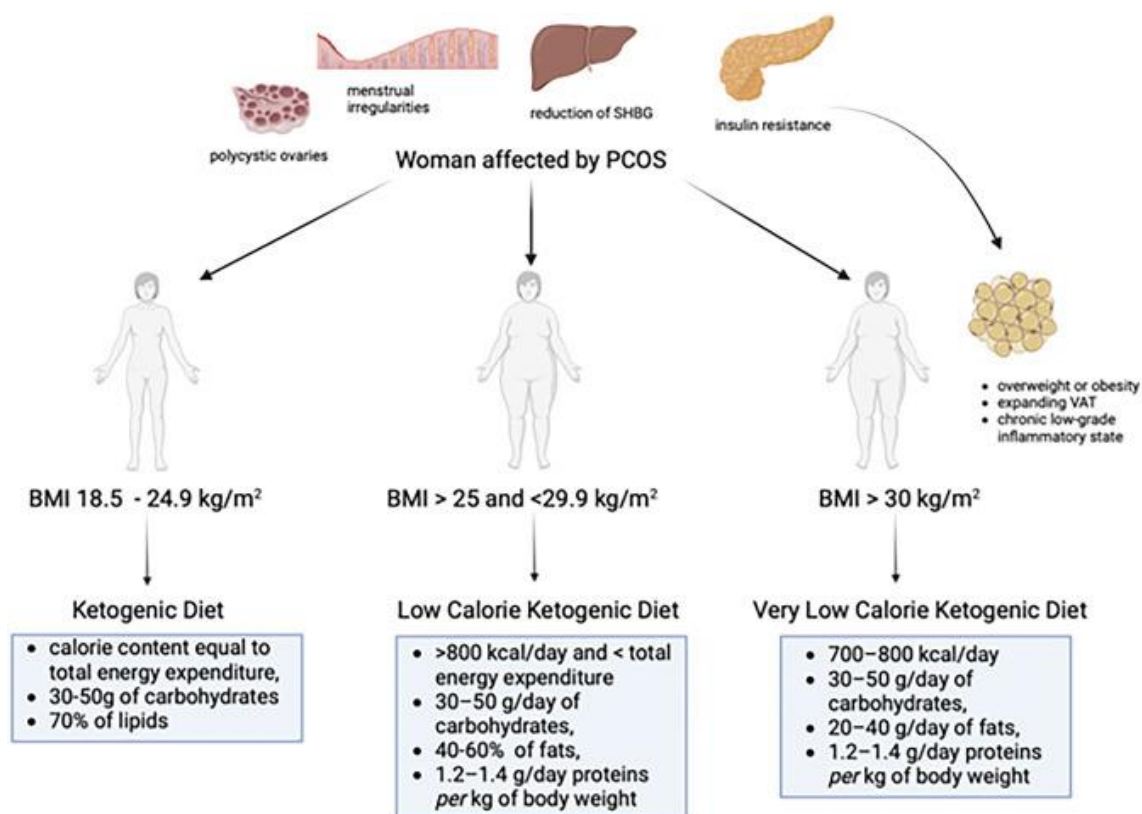


Figura 4: Tipi di dieta chetogenica applicabili alle donne con PCOS, sulla base del BMI [32].

Una sperimentazione clinica della durata di 12 settimane, condotta nel 2020, ha analizzato gli effetti di una dieta chetogenica nelle donne in sovrappeso con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Sono stati valutati parametri come variazioni ponderali, indice di massa corporea (BMI), massa magra, massa grassa, tessuto adiposo viscerale, insulina, glucosio plasmatico, indice HOMA, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi, testosterone, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-

stimolante (FSH), estradiolo, progesterone e globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).

Dopo 12 settimane, si è osservata una significativa riduzione di vari parametri, tra cui peso corporeo, BMI, massa grassa e tessuto adiposo viscerale. È stata rilevata anche una riduzione importante dei livelli di glucosio e insulina, accompagnati da un notevole miglioramento dell'indice HOMA. I livelli di trigliceridi, colesterolo totale e colesterolo LDL sono diminuiti, mentre il colesterolo HDL è aumentato. A livello ormonale si è osservata una riduzione di testosterone e LH, con un aumento di estradiolo, progesterone e SHBG. I risultati evidenziano l'utilità della dieta chetogenica nel trattamento della PCOS e delle complicanze associate, migliorando potenzialmente anche la fertilità [33].

Uno studio del 2022 ha analizzato gli effetti di una dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD) sulla qualità ovarica nelle donne obese con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). I risultati hanno mostrato una significativa riduzione della circonferenza vita, del BMI, dell'indice HOMA e dei livelli di AMH, mentre si è osservato un aumento dei livelli di progesterone e di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). La VLCKD ha dimostrato la sua utilità nel miglioramento della disfunzione metabolica e ovulatoria nelle donne con PCOS, contribuendo così a migliorare le condizioni legate alla fertilità [34].

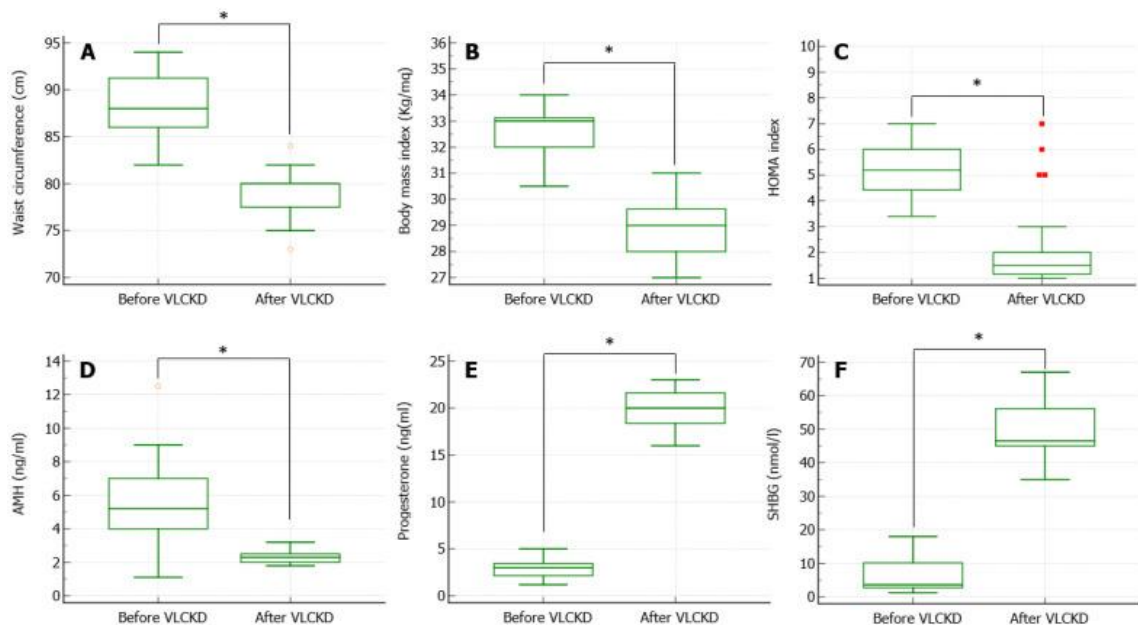


Figura 5: Parametri antropometrici, metabolici e ormonali misurati prima e dopo un periodo di 3 mesi di dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD) [34].

### **4.3.3 Dieta vegetariana**

La dieta vegetariana è un regime alimentare che esclude il consumo di carne e pesce, ma può includere altri prodotti di origine animale, come latticini e uova.

Esistono diverse varianti della dieta vegetariana:

- Lattovegetariana: ammette il consumo di latticini, ma non di uova;
- Ovovegetariana: consente il consumo di uova, ma non di latticini;
- Ovolattovegetariana: prevede il consumo sia di latticini che di uova;
- Vegana: esclude completamente gli alimenti di origine animale.

L'adozione di questo modello alimentare può derivare da esigenze specifiche o da motivazioni etiche. Numerosi studi scientifici hanno analizzato l'impatto di tale dieta sulla salute, evidenziando come una dieta vegetariana equilibrata possa ridurre il rischio di malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2 e alcuni tipi di neoplasie. Questo effetto benefico è attribuibile all'elevato contenuto di fibre, antiossidanti e fitonutrienti caratteristico di questo regime alimentare. Tuttavia, è fondamentale pianificare attentamente l'assunzione di nutrienti essenziali come vitamina B12, ferro, calcio e acidi grassi omega-3, per prevenire eventuali carenze nutrizionali [24].

Nell'ambito della fertilità femminile non vi sono studi scientifici rilevanti che analizzano l'impatto di questo modello alimentare sulle capacità di concepimento. Tuttavia alcune ricerche hanno analizzato come questa dieta possa influire sulla salute generale, contribuendo alla riduzione dei fattori di rischio metabolici e delle malattie cardiovascolari, indirettamente correlati alla fertilità.

Una revisione sistematica del 2014 ha analizzato l'impatto della dieta vegetariana sulla salute, evidenziando la sua efficacia nel ridurre l'indice di massa corporea, migliorare il profilo lipidico e diminuire il rischio di ipertensione, malattie cardiovascolari, ictus, sindrome metabolica e arteriosclerosi. È stato osservato come questo modello dietetico permetta di migliorare la sensibilità insulinica e ridurre il rischio di sviluppare diabete e

cancro. Tuttavia sono stati analizzati anche alcuni aspetti negativi della dieta vegetariana, come iperomocisteinemia, carenza di proteine, anemia, ridotto contenuto di creatinina nei muscoli e disturbi mestruali nelle donne che praticano attività fisica intensa. Nel complesso lo studio afferma che i benefici della dieta vegetariana superano significativamente i rischi [35].

La dieta vegetariana è associata a numerosi benefici clinici, inclusi miglioramenti significativi nell'indice di massa corporea, nel profilo lipidico e nella gestione della glicemia, nonché una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari e metaboliche [24]. Questi effetti positivi sulla salute possono avere un impatto indiretto sulla fertilità. Sebbene non vi siano evidenze dirette e consistenti che dimostrino un effetto della dieta vegetariana sulla fertilità femminile, i miglioramenti della salute generale e del benessere metabolico ottenuti attraverso questo modello alimentare potrebbero contribuire positivamente alla funzione riproduttiva e al concepimento. Pertanto, la fertilità può essere influenzata secondariamente dai benefici complessivi associati alla dieta vegetariana.

#### **4.4 Nutrizione e qualità degli ovociti**

La qualità degli ovociti si riferisce alla capacità degli ovuli di essere fecondati e di sviluppare embrioni sani, condizione essenziale per il successo riproduttivo. Questo parametro è influenzato da vari fattori, quali età, stato ormonale, salute mitocondriale, stile di vita e fattori genetici.

Numerosi studi hanno evidenziato come la nutrizione possa influenzare positivamente la salute riproduttiva femminile, migliorando la qualità degli ovociti. I principali composti nutrizionali che esercitano un effetto positivo sono:

- Antiossidanti;
- Acidi grassi Omega-3;
- Acido folico;
- Proteine;
- Zinco e selenio;
- Vitamina D.

Una revisione sistematica del 2020 ha analizzato l'azione degli antiossidanti nel miglioramento della funzione mitocondriale degli ovociti. I mitocondri sono organelli cellulari essenziali per la produzione di adenosina trifosfato (ATP). Dalla loro attività vengono generati radicali liberi dell'ossigeno (ROS), molecole reattive che, se non neutralizzate, possono causare danni cellulari. Quando si verifica uno squilibrio tra la produzione di ROS e la capacità della cellula di gestirle, si genera stress ossidativo, che può comportare una disfunzione mitocondriale.

Nell'ambito della riproduzione, la disfunzione mitocondriale può compromettere la qualità degli ovociti e lo sviluppo embrionale, con effetti negativi sulla fertilità e sugli esiti della gravidanza. Recenti studi suggeriscono che l'integrazione con antiossidanti potrebbe migliorare la funzione mitocondriale e, di conseguenza, le prestazioni riproduttive. Molecole antiossidanti come il resveratrolo, il coenzima Q10, la melatonina, l'acido folico e alcune vitamine sono state proposte come potenziali trattamenti per l'infertilità, in quanto potrebbero favorire il ripristino della funzione mitocondriale e stimolarne la biogenesi. La revisione, tuttavia, sottolinea l'importanza di ulteriori ricerche per chiarire i meccanismi attraverso cui gli antiossidanti migliorano la qualità degli ovociti e degli embrioni [27].

Una revisione sistematica del 2022 ha analizzato l'effetto dell'assunzione degli acidi grassi omega-3 sulla qualità degli ovociti nelle donne sottoposte a tecniche di riproduzione assistita. Gli studi inclusi nella ricerca hanno evidenziato come gli acidi grassi omega-3 possano migliorare i tassi di successo nella procreazione assistita e la qualità degli embrioni. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per rafforzare le prove a sostegno di questa revisione, al fine di formulare raccomandazioni cliniche per le donne in cerca di gravidanza o che si sottoporranno a tecniche di riproduzione assistita [28].

Uno studio randomizzato controllato condotto nel 2018 ha analizzato la capacità del coenzima Q10 di migliorare la risposta ovarica e la qualità degli embrioni nelle giovani donne con riserva ovarica ridotta. Lo studio ha coinvolto 169 partecipanti, di cui 76 trattate con coenzima Q10 e 93 nel gruppo di controllo. Il trattamento con il coenzima Q10 è stato somministrato alle partecipanti con livelli di gonadotropine

significativamente bassi. I risultati hanno mostrato che le donne che hanno ricevuto il coenzima Q10 hanno avuto un maggior numero di ovociti recuperati, un tasso di fecondazione più elevato e una maggiore percentuale di embrioni di alta qualità rispetto al gruppo di controllo [29].

#### **4.5 Supporto nutrizionale nella ricerca della gravidanza**

La gravidanza è una condizione fisiologica che inizia con il concepimento e termina con il parto e ha una durata di 40 settimane circa. La gestazione può essere divisa in tre trimestri, durante i quali si osservano modificazioni metaboliche e organiche importanti:

- 1° trimestre: caratterizzato da uno stato anabolico, si verifica un aumento dei depositi adiposi materni e un aumento della sensibilità insulinica
- 2° trimestre: si verifica una riduzione della glicemia a digiuno per incremento dell'utilizzo del glucosio e si manifesta una diminuzione dell'insulino-sensibilità a causa degli ormoni secreti, come l'ormone lattogeno placentare (HPL), che ha la funzione di aumentare la glicemia, assicurando una corretta nutrizione fetale
- 3° trimestre: si instaura uno stato catabolico, caratterizzato da ridotta sensibilità insulinica e aumento dell'insulino-resistenza

Durante le tre fasi della gravidanza i fabbisogni energetici, proteici, idrici e di micronutrienti aumentano progressivamente. I carboidrati rappresentano la principale fonte di energia, la loro quota non dovrebbe essere inferiore a 175 g al giorno per garantire un adeguato apporto energetico al cervello sia materno che fetale. I grassi, invece, dovrebbero rappresentare il 20-35% dell'energia totale giornaliera. Di particolare interesse è l'acido docosaesaenoico (DHA), un acido grasso omega-3, noto per il suo ruolo nello sviluppo della retina e del sistema nervoso fetale [25].

In presenza di un'alimentazione equilibrata e ricca di frutta e verdura, non si rende necessaria l'integrazione di micronutrienti. Tuttavia particolare attenzione deve essere rivolta all'assunzione di acido folico, che dovrebbe raggiungere un minimo di 400 microgrammi al giorno. Questo micronutriente si è dimostrato efficace nella prevenzione di malformazioni congenite, come la spina bifida. L'integrazione dovrebbe essere iniziata un mese prima del concepimento e continuata fino ad almeno tre mesi di

gestazione. Il rischio di tossicità è ridotto, in quanto si tratta di un composto idrosolubile, per cui l'eccesso è eliminato per via urinaria.

Durante la gravidanza si assiste a una variazione nel fabbisogno di sali minerali: in particolare aumentano le richieste di calcio, ferro e iodio. Il calcio è indispensabile per ridurre il rischio di pre-eclampsia, dunque va integrato nelle donne che non assumono latte o derivati. La supplementazione di ferro si rende necessaria in casi di anemia sideropenica o di ridotto apporto o assorbimento. Il fabbisogno di iodio in gravidanza è di 220-250 microgrammi al giorno; per soddisfare la quota è bene utilizzare il sale iodato al posto del comune sale da cucina [25, 56].

La nutrizione riveste un ruolo fondamentale non solo durante la gravidanza, ma anche nella fase pre-concepimento, poiché contribuisce a creare un ambiente favorevole per lo sviluppo embrionale. Un adeguato apporto di nutrienti essenziali è cruciale per migliorare la salute riproduttiva, aumentare le probabilità di concepimento e ridurre il rischio di complicanze durante la gestazione.

La condizione iniziale determina l'adozione di strategie nutrizionali specifiche per il raggiungimento degli obiettivi prefissati. Una diagnosi medica accurata consente di identificare le cause di una ridotta fertilità e, attraverso una valutazione nutrizionale adeguata, è possibile intervenire sull'alimentazione con un piano nutrizionale specifico e personalizzato sulle esigenze della donna. Questo approccio è fondamentale per ristabilire l'equilibrio ormonale e incrementare le probabilità di successo del concepimento.

#### **4.6 Supporto nutrizionale nella procreazione medica assistita**

La procreazione medica assistita (PMA) rappresenta un insieme di tecniche e procedure cliniche che offrono una soluzione a coppie con problemi di infertilità, consentendo loro di concepire attraverso l'intervento medico. La PMA è indicata in diverse situazioni, tra cui infertilità idiopatica, anomalie delle tube di Falloppio, disturbi ovulatori come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), o condizioni maschili legate alla qualità delle cellule germinali. Inoltre, queste tecniche sono essenziali nei casi in cui le terapie convenzionali falliscono, o quando condizioni come l'endometriosi o l'età avanzata della donna compromettono la fertilità naturale [26].

Tra i metodi più utilizzati nella PMA si trovano la fecondazione in vitro (FIVET), l'inseminazione intrauterina (IUI) e l'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI). La FIVET prevede la stimolazione ovarica per produrre ovociti maturi, che vengono poi fecondati in laboratorio con spermatozoi, con successivo trasferimento degli embrioni nell'utero. L'ICSI prevede l'iniezione di un singolo spermatozoo direttamente nell'ovocita, è particolarmente indicata in casi di infertilità maschile severa. L'IUI, invece, consiste nell'inserimento di spermatozoi direttamente nell'utero durante il periodo ovulatorio, senza alcuna manipolazione degli ovociti [26].

Il ricorso alla PMA si è diffuso notevolmente grazie ai continui progressi della scienza. Tuttavia, il percorso di PMA può essere lungo e complesso, richiedendo un'accurata preparazione fisica, psicologica e clinica. Le coppie che si sottopongono a questi trattamenti possono affrontare un notevole impatto emotivo, dovuto all'incertezza dei risultati e alla complessità dei protocolli terapeutici.

In questo contesto, è ormai riconosciuto che fattori esterni, come lo stile di vita e l'alimentazione, svolgono un ruolo fondamentale nel successo della PMA. Le evidenze scientifiche dimostrano che una dieta adeguata, bilanciata e ricca di nutrienti specifici può migliorare la qualità degli ovociti e degli embrioni, aumentare i tassi di impianto e supportare lo sviluppo embrionale [15, 27, 28]. Allo stesso tempo, una condizione di malnutrizione può influire negativamente sull'ovulazione, sulla risposta ovarica ai farmaci di stimolazione e sull'ambiente uterino, riducendo le probabilità di gravidanza [15, 18].

Pertanto, diventa fondamentale integrare una valutazione e un supporto nutrizionale all'interno dei percorsi di PMA, per ottimizzare le condizioni del corpo e favorire l'esito positivo del trattamento. Il ruolo della nutrizione nella PMA è un campo di ricerca in costante evoluzione, e questo aspetto multidisciplinare sta dimostrando un crescente impatto sul miglioramento delle possibilità riproduttive delle coppie che ricorrono a queste tecniche.

Numerose ricerche scientifiche hanno analizzato il ruolo della nutrizione nella procreazione medica assistita (PMA). Uno studio del 2019 ha esaminato gli effetti di vari modelli dietetici sui risultati della PMA, coinvolgendo 357 donne che hanno

completato 608 cicli di trattamento tra il 2007 e il 2017. Tra i modelli esaminati vi erano la dieta mediterranea e una dieta specifica per la fertilità, sviluppata dai ricercatori.

I risultati hanno mostrato che l'aderenza alla dieta mediterranea era associata a una probabilità significativamente più alta di ottenere una nascita viva, sebbene oltre un certo livello di aderenza non si riscontrassero ulteriori benefici. La dieta specifica per la fertilità, che includeva l'assunzione di acido folico, vitamine B12 e D, cereali integrali e pesce, ha invece mostrato un impatto positivo sull'impianto, sulla gravidanza clinica e sulla nascita viva, oltre a ridurre le perdite di gravidanza. Tuttavia, non ha influenzato parametri come i livelli di estradiolo o il numero di ovociti.

In conclusione, l'aderenza a una dieta specifica per la fertilità prima del trattamento è stata associata a un maggiore successo nella PMA, mentre diete comunemente raccomandate, come quella mediterranea, potrebbero non essere le più adatte per le donne sottoposte a trattamenti di infertilità [37].

La dieta, tuttavia, non solo è fondamentale prima del trattamento di procreazione assistita per favorire l'impianto dell'embrione e il successo della gravidanza, ma anche durante la gestazione per ridurre i rischi associati. Come mostra uno studio del 2023, le donne che si sottopongono a procedure di riproduzione assistita hanno una probabilità significativamente più alta di sviluppare diabete gestazionale (GDM) rispetto a quelle con concepimento spontaneo, in particolare al di sopra dei 40 anni. Questo trattamento è stato inoltre associato a un aumento del rischio di parto pretermine e a un inferiore peso alla nascita. Pertanto, è fondamentale adottare un approccio nutrizionale ottimale durante tutto il percorso, per migliorare gli esiti sia della PMA che della gravidanza [38].

Una revisione narrativa del 2015 ha analizzato l'impatto dello stile di vita sui risultati delle tecniche di riproduzione assistita e sugli esiti di gravidanza nelle coppie infertili. Tra i fattori analizzati figurano l'attività fisica, l'obesità, l'alimentazione, il fumo, la salute psicologica e l'abuso di alcol e droghe. I risultati dello studio hanno confermato che lo stile di vita è uno dei fattori più importanti e modificabili in grado di influenzare la fertilità. In conclusione, l'implementazione di programmi di consulenza volti a migliorare lo stile di vita nelle coppie infertili può essere un ulteriore fattore su cui agire

per aumentare le probabilità di successo delle tecniche di procreazione medica assistita [39].

Nel capitolo successivo saranno analizzati i micronutrienti coinvolti nella fertilità femminile e la loro capacità di migliorare lo stato ormonale, la qualità ovarica e la funzionalità riproduttiva complessiva.

## **4.7 Ruolo dell'integrazione nella fertilità femminile**

L'integrazione nutrizionale svolge un ruolo fondamentale nel supporto della fertilità femminile, in particolare nei casi di ridotti apporti dietetici o scarso assorbimento di nutrienti. Diversi studi hanno dimostrato che una specifica integrazione di micronutrienti può migliorare l'equilibrio ormonale, la qualità degli ovociti e la salute riproduttiva complessiva, aumentando così le probabilità di concepimento e riducendo il rischio di complicanze durante la gestazione [27, 28, 29].

I principali micronutrienti coinvolti nella fertilità femminile includono: vitamina D, acido folico, inositolo, omega-3, ferro, zinco, magnesio, agnocasto e antiossidanti.

### **4.7.1 Vitamina D**

La vitamina D è un micronutriente liposolubile essenziale per la salute ossea, in quanto favorisce l'assorbimento di calcio e fosforo a livello intestinale. Oltre al suo ruolo nel metabolismo osseo, è fondamentale nella fertilità femminile, poiché regola l'equilibrio ormonale, l'ovulazione e la qualità degli ovociti.

Una revisione sistematica pubblicata nel 2012 ha esaminato l'impatto dei livelli plasmatici di questa vitamina sulla fertilità. È stato osservato che il recettore della vitamina D (VDR) e gli enzimi coinvolti nel suo metabolismo sono presenti nei tessuti riproduttivi sia maschili che femminili. Nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), livelli insufficienti sono stati associati a obesità e disturbi metabolici ed endocrini. Una corretta integrazione di vitamina D potrebbe contribuire a migliorare la frequenza mestruale e i disturbi metabolici in queste pazienti. Inoltre, nelle donne sane, la sua integrazione potrebbe avere effetti positivi sulla produzione di ormoni sessuali,

come estradiolo e progesterone. I risultati suggeriscono che la vitamina D potrebbe avere effetti favorevoli sulla fertilità femminile [40].

Un'altra revisione sistematica condotta nel 2023 ha analizzato gli effetti della supplementazione di vitamina D in pazienti con infertilità. Sono stati inclusi dodici studi, di cui nove trial clinici randomizzati e tre studi di coorte. I risultati hanno indicato che le donne sterili trattate con vitamina D presentavano un tasso di gravidanza clinica significativamente aumentato rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, non sono state riscontrate differenze significative nei tassi di impianto, aborto spontaneo e gravidanze multiple. Il miglioramento del tasso di gravidanza nel gruppo di intervento è stato influenzato anche da altri fattori, come i livelli di vitamina D, il tipo di farmaco, il dosaggio, la durata e la frequenza di somministrazione. I risultati mostrano come un'integrazione di vitamina D, se necessaria, potrebbe migliorare il tasso di gravidanza nelle donne infertili e favorire migliori esiti nel corso della gestazione [41].

#### **4.7.2 Acido folico**

L'acido folico, noto anche come vitamina B9, è un micronutriente idrosolubile introdotto con l'alimentazione, assorbito a livello intestinale e immagazzinato nel fegato. Questo nutriente è coinvolto nel funzionamento dei globuli rossi e bianchi e nella sintesi di alcune proteine. In gravidanza l'acido folico svolge un ruolo fondamentale nella prevenzione delle malformazioni fetali, specialmente a carico del sistema nervoso.

La vitamina B9 si trova principalmente in verdure a foglia verde, legumi, frutta e frutta secca. Durante la gravidanza è consigliato assumere almeno 400 microgrammi al giorno di acido folico, supplementando ulteriormente 5 microgrammi se la donna ha partorito feti con difetti del tubo neurale, presenta familiarità per patologie neurologiche o è affetta da diabete pregestazionale o obesità.

La supplementazione dovrebbe iniziare un mese prima del concepimento e continuare fino alla dodicesima settimana di gestazione. Secondo i LARN, il limite massimo tollerabile di assunzione di acido folico in gravidanza è di 1000 microgrammi al giorno [56].

Una revisione scientifica del 2018 ha esaminato l'utilità dell'acido folico nella prevenzione primaria dei difetti del tubo neurale. È emerso che una supplementazione di 4 milligrammi di acido folico richiede circa 20 settimane per raggiungere livelli ottimali nella riduzione del rischio di tali difetti [42].

Uno studio randomizzato controllato, condotto nel 2019, ha analizzato gli effetti della supplementazione continua di acido folico protratta oltre il primo trimestre di gravidanza sulle performance cognitive del bambino. I risultati hanno dimostrato che l'integrazione continua di acido folico durante la gravidanza, oltre il periodo iniziale raccomandato per prevenire difetti del tubo neurale, può avere effetti benefici sullo sviluppo cognitivo del bambino [43].

Inoltre, una revisione svolta nel 2020 ha confrontato la supplementazione in gravidanza con acido folico rispetto al 5-metil tetraidrofolato (5-MTHF). L'acido folico è inattivo nel corpo umano e deve essere convertito dal fegato nella sua forma attiva, il 5-MTHF, per poter svolgere alcune funzioni fondamentali. Il 5-MHTF agisce come donatore di metile in molte reazioni metaboliche, tra cui la conversione dell'omocisteina in metionina e la biosintesi dei precursori del DNA. La prescrizione di acido folico nel periodo concepimento e durante la gravidanza è una pratica ormai consolidata. Tuttavia, in determinate condizioni, come nell'anemia megaloblastica, dovuta alla carenza di vitamina B12, o in caso di ridotta capacità epatica di trasformare l'acido folico, possono insorgere dei rischi. Alcuni di questi possono essere evitati con l'integrazione di 5-MTHF anziché con acido folico, poiché non richiede attivazione ed è immediatamente disponibile sia per la madre che per il feto [44].

### **4.7.3 Inositolo**

L'inositolo è un composto biologico strutturalmente simile al glucosio, ma presenta differenze chimiche significative. Svolge numerose funzioni fondamentali, tra cui la trasduzione del segnale dell'insulina, il controllo della concentrazione di calcio intracellulare e la degradazione dei grassi.

L'inositolo si trova in molti alimenti, in particolare nei cereali e nella frutta; tuttavia, essendo insolubile, è scarsamente assorbito. L'organismo è in grado di sintetizzarlo a partire dal glucosio-6-fosfato, primo prodotto della glicolisi, attraverso due reazioni:

inizialmente viene convertito in myo-inositolo-1-fosfato, poi defosforilato a myo-inositolo.

A livello nutrizionale, l'integrazione di inositolo si è dimostrata utile nel trattamento di diverse condizioni, come i disturbi d'ansia, la sindrome metabolica e la sindrome dell'ovaio policistico. Numerosi studi scientifici hanno confermato l'efficacia di questa molecola nel contrastare i sintomi di tali condizioni.

Una revisione sistematica del 2013 ha analizzato il potenziale ruolo del myo-inositolo nelle malattie metaboliche e i suoi possibili usi terapeutici. L'obiettivo della revisione era valutare i benefici dell'integrazione di myo-inositolo nel trattamento dei disturbi associati alla resistenza insulinica e nella prevenzione o nel trattamento di alcune complicanze del diabete. Il myo-inositolo si è dimostrato essenziale nel regolare una vasta gamma di funzioni, tra cui la crescita e la sopravvivenza cellulare, lo sviluppo e la funzione dei nervi periferici, l'osteogenesi e la riproduzione.

In conclusione i risultati hanno mostrato che le anomalie del metabolismo del myo-inositolo sono state associate a diverse patologie e, nel caso del diabete, una carenza intracellulare di questo micronutriente ha contribuito allo sviluppo o all'aggravamento delle complicanze, spesso riscontrate nei pazienti diabetici a livello dei distretti periferici, come nervi, reni e retina [45].

Un trial randomizzato controllato, eseguito nel 2011, ha analizzato gli effetti della supplementazione con myo-inositolo in donne con sindrome metabolica post menopausa. Lo studio ha coinvolto 80 donne, suddivise in due gruppi: uno ha ricevuto un trattamento nutrizionale e un supplemento di 2 grammi di myo-inositolo al giorno per 6 mesi, mentre l'altro ha seguito la stessa dieta, associata a un placebo. Sono state valutate al basale e dopo 6 mesi diverse variabili, tra cui la resistenza insulinica, il profilo lipidico e la pressione sanguigna.

I risultati hanno mostrato che, nel gruppo trattato con dieta e myo-inositolo, vi è stato un miglioramento significativo della pressione arteriosa, dell'indice HOMA, del colesterolo e dei trigliceridi rispetto al gruppo trattato con sola dieta e placebo. In conclusione, è possibile affermare che l'integrazione con myo-inositolo può essere

considerata una valida scelta nel trattamento della sindrome metabolica nelle donne in post menopausa [46].

Studi promettenti dimostrano l'utilità dell'inositolo nel trattamento della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), caratterizzata da scarso controllo glicemico, iperandrogenismo e squilibri ormonali. Un trial randomizzato controllato, condotto nel 2009, ha analizzato gli effetti del trattamento con myo-inositolo nelle donne con PCOS. Nello studio sono state coinvolte 42 donne, divise in due gruppi: uno ha ricevuto una dose di myo-inositolo in combinazione con acido folico, mentre l'altro ha ricevuto solamente acido folico e un placebo.

I risultati hanno mostrato che il gruppo trattato con myo-inositolo ha avuto miglioramenti in diversi parametri clinici, tra cui una riduzione dei livelli di testosterone, dei trigliceridi e della pressione arteriosa. Inoltre, nello stesso gruppo è stato osservato un aumento dell'indice di sensibilità insulinica, evidenziando l'efficacia della molecola nel migliorare la risposta delle cellule alla stimolazione dell'insulina [47].

#### **4.7.4 Omega-3**

Gli omega-3 sono acidi grassi polinsaturi, definiti "essenziali" in quanto non possono essere prodotti autonomamente dall'organismo. Essi contengono un doppio legame sul terzo atomo di carbonio, conteggiato a partire dall'estremità metilica della molecola.

I principali omega-3 sono:

- Acido alfa-linolenico (ALA)
- Acido eicosapentaenoico (EPA)
- Acido docosaesaenoico (DHA)

Gli omega-3 svolgono diverse funzioni nell'organismo, tra cui la produzione di molecole antinfiammatorie, il supporto al corretto funzionamento del sistema nervoso e la riduzione del rischio di malattie cardiovascolari. Questi acidi grassi aiutano a ridurre i livelli di trigliceridi nel sangue, contribuendo così a una migliore salute cardiovascolare.

Le fonti alimentari di omega-3 possono essere di origine animale o vegetale. Si trovano principalmente nel pesce azzurro, salmone, trota, tonno, alghe marine, semi oleosi e ortaggi a foglia verde.

Secondo il Consiglio per la Ricerca in Agricoltura e l'Analisi dell'Economia Agraria (CREA), gli omega-3 dovrebbero costituire tra lo 0,5 e il 2% delle calorie totali [48]. In questo modo il loro apporto aumenta proporzionalmente al fabbisogno nutrizionale complessivo dell'organismo. La carenza di acidi grassi omega-3 può essere difficile da individuare, poiché non causa sintomi evidenti. Un eccesso di questi acidi grassi, invece, può portare alla formazione di composti tossici e a un aumento del rischio di sanguinamento. L'integrazione di omega-3 deve avvenire solo in caso di accertata carenza o di aumentato fabbisogno.

Numerosi studi scientifici hanno esaminato l'impatto degli omega-3 sulla fertilità femminile. Uno studio condotto nel 2020 ha analizzato gli effetti della supplementazione di acidi grassi omega-3 sulla fertilità, rivelando un aumento delle probabilità di concepimento nelle donne. L'integrazione con omega-3 può rappresentare una soluzione economica e rapida per migliorare la fertilità femminile [49].

Uno studio osservazionale del 2022 ha analizzato l'associazione tra l'assunzione di acidi grassi omega-3 e i risultati dei trattamenti di riproduzione assistita, sia negli uomini che nelle donne. Sono stati valutati parametri come l'impianto embrionale, le gravidanze cliniche, le nascite vive e la qualità del seme negli uomini.

I risultati hanno mostrato che un maggior consumo di omega-3, in particolare acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA), nelle donne è stato associato a un aumento della probabilità di nascita viva e a una riduzione del rischio di perdita di gravidanza. Negli uomini, invece, è stato osservato che una dieta ricca di omega-3 migliora parametri come il numero, la concentrazione e la motilità degli spermatozoi, ma non ha mostrato un impatto sui risultati della procreazione medica assistita [50].

Un altro studio, condotto nel 2021, ha analizzato l'influenza degli acidi grassi omega 3 sulla fertilità femminile nell'ambito delle tecnologie di riproduzione assistita. In questo caso i risultati non hanno evidenziato alcuna correlazione tra l'assunzione di omega-3 e l'aumento dei tassi di gravidanza. Tuttavia è stato dimostrato che gli omega-3 possono

avere un effetto diretto sugli ovociti e sull'impianto degli embrioni nell'utero al momento del concepimento [51].

#### **4.7.5 Coenzima Q10**

Il coenzima Q10, noto anche come ubiquinone, è una molecola liposolubile presente nelle cellule del corpo umano e svolge un ruolo fondamentale nella produzione di energia. A livello cellulare, il coenzima Q10 è localizzato nei mitocondri, dove partecipa al processo di fosforilazione ossidativa, essenziale per la sintesi di adenosina trifosfato (ATP), principale fonte di energia per le cellule. Oltre alla sua funzione energetica, agisce anche come antiossidante, proteggendo le cellule dai danni causati dai radicali liberi e dallo stress ossidativo. Questo meccanismo può contribuire a ridurre il rischio di malattie degenerative e rallentare il processo di invecchiamento cellulare.

Il coenzima Q10 si trova in diversi alimenti di origine animale, come carne di pollo, manzo e maiale, e in alcuni tipi di pesce, come tonno, salmone, sardine e sgombri. Essendo una molecola liposolubile non è necessario assumerla con continuità, in quanto può essere immagazzinata dall'organismo.

Studi recenti hanno evidenziato l'importanza del coenzima Q10 non solo per la salute cardiovascolare e il funzionamento muscolare, ma anche per la fertilità, sia maschile che femminile. Nelle donne, è stato associato a un miglioramento della qualità degli ovociti, grazie alle sue capacità di ridurre lo stress ossidativo [52, 53, 54].

Uno studio del 2015, condotto sia su modelli animali che su esseri umani, ha analizzato la capacità del coenzima Q10 di ripristinare la funzione mitocondriale degli ovociti e migliorare la fertilità durante l'invecchiamento riproduttivo, che si manifesta solitamente dopo la quarta decade di vita. I risultati hanno mostrato che il declino della qualità e della quantità degli ovociti correlato all'età potrebbe essere in parte invertito attraverso la somministrazione di coenzima Q10. Inoltre, una disponibilità subottimale di questa molecola potrebbe compromettere la funzionalità mitocondriale degli ovociti, influenzando negativamente la loro qualità. Il declino della qualità ovarica legato all'età può contribuire all'infertilità [52].

Uno studio randomizzato controllato del 2018 ha analizzato gli effetti di un pretrattamento con coenzima Q10 in giovani donne con riserva ovarica ridotta o scarsa risposta ovarica alla stimolazione. Nello studio sono state selezionate 169 partecipanti, divise in due gruppi: 76 trattate con coenzima Q10 e 93 appartenenti al gruppo di controllo. Successivamente 17 partecipanti sono state escluse per scarsa compliance alla somministrazione della molecola. I risultati hanno mostrato che le donne trattate con coenzima Q10 hanno ottenuto un maggior numero di ovociti recuperati, un tasso di fecondazione più elevato e un maggior numero di embrioni di alta qualità [53].

Una revisione sistematica e una metanalisi del 2020 hanno analizzato se l'integrazione di coenzima Q10 sia in grado di migliorare la fertilità nelle donne sottoposte a riproduzione assistita. Sono stati messi a confronto due gruppi: il primo ha ricevuto un'integrazione orale di coenzima Q10, mentre il secondo è stato trattato con placebo o non ha ricevuto alcun trattamento. I risultati hanno mostrato che la supplementazione con coenzima Q10 ha determinato un aumento delle gravidanze cliniche rispetto al placebo o all'assenza di trattamento. Tuttavia non sono stati osservati effetti significativi sui tassi di nascite vive e di aborto spontaneo rispetto al gruppo trattato con placebo o all'assenza di trattamento [54].

#### **4.7.6 Ferro**

Il ferro è un minerale essenziale per l'organismo, necessario per numerosi processi fisiologici, tra cui la sintesi dell'emoglobina, una proteina presente nei globuli rossi che consente il trasporto di ossigeno, e della mioglobina, una proteina che immagazzina ossigeno nei muscoli.

Il ferro esiste principalmente in due forme:

- Ferro eme
- Ferro non eme

Il ferro eme si trova nei prodotti di origine animale, come carne e pesce, ed è assorbito più facilmente dall'organismo. Il ferro non eme, invece, si trova negli alimenti di origine vegetale, come legumi, verdure a foglia verde e cereali. Il suo assorbimento è

influenzato da fattori dietetici, come la presenza di acido ascorbico, in grado di migliorarne la biodisponibilità.

Il fabbisogno di ferro varia in base all'età, al sesso e allo stato fisiologico. Le donne in età fertile necessitano di un apporto maggiore di ferro a causa delle perdite mestruali. La carenza di ferro è una delle più frequenti, può causare anemia sideropenica, una condizione caratterizzata da ridotta produzione di globuli rossi e conseguente riduzione della capacità di trasporto di ossigeno. L'eccesso di ferro, invece, può portare a emocromatosi, una condizione in cui il ferro si accumula nei tessuti, danneggiando organi come fegato, cuore e pancreas. Secondo i LARN, il fabbisogno medio di ferro varia da 7 a 10 milligrammi al giorno, con un incremento fino a 22 milligrammi in gravidanza [56].

Una ricerca del 2023 ha analizzato l'associazione tra i livelli di ferro e la fertilità femminile, concentrandosi in particolare sulle donne affette da infertilità idiopatica. I risultati hanno mostrato che le donne con infertilità avevano, in media, livelli di ferritina significativamente più bassi rispetto al gruppo di controllo, suggerendo una possibile correlazione tra carenza di ferro e ridotta capacità riproduttiva. Lo studio sottolinea inoltre che l'integrazione di ferro potrebbe avere un impatto positivo sulla fertilità, migliorando la funzionalità ovarica e aumentando le probabilità di concepimento nelle donne con carenza. I risultati supportano l'ipotesi che livelli ottimali di ferro siano fondamentali per la salute riproduttiva femminile e che la supplementazione possa rappresentare una strategia utile per migliorare la fertilità [55].

#### **4.7.7 Zinco**

Lo zinco è un micronutriente essenziale, coinvolto in numerosi processi biologici fondamentali per il mantenimento della salute umana. Questo minerale è necessario per il corretto funzionamento degli enzimi che partecipano alla sintesi del DNA, alla divisione cellulare e alla riparazione dei tessuti. Lo zinco è fondamentale per il funzionamento di diversi ormoni, inclusi l'insulina, gli ormoni tiroidei e sessuali; inoltre è essenziale per la crescita e lo sviluppo del feto durante la gravidanza.

Lo zinco si trova in alimenti quali ostriche, lievito, carne, uova, pesce, cereali, latte e derivati. Secondo i LARN, il fabbisogno medio di zinco nell'adulto varia da 8 a 10

milligrammi al giorno, mentre il livello massimo tollerabile è di 25 milligrammi al giorno [56].

La carenza di zinco può manifestarsi con cambiamenti della pelle, perdita di capelli, diarrea e infezioni. Spesso la carenza può essere accompagnata da un deficit di vitamina A. L'eccesso di zinco, invece, può causare vomito, nausea, sonnolenza e anemia, oltre a comportare una riduzione del colesterolo HDL.

Nell'ambito della fertilità, lo zinco è fondamentale per la crescita, lo sviluppo e la funzione riproduttiva. Questo minerale è importante per la maturazione ovarica e contribuisce a proteggere le cellule riproduttive dallo stress ossidativo, un fattore che può compromettere la qualità degli ovociti. Lo zinco, infatti, è coinvolto in numerose reazioni enzimatiche e ormonali, come nel caso della superossido dismutasi, un enzima che neutralizza i radicali liberi, riducendo lo stress ossidativo e l'infiammazione [57].

Una revisione scientifica del 2021 ha analizzato il ruolo dello zinco nella riproduzione femminile, evidenziando la sua importanza nei processi di concepimento, sviluppo embrionale e fetale. Un adeguato apporto di zinco è essenziale affinché l'ovocita possa maturare correttamente e formare un ovulo competente per la fecondazione, poiché una carenza di zinco interrompe la maturazione dell'ovocita e ne riduce la qualità. Dopo la fusione dello spermatozoo con l'ovulo, un rapido rilascio di zinco favorisce l'indurimento della zona pellucida e riduce la motilità dello spermatozoo, prevenendo la polispermia. Nelle donne con carenza di zinco durante la gravidanza si osservano anomalie nello sviluppo fetale, come problemi nella crescita degli arti e difetti del tubo neurale. Le evidenze suggeriscono che un apporto adeguato di zinco è fondamentale per il mantenimento della fertilità femminile e per risultati positivi della gravidanza [58].

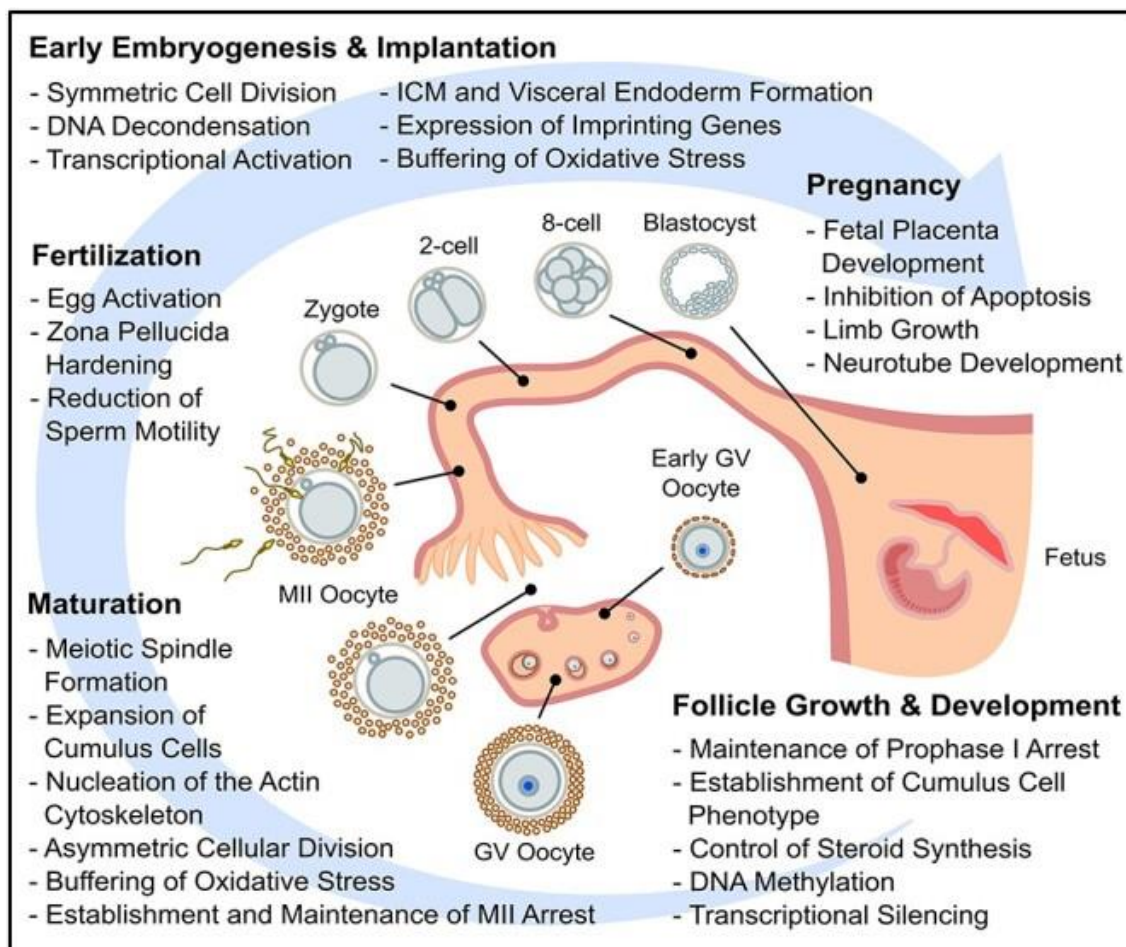


Figura 6: Processi della riproduzione femminile in cui è noto il ruolo dello zinco [58].

#### 4.7.8 Magnesio

Il magnesio è un minerale essenziale presente nell'organismo, localizzato principalmente nelle ossa, nei tessuti molli e nel sangue. Questo micronutriente partecipa a numerose reazioni cellulari e agisce come cofattore per molti enzimi. Il magnesio è necessario per la produzione di energia, nei processi di fosforilazione ossidativa e glicolisi, nella sintesi degli acidi nucleici e del glutatione. Inoltre, svolge un ruolo fondamentale nella trasmissione degli impulsi nervosi, nel mantenimento del ritmo cardiaco e nella contrazione muscolare.

Il magnesio è presente in molti alimenti di origine vegetale, come semi, cereali integrali, verdure a foglia verde, legumi e frutta secca. Secondo i LARN, il fabbisogno medio giornaliero di magnesio per un adulto è di 170 milligrammi, mentre il livello massimo tollerabile, proveniente dagli integratori, è fissato a 250 milligrammi [56].

La carenza di magnesio non è frequente, ma può manifestarsi in soggetti con malattie che ne compromettono l'assorbimento, come il morbo di Crohn, la celiachia, il diabete di tipo 2 o in soggetti che hanno subito un bypass intestinale. L'eccesso di magnesio, invece, generalmente è dovuto all'assunzione di integratori, può causare diarrea e crampi addominali ed è eliminato a livello renale.

Non ci sono studi scientifici autorevoli che analizzino la funzione del magnesio nella fertilità femminile; tuttavia il suo ruolo nello stress è stato oggetto di ricerca. Una revisione del 2020 ha analizzato il legame tra magnesio e stress, rivelando che questo minerale svolge un ruolo inibitorio nella regolazione della risposta allo stress. Ridotti livelli di magnesio sono stati riscontrati in soggetti sottoposti a stress psicologico, tuttavia la carenza stessa di magnesio potrebbe aumentare la suscettibilità dell'organismo allo stress. Questa revisione evidenzia la relazione bidirezionale tra magnesio e stress, sottolineando l'importanza di mantenere livelli adeguati di questo minerale [59].

Una revisione del 2021 ha poi analizzato gli effetti delle variazioni dei livelli di magnesio durante l'invecchiamento. Un deficit di questo minerale può essere riconducibile a una ridotta assunzione alimentare, a scarso assorbimento intestinale o ad aumentata perdita renale. Tale carenza può manifestarsi con segni e sintomi aspecifici o, in alcuni casi, risultare asintomatica.

La carenza di magnesio favorisce la produzione di radicali liberi e aumenta il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, ipertensione, ictus, sindrome metabolica, diabete di tipo 2, demenza, malattie muscolari, fragilità ossea e cancro. I risultati indicano che l'integrazione di magnesio dovrebbe essere presa in considerazione nei casi di ridotta assunzione o scarso assorbimento, al fine di prevenire le complicanze legate alla sua carenza [60].

Sebbene non esistano studi scientifici che confermino una relazione diretta tra il magnesio e la fertilità femminile, sono state evidenziate le importanti funzioni di questo minerale, il quale può influenzare indirettamente le capacità riproduttive.

#### 4.7.9 Agnocasto

L'agnocasto (*Vitex agnus-castus*) è una pianta utilizzata da secoli nella medicina tradizionale per il trattamento dei disturbi legati alla salute riproduttiva femminile. I composti attivi presenti al suo interno possono influenzare il sistema endocrino, modulando in particolare la produzione di alcuni ormoni ipofisari. L'agnocasto è spesso impiegato nel trattamento di alcuni disturbi del ciclo mestruale, quali amenorrea, oligomenorrea, polimenorrea o sindrome premestruale (PMS) [61].

Numerosi studi scientifici attestano l'efficacia dell'Agnocasto nel trattamento dei disturbi ormonali e del ciclo mestruale. Uno studio randomizzato, condotto in doppio cieco, ha coinvolto 178 donne affette da sindrome premestruale (PMS). Ogni giorno, per tre cicli mestruali consecutivi, è stato somministrato loro un estratto secco di Agnocasto, con un dosaggio di 20 milligrammi al giorno. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione dei sintomi principali della PMS, tra cui irritabilità, alterazioni dell'umore, irascibilità, emicrania e tensione mammaria. Inoltre, l'estratto ha dimostrato di influenzare positivamente i livelli di prolattina, suggerendo un potenziale meccanismo d'azione legato alla modulazione del sistema endocrino [61].

Un altro studio ha coinvolto 34 donne affette da iperprolattinemia, di età compresa tra 18 e 43 anni, trattate con un estratto di Agnocasto a un dosaggio totale di 40 milligrammi al giorno per un mese. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli di prolattina in 27 dei casi esaminati. Inoltre, si ipotizza che gli estratti di Agnocasto possano contenere fitoestrogeni che interagiscono con i recettori estrogenici, suggerendo un possibile meccanismo d'azione che meriterebbe ulteriori approfondimenti [62].

Una revisione scientifica del 2014 ha analizzato l'efficacia di diverse piante medicinali nel trattamento della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e dei sintomi a essa associati. Nella revisione sono stati inclusi 33 studi che hanno esaminato gli effetti di numerose erbe, tra cui l'Agnocasto, il quale ha mostrato risultati promettenti riguardo alla regolazione di alcuni ormoni, in particolare la riduzione dell'ormone luteinizzante (LH), della prolattina e del testosterone. Tuttavia, è stata sottolineata la necessità di ulteriori studi clinici per confermare l'efficacia di questo trattamento [63].

#### **4.7.10 Antiossidanti**

Gli antiossidanti sono molecole in grado di controllare o neutralizzare la formazione dei radicali liberi dell'ossigeno, che si generano a seguito di reazioni di ossidazione. Queste reazioni portano alla produzione di prodotti intermedi altamente reattivi, noti come specie reattive dell'ossigeno, in grado di provocare danni a diverse molecole e strutture cellulari, inclusi il DNA e i componenti delle membrane cellulari.

I radicali liberi si formano in seguito a diverse reazioni all'interno dell'organismo, ma possono anche derivare dall'interazione con fattori esterni, come farmaci, eccessiva esposizione ai raggi ultravioletti, fumo e inquinanti ambientali.

Dal punto di vista chimico, gli antiossidanti sono molecole che si ossidano facilmente: in questo modo le specie reattive dell'ossigeno reagiscono con gli antiossidanti, proteggendo le altre molecole e strutture cellulari. L'organismo produce naturalmente antiossidanti endogeni, tra cui il glutatone, il coenzima Q10 e gli enzimi superossido dismutasi. Inoltre, molte altre molecole antiossidanti vengono introdotte attraverso l'alimentazione, in particolare tramite cibi di origine vegetale, come frutta e verdura.

Gli antiossidanti svolgono un ruolo fondamentale nella protezione della fertilità femminile, grazie alla loro capacità di contrastare lo stress ossidativo, un fattore che contribuisce al danneggiamento delle cellule ovariche e al deterioramento della qualità degli ovociti. Numerosi studi scientifici hanno analizzato l'impatto degli antiossidanti sulla fertilità femminile, in particolare sono state analizzate molecole come la vitamina C, la vitamina E, il coenzima Q10 e il glutatone.

Una revisione sistematica del 2023 ha analizzato l'efficacia degli antiossidanti nel trattamento delle malattie ovariche associate alle specie reattive dell'ossigeno (ROS). In quantità adeguate, le ROS sono essenziali per il corretto funzionamento ovarico; tuttavia, livelli eccessivi possono contribuire allo sviluppo di patologie ovariche. Un'eccessiva produzione di ROS può danneggiare direttamente le cellule ovariche o alterare le reazioni chimiche che si verificano al loro interno. L'invecchiamento ovarico, l'ovulazione ricorrente e l'obesità sono tra le principali cause fisiologiche dell'accumulo eccessivo di ROS nell'ovaio. Anche fattori ambientali, come l'uso di farmaci chemioterapici, il fumo, l'alcol e una dieta ricca di zuccheri possono contribuire

all'accumulo di ROS. Le specie reattive dell'ossigeno regolano varie funzioni ovariche, dalla crescita dell'ovocita alla fecondazione, comprese la meiosi, l'ovulazione, il mantenimento del corpo luteo e la sua regressione.

La revisione ha analizzato gli effetti di numerosi composti antiossidanti, come il resveratrolo, l'epigallocatechina-3-gallato (EGCG), la curcumina e la N-acetilcisteina, evidenziando risultati promettenti nel trattamento delle malattie ovariche e della ridotta fertilità. Inoltre, sono stati esaminati gli effetti di alcuni ormoni nella riduzione dello stress ossidativo e nel trattamento di patologie relative alla fertilità femminile. In particolare, la melatonina e l'ormone della crescita (GH) hanno dimostrato significativi miglioramenti nei parametri clinici legati alla riproduzione.

In conclusione, la revisione ha evidenziato i potenziali effetti delle terapie antiossidanti nel trattamento di diverse malattie ovariche, come il declino della funzionalità ovarica legato all'età, il cancro ovarico, la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e l'endometriosi [64].

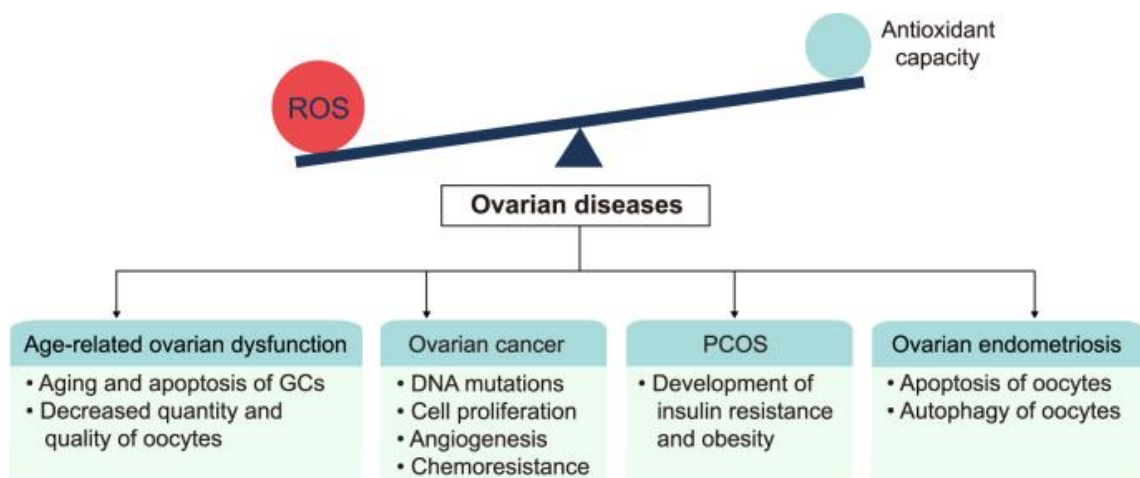


Figura 7: Alterazione dell'equilibrio tra specie reattive dell'ossigeno (ROS) e antiossidanti endogeni [64].

## 4.8 Attività fisica e fertilità femminile

Per “attività fisica” non si intende solo lo sport o l’esercizio fisico pianificato e strutturato, come ad esempio la corsa o la palestra. Secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità l’attività fisica include qualsiasi movimento corporeo che richiede un dispendio energetico, comprendendo quindi tutti i movimenti svolti nel corso della giornata. Non tutti i movimenti producono gli stessi effetti sull’organismo: alcuni comportano un dispendio energetico minimo, mentre altri determinano una maggiore spesa calorica. Inoltre è possibile distinguere attività che mostrano maggiori effetti sul sistema cardiovascolare, come la camminata o la corsa; e altre che permettono di esercitare la forza o l’equilibrio.

L’attività fisica è fondamentale nella prevenzione e nel trattamento di alcune patologie, in particolare quelle non trasmissibili, come il diabete mellito di tipo 2, i tumori, le malattie cardiovascolari e neurodegenerative. Nel 2020 l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato delle Linee Guida per l’attività fisica e la prevenzione della sedentarietà basate su evidenze scientifiche [65]. Nella seguente grafica sono riassunte le indicazioni dell’OMS, distinte per fasce d’età:

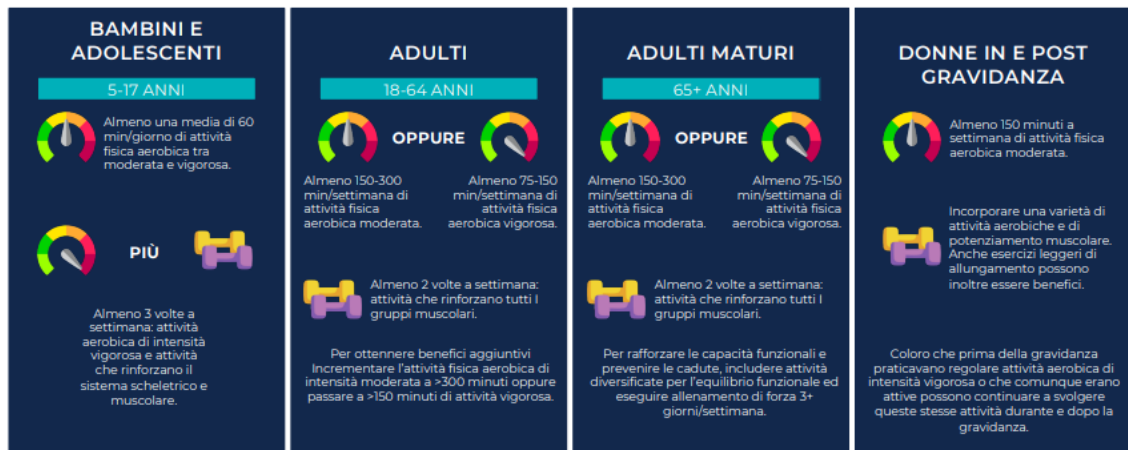


Figura 8: Raccomandazioni dell’Organizzazione Mondiale della Sanità sull’attività fisica distinte per fasce di età [65].

Nel contesto della fertilità l'attività fisica svolge un ruolo fondamentale: attraverso il controllo del peso e la riduzione dello stress permette di migliorare la qualità di vita e le funzioni riproduttive, favorendo l'equilibrio ormonale e sostenendo la salute riproduttiva, sia negli uomini che nelle donne.

Numerosi studi scientifici confermano i benefici dell'esercizio fisico anche nella fertilità femminile, evidenziando come un'attività moderata e regolare possa contribuire alla regolazione del ciclo mestruale, al miglioramento della funzione ovarica e alla riduzione dei rischi associati a condizioni come la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Tali effetti sono riconducibili al miglioramento dell'equilibrio ormonale e alla riduzione dello stress, fattori chiave per la salute riproduttiva.

Una revisione sistematica del 2016 ha analizzato il ruolo dell'attività fisica nella fase preconcepimento, in gravidanza e nel post-parto. Gli studi suggeriscono che, in generale, un'attività fisica moderata e regolare ha effetti positivi sulla fertilità e sui risultati delle terapie di riproduzione assistita.

Nel periodo preconcepimento il sovrappeso e l'obesità sono riscontrati frequentemente e possono compromettere la fertilità, riducendo le probabilità di una gravidanza spontanea o assistita. In questa fase il 55% delle donne non soddisfa i livelli minimi di attività fisica raccomandati dalle linee guida. L'esercizio fisico, in questo periodo, ha numerosi benefici: prevenzione dell'aumento ponderale, miglioramento della qualità di vita e del tono dell'umore, riduzione dell'insulino-resistenza nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS).

In gravidanza le raccomandazioni dell'American College of Obstetricians and Gynecologists consigliano 20-30 minuti di esercizio fisico moderato al giorno, in assenza di controindicazioni [67]. Tuttavia, spesso si riscontra una riduzione dell'attività fisica a causa di errate associazioni con rischi per il feto. In questa fase l'attività fisica ha numerosi benefici, tra cui la riduzione dell'aumento ponderale (GWG), la prevenzione del diabete gestazionale (GDM) e la diminuzione della necessità di interventi durante il travaglio. Inoltre, l'esercizio fisico regolare di intensità moderata non è dannoso per il feto e non provoca un aumento della temperatura corporea materna tale da comportare rischi per lo sviluppo fetale.

Nel periodo post-parto i livelli medi di attività fisica spesso non soddisfano quanto raccomandato dalle linee guida. La revisione ha evidenziato che l'esercizio fisico, oltre a non influire negativamente sulla produzione e sulla composizione del latte, ha effetti benefici sulla perdita di peso e sulla prevenzione della depressione post-parto.

I risultati mostrano quindi l'importanza dell'attività fisica sia prima che dopo la gravidanza; tuttavia sono necessari ulteriori studi per definire la frequenza, la durata e l'intensità ottimali per raggiungere gli obiettivi di salute nelle diverse fasi della riproduzione femminile [66].

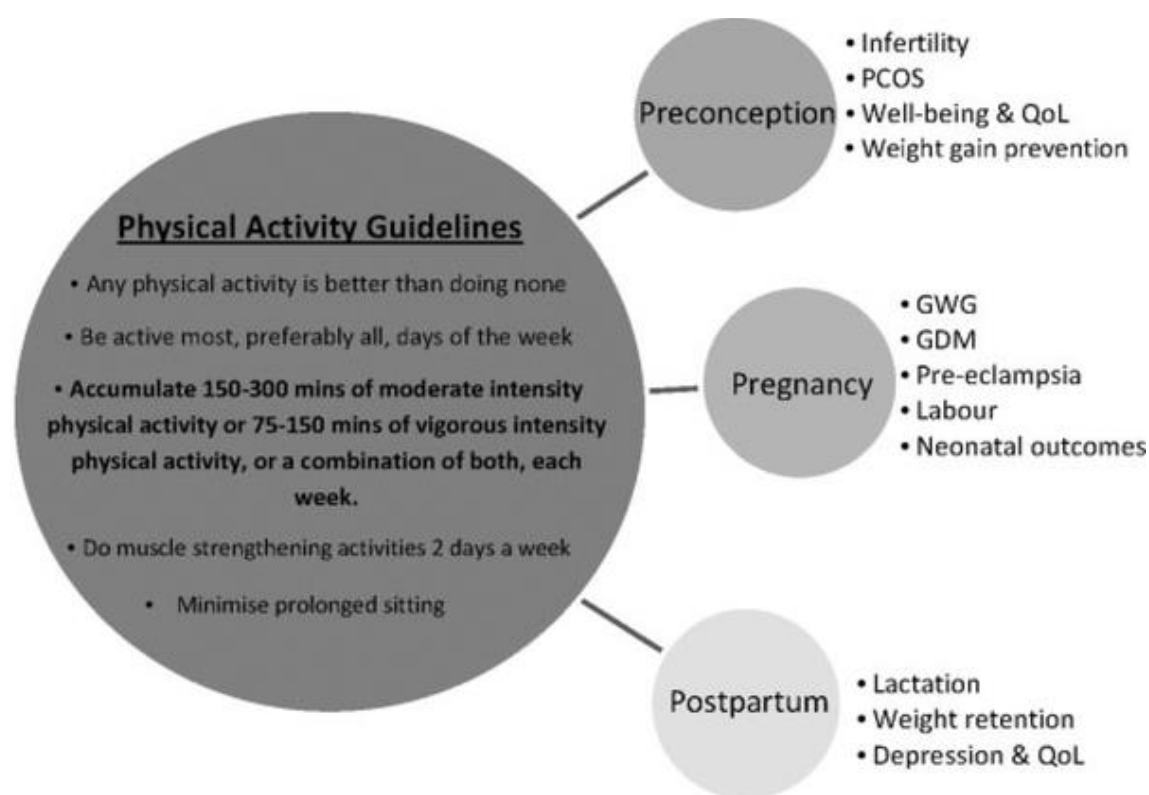


Figura 9: Raccomandazioni sull'attività fisica negli adulti e i suoi effetti nella fase preconceppimento, in gravidanza e post-parto [66].

Preconcepimento	Gravidanza	Post-parto
<p>55% non rispetta le indicazioni dell'OMS riguardo AF.</p> <p>Benefici AF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Migliori esiti PMA</li> <li>• Previene aumento di peso</li> <li>• ↑ qualità di vita</li> <li>• ↓ depressione</li> <li>• ↓ IR in PCOS</li> </ul>	<p>AF diminuisce in gravidanza.</p> <p>Non ci sono effetti avversi per lo sviluppo del feto.</p> <p>Benefici AF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ rischio sovrappeso/obesità</li> <li>• ↓ rischio di sviluppare GDM</li> <li>• ↓ rischio di interventi medici durante il parto</li> </ul>	<p>AF diminuisce nel post-parto.</p> <p>AF non incide sulla produzione o composizione del latte né sulla crescita del bambino.</p> <p>Benefici AF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ perdita di peso</li> <li>• ↓ rischio di depressione post-parto</li> </ul>
Lacune della ricerca	Lacune della ricerca	Lacune della ricerca
<p>Evidenze insufficienti riguardo a frequenza, intensità e durata dell'AF per migliorare gli esiti.</p> <p>Nella PMA l'AF vigorosa ha mostrato risultati equivoci.</p>	<p>Incertezza sul ruolo dell'AF nel trattamento di GDM e preeclampsia.</p> <p>Evidenze insufficienti riguardo a frequenza, intensità e durata dell'AF per migliori esiti.</p>	<p>Evidenze insufficienti riguardo a frequenza, intensità e durata dell'AF per migliori esiti.</p>

Figura 10: Ruolo dell'attività fisica nella salute preconcepimento, in gravidanza e nel periodo post-parto [66].

Una meta-analisi del 2022 ha messo a confronto i comportamenti alimentari e l'attività fisica nelle donne con e senza sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Lo studio ha coinvolto 39.471 donne, di cui 8.736 con PCOS, analizzando principalmente la qualità generale della dieta, l'assunzione totale di energia e l'attività fisica. Sono stati valutati anche altri parametri in grado di fornire informazioni più dettagliate, come macro e micronutrienti, gruppi alimentari, indici glicemici e sedentarietà.

I risultati hanno mostrato che, sebbene l'apporto energetico e la composizione nutrizionale della dieta fossero simili tra i due gruppi, le donne con PCOS presentavano

livelli di colesterolo più elevati e un'assunzione inferiore di alcuni micronutrienti, in particolare magnesio e zinco. Inoltre, queste donne mostravano una significativa riduzione dell'attività fisica totale, un fattore che contribuisce ulteriormente a complicazioni come obesità e malattie metaboliche. Tuttavia, rispetto alle donne senza PCOS, queste ultime hanno mostrato un consumo inferiore di alcol. La maggior parte degli studi coinvolti ha evidenziato una minore aderenza a modelli alimentari sani e un consumo ridotto dei principali gruppi alimentari nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico. Questi risultati suggeriscono la necessità di interventi mirati a migliorare la salute nutrizionale ed ad incrementare l'attività fisica in questa popolazione [68].

Una revisione sistematica del 2018 ha analizzato gli effetti dell'esercizio e dell'attività fisica sulla perdita e sul mantenimento del peso. Le linee guida del 2013 per la gestione del sovrappeso e dell'obesità raccomandano la riduzione del peso per gli individui in sovrappeso (BMI 25-30 kg/ m<sup>2</sup>) con un indicatore di aumentato rischio cardiovascolare (dislipidemia, prediabete, ipertensione, ecc.) e per gli individui obesi (BMI  $\geq$ 30 kg/ m<sup>2</sup>).

Le linee guida dell'OMS raccomandano per gli adulti da 150 a 300 minuti di attività fisica aerobica a intensità moderata a settimana, oppure da 75 a 150 minuti di attività aerobica vigorosa. A questa si devono aggiungere due sessioni settimanali di attività volte al rinforzo muscolare.

Uno studio incluso nella revisione ha evidenziato come programmi composti sia da esercizio fisico che da restrizione calorica abbiano mostrato una maggiore perdita di peso rispetto ai programmi composti da solo esercizio fisico. Analogamente, la sola dieta ha mostrato una maggiore perdita di peso rispetto ai programmi di solo esercizio fisico.

In conclusione, i risultati della revisione affermano che la strategia ottimale per promuovere la perdita di peso è la combinazione della restrizione calorica e dell'aderenza alle raccomandazioni fornite dalle linee guida dell'OMS sull'attività fisica [65, 69].

L'attività fisica può incidere sulla fertilità femminile non solo quando è scarsa e associata a disfunzioni metaboliche, ma anche quando è praticata in modo eccessivo o troppo intenso. In questi casi, l'esercizio fisico è spesso associato a una ridotta

disponibilità energetica, che comporta alterazioni ormonali e disturbi del ciclo mestruale. Questa condizione può sfociare in una sindrome nota come “triade dell’atleta”, che include scarsa disponibilità energetica, alterazioni del ciclo mestruale (amenorrea/oligomenorrea) e ridotta densità minerale ossea (osteopenia/osteoporosi). La triade dell’atleta è stata definita per la prima volta nel 1997 dall’American College of Sports Medicine (ACSM) e successivamente rivisitata nel 2007.

Numerosi studi scientifici hanno dimostrato come un’attività fisica troppo intensa o prolungata riduca la fertilità e sia associata a una diminuzione dei tassi di successo di gravidanza.

Una revisione sistematica del 2021 ha analizzato come la carenza energetica associata all’attività fisica intensa sia correlata allo sviluppo della triade dell’atleta. La ridotta disponibilità energetica comporta una diminuzione della massa grassa e attiva adattamenti neuroendocrini volti a favorire la conservazione dei sistemi vitali. Nelle donne con questa condizione sono spesso riscontrate alterazioni ormonali, come la diminuzione dei livelli di leptina, ossitocina, insulina e fattore di crescita insulino-simile (IGF-1). Allo stesso tempo si osserva un aumento dei livelli di grelina, peptide YY e cortisolo. Questi squilibri ormonali possono comportare una serie di complicanze sistemiche, come la riduzione della densità ossea e l’aumento del rischio cardiovascolare.

In questo contesto, una terapia nutrizionale mirata e la riduzione dell’attività fisica rappresentano il trattamento di prima linea per ristabilire l’equilibrio dell’asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. L’integrazione di calcio e vitamina D si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di fratture da stress. Si raccomanda una dose giornaliera di 800-1000 UI di vitamina D, fino al raggiungimento di una concentrazione ematica di 25(OH)D superiore a 75-100 nmol/L. Il trattamento farmacologico dovrebbe essere preso in considerazione solo se, dopo 6-12 mesi di terapia non farmacologica, le mestruazioni non si ristabiliscono e la densità minerale ossea continua a diminuire.

In conclusione, la carenza energetica associata all’attività fisica può avere ripercussioni significative sulla salute generale e sulla fertilità femminile. Questa condizione è spesso sottostimata, anche a causa di una diagnosi tardiva, dovuta a scarsa conoscenza dei

segni e sintomi con cui si manifesta. È fondamentale aumentare la consapevolezza riguardo a questa condizione per prevenirne lo sviluppo, garantire una diagnosi precoce e fornire un trattamento multidisciplinare adeguato [70].

## **5. Discussione**

La letteratura scientifica presenta numerosi studi relativi all'impatto della nutrizione sulla fertilità femminile, alcuni dei quali offrono un importante contributo alla scienza, mentre altri non forniscono risultati conclusivi o si basano su campioni di ridotte dimensioni, limitando così la loro rilevanza e utilità nel trattamento delle condizioni legate alla fertilità femminile.

In particolare, è emersa una stretta correlazione tra alimentazione, stato nutrizionale e capacità riproduttiva. Diversi studi hanno dimostrato che una dieta equilibrata, in grado di fornire il giusto apporto di macro e micronutrienti, è fondamentale per mantenere l'equilibrio ormonale e la qualità ovocitaria, fattori che aumentano le probabilità di concepimento. Lo stato nutrizionale ha un impatto significativo: la malnutrizione, sia per eccesso che per difetto, ha dimostrato di avere conseguenze negative sulla fertilità femminile.

L'integrazione di micronutrienti, come l'acido folico e la vitamina D, ha mostrato effetti favorevoli nei casi di accertata carenza o ridotta assunzione alimentare, dimostrando capacità curative nei confronti di segni e sintomi legati alle alterazioni ormonali.

Alcuni aspetti, tuttavia, rimangono ancora poco esplorati e attualmente mancano linee guida ufficiali che affrontino in modo esaustivo la gestione della fertilità e delle patologie a essa correlate. In particolare, i diversi modelli dietetici non hanno mostrato evidenze significative di un impatto diretto sulla fertilità, sebbene la dieta chetogenica si sia rivelata utile nel trattamento della sindrome dell'ovaio policistico, con chiari effetti sulla riduzione dei sintomi associati a questa condizione.

Questi dati sottolineano la necessità di ulteriori ricerche approfondite e di un approccio sistematico nello studio di tali condizioni, per sviluppare evidenze scientifiche solide e linee guida cliniche strutturate. In assenza di indicazioni specifiche, questi risultati potrebbero contribuire allo sviluppo di raccomandazioni più dettagliate.

## **6. Conclusioni**

Questa tesi ha esplorato il ruolo della dieta nella fertilità femminile, analizzando come i vari fattori possano influire sulle capacità riproduttive. Nonostante alcuni studi siano limitati e non forniscano risultati conclusivi, la revisione ha evidenziato l'importanza della nutrizione nel contesto della fertilità.

In particolare, è stato analizzato il ruolo di un corretto stato nutrizionale e di un adeguato apporto energetico per sostenere le capacità riproduttive. I micronutrienti hanno dimostrato che, nelle giuste quantità, sono in grado di prevenire e trattare alcune condizioni legate alla fertilità femminile.

In questo contesto il dietista riveste un ruolo fondamentale, in quanto valuta gli introiti alimentari, effettua una diagnosi nutrizionale e interviene con un piano dietetico personalizzato, volto a migliorare i parametri clinici. I dati suggeriscono che una maggiore attenzione alla dieta e allo stile di vita potrebbe essere d'aiuto nella prevenzione e nella gestione dell'infertilità femminile.

Alla luce delle evidenze raccolte, sarebbe utile integrare un percorso nutrizionale personalizzato sia nelle condizioni che comportano un'alterazione della fertilità che nei protocolli di fecondazione assistita. Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare le evidenze esistenti e sviluppare linee guida nutrizionali specifiche per il trattamento della fertilità, affinché la nutrizione possa diventare il trattamento di prima linea nelle patologie relative alla salute riproduttiva.

## Bibliografia e sitografia

1. ISS - Istituto Superiore di Sanità – Fertilità.
2. Ministero della Salute – Cause di infertilità.
3. Ministero della Salute – Diagnosi di infertilità femminile.
4. ISS - Istituto Superiore di Sanità – Ciclo mestruale.
5. ISS - Istituto Superiore di Sanità – Infertilità.
6. Ministero della Salute – Fertilità femminile.
7. Thong EP., Codner E., Laven JSE et al “Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women” *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(2):134-149.
8. Azziz R., Woods KS., Reyna R. et al “The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population” *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6):2745-9.
9. Bulun SE., Yilmaz BD., Sison C. et al “Endometriosis” *Endocr Rev.* 2019; 40(4):1048-1079.
10. Klein DA., Paradise SL., Reeder RM. “Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management” *Am Fam Physician.* 2019; 100(1):39-48.
11. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B. et al “Cushing's disease” *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:41.
12. Dodé C, Hardelin JP. “Kallmann syndrome” *Eur J Hum Genet.* 2009; 17(2):139-46.
13. Gaskins A. J., Chavarro, J. E. “Diet and fertility: a review” *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2017; 218(4): 379–389.
14. Emokpae MA, Brown SI. “Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification” *Reprod Fertil.* 2021; 2(1):R13-R26.
15. Ji H., Zhang Q., Ding L., et al. “Structural and metabolic cumulus cell alteration affects oocyte quality in underweight women” *Zygote.* 2024; 32(1): 77-86.
16. Hoek A., Wang Z., Van Oers A. et al. “Effects of preconception weight loss after lifestyle intervention on fertility outcomes and pregnancy complications” *Fertility and Sterility.* 2022; 118(3): 456–462.
17. Van Oer, A., Groen H., Mutsaerts M. et al. “Effectiveness of lifestyle intervention in subgroups of obese infertile women: a subgroup analysis of a RCT” *Human Reproduction.* 2016; 31(12): 2704–2713.

18. Zhou J., Zhang Y., Teng Y. et al. “Association between preconception body mass index and fertility in adult female: A systematic review and meta-analysis” *Obesity Reviews*. 2024; 25(10).
19. Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002.
20. Swan, W. I., Vivanti, A., Hakel-Smith, N. A. et al “Nutrition Care Process and Model Update: Toward Realizing People-Centered Care and Outcomes Management” *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2017; 117(12): 1853-2042.
21. Manuale ANDID, International Dietetics and Nutrition Terminology, 2022.
22. Davis C., Bryan J., Hodgson J. et al “Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review” *Nutrients*. 2015; 7(11):9139-53.
23. Dieta chetogenica nell’obesità, Linee guida Europee (EASO).
24. Wang T, Masedunskas A., Willett WC., Fontana L. “Vegetarian and vegan diets: benefits and drawbacks” *Eur Heart J*. 2023; 44(36):3423-3439.
25. Nutrizione in gravidanza e allattamento, Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia, 2018.
26. Linee guida Procreazione Medica Assistita, Ministero della Salute, 2024.
27. Rodríguez-Varela C., Labarta E. “Clinical Application of Antioxidants to Improve Human Oocyte Mitochondrial Function: A Review” *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(12):1197.
28. Abodi M., De Cosmi V., Parazzini F. et al. “Omega-3 fatty acids dietary intake for oocyte quality in women undergoing assisted reproductive techniques: A systematic review” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022; 275, 97–105.
29. Xu, Y., Nisenblat V., Lu C. et al. “Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial” *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16(1).
30. Yang J., Song Y., Gaskins AJ. et al “Mediterranean diet and female reproductive health over lifespan: a systematic review and meta-analysis” *Am J Obstet Gynecol*. 2023; 229(6):617-631.

31. Karayiannis D., Kontogianni MD., Mendorou C. et al “Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility” *Hum Reprod.* 2018; 1;33(3):494-502.
32. Camajani E., Feraco A., Verde L. et al “Ketogenic Diet as a Possible Non-pharmacological Therapy in Main Endocrine Diseases of the Female Reproductive System: A Practical Guide for Nutritionists” *Curr Obes Rep.* 2023; 12(3):231-249.
33. Paoli A., Mancin L., Giacona MC. et al “Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome” *J Transl Med.* 2020; 18(1):104.
34. Magagnini MC., Condorelli RA., Cimino L. et al “Does the Ketogenic Diet Improve the Quality of Ovarian Function in Obese Women?” *Nutrients.* 2022; 14(19):4147.
35. Pilis W., Stec K., Zych M. et al “Health benefits and risk associated with adopting a vegetarian diet” *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2014; 65(1):9-14.
36. Istituto nazionale di ricerca per gli alimenti e la nutrizione (INRAN). Linee-guida per una sana alimentazione italiana. Revisione 2003.
37. Gaskins AJ., Nassan FL., Chiu YH. et al “Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction” *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(6):567.e1-567.e18.
38. Bianchi C., Brocchi A., Baronti W., et al “Assisted reproductive technology, risk of gestational diabetes, and perinatal outcomes in singleton pregnancies” *Diabetes Metab Res Rev.* 2023; 39(5): e3625.
39. Zeinab H., Zohreh S., Samadaee Gelekholaee K. “Lifestyle and Outcomes of Assisted Reproductive Techniques: A Narrative Review” *Glob J Health Sci.* 2015; 7(5):11-22.
40. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. “Vitamin D and fertility: a systematic review” *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(5):765-78.
41. Meng X., Zhang J., Wan Q. 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.
42. Van Gool JD., Hirche H., Lax H. et al “Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review” *Reprod Toxicol.* 2018; 80:73-84.

43. McNulty H, Rollins M, Cassidy T. et al “Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial)” *BMC Med.* 2019;17(1):196.
44. Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. “Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy” *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 253:312-319.
45. Croze ML., Soulage CO. “Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases” *Biochimie.* 2013; 95(10):1811-27.
46. Giordano D., Corrado F., Santamaria A. et al “Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study” *Menopause.* 2011; 18(1):102-4.
47. Costantino D., Minozzi G., Minozzi E. et al “Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial”. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13(2):105-10.
48. Linee Guida CREA.
49. Stanhiser J., Jukic AMZ., McConnaughey DR. et al “Omega-3 fatty acid supplementation and fecundability” *Hum Reprod.* 2022; 37(5):1037-1046.
50. Salas-Huetos A., Arvizu M., Mínguez-Alarcón L. et al “Women's and men's intake of omega-3 fatty acids and their food sources and assisted reproductive technology outcomes”. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 227(2):246.e1-246.e11.
51. S Buch. “P-585 The influence of omega-3 fatty acids on female fertility in assisted reproductive technology” *Human Reproduction*, 2021. Volume 36.
52. Ben-Meir A., Burstein E., Borrego-Alvarez A., et al “Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging” *Aging Cell.* 2015; 14(5):887-95.
53. Xu Y., Nisenblat V., Lu C., et al “Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial” *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16(1):29.

54. Florou P., Anagnostis P., Theocharis P. et al “Does coenzyme Q<sub>10</sub> 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):2377-2387.
55. Holzer I., Ott J., Beitzl K. et al “Iron status in women with infertility and controls: a case-control study” *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14:1173100.
56. SINU, Società Italiana di Nutrizione Umana. LARN, Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti per la Popolazione Italiana, IV Revisione, 2014.
57. Kiouri DP., Tsoupra E., Peana M. et al “Multifunctional role of zinc in human health: an update”. *EXCLI J.* 2023; 22:809-827.
58. Garner TB., Hester JM., Carothers A. et al “Role of zinc in female reproduction” *Biol Reprod.* 2021; 104(5):976-994.
59. Pickering G., Mazur A., Trousselard M. et al “Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited” *Nutrients.* 2020; 12(12):3672.
60. Barbagallo M., Veronese N., Dominguez LJ. “Magnesium in Aging, Health and Diseases” *Nutrients.* 2021; 13(2):463.
61. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V. et al “Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)-- pharmacology and clinical indications” *Phytomedicine.* 2003; 10(4):348-57.
62. Jarry H., Spengler B., Porzel A. et al “Evidence for estrogen receptor beta-selective activity of *Vitex agnus-castus* and isolated flavones” *Planta Med.* 2003; 69(10):945-7.
63. Arentz S., Abbott JA., Smith CA. et al “Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings” *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14:511.
64. Liang J., Gao Y., Feng Z., et al “Reactive oxygen species and ovarian diseases: Antioxidant strategies” *Redox Biol.* 2023; 62:102659.
65. OMS, Organizzazione Mondiale della Sanità. Linee Guida sull’attività fisica e il comportamento sedentario.

66. Harrison CL., Brown WJ., Hayman M. et al “The Role of Physical Activity in Preconception, Pregnancy and Postpartum Health” *Semin Reprod Med.* 2016; 34(2):e28-37.
67. American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG Committee opinion number 650, December 2015. Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period.*
68. Kazemi M., Kim JY., Wan C., et al “Comparison of dietary and physical activity behaviors in women with and without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 39471 women” *Hum Reprod Update.* 2022; 28(6):910-955.
69. Swift DL, McGee JE, Earnest CP. et al “The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance” *Prog Cardiovasc Dis.* 2018; 61(2):206-213.
70. Coelho AR., Cardoso G., Brito ME. et al “The Female Athlete Triad/Relative Energy Deficiency in Sports (RED-S)” *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021; 43(5):395-402.