ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«Η διατροφή ως ενισχυτικός παράγοντας

της ανδρικής γονιμότητας»

Μαρία Κοντογιάννη

ΑΜ: 1015

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ειρήνη Σφακιανάκη, MSc (επιβλέπουσα)

Δρ. Χριστόφορος Παπανδρέου

Ειρήνη Ορφανού, MSc

ΣΗΤΕΙΑ, Οκτώβριος 2024

HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS SCIENCES

THESIS

for the Undergraduate Degree

«Nutrition as an enhancing factor of male fertility»

Maria Kontogianni

YD: 1015

Three-member Examination Committee

Eirini Sfakianaki, MSc (supervisor)

Dr. Christoforos Papandreou

Eirini Orfanou, MSc

SITIA October 2024

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Ευχαριστίες

Η εργασία αυτή δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την συνεισφορά της επιβλέπουσας καθηγήτριάς μου κ. Ειρήνης Σφακιανάκη, που ανήκει στο Ειδικό Τεχνικό Εργαστηριακό Προσωπικό και είναι υποψήφια διδάκτωρ του Τμήματος Επιστημών Διατροφής & Διαιτολογίας του ΕΛΜΕΠΑ. Συγκεκριμένα, θέλω να την ευχαριστήσω για την υπομονή της, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, αλλά και την πολύτιμη καθοδήγηση και υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας μέχρι την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τους κ. Χριστόφορο Παπανδρέου και κα. Ειρήνη Ορφανού για το ενδιαφέρον και τη βοήθειά τους στην ολοκλήρωση της πτυχιακής εργασίας μου.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για την υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Ο διατροφικός παράγοντας σχετίζεται άμεσα με την ανδρική γονιμότητα. Τα τρόφιμα και τα θρεπτικά συστατικά έχουν θετικό ή αρνητικό αντίκτυπο στις τιμές των παραμέτρων του σπέρματος. Η κατανάλωση ορισμένων τροφίμων - όπως είναι τα φρούτα, τα λαχανικά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά και τα ψάρια - μπορεί να βελτιώσει τη γονιμότητα. Αντίθετα, με τη συχνή κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, γαλακτοκομικών προϊόντων με πλήρη λιπαρά, σόγιας και ροφημάτων με ζάχαρη, μπορεί να εμφανιστεί υπογονιμότητα. Όσον αφορά τα θρεπτικά συστατικά, τα ω-3 λιπαρά οξέα δείχνουν να έχουν θετική συσχέτιση με τις παραμέτρους του σπέρματος, ενώ ο ρόλος των αντιοξειδωτικών δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος. Αντίθετα, η υψηλή κατανάλωση τροφίμων με κορεσμένο λίπος φαίνεται ότι επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα του σπέρματος. Μεταξύ των δύο διατροφικών προτύπων, η μεσογειακή διατροφή συνδέεται θετικά με την ποιότητα του σπέρματος, ενώ η δυτική διατροφή επηρεάζει αρνητικά τη σπερματογένεση.

Λέξεις – Κλειδιά

Ανδρική γονιμότητα, υπογονιμότητα, διατροφή, θρεπτικά συστατικά, διατροφικά πρότυπα, Μεσογειακή διατροφή, ποιότητα σπέρματος.

Abstract

The nutritional factor is directly related to male fertility. Food and nutrients have a positive or negative impact on sperm parameters values. Eating certain foods - such as fruits, vegetables, low-fat dairy products and fish - can improve fertility. Conversely, with frequent consumption of red and processed meat, full-fat dairy products, soy and sugary drinks, infertility can occur. Regarding nutrients, omega-3 fatty acids appear to have a positive correlation with sperm parameters, while the role of antioxidants is not clear yet. Conversely, high consumption of foods with saturated fat appears to negatively affects sperm quality. Between the two dietary patterns, the Mediterranean diet is positively associated with sperm quality, while the Western diet negatively affects spermatogenesis.

Keywords

Male fertility, infertility, nutrition, nutrients, dietary patterns, Mediterranean diet, semem quality.

Περιεχόμενα

Περίληψη v

Abstract vi

Περιεχόμενα vii

Κατάλογος Σχημάτων ix

Κατάλογος Πινάκων ix

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια x

Εισαγωγή 1

1. Κεφάλαιο: Ανδρική υπογονιμότητα και γονιμότητα 3

1.1. Ορισμοί και επιδημιολογία 3

1.2. Ανάλυση σπέρματος 5

1.3. Αίτια υπογονιμότητας 8

1.4 Παράγοντες κινδύνου 12

1.4.1. Οξειδωτικό Στρες (OS) *12*

1.4.2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες *14*

1.4.3 Τρόπος ζωής *18*

1.5. Διαχείριση ανδρικής υπογονιμότητας 29

1.5.1. Διάγνωση υπογονιμότητας *29*

1.5.2. Θεραπευτική αντιμετώπιση υπογονιμότητας *31*

1.5.3. Υποβοηθούμενες Αναπαραγωγικές Τεχνολογίες (ART) *32*

2. Κεφάλαιο: Τρόφιμα, θρεπτικά συστατικά και πρότυπα διατροφής 34

2.1. Τρόφιμα και ανδρική γονιμότητα 34

2.1.1. Γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα *34*

2.1.2. Φρούτα και Λαχανικά *35*

2.1.3. Δημητριακά, προϊόντα δημητριακών και πατάτες 37

2.1.4. Κόκκινο κρέας, επεξεργασμένο κρέας και πουλερικά 38

2.1.5. Ψάρια και θαλασσινά 39

2.1.6. Ξηροί καρποί 39

2.1.7. Σόγια και προϊόντα σόγιας 40

2.1.8. Γλυκά και Ροφήματα με ζάχαρη 41

2.2. Θρεπτικά συστατικά και ανδρική γονιμότητα 43

2.2.1. Μακροθρεπτικά συστατικά 43

2.2.2. Μικροθρεπτικά συστατικά 48

2.3. Συμπληρώματα Διατροφής 56

2.4. Πρότυπα διατροφής και ανδρική γονιμότητα 59

2.4.1. Δυτικού τύπου διατροφή 59

2.4.2. Υγιεινά πρότυπα διατροφής και Μεσογειακή Διατροφή 60

Συμπεράσματα 63

Βιβλιογραφία 64

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1-1 Ρόλος και πηγές του OS στην ανδρική γονιμότητα 14

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1-1 Κατώτερα φυσιολογικά όρια (5ο εκατοστό και 95% διάστημα εμπιστοσύνης) για τις παραμέτρους του σπέρματος.....6

Πίνακας 1-2 Ορολογία που σχετίζεται με την ποιότητα του σπέρματος 7

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

DAI	Daidzein
EARTH	Environment and Reproductive Health
MDS	Mediterranean Diet Score (MedDiet Score)
OS	Oxidative Stress
ROS	Reactive Oxygen Speciesa2
RYMS	Rochester Young Men's Study

A2-M	Α2-Μακροσφαιρίνη
ACTH	Φλοιοεπινεφριδιοτρόπος Ορμόνη
ALA	Α-λινολενικό Οξύ
ALL	Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία
ART	Υποβοηθούμενες Αναπαραγωγικές Τεχνολογίες
ASRM	Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής
B[a]P	Βενζο[α]πυρένιο
BMI	Δείκτης Μάζας Σώματος
BPA	Δισφαινόλη-Α
CAT	Καταλάση
Cd	Κάδμιο
CF	Κυστική Ίνωση
CoQ10	Συνένζυμο Q102
DFI	Δείκτης Κατακερματισμού DNA
DHA	Εικοσιδυαεξαενοϊκό Οξύ
DNA	Δεοξυριβονουκλεϊκό Οξύ

E2	Οιστραδιόλη
ECS	Ενδοκανναβινοειδές Σύστημα
EPA	Εικοσαπεντανοϊκό Οξύ
FISH	Φθορίζουσα In Situ Υβριδοποίηση
FSH	Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη
GI	Γλυκαιμικός Δείκτης
GL	Γλυκαιμικό Φορτίο
GPx4	Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης 4
GSH	Γλουταθειόνη
Hg	Υδράργυρος
HH	Υπογοναδοτροφικός Υπογοναδισμός
HPG	Άξονας Υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων
ICSI	Ενδοκυτταροπλασματική Έγχυση Σπέρματος
IGF-1	Ινσουλινόμορφος Αυξητικός παράγοντας-1
IUI	Ενδομήτρια Σπερματέγχυση
IVF	Εξωσωματική Γονιμοποίηση
LA	Λινολεϊκό Οξύ
LAC	L-ακετυλο-καρνιτίνη
LC	L-Καρνιτίνη
LH	Ωχρινοτρόπος Ορμόνη
MD	Μεσογειακή Διατροφή
MedDiet Score	Δείκτης Μεσογειακής διατροφής
MESA	Μικροχειρουργική Επιδιδυμική Αναρρόφηση Σπερματοζωαρίων
Micro-TESE	Μικροχειρουργική Βιοψία Όρχεως
MUFA	Μονοακόρεστα Λιπαρά Οξέα

NAC	Ν-ακετυλοκυστεΐνη
NCCDPHP	Εθνικό Κέντρο Πρόληψης Χρόνιων Νοσημάτων και Προαγωγής Υγείας
NO	Μονοξείδιο του Αζώτου
OP	Οργανοφωσφορικά Φυτοφάρμακα
OS	Οξειδωτικό Στρες
Pb	Μόλυβδος
PCB	Πολυχλωριωμένο Διφαινύλιο
PCDD	Πολυχλωριωμένες Διβενζο-παρα-διοξίνες
PCDF	Πολυχλωριωμένα Διβενζοφουράνια
PESA	Διαδερμική Επιδιδυμική Αναρρόφηση Σπερματοζωαρίων
POP	Έμμονοι Οργανικοί Ρύποι
PUFA	Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα
PVC	Πολυβινυλοχλωρίδιο
RCTs	Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές
RF-EMR	Ηλεκτρομαγνητική Ακτινοβολία Ραδιοσυχνοτήτων
RDA	Συνιστώμενη Διαιτητική Πρόσληψη
ROS	Δραστικές Μορφές Οξυγόνου
SDF	Κατακερματισμός DNA Σπέρματος
Se	Σελήνιο
SFA	Κορεσμένα λιπαρά οξέα
SOD	Υπεροξειδική Δισμουτάση
T	Τεστοστερόνη
TAC	Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα
TESE	Βιοψία Όρχεως
THC	Δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη

TTP	Χρόνος Μέχρι την Εγκυμοσύνη
UL	Ανώτατο Επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης
WHO	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
Zn	Ψευδάργυρος
ΙΦΝΕ	Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσος Εντέρου
ΠΜΔ	Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Εισαγωγή

Η υπογονιμότητα αποτελεί ένα καίριο πρόβλημα που απασχολεί τον ανδρικό πληθυσμό. Τουλάχιστον 30 εκατομμύρια άνδρες παγκοσμίως είναι υπογόνιμοι και τα υψηλότερα ποσοστά βρίσκονται στην Αφρική και την Ανατολική Ευρώπη (Agarwal et al. 2015). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO, 2024) αντιμετωπίζει την υπογονιμότητα ως ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος, καθώς ένας στους έξι ανθρώπους αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως θα εμφανίσει υπογονιμότητα κατά τη διάρκεια της ζωής του.

Πολλές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν από τη δεκαετία του ’90 και αργότερα, έδειξαν υποβάθμιση της ποιότητας του σπέρματος. Αυτό κέντρισε το ενδιαφέρον των ερευνητών ώστε να πραγματοποιηθούν πολυάριθμες μελέτες, φοβούμενοι ότι η ποιότητα του σπέρματος θα μπορούσε να φτάσει σε εξαιρετικά χαμηλό επίπεδο και να επηρεάσει αρνητικά την ανθρώπινη αναπαραγωγή (Carlsen et al. 1992, Swan, Elkin & Fenster 2000, Jørgensen et al. 2012).

Ως δείκτες γονιμότητας ή υπογονιμότητας χρησιμοποιούνται οι τιμές των παραμέτρων του σπέρματος (Boitrelle et al. 2021). Τα τελευταία χρόνια οι μελέτες εστιάζουν στον διατροφικό παράγοντα, καθώς φαίνεται να σχετίζεται με την ποιότητα του σπέρματος. Τροφές όπως είναι τα ψάρια, τα φρούτα, τα λαχανικά και τα γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα του σπέρματος (Afeiche et al. 2014-a, Afeiche et al. 2014-c, Madej et al. 2021). Τα θρεπτικά συστατικά που συσχετίσθηκαν θετικά με τις παραμέτρους του σπέρματος ήταν τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ((Jensen et al. 2013, Eslamian et al. 2015). Όσον αφορά τα αντιοξειδωτικά, από τη μία πλευρά δείχνουν να βελτιώνουν την ποιότητα του σπέρματος (Zareba et al. 2013, Rahimlou et al. 2019, Zhao et al. 2023), αλλά από την άλλη πλευρά μπορούν να υποβαθμίσουν την ποιότητα του σπέρματος και να προκαλέσουν υπογονιμότητα (Sengupta, Dutta & Alahmar 2022, Sadeghi et al. 2023).

Αντίθετα, τρόφιμα όπως είναι το κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, τα γαλακτοκομικά με πλήρη λιπαρά, η σόγια και τα ροφήματα με ζάχαρη έχουν συσχετιστεί αρνητικά με την ποιότητα του σπέρματος (Afeiche et al. 2013, Afeiche et al. 2014-b, Afeiche et al. 2014-c, Yuan et al. 2019, Joseph et al. 2024). Η υψηλή κατανάλωση τροφών με κορεσμένο λίπος

επηρέασε αρνητικά τις παραμέτρους του σπέρματος (Chavarro et al. 2014, Eslamian et al. 2015).

Πολλές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η υιοθέτηση του μεσογειακού προτύπου διατροφής βελτίωσε την ανδρική γονιμότητα (Jurewicz et al. 2018, Ricci et al. 2019), ενώ η προσκόλληση στο δυτικό πρότυπο διατροφής είχε αντίθετα αποτελέσματα (Eslamian et al. 2016, Danielewicz, Przybyłowicz KE. & Przybyłowicz M. 2018, Jurewicz et al. 2018).

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση των σημαντικότερων τροφίμων και θρεπτικών συστατικών που επηρεάζουν τις τιμές των παραμέτρων του σπέρματος. Επιπρόσθετα, διερευνώνται τα δύο πρότυπα διατροφής που σχετίζονται με την ποιότητα του σπέρματος, η δυτική και η Μεσογειακή διατροφή. Για την βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε αναζήτηση λέξεων-κλειδιών (ανδρική γονιμότητα, υπογονιμότητα, διατροφή, θρεπτικά συστατικά, διατροφικά πρότυπα, Μεσογειακή διατροφή, ποιότητα σπέρματος) σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και επιλεγμένους ιστότοπους (PubMed, Medline, Scopus και Google Scholar, Research Gate, Wiley Online Library), με σκοπό την εύρεση επιστημονικών άρθρων που σχετίζονται με την ανδρική γονιμότητα/υπογονιμότητα και τη διατροφή. Συμπεριλήφθησαν μελέτες που είναι γραμμένες στην ελληνική και στην αγγλική γλώσσα, χωρίς χρονικό περιορισμό.

Η ανασκόπηση χωρίζεται σε δύο κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο καταγράφονται βασικές έννοιες και οι τιμές των παραμέτρων του σπέρματος ως δείκτες υπογονιμότητας/γονιμότητας. Η διερεύνηση των αιτιών και των παραγόντων κινδύνου είναι απαραίτητες για τη σωστή διαχείριση της ανδρικής υπογονιμότητας. Ένας από τους τροποποιήσιμους παράγοντες είναι και η διατροφή. Στο δεύτερο κεφάλαιο διερευνάται ο ρόλος της διατροφής. Τα τρόφιμα, τα θρεπτικά συστατικά και τα πρότυπα διατροφής μπορούν να έχουν θετικό ή αρνητικό αντίκτυπο στην ανδρική γονιμότητα.

1. Κεφάλαιο: Ανδρική υπογονιμότητα και γονιμότητα

1.1. Ορισμοί και επιδημιολογία

Η υπογονιμότητα αποτελεί διαταραχή της λειτουργίας του αναπαραγωγικού συστήματος του άνδρα ή της γυναίκας που οδηγεί σε αδυναμία σύλληψης και αντιμετωπίζεται ως ασθένεια (Zegers-Hochschild et al. 2017, Vander Borght & Wyns 2018). Για να θεωρηθεί ένα ζευγάρι υπογόνιμο, θα πρέπει να έχει τακτικές σεξουαλικές επαφές χωρίς προφύλαξη και να μην έχει επιτευχθεί σύλληψη μετά από διάστημα τουλάχιστον ενός έτους (Vander Borght & Wyns 2018). Η υπογονιμότητα δεν πρέπει να συγχέεται με τη στειρότητα, η οποία αποτελεί μόνιμη κατάσταση υπογονιμότητας (Zegers-Hochschild et al. 2017, Vander Borght & Wyns 2018). Το αντίθετο της υπογονιμότητας είναι η γονιμότητα, η οποία χαρακτηρίζεται από την ικανότητα επιτυχίας κλινικής εγκυμοσύνης (Zegers-Hochschild et al. 2017, Vander Borght & Wyns 2018).

Η ανδρική υπογονιμότητα διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Η πρωτοπαθής υπογονιμότητα εμφανίζεται όταν δεν έχει επιτευχθεί ποτέ εγκυμοσύνη και ο άνδρας πληροί τα κριτήρια να χαρακτηριστεί ως υπογόνιμος, ενώ κατά τη δευτεροπαθή υπογονιμότητα δεν μπορεί να επιτευχθεί εγκυμοσύνη, αλλά υπήρξε στο παρελθόν τουλάχιστον μία προηγούμενη εγκυμοσύνη (Zegers-Hochschild et al. 2017, Vander Borght & Wyns 2018). Ωστόσο, περίπου το 20% των υπογόνιμων ανδρών έχουν απροσδιόριστη υπογονιμότητα, ένας όρος που περιλαμβάνει την ανδρική υπογονιμότητα με άγνωστη υποκείμενη αιτία. Η απροσδιόριστη ανδρική υπογονιμότητα περιλαμβάνει δύο κατηγορίες: (i) την ιδιοπαθή ανδρική υπογονιμότητα, δηλαδή τους υπογόνιμους άντρες με παθολογικές αναλύσεις σπέρματος με άγνωστη αιτία, και (ii) την ανεξήγητη ανδρική υπογονιμότητα, δηλαδή τους άντρες με "φυσιολογικές" αναλύσεις σπέρματος που δεν μπορούν να τεκνοποιήσουν για άγνωστους λόγους (Jungwirth et al. 2012, Pandruvada et al. 2021).

Η υπογονιμότητα επηρεάζει ένα μεγάλο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού, καθώς ένας στους έξι ανθρώπους θα είναι υπογόνιμος στη διάρκεια της ζωής του (WHO, 2024). Τουλάχιστον 30 εκατομμύρια άνδρες παγκοσμίως είναι υπογόνιμοι και τα υψηλότερα ποσοστά βρίσκονται στην Κεντρική/Ανατολική Ευρώπη και την Αφρική (Agarwal et al.,

2015). Οι άνδρες ευθύνονται αποκλειστικά για το 20-30% των περιπτώσεων υπογονιμότητας και συμβάλλουν στο 50% των περιπτώσεων συνολικά (Sharlip et al, 2002).

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση της ποιότητας του σπέρματος παγκοσμίως. Οι Carlsen et al. (1992) σε μία ανασκόπηση ερευνών άνω των 50 ετών (1938-1990), παρατήρησαν σημαντική μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων και της πυκνότητας σπέρματος κυρίως στις Η.Π.Α., την Ευρώπη και την Αυστραλία, αλλά όχι τόσο σημαντική μείωση σε μη δυτικές χώρες. Σε άλλες μελέτες, οι παράμετροι του σπέρματος είχαν καθοδική τάση σε πολλές χώρες παγκοσμίως και συγκεκριμένα στις Η.Π.Α. (Mínguez-Alarcón et al. 2018), τη Γαλλία (Rolland et al. 2013), τη Σκωτία (Sripada et al. 2007), την Κίνα (Wu et al. 2021), τη Δανία (Zheng et al. 1997), τη Βραζιλία (Siqueira et al. 2020) την Ινδία (Mishra et al. 2018), τη Νιγηρία (Okonofua et al. 2005).

Όσον αφορά την Ελλάδα, σε μία μελέτη αξιολογήθηκαν οι άνδρες που ζούσαν μόνιμα στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (από το 1977 έως το 1993) (Adamopoulos et al. 1996). Οι Adamopoulos et al. (1996) παρατήρησαν σημαντική μείωση του όγκου σπέρματος και του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων του ανδρών κατά τα 17 χρόνια της μελέτης.

Αξιοσημείωτο είναι ότι παρουσιάστηκε γεωγραφική διακύμανση στις τιμές των παραμέτρων του σπέρματος σε πόλεις που βρίσκονται σε διαφορετικές πολιτείες στις Η.Π.Α., καθώς και σε επαρχίες της Φλάνδρας στο Βέλγιο (Swan et al. 2003, Dhooge et al. 2007). Η συγκέντρωση του σπέρματος και ο αριθμός των κινητών σπερματοζωαρίων είχαν χαμηλότερες τιμές στην Κολούμπια συγκριτικά με τη Νέα Υόρκη, τη Μινεάπολη ή το Λος Άντζελες (Swan et al. 2003). Στην αγροτική περιοχή του Peer ο συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων και η συγκέντρωση του σπέρματος των ανδρών είχαν πολύ χαμηλότερες τιμές από τη βιομηχανοποιημένη πόλη της Αμβέρσας (Dhooge et al. 2007).

Σημαντικό περιορισμό αποτελεί το γεγονός ότι ο αριθμός των υπογόνιμων ανδρών πιθανόν να είναι πλασματικός, λόγω του ότι σε κάποιες έρευνες δεν αξιολογήθηκαν οι άνδρες των υπογόνιμων ζευγαριών (Eisenberg et al. 2013). Οι Eisenberg et al. (2013) διαπίστωσαν ότι 18-27% των ανδρών σε υπογόνιμα ζευγάρια δεν αξιολογήθηκαν, που αντιστοιχεί από 370.000 έως 860.000 άνδρες, οι οποίοι μπορεί να έχουν αδιάγνωστη υπογονιμότητα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν για

την ανδρική υπογονιμότητα, ενδέχεται να μην αντικατοπτρίζουν τον πραγματικό πληθυσμό των υπογόνιμων ανδρών (Winters & Walsh 2014).

Η κακή ποιότητα σπέρματος δεν έχει επιπτώσεις μόνο στη γονιμότητα, αλλά και στην αναπαραγωγική υγεία των ανδρών, καθώς μπορούν να εκδηλωθούν καρκίνος των όρχεων και του προστάτη, κρυψορχία, υποσπαδία, μικρότερη ηλικία έναρξης της ανδρικής εφηβείας και μείωση των επιπέδων της ολικής τεστοστερόνης (Baker et al. 2005, Travison et al. 2007, Walsh et al. 2010, Skakkebaek et al. 2016). Επιπρόσθετα, κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι ο χαμηλός αριθμός σπερματοζωαρίων σχετίζεται με τη συνολική νοσηρότητα και θνησιμότητα (Jensen et al. 2009, Eisenberg et al. 2014, Eisenberg et al. 2016, Latif et al. 2017).

1.2. Ανάλυση σπέρματος

Η βασική ανάλυση του σπέρματος (ή σπερμοδιάγραμμα) αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την εργαστηριακή αξιολόγηση της ανδρικής γονιμότητας. Έχει θεμελιώδη σημασία για τη διάγνωση και τον βαθμό νοσηρότητας του ανδρικού παράγοντα. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι δεν αρκεί μόνο η ανάλυση σπέρματος, για τη διάγνωση της ανδρικής υπογονιμότητας (Krausz 2011). Ακόμη κι όταν οι τιμές των παραμέτρων του σπέρματος είναι φυσιολογικές, μπορούν να υπάρχει πρόβλημα υπογονιμότητας που να οφείλεται σε άλλους παράγοντες, όπως σπάνιες γενετικές ανωμαλίες (Krausz 2011). Αντίθετα, αν οι τιμές των παραμέτρων του σπέρματος βρίσκονται πιο χαμηλά από τα κατώτερα όρια αναφοράς, μπορεί να μην αντισταθμιστεί η ανδρική υπογονιμότητα, εάν είναι πολύ γόνιμη η γυναίκα σύντροφος (Krausz 2011).

Η ανάλυση του σπέρματος πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με το τελευταίο «Εργαστηριακό εγχειρίδιο για την εξέταση και επεξεργασία του ανθρώπινου σπέρματος» του WHO (6η Έκδοση, 2021). Η αξιολόγηση των παραμέτρων του σπέρματος βασίζεται στις τιμές αναφοράς που ορίζονται από τον WHO. Οι τιμές αναφοράς αντιπροσωπεύουν το αποδεκτό 5^{ο} εκατοστημόριο (κατώτερα όρια αναφοράς και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης Cis σε παρένθεση), που προέκυψε από μια μελέτη σε άνδρες των οποίων οι σύντροφοι είχαν χρόνο έως τη σύλληψη (TTP) $\leq$ 12 μηνών (Cooper et al. 2010). Τα αποτελέσματα του

σπερμοδιαγράμματος θα πρέπει να αξιολογούνται με βάση τις χαμηλότερες τιμές αναφοράς (βλ. Πίνακας 1-2-1). Σε περίπτωση που εντοπιστούν μη φυσιολογικές τιμές στις παραμέτρους του σπέρματος, το σπερμοδιάγραμμα θα πρέπει να επαναληφθεί (Krausz 2011). Γενικά, η διάγνωση θα πρέπει να βασίζεται σε τουλάχιστον δύο αναλύσεις σπέρματος κι αν έχουν διαφορετικά αποτελέσματα, πραγματοποιείται και τρίτη εξέταση (Krausz 2011).

Πίνακας 1-1 Κατώτερα φυσιολογικά όρια (5^{ο} εκατοστό και 95% διάστημα εμπιστοσύνης) για τις παραμέτρους του σπέρματος.

Παράμετροι	Κατώτερα φυσιολογικά όρια
Όγκος σπέρματος (ml)	1,4 (1,3–1,5)
Συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (10^6 ανά ml)	16 (15–18)
Συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων (10^6 ανά εκσπερμάτιση)	39 (35–40)
Συνολική κινητικότητα (Προωθητική και Μη προωθητική, %)	42 (40–43)
Προωθητική κινητικότητα (%)	30 (29–31)
Μη προωθητική κινητικότητα (%)	1 (1-1)
Ζωτικότητα (%)	54 (50–56)
Μορφολογία σπέρματος (φυσιολογικές μορφές, %)	4 (3,9–4,0)
Ph	≥7,2
Λευκοκύτταρα (10^6 ανά mL)	<1,0

(Πηγή: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth Edition. 2021)

Οι αποκλίσεις από τις τιμές αναφοράς περιγράφονται με λέξεις - κι όχι αριθμούς - και δεν αναφέρονται σε καμία βιολογική αιτία (βλ. Πίνακα 1-2-2). Η ορολογία αυτή περιγράφει την

ποιότητα του σπέρματος, ορίζοντας διάφορες φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις που προκύπτουν από την ανάλυση του σπέρματος (Eliasson et al. 1970).

Πίνακας 1-2 Ορολογία που σχετίζεται με την ποιότητα του σπέρματος

Ασπερμία	Χωρίς σπέρμα (καμία ή οπισθοδρομική εκσπερμάτιση)
Ασθενοτερατοζωοσπερμία	Τα ποσοστά των προοδευτικά κινούμενων (PR) όσο και φυσιολογικών μορφολογικά σπερματοζωαρίων είναι κάτω από τα κατώτερα όρια αναφοράς
Αζωοσπερμία	Δεν βρέθηκε κανένα σπερματοζωάριο στην εκσπερμάτιση
Κρυπτοζωοσπερμία	Τα σπερματοζωάρια απουσιάζουν από τα νωπά παρασκευάσματα αλλά παρατηρούνται στο ίζημα φυγοκέντρησης.
Αιμοσπερμία (αιματοσπερμία)	Παρουσία ερυθροκυττάρων στην εκσπερμάτιση
Λευκοσπερμία (λευκοκυτταροσπερμία, πυοσπερμία)	Παρουσία λευκοκυττάρων στην εκσπερμάτιση πάνω από το αποδεκτό όριο.
Νεκροζωοσπερμία	Χαμηλό ποσοστό ζωντανών και υψηλό ποσοστό ακίνητων σπερματοζωαρίων στην εκσπερμάτιση
Νορμοζωοσπερμία	Ο συνολικός αριθμός (ή συγκέντρωση, ανάλογα με τον τρόπο αναγραφής των αποτελεσμάτων)* των σπερματοζωαρίων, του ποσοστού των προοδευτικά κινούμενων σπερματοζωαρίων (PR) και των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων είναι ίσο ή υψηλότερο από το κατώτερο όριο αναφοράς
Ολιγοασθενοζωοσπερμία	Ο συνολικός αριθμός (ή συγκέντρωση, ανάλογα με τον τρόπο αναγραφής των αποτελεσμάτων)* των σπερματοζωαρίων και του ποσοστού των προοδευτικά κινούμενων σπερματοζωαρίων (PR) είναι κάτω από το κατώτερο όριο αναφοράς
Ολιγοασθενοτερατοζωοσπερμία	Ο συνολικός αριθμός (ή συγκέντρωση, ανάλογα με τον τρόπο αναγραφής των αποτελεσμάτων)* των

	σπερματοζωαρίων, του ποσοστού των προοδευτικά κινούμενων σπερματοζωαρίων (PR) και των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων είναι κάτω από το κατώτερο όριο αναφοράς
Ολιγοτερατοζωοσπερμία	Ο συνολικός αριθμός (ή συγκέντρωση, ανάλογα με τον τρόπο αναγραφής των αποτελεσμάτων)* των σπερματοζωαρίων και του ποσοστού των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων είναι κάτω από τα κατώτερα όρια αναφοράς
Ολιγοζωοσπερμία	Ο συνολικός αριθμός (ή συγκέντρωση, ανάλογα με τον τρόπο αναγραφής των αποτελεσμάτων)* των σπερματοζωαρίων είναι κάτω από το κατώτερο όριο αναφοράς
Τερατοζωοσπερμία	Το ποσοστό των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων είναι κάτω από το κατώτερο όριο αναφοράς
* Προτίμηση πρέπει πάντα να δίνεται στον συνολικό αριθμό, καθώς αυτή η παράμετρος υπερισχύει της συγκέντρωσης.	

(Πηγή: Eliasson *R***,** Hellinga F, Lübcke F, Meyhöfer W, Niermann H, Steeno O, et al. Empfehlungen zur Nomenklatur in der Andrologie**.** *Andrologia* 1970, 2: 1257).

1.3. Αίτια υπογονιμότητας

Τα αίτια της ανδρικής υπογονιμότητας μπορούν να ταξινομηθούν ως εξής (Krausz 2011, Katz, Teloken & Shoshany 2017):

- Προ-ορχικά αίτια: οφείλονται σε διαταραχές της υποθαλαμικής και υποφυσιακής λειτουργίας, π.χ. υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός (ΗΗ), διαταραχές συνουσίας (στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές εκσπερμάτισης), υπερπρολακτιναιμία, φάρμακα.
- Ορχικά αίτια: οφείλονται σε διαταραχές της λειτουργίας των όρχεων, π.χ. κρυψορχία, φλεγμονές, κιρσοκήλη, καρκίνος όρχεων, μικροδιαγραφές χρωμοσώματος Y, σύνδρομο Klinefelter, ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία, τραυματικές κακώσεις, φάρμακα, κ.ά..

- Μετα-ορχικά αίτια: οφείλονται σε ανωμαλίες της εκφορητικής οδού του σπέρματος, π.χ. αποφρακτικές βλάβες του σπερματικού σωλήνα (απουσία σπερματοζωαρίων - αζωοσπερμία), λοιμώξεις και φλεγμονώδεις ασθένειες επικουρικών αδένων (προστατίτιδα, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος), βαζεκτομή, ανάδρομη εκσπερμάτιση, αυτοάνοση υπογονιμότητα, τραυματισμός σπονδυλικής στήλης, συστηματική νόσος, φάρμακα, κ.ά..

Η ανδρική υπογονιμότητα - ανάλογα με την ιατρική αιτία - μπορεί να ταξινομηθεί στις παρακάτω κατηγορίες, σύμφωνα με τους Raheem & Ralph (2011-a) :

A. Μη-αποφρακτική υπογονιμότητα (60%): ανεπαρκής παραγωγή σπερματοζωαρίων στους όρχεις. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται:
   i. Ορμονικές διαταραχές: ο ιδιοπαθής ΗΗ προκαλείται από ανεπάρκεια της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH). Ο κύριος συγγενής τύπος είναι το σύνδρομο Kallmann, που εμφανίζεται σε ένα στα 10.000 αγόρια κατά τη γέννησή τους και προκαλείται από ανεπάρκεια σε ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνων. Οι όγκοι του εγκεφάλου, οι τραυματισμοί στο κεφάλι και η ακτινοθεραπεία, μπορούν να προκαλέσουν ορμονικές διαταραχές που οδηγούν σε υπογονιμότητα. Άλλες ορμονικές ανωμαλίες, όπως οι διαταραχές των αδένων του θυρεοειδούς, τα αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης (Τ) επηρεάζουν την παραγωγή σπερματοζωαρίων.
   ii. Γενετικά αίτια: οι δομικές και αριθμητικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων εντοπίζονται σε περίπου 5% των υπογόνιμων ανδρών και ο επιπολασμός μπορεί να αυξηθεί σε άνδρες με πλήρη απουσία σπερματοζωαρίων. Οι γενετικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν: μικροελλείψεις στο χρωμόσωμα Y, την ανευπλοειδία και χρωμοσωμικές μεταθέσεις. Το σύνδρομο Klinefelter (47 XXY) αποτελεί το πιο συχνό παράδειγμα αριθμητικής ανωμαλίας και εμφανίζεται σε 1:600 γεννήσεις ζωντανών αρρένων και σε περίπου 10% των ανδρών με μη-αποφρακτική αζωοσπερμία.
   iii. Κιρσοκήλη: είναι η κιρσοειδής διεύρυνση του οσχεϊκού φλεβικού πλέγματος, που μεταφέρει το αίμα από τους όρχεις στη γενική κυκλοφορία. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων εμφανίζεται στην αριστερή πλευρά.

Αποτελεί τη συχνότερη, αλλά ευτυχώς αναστρέψιμη, αιτία ανδρικής υπογονιμότητας καθώς μειώνει σημαντικά την παραγωγή σπερματοζωαρίων. Οι αρνητικές επιδράσεις της κιρσοκήλης στη σπερματογένεση μπορεί να οφείλονται στην αυξημένη θερμοκρασία του όσχεου, στην απορροή των γοναδοτοξινών από τους όρχεις ή στην υποξία (Pastuszak & Wang 2015).

iv. Κρυψορχία (« μη κατελθών όρχις »): εμφανίζεται όταν ο ένας ή και οι δυο όρχεις δε βρίσκονται στο όσχεο. Οι όρχεις για να λειτουργήσουν φυσιολογικά, πρέπει να βρίσκονται οπωσδήποτε στο όσχεο, γιατί η θερμοκρασία σε αυτό είναι κατά 1.5-2ºC πιο χαμηλή από το υπόλοιπο σώμα. Η έκθεση των όρχεων σε υψηλότερες θερμοκρασίες επηρεάζουν αρνητικά τη σπερματογένεση. Τα βρέφη με μη κατεβασμένους όρχεις πρέπει να υποβάλλονται σε ορχεοπηξία μέχρι την ηλικία των δύο ετών. Η κρυψορχία μπορεί να οφείλεται και σε γενετικούς παράγοντες και συσχετίζεται με στειρότητα και αυξημένο κίνδυνο για νεοπλασία των όρχεων.

v. Ιατρογενή αίτια: περιλαμβάνουν τα αντι-ανδρογόνα, τα στεροειδή, την ακτινοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία, κ.ά..

vi. Ορχίτιδα: μπορεί να προέρχεται από παρωτίτιδα, βρουκέλλωση ή ανιούσα λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος λόγω προσβολής από χλαμύδια ή γονόρροια.

vii. Συστροφή όρχεως: στροφή του οργάνου γύρω από τον άξονα του. Παρατηρείται κυρίως σε παιδιά και εφήβους. Εάν δεν πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση σε χρονικό διάστημα 6 ωρών, επέρχεται ισχαιμική νέκρωση του όρχι. Επιπλέον, μπορεί να παραχθούν αντισπερμικά αντισώματα και να επηρεάσουν τον άλλον υγιή όρχι.

viii. Τραύμα όρχεως: το αμβλύ τραύμα μπορεί να οδηγήσει σε ενδοορχική αιμορραγία ή ακόμη και ρήξη του όρχεως.

ix. Όγκοι όρχεων: συμπιέζουν τον υγιή ορχικό ιστό. Η θεραπεία του καρκίνου των όρχεων με ορχεκτομή, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, επηρεάζει αρνητικά τη γονιμότητα.

x. Αυτοάνοση υπογονιμότητα: παράγονται τα αντισπερματικά αντισώματα. Τα γεννητικά κύτταρα απομονώνονται από το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω του αιματο-ορχικού φραγμού με τη συμμετοχή των κυττάρων Sertoli. Οποιαδήποτε διαταραχή του φραγμού όπως τραύμα, χειρουργική επέμβαση όρχεων, κιρσοκήλη και ορχίτιδα, μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή αντισπερμικών αντισωμάτων.

B. Αποφρακτική υπογονιμότητα (38%): φυσιολογική παραγωγή σπερματοζωαρίων στους όρχεις, αλλά υπάρχει απόφραξη της εκφορητικής οδού του σπέρματος. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται:

i. Συγγενής απουσία του σπερματικού πόρου: μπορεί να είναι μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη. Προκαλείται από δύο τύπους γενετικών ελαττωμάτων και εμφανίζεται στο 1% των υπογόνιμων ανδρών. Η μετάλλαξη του γονιδίου CFTR προκαλεί την κυστική ίνωση (CF) επηρεάζει 1 ανά 1.600 άτομα που ανήκουν στην Καυκάσια φυλή.

ii. Βαζεκτομή: Αποτελεί την πιο αποτελεσματική μέθοδο μόνιμης αντισύλληψης για τους άνδρες. Μπορεί να γίνει και αναστροφή της βαζεκτομής με διάφορες τεχνικές (Rayala & Viera 2013).

iii. Απόφραξη αγγείων σπερματικού πόρου: μεμονωμένη αγγειακή απόφραξη εμφανίζεται συνήθως μετεγχειρητικά, μετά από αποκατάσταση κήλης ή ορχεοπηξία.

iv. Απόφραξη επιδιδυμίδας: μπορεί να εμφανιστεί μετά από φλεγμονή (σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα - χλαμύδια, γονόρροια) και μετά από λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.

v. Απόφραξη εκσπερματικών πόρων: μπορεί εμφανιστεί από συγγενείς κύστες του προστάτη ή λιθίαση ή προστατίτιδα.

C. Υπογονιμότητα σεξουαλικής αιτιολογίας (2%): φυσιολογική παραγωγή σπερματοζωαρίων στους όρχεις, χωρίς απόφραξη της εκφορητικής οδού του σπέρματος. Η υπογονιμότητα είναι δευτεροπαθής της σεξουαλικής δυσλειτουργίας, η οποία παρεμποδίζει τη διείσδυση ή την εκσπερμάτιση. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται:

i. Στυτική δυσλειτουργία: σε σοβαρή στυτική δυσλειτουργία υπάρχουν δυσκολίες κατά τη διείσδυση και την εκσπερμάτιση εντός του γυναικείου κόλπου.
ii. Πρόωρη εκσπερμάτιση: η εκσπερμάτιση γίνεται πριν από τη διείσδυση, εκτός του κόλπου.
iii. Παραμορφώσεις του πέους: η κάμψη του πέους (π.χ. νόσος Peyronie) και η μη φυσιολογική θέση του στομίου της ουρήθρας (π.χ. υποσπαδίες) δυσχεραίνουν την κολπική διείσδυση και την εναπόθεση σπέρματος.
iv. Απουσία εκσπερμάτισης: διακρίνεται στην πρωτοπαθή μη εκσπερμάτιση (ανοργασμία) λόγω ψυχοσεξουαλικών ή νευρολογικών αιτιών και στη δευτεροπαθή απουσία εκσπερμάτισης μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στην πύελο ή την κοιλιακή χώρα (π.χ. ολική πρωκτοκολεκτομή). Μπορεί να εμφανιστεί και στην αυτόνομη διαβητική νευροπάθεια και από τη χρήση φαρμάκων (αντικαταθλιπτικά, α-αποκλειστές).
v. Παλίνδρομη εκσπερμάτιση: έχει παρόμοια αίτια με την απουσία εκσπερμάτισης. Εμφανίζεται συχνά μετά από χειρουργική επέμβαση καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη και όταν χορηγούνται α-αναστολείς.

1.4 Παράγοντες κινδύνου

Στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ανδρικής υπογονιμότητας περιλαμβάνονται το οξειδωτικό στρες, οι περιβαλλοντικές παράγοντες, καθώς και ο τρόπος ζωής.

1.4.1. Οξειδωτικό Στρες (OS)

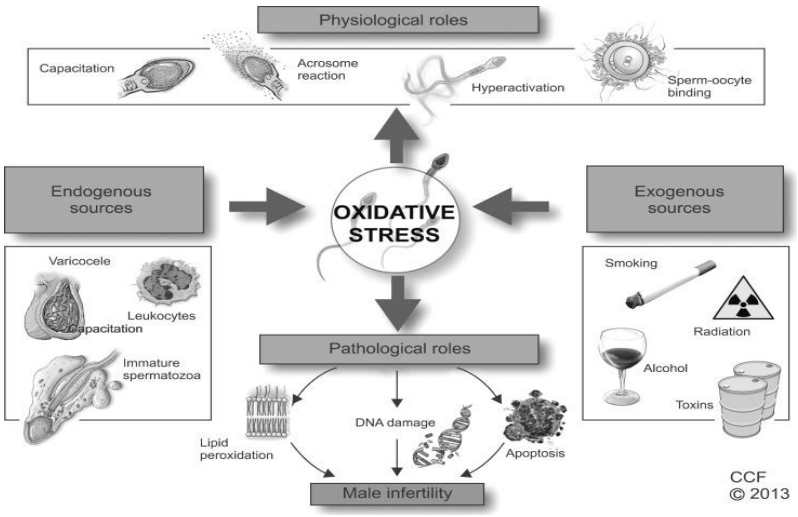
Το OS αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα που συμβάλλει στην ανδρική υπογονιμότητα και χαρακτηρίζεται από μια ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) και των αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών του σώματος (Wagner, Cheng & Ko 2017, Kaltsas 2023). Στις ROS συμπεριλαμβάνονται εξαιρετικά δραστικές ελεύθερες ρίζες, όπως είναι τα ανιόντα υπεροξειδίου, το υπεροξείδιο του υδρογόνου και οι

ρίζες υδροξυλίου (Wagner, Cheng & Ko 2017). Ο ρόλος του αντιοξειδωτικού συστήματος είναι ουσιαστικός κατά την αντιμετώπιση υπερβολικά παραγόμενων ROS, καθώς τα αντιοξειδωτικά ένζυμα και μόρια όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η γλουταθειόνη (GSH) και η καταλάση (CAT) είναι άφθονα στο πλάσμα και τα σπερματοζωάρια (Nakamura et al. 2010). Ωστόσο, σε παθολογικές καταστάσεις, η ανεξέλεγκτη παραγωγή ROS υπερβαίνει την αντιοξειδωτική ικανότητα του σπερματικού πλάσματος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση OS (Henkel 2011, Barati, Nikzad & Karimian 2020).

Στο σπερματικό πλάσμα, οι ROS προέρχονται από διάφορες ενδογενείς και εξωγενείς πηγές. Το σπέρμα αποτελείται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων ώριμων και ανώριμων κυττάρων, στρογγυλών κυττάρων από διαφορετικά στάδια σπερματογένεσης, λευκοκυττάρων και επιθηλιακών κυττάρων (Agarwal et al. 2014). Από αυτά, τα λευκοκύτταρα - κυρίως ουδετερόφιλα και μακροφάγα - και τα ανώριμα σπερματοζωάρια αποτελούν τις κύριες ενδογενείς πηγές ROS (Agarwal et al. 2014). Τα σπερματοκύτταρα είναι πολύ ευάλωτα στο OS λόγω της εξαιρετικά υψηλής περιεκτικότητας σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) στην πλασματική τους μεμβράνη και της απουσίας κυτταροπλασματικών αντιοξειδωτικών ενζύμων (Henkel 2011). Παράγοντες που σχετίζονται με τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής, όπως το κάπνισμα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η ανθυγιεινή διατροφή, το ψυχολογικό στρες, η καθιστική ζωή, η παχυσαρκία, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. ακτινοβολία, βαρέα μέταλλα, τοξικές ουσίες), κ.ά. φαίνεται ότι αυξάνουν το επίπεδο των εξωγενών ROS στο σπέρμα, συμβάλλοντας έτσι στον κίνδυνο εμφάνισης ανδρικής υπογονιμότητας (Agarwal et al. 2014, Sabeti et al. 2016).

Τα χαμηλά επίπεδα των ROS απαιτούνται για τη χωρητικότητα του σπέρματος, την υπερενεργοποίηση, την ακροσωμική αντίδραση και τη σύντηξη σπερματοζωαρίων-ωαρίων (de Lamirande et al. 1997, Barati, Nikzad & Karimian 2020). Από την άλλη πλευρά, τα υψηλά επίπεδα ROS έχουν βλαβερές επιδράσεις στα λιπίδια και τις πρωτεΐνες, κατακερματίζουν το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA) και υποβαθμίζουν την ποιότητα του σπέρματος κυρίως μειώνοντας τα ποσοστά κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Hosen et al. 2015, Alahmar 2019, Nowicka-Bauer & Nixon 2020, Durairajanayagam et al. 2021). Σε πολλές μελέτες αξιολογείται ο κατακερματισμός του DNA του σπέρματος (SDF), με τη χρήση του Δείκτη Κατακερματισμού του DNA (DFI)

(Agarwal et al. 2016). Για τη διάγνωση της ανδρικής υπογονιμότητας ορίζεται η τιμή του DFI >27% (Boe-Hansen et al. 2006). Ο διττός ρόλος του OS και οι ενδογενείς και εξωγενείς πηγές του στην ανδρική γονιμότητα περιγράφονται στο παρακάτω σχήμα (1-4-2) :



Σχήμα 1-1 Ρόλος και πηγές του OS στην ανδρική γονιμότητα

(Πηγή: Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health* 2014, 32(1): 1-17).

1.4.2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Ο ανθρώπινος οργανισμός εκτίθεται σε πολυάριθμες εξωγενείς και περιβαλλοντικές χημικές ουσίες μέσω διαφόρων οδών. Σε αυτά τα ξένα μόρια συμπεριλαμβάνονται τα φυτοφάρμακα, ζιζανιοκτόνα, καλλυντικά, συντηρητικά, υλικά καθαρισμού, αστικά και ιδιωτικά απορρίμματα, φαρμακευτικά προϊόντα και βιομηχανικά υποπροϊόντα τα οποία εισέρχονται στο σώμα μας με ποικίλες μορφές (Sharma 2017). Η έκθεση σε χημικούς ρύπους, που είναι μιμητές οιστρογόνων και ενδοκρινικοί διαταράκτες, έχει ενοχοποιηθεί ως ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην ανδρική υπογονιμότητα (Sharma 2017). Οι περιβαλλοντικές και επαγγελματικές εκθέσεις, όπως οι έμμονοι οργανικοί ρύποι, η ατμοσφαιρική ρύπανση, τα βαρέα μέταλλα, οι φθαλικές ενώσεις και άλλοι ενδοκρινικοί διαταράκτες και χημικές ουσίες, μπορούν να επηρεάσουν τα ευαίσθητα κύτταρα του σώματος, συμπεριλαμβανομένων και των γεννητικών κυττάρων (Jurewicz et al. 2009, Chalupka S. & Chalupka AN. 2010).

- ***Έμμονοι Οργανικοί Ρύποι (POP*)**

Οι POP είναι συνθετικές χημικές ουσίες και περιλαμβάνουν τα φυτοφάρμακα, τις βιομηχανικές χημικές ουσίες και τους διαλύτες, όπως πολυχλωριωμένο διφαινύλιο (PCB), πολυχλωριωμένες διβενζο-παρα-διοξίνες (PCDD), πολυχλωριωμένα διβενζοφουράνια (PCDF) και τους μεταβολίτες τους (Gabrielsen & Tanrikut 2016). Οι άνθρωποι εκτίθενται στο PCB κυρίως μέσω της διατροφής και σε πολύ μικρότερο βαθμό μέσω της εισπνοής ή της δερματικής επαφής (Ermler & Kortenkamp 2022). Κύρια οδός έκθεσης είναι τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά όπως το κρέας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα λιπαρά ψάρια (Liem, Fürst & Rappe 2000, EFSA 2018).

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα ανακάλυψαν ότι τα οργανοφωσφορικά φυτοφάρμακα (OP) προκαλούν σπερματοτοξικότητα, όπως κατεστραμμένα σπερματοζωάρια και μειωμένη κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Okamura et al. 2005, Okamura et al. 2009) καθώς και τοξικότητα στους όρχεις (Taib et al. 2013). Οι Ghafouri-Khosrowshahi et al. (2019) υποστήριξαν ότι η επίδραση των OP στην ποιότητα του σπέρματος μπορεί να οφείλεται στην ικανότητά τους να αυξάνουν το μονοξείδιο του αζώτου (NO), να μειώνουν τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα και να προκαλούν υπεροξείδωση των λιπιδίων στον ορό του αίματος και το σπερματικό υγρό.

Στους άνδρες που ασχολούνται με τις αγροτικές εργασίες και ιδιαίτερα όταν γίνεται μαζική χρήση φυτοφαρμάκων, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμβρυικού θανάτου από συγγενείς ανωμαλίες (Regidor et al. 2004). Η έκθεση του πατέρα σε φυτοφάρμακα κατά την περίοδο της σύλληψης ή πριν από αυτήν μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεγκεφαλίας σε βρέφη (Lacasaña et al. 2006) και οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ALL) σε παιδιά ηλικίας έως 9 ετών (Infante-Rivard & Sinnett 1999). Σε κάποιες μελέτες η έκθεση του πατέρα σε φυτοφάρμακα μείωσε την ικανότητα γονιμοποίησης του σπέρματος σε ζευγάρια που αναζήτησαν θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης (Tielemans et al. 1999).

Η έκθεση σε OP μπορεί να μειώσει την ποιότητα του σπέρματος (Miranda-Contreras et al. 2013, Ghafouri-Khosrowshahi et al. 2019). Συγκεκριμένα, τα PCB είχαν αρνητική συσχέτιση με τη συγκέντρωση, τον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων (Dallinga et al. 2002, Richthoff et al. 2003, Hauser et al. 2006). Οι

Padungtod et al. (2000) παρατήρησαν μείωση στη συγκέντρωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων σε εργάτες εργοστασίων στην Κίνα που εκτέθηκαν σε ΟΡ συγκριτικά με τους μη εκτεθειμένους εργαζόμενους. Οι ψεκαστές φυτοφαρμάκων στο Περού είχαν σημαντικά μειωμένο όγκο σπέρματος και ποσοστά κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων από τους μη εκτεθειμένους εργαζόμενους (Yucra et al. 2006). Η έκθεση σε ΟΡ μπορεί να αυξήσει και τη συγκέντρωση της Τ (Ghafouri-Khosrowshahi et al. 2019) και να προκαλέσει SDF (Sánchez-Peña et al. 2004). Το 75% των Μεξικανών εργαζομένων που εκτέθηκαν σε ΟΡ είχαν DFI >30%, ενώ οι μη εκτεθειμένοι εργάτες είχαν μέση τιμή DFI 9,9% (Sánchez-Peña et al. 2004). Και οι αγρότες της Βενεζουέλας που εκτέθηκαν σε οργανοφωσφορικά και καρβαμιδικά φυτοφάρμακα είχαν μέση τιμή DFI στο 34,8% (Miranda-Contreras et al. 2013). Ωστόσο, σε κάποιες μελέτες δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση των POP στη βλάβη του DNA του σπέρματος (Hauser et al. 2003, Rignell-Hydbom et al. 2005).

- ***Ατμοσφαιρική ρύπανση***

Η εποχικά αυξημένη ατμοσφαιρική ρύπανση (διοξείδιο του θείου, οξείδιο του αζώτου και σωματίδια) συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο DFI κατά τη διάρκεια των μηνών υψηλότερης έκθεσης (Rubes et al. 2005). Η ατμοσφαιρική ρύπανση, που προέκυψε από την καύση άνθρακα για τη βιομηχανία και τη θέρμανση των σπιτιών σε περιοχή (Teplice) της Τσεχικής Δημοκρατίας, ήταν πολύ υψηλότερη κατά τη διάρκεια του χειμώνα από ό,τι σε άλλες εποχές του χρόνου **(**Rubes et al. 2005).

Η ατμοσφαιρική ρύπανση είχε αρνητικές επιπτώσεις στις παραμέτρους του σπέρματος και ειδικότερα στον όγκο σπέρματος, τον αριθμό, τη συγκέντρωση και τα ποσοστά κινητικότητας, ζωτικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Fathi Najafi et al. 2015, Bergamo et al. 2016, Wdowiak A. et al. 2019, Pizzol et al. 2021). Οι Adamopoulos et al. (1996) πραγματοποίησαν μία μελέτη σε άνδρες που παρακολουθούνταν σε κλινική γονιμότητας στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας κατά την περίοδο 1977-1993 και εμφάνισαν σημαντική μείωση του όγκου του σπέρματος και του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων. Κατά τη διάρκεια αυτών των 17 ετών παρατηρήθηκε αυξημένη ατμοσφαιρική ρύπανση που πιθανόν να οφείλεται στη 12πλάσια αύξηση του αριθμού των αυτοκινήτων από 104.000 (1965) σε 1.300.000 (1986) (Adamopoulos et al. 1996).

❖ ***Φθαλικές ενώσεις***

Οι φθαλικές ενώσεις είναι μια σειρά από χημικές ουσίες, οι οποίες χρησιμοποιούνται κυρίως ως πλαστικοποιητές που προστίθενται σε πλαστικά από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) για την αύξηση της ευλυγισίας τους (Wang & Qian 2021). Οι δισφαινόλες είναι μια ομάδα χημικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή πλαστικών, εποξειδικών ρητινών και άλλων προϊόντων από τη δεκαετία του 1960 (Jeseta et al. 2024). Η δισφαινόλη-Α (BPA) χρησιμοποιείται ως υλικό για την παραγωγή ρητινών φαινόλης, πολυακρυλικών και πολυεστέρων, αλλά κυρίως για την παραγωγή εποξειδικών ρητινών και πολυανθρακικών πλαστικών (Kang, Kondo & Katayama 2006). Οι εποξειδικές ρητίνες χρησιμοποιούνται ως επιφανειακές επικαλύψεις λάκας που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα για κονσέρβες, μεταλλικά καπάκια βάζων, προστατευτικές επιστρώσεις και φινιρίσματα, ανταλλακτικά αυτοκινήτων, κόλλες, εφαρμογές αεροδιαστημικής και ως επίστρωση για σωλήνες PVC (Kang, Kondo & Katayama 2006**,** Vandenberg et al. 2007). Λόγω της ικανότητάς της να μιμείται τα οιστρογόνα, η BPA αναγνωρίζεται ως ενδοκρινικός διαταράκτης (Jeseta et al. 2024). Όσον αφορά το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα, διαταράσσει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεως που ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση και την ενζυματική δραστηριότητα της στεροειδογένεσης των όρχεων (Presunto et al. 2023).

Οι φθαλικές ενώσεις έχουν συσχετιστεί με μειωμένο όγκο σπέρματος και συγκέντρωση αριθμό, ποσοστά κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Bloom et al. 2015, Vitku et al. 2016, Jeseta et al. 2024), καθώς και με αύξηση της βλάβης του DNA των σπερματοζωαρίων (Meeker et al. 2010). Αυξημένες συγκεντρώσεις BPA παρατηρήθηκαν σε υπογόνιμους άνδρες που παρακολουθούνταν από Μονάδα Αναπαραγωγικής Ενδοκρινολογίας στην Ελλάδα, παρόλο που δεν βρέθηκε διαφορά στις συγκεντρώσεις BPA μεταξύ των υπογόνιμων ανδρών και της ομάδας ελέγχου (Mantzouki et al. 2019). Επομένως, τα αποτελέσματα των Mantzouki et al. (2019) έδειξαν ότι παρόλο που η ανδρική υπογονιμότητα δεν μπορεί να αποδοθεί στην έκθεση σε BPA, οι υψηλές συγκεντρώσεις BPA πιθανόν να συμβάλλουν σε αυτή την αιτία (Mantzouki et al. 2019). Σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της συγκέντρωσης BPA στα ούρα και των παραμέτρων του σπέρματος (Mendiola et al. 2010).

❖ ***Βαρέα μέταλλα***

Ο άνθρωπος μπορεί να εκτεθεί σε ίχνη συγκεντρώσεων από βαρέα μέταλλα, είτε μέσω πρόσληψης μολυσμένου νερού και τροφής είτε μέσω επαφής με μολυσμένο αέρα ή έδαφος (Sharma 2017). Τα βαρέα μέταλλα, όπως ο μόλυβδος (Pb), το κάδμιο (Cd) και ο υδράργυρος (Hg) μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά το αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών, είτε προκαλώντας διαταραχή του άξονα γ-υπόφυσης του υποθαλάμου είτε επηρεάζοντας άμεσα τη σπερματογένεση, με αποτέλεσμα να βλάψουν την ποιότητα του σπέρματος (Sharma 2017). Τα βαρέα μέταλλα έχουν μια ισχυρή ικανότητα να προκαλούν OS στα κύτταρα του σώματος μέσω της αποσύνθεσης της λιπιδικής μεμβράνης, καθώς τα σπερματοζωάρια είναι αρκετά ευαίσθητα στο OS (Ercal, Gurer-Orhan & Aykin-Burns 2001).

Κακή ποιότητα σπέρματος έχει καταγραφεί σε άνδρες που εκτέθηκαν σε βαρέα μέταλλα και κυρίως μειωμένες τιμές στον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων (Akinloye et al. 2006, Fatima et al. 2010, Henriques et al. 2019). Η έκθεση σε υδράργυρο προκάλεσε βλάβη στο DNA του σπέρματος και χαμηλότερα ποσοστά κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Henriques et al. 2019). Σύμφωνα με τους Akinloye et al., οι άνδρες με υψηλές συγκεντρώσεις καδμίου στο σπερματικό πλάσμα (65 μg /dL) είχαν $5,16 \times 10^{6}$ κύτταρα/mL αριθμού σπερματοζωαρίων και 36% κινητά σπερματοζωάρια (Akinloye et al. 2006). Οι Fatima et al. (2010) ανέφεραν ότι >40 μg/dL μολύβδου στο αίμα προκάλεσαν μείωση του αριθμού των σπερματοζωαρίων ($<20 \times 10^{6}$ κύτταρα/mL). Επιπλέον, παρατήρησαν χαμηλότερη κινητικότητα (<50%) και μορφολογία (<14%), με >35 μg /dL μολύβδου στο αίμα (Fatima et al. 2010).

1.4.3 Τρόπος ζωής

Στους παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής περιλαμβάνονται ο Δείκτης Μάζας Σώματος, η φυσική δραστηριότητα, το ψυχολογικό στρες, η ηλικία, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και καφεΐνης, τα «ψυχαγωγικά» ναρκωτικά, η διατροφή και άλλοι παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί θα αναπτυχθούν παρακάτω, εκτός από τον τροποποιήσιμο παράγοντα της διατροφής. Η διατροφή και συγκεκριμένα τα τρόφιμα, τα

θρεπτικά συστατικά και τα πρότυπα διατροφής θα αναπτυχθούν αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο (Κεφάλαιο 2).

- ✓ ***Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)***

Η παχυσαρκία αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα που επηρεάζει όλο και περισσότερους ανθρώπους. Για να αξιολογηθεί το σωματικό βάρος χρησιμοποιείται ο BMI, με τον οποίο υπολογίζεται η αναλογία του βάρους προς το ύψος και χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των ενηλίκων σε ελλιποβαρείς, υπέρβαρους και παχύσαρκους (Sharma 2017).

Πολλές μελέτες επισήμαναν την αρνητική συσχέτιση του υψηλού BMI με τις παραμέτρους του σπέρματος και συγκεκριμένα με τον όγκο σπέρματος, τη συγκέντρωση, τον συνολικό αριθμό και τα ποσοστό προωθητικής κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Jensen et al. 2004, Hammoud et al. 2008, Belloc et al. 2014, Bieniek et al. 2016). Οι Jensen et al. (2004) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο υψηλός BMI συσχετίστηκε με κακή ποιότητα σπέρματος, αφού οι υπέρβαροι άνδρες (BMI >25 kg/m^2) είχαν μειωμένη συγκέντρωση και συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων κατά 21,6% και 23,9% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους άνδρες με φυσιολογικό BMI (20-25 kg/m^2). Σε άλλη μελέτη, με μεγάλο μέγεθος δείγματος (n=10.665), ο αυξημένος BMI (>40 kg/m^2) συσχετίστηκε με κακή ποιότητα σπέρματος, επηρεάζοντας αρνητικά τον όγκο σπέρματος, τη συγκέντρωση και την προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Belloc et al. 2014). Καθώς αυξάνεται το μέγεθος του σώματος, μειώνεται η T και αυξάνεται η οιστραδιόλη (E2) (Jensen et al. 2004, Aggerholm et al. 2008). Η E2 έχει επίσης αρνητική επίδραση στην υπόφυση στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων (HPG) και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα T (Pavlovich et al. 2001, Bieniek et al. 2016). Αντίθετα, κάποιες μελέτες δεν κατάφεραν να συσχετίσουν τον BMI με την ποιότητα του σπέρματος (Aggerholm et al. 2008, MacDonald et al. 2010).

Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση του χαμηλού BMI (<18,5 kg/m^2 ή <20 kg/m^2) με τη συγκέντρωση και τον αριθμό των σπερματοζωαρίων (Jensen et al. 2004, Qin et al. 2007). Σύμφωνα με τους Jensen et al. (2004), οι ελλιποβαρείς άνδρες (BMI<20 kg/m^2) είχαν μειωμένη συγκέντρωση και συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων κατά 28,1% και 36,4% αντίστοιχα, συγκριτικά με τους άνδρες με φυσιολογικό BMI (20-25 kg/m^2).

- ✓ ***Φυσική δραστηριότητα***

Η φυσική δραστηριότητα έχει συσχετιστεί με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, διαβήτη και καρδιαγγειακών παθήσεων (Blair & Morris 2009). Ο WHO συστήνει στους ενήλικες να έχουν μέτρια φυσική δραστηριότητα για τουλάχιστον 150 έως 300 λεπτά εβδομαδιαία και έντονη σωματική δραστηριότητα ή ισοδύναμο συνδυασμό μέτριας και έντονης αερόβιας άσκησης για 75 έως 150 λεπτά εβδομαδιαία (Bull et al. 2020).

Η συστηματική άσκηση μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στις παραμέτρους του σπέρματος και συγκεκριμένα στη συγκέντρωση, τον αριθμό και τα ποσοστά προωθητικής κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας σπερματοζωαρίων (Vaamonde et al. 2009, Vaamonde et al. 2012, Gaskins et al. 2015). Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δε βρέθηκε συσχέτιση με τις παραμέτρους του σπέρματος **(**Wise et al. 2011) ή βρέθηκαν αρνητικές συσχετίσεις (Arce & De Souza 1993, De Souza et al. 1994, Gebreegziabher et al. 2004).

Οι Gaskins et al. (2015) παρατήρησαν ότι οι άνδρες που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο μέτριας έως έντονης δραστηριότητας (≥15 ώρες/εβδομάδα) είχαν 73% υψηλότερη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων από τους άνδρες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο (<5 ώρες/εβδομάδα). Οι σωματικά δραστήριοι άνδρες είχαν υψηλότερα ορμονικά επίπεδα - κυρίως FSH, LH και T - και μεγαλύτερα ποσοστά προωθητικής κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας σπερματοζωαρίων από τους άνδρες με καθιστική ζωή (Vaamonde et al. 2012). Ωστόσο, η έντονη και παρατεταμένη σωματική άσκηση μπορεί να υποβαθμίσει την ποιότητα σπέρματος, αφού οι δρομείς αντοχής μεγάλων αποστάσεων είχαν χαμηλό αριθμό, μειωμένο ποσοστό κινητικότητας και αρκετές μορφολογικές αλλαγές στα σπερματοζωάρια (Arce & De Souza 1993, De Souza et al. 1994). Επίσης, οι ποδηλάτες μεγάλων αποστάσεων εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό φυσιολογικής μορφολογίας και υψηλότερο ποσοστό μη φυσιολογικής μορφολογίας σπερματοζωαρίων με κωνικές μορφές (Gebreegziabher et al. 2004).

Η καθιστική ζωή περιλαμβάνει δραστηριότητες που δεν αυξάνουν την ενεργειακή δαπάνη σημαντικά πάνω από το επίπεδο ανάπαυσης, όπως: ύπνος, καθιστή θέση, ξαπλωμένη θέση και παρακολούθηση τηλεόρασης και άλλες μορφές ψυχαγωγίας που βασίζονται στην

οθόνη (Pate, O'Neill & Lobelo 2008). Η χαμηλή ενεργειακή δαπάνη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πολλών ασθενειών όπως παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτης τύπου 2, καρκίνου και θνησιμότητας (Hamilton MT, Hamilton DG & Zderic 2007, Lee et al. 2012). Η καθιστική ζωή δεν επηρέασε την ποιότητα του σπέρματος (Støy et al. 2004, Gaskins et al. 2014). Ωστόσο, κατά την καθιστή θέση μπορεί να αυξηθεί η θερμοκρασία του οσχέου έως και 2°C, παρόλο που δεν επηρέασε την ποιότητα του σπέρματος (Jung & Schuppe 2007).

Η παρακολούθηση τηλεόρασης για 2 και 3 ώρες ημερησίως συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακών παθήσεων και θνησιμότητας από κάθε αιτία (Grøntved & Hu 2011). Η πολύωρη παρακολούθηση τηλεόρασης μπορεί να βλάψει την ποιότητα του σπέρματος, ειδικότερα τη συγκέντρωση και τον συνολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων (Gaskins et al. 2015). Οι άνδρες που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο παρακολούθησης τηλεόρασης (>20 ώρες/εβδομάδα) είχαν κατά 44% μικρότερη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων από τους άνδρες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο (0 ώρες/εβδομάδα) (Gaskins et al. 2015).

- ✓ ***Ψυχολογικό στρες***

Ο επιπολασμός του στρες στη σημερινή κοινωνία είναι υψηλός. Οι στρεσογόνοι παράγοντες αφορούν τις καθημερινές δραστηριότητες, όπως τις επαγγελματικές και οικογενειακές υποχρεώσεις, καθώς και γεγονότα της ζωής και απροσδόκητες δυσάρεστες αλλαγές στον τρόπο ζωής. Το στρες μπορεί να συμβάλλει στην ανδρική υπογονιμότητα. Οι υπογόνιμοι άνδρες μπορεί να έχουν χαμηλότερη αυτοεκτίμηση, μεγαλύτερο άγχος και να εμφανίζουν περισσότερα σωματικά συμπτώματα από τους γόνιμους άνδρες (Kedem et al. 1990).

Η ποιότητα του σπέρματος συσχετίστηκε αρνητικά με το ψυχολογικό στρες και συγκεκριμένα παρατηρήθηκαν μειωμένες τιμές στον όγκο σπέρματος, τον αριθμό, τη συγκέντρωση, και τα ποσοστά κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Janevic et al. 2014, Nordkap et al. 2016). Οι άνδρες που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση είχαν σημαντική μείωση στον όγκο σπέρματος, τον αριθμό, τη συγκέντρωση, τα ποσοστό κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων κατά τη στιγμή της ανάκτησης ωαρίων, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση (Ragni & Caccamo 1992, Clarke et al.

1999, Vellani et al. 2013). Ωστόσο, σε κάποιες μελέτες το άγχος δεν επηρέασε αρνητικά την ποιότητα του σπέρματος (Hammond et al. 1990, Zorn et al. 2008). Οι μηχανισμοί δράσης που εμπλέκονται μπορεί να είναι οι προκαλούμενες από το στρες ορμονικές αλλαγές στα επίπεδα προλακτίνης, κορτιζόλης, LH, ACTH (φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη) και Τ που οδηγούν σε διαταραχή της σπερματογένεσης (Gerhard et al. 1992, King et al. 2005, Klimek et al. 2005). Η κακή ποιότητα του σπέρματος μπορεί επίσης να οφείλεται στην απώλεια αντιοξειδωτικών στο σπερματικό πλάσμα, καθώς παρατηρείται σε άτομα που βρίσκονται σε κατάσταση ψυχολογικού στρες (Eskiocak et al. 2005).

- ✓ ***Ηλικία***

Παρόλο που η ανθρώπινη σπερματογένεση συνεχίζεται και σε προχωρημένες ηλικίες, η πατρική ηλικία μπορεί να έχει επίδραση στη γονιμότητα. Οι σχετιζόμενες με την ηλικία κυτταρικές ή φυσιολογικές αλλαγές στο αναπαραγωγικό σύστημα, οι ορμονικές αλλαγές ή η αυξημένη οξειδωτική βλάβη μπορούν να υποβαθμίσουν την ποιότητα του σπέρματος (Sloter et al. 2006). Η στυτική δυσλειτουργία σχετίζεται με την αυξημένη ηλικία των ανδρών (Mirone et al. 2004, Rosen et al. 2005). Σε μια μεγάλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία, η συχνότητα της στυτικής δυσλειτουργίας αυξήθηκε από 4,6% στους άνδρες κάτω των 25 ετών σε 37,6% στους άνδρες άνω των 74 ετών (Mirone et al. 2004). Η αύξηση της ηλικίας των ανδρών συσχετίστηκε με αύξηση του TTP και μείωση των ποσοστών σύλληψης, καθώς οι άνδρες άνω των 45 ετών είχαν 4,6 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν TTP μεγαλύτερο από ένα έτος συγκριτικά με άνδρες ηλικίας κάτω των 25 ετών (Hassan & Killick 2003). Επίσης, σε κάποιες μελέτες καταγράφηκαν μειωμένα επίπεδα Τ με την πάροδο της ηλικίας (Gray et al. 1991). Οι Moskovtsev, Willis & Mullen (2006) ανακάλυψαν ότι οι άνδρες ηλικίας άνω των 45 ετών είχαν περίπου διπλάσιες τιμές του DFI από τους άνδρες κάτω των 30 ετών (32,0% και 15,2%, αντίστοιχα).

Η προχωρημένη ανδρική ηλικία έχει συσχετιστεί με μείωση της ποιότητας του σπέρματος, και κυρίως με μειωμένο όγκο σπέρματος και ποσοστά κινητικότητας, προωθητικής κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων **(**Hellstrom et al. 2006, Lee et al. 2023). Οι Lee et al. (2023) παρατήρησαν ότι οι άνδρες άνω των 45 ετών είχαν λιγότερο όγκο σπέρματος και χαμηλότερα ποσοστά κινητικότητας και προωθητικής κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, συγκριτικά με τους άνδρες κάτω των 35 ετών.

- ✓ ***Κάπνισμα***

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει περισσότερα από 4.000 χημικές ουσίες, όπως νικοτίνη, πίσσα, μονοξείδιο του άνθρακα, πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, ραδιενεργές ουσίες, βαρέα μέταλλα, κ.ά. (Dai, Wang & Qiao 2015). Το βενζο[α]πυρένιο (B[a]P) είναι ένα ισχυρό καρκινογόνο στον καπνό του τσιγάρου και ο αντιδραστικός μεταβολίτης του συνδέεται με DNA κι έτσι μπορεί να οδηγήσει σε μεταλλάξεις (Zenzes et al. 1999).

Σύμφωνα με το "Εθνικό Κέντρο Πρόληψης Χρόνιων Νοσημάτων και Προαγωγής της Υγείας" των Η.Π.Α. (NCCDPHP, 2014), οι βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), ο καρκίνος κυρίως του πνεύμονα, τα εγκεφαλικά επεισόδια, τα αναπαραγωγικά προβλήματα, η πρόωρη θνησιμότητα, κ.ά.. Χαρακτηριστικά ευρήματα σε ανθρώπους αποτελούν η δυσλειτουργία του αναπαραγωγικού ορμονικού συστήματος και η διαταραχή της σπερματογένεσης, της ωρίμανσης του σπέρματος και της λειτουργίας των σπερματοζωαρίων στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (Blanco-Muñoz, Lacasaña & Aguilar-Garduño 2012, Reyes et al. 2012, Shrivastava et al. 2014). Η νικοτίνη και ο μεταβολίτης της κοτινίνη, μπορούν να διασχίσουν το φράγμα αίματος-όρχεως και να δράσει ως μεταλλαξιογόνος παράγοντας στα ανθρώπινα γεννητικά κύτταρα (Beal, Yauk & Marchetti 2017). Κάτω από αυτές τις επιδράσεις, το αυξημένο οξειδωτικό στρες, η βλάβη του DNA και η κυτταρική απόπτωση μπορούν να διαδραματίσουν δυσμενείς ρόλους στην ανδρική γονιμότητα (Pant et al. 2014, La Maestra, De Flora & Micale 2015).

Πολλές μελέτες ανέφεραν μειώσεις στις τιμές των παραμέτρων του σπέρματος των καπνιστών, κυρίως στον όγκο και τη συγκέντρωση του σπέρματος, τον αριθμό, τη ζωτικότητα, τα ποσοστά κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Ramlau-Hansen et al. 2007, Asare-Anane et al. 2016, Amor et al. 2022). Οι παράμετροι του σπέρματος (όγκος, ζωτικότητα, ποσοστό κινητικότητας, ποσοστό των σπερματοζωαρίων με φυσιολογική μορφολογία), και ο DFI ήταν σημαντικά υψηλότερα στους μη καπνιστές συγκριτικά με τους καπνιστές (Amor et al. 2022). Σύμφωνα με μία μελέτη, οι βαριά καπνιστές είχαν χαμηλότερη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων κατά 19%

από τους μη καπνιστές (Ramlau-Hansen et al. 2007). Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων μολύβδου και καδμίου σε υπογόνιμους άνδρες (Pant et al. 2003).

Οι άνδρες καπνιστές είχαν μειωμένα ποσοστά επιτυχίας των διαδικασιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όχι μόνο στην εξωσωματική γονιμοποίηση, αλλά και στην ICSI. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 301 ζευγάρια Γερμανών έδειξε ότι το κάπνισμα από τον άνδρα συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένα ποσοστά επιτυχίας στην εξωσωματική γονιμοποίηση (18% έναντι 32% στους μη καπνιστές) και την ICSI (22% έναντι 38% στους μη καπνιστές) (Zitzmann et al. 2003). Μερικές μελέτες περιπτώσεων ελέγχου έχουν προτείνει ότι το κάπνισμα από τον πατέρα πριν από τη γέννηση ή κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης του παιδιού σχετίζεται με παιδικούς όγκους εγκεφάλου (Preston-Martin et al. 1982, McCredie, Maisonneuve & Boyle 1994) και εμφάνιση καρκίνου στους απογόνους (Sorahan et al. 1995). Οι Ji et al. (1997) διαπίστωσαν ότι το κάπνισμα από τον πατέρα ξεκινώντας από την περίοδο πριν από τη σύλληψη, συσχετίστηκε με αυξημένους κινδύνους παιδικής οξείας λευχαιμίας, λεμφώματος, όγκων εγκεφάλου και όλων των καρκίνων μαζί. Όσο περισσότερο κάπνιζε ένας άνδρας πριν τη σύλληψη της συζύγου του, τόσο μεγαλύτερος ήταν ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου στο παιδί του μέχρι την ηλικία των πέντε ετών (Ji et al. 1997). Οι απόγονοι των πατέρων που κάπνιζαν 6 μήνες πριν από την εγκυμοσύνη είχαν μεγαλύτερο αριθμό γονιδιακών μεταλλάξεων σε σύγκριση με τους μη καπνιστές πατέρες και οι μεταλλάξεις βλαστικής σειράς αυξάνονταν ανάλογα με τη δόση (Linschooten et al. 2013). Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος από τον πατέρα και της εμφάνισης κακοηθειών στους απογόνους (Milne et al. 2013).

- ✓ ***Αλκοόλ***

Η μέτρια κατανάλωση κρασιού ωφελεί την υγεία καθώς μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων (Saleem & Basha 2010). Η υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ, από την άλλη πλευρά, έχει αρνητικό αντίκτυπο στην υγεία, όπως στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικά επεισόδια, ηπατική νόσο, κ.ά. (Dawson, Li & Grant 2008). Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη συσχέτιση μεταξύ της μεγάλης κατανάλωσης αλκοόλ και της μείωσης της ποιότητας του σπέρματος έχουν προταθεί ότι σχετίζονται με δυσμενή επίδραση τόσο στον μεταβολισμό της Τ όσο και τη σπερματογένεση (Ricci et al. 2017-a). Οι χρόνιοι αλκοολικοί άνδρες έχουν μειωμένα επίπεδα Τ ορού και αυξημένες τιμές LH και FSH, κι αυτό μπορεί

να προκύψει από δύο μηχανισμούς: το αλκοόλ καταστρέφει τα κύτταρα Leydig ή επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία του άξονα HPG (Muthusami & Chinnaswamy 2005, Maneesh et al. 2006).

Οι παράμετροι του σπέρματος, όπως ο όγκος του σπέρματος, ο αριθμός, η συγκέντρωση, η ζωτικότητα, τα ποσοστά κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων, ήταν χαμηλότεροι στους άνδρες που κατανάλωναν συχνά αλκοόλ (de Jong et al. 2014, Jensen et al. 2014, Ricci et al. 2017-a, Nguyen-Thanh, Hoang-Thi & Anh Thu 2023). Σε μια μεγάλη μελέτη που διεξήχθη σε πληθυσμό 1.221 ανδρών στη Δανία, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ποιότητας του σπέρματος και της αυξημένης πρόσληψης αλκοόλ (Jensen et al. 2014). Στη μετα-ανάλυση 40 μελετών που συμμετείχαν 23.258 άνδρες, η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ (πάνω από 7 μονάδες/εβδομάδα) μείωσε τον όγκο του σπέρματος, τα αντιοξειδωτικά ένζυμα στο σπέρμα και τα επίπεδα των ορμονών του φύλου (T, LH, FSH) (Nguyen-Thanh, Hoang-Thi & Anh Thu 2023).

- ✓ ***Καφεΐνη***

Η καφεΐνη (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη) βρίσκεται στον καφέ, το τσάι, τα αναψυκτικά (ποτά που περιέχουν κόλα και ενεργειακά ποτά) και τη σοκολάτα (Ricci et al. 2017-b). Υπολογίζεται ότι ένα μέσο φλιτζάνι καφέ περιέχει 100 mg καφεΐνης, ενώ ένα φλιτζάνι τσάι ή ένα ποτήρι ρόφημα τύπου κόλα 0,3 L περιέχει περίπου το 40% αυτής της ποσότητας (Crocq 2003). Η καφεΐνη προκαλεί βιολογικές επιδράσεις, όπως διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος, αυξημένη έκκριση κατεχολαμινών, χαλάρωση λείων μυών και διέγερση του καρδιακού ρυθμού (Ricci et al. 2017-b). Τόσο στην εμβρυϊκή όσο και στην ενήλικη ζωή, η καφεΐνη μπορεί να επηρεάσει έμμεσα το σύστημα HPG ή άμεσα μέσω της τοξικής επίδρασης στο βλαστικό επιθήλιο (Eteng et al. 1997, Dias et al. 2015).

Η μέτρια πρόσληψη καφεΐνης μπορεί να έχει προστατευτική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα και το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένων των διαφόρων μορφών αρτηριακής καρδιαγγειακής νόσου, αρρυθμίας, καρδιακής ανεπάρκειας, διαβήτη, ηπατικής νόσου (Cano-Marquina, Tarín & Cano 2013), καθώς και της νόσου του Πάρκινσον (Qi & Li 2014). Η υπερβολική κατανάλωση μπορεί να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση και νευρολογικές διαταραχές (Qi & Li 2014). Ωστόσο, μπορούν να εμφανιστούν συμπτώματα στέρησης από

την έλλειψη καφεΐνης που περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, υπνηλία, μειωμένη συγκέντρωση, δυσκολία στην εργασία, κατάθλιψη, άγχος, ευερεθιστότητα, ναυτία ή έμετο, μυϊκούς πόνους και δυσκαμψία και ανακουφίζονται γρήγορα με την πρόσληψη καφεΐνης (Griffiths & Chausmer 2000).

Η κατανάλωση καφέ βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένη προωθητική και μη προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων κατά 8,9% ή 15,4% σε άνδρες που κατανάλωναν 1-2 φλιτζάνια/εβδομάδα ή ≥3 φλιτζάνια/εβδομάδα καφέ αντίστοιχα (Yang et al. 2015). Αντίθετα, σε άλλες μελέτες η πρόσληψη καφεΐνης δε συσχετίσθηκε με την ποιότητα του σπέρματος (Ricci et al. 2017-b, Bu et al. 2020).

- ✓ ***«Ψυχαγωγικά» ναρκωτικά***

Τα «ψυχαγωγικά» ναρκωτικά περιλαμβάνουν τα οπιούχα (π.χ. ηρωίνη), την κοκαΐνη, τα κανναβινοειδή (κάνναβη/μαριχουάνα), τις μεθαμφεταμίνες, τα παραισθησιογόνα καθώς και άλλες νέες ψυχοδραστικές ουσίες (NPS). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πώς η χρήση αυτών των ναρκωτικών μπορεί να προκαλέσει ποικίλα παθολογικά και ψυχιατρικά συμπτώματα στην ανθρώπινη υγεία, όπως αλλαγές στη συνείδηση, ακουστικές και οπτικές παραισθήσεις, παρανοϊκές σκέψεις, σύγχυση, αυπνία, γνωστική εξασθένηση, ναυτία, έμετο, δύσπνοια ή ταχύπνοια, ταχυκαρδία, υπέρταση, μυϊκές συσπάσεις, πόνος στο στήθος, αίσθημα παλμών, επιληπτικές κρίσεις, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυτοκτονικές τάσεις (Wells & Ott 2011, Castaneto et al. 2014). Η μαριχουάνα, η κοκαΐνη, οι μεθαμφεταμίνες, τα οπιοειδή και τα αναβολικά στεροειδή επιδρούν στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων, στη λειτουργία του σπέρματος και στη δομή των όρχεων κι έτσι μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ανδρική γονιμότητα (Fronczak, Kim & Barqawi 2012).

Στις περισσότερες χώρες, η κάνναβη εξακολουθεί να είναι παράνομο ναρκωτικό, ωστόσο όλο και περισσότερες χώρες νομιμοποιούν τη μαριχουάνα για ψυχαγωγική χρήση (Gundersen et al. 2015). Η ψυχαγωγική χρήση ναρκωτικών - όπως η κάνναβη - μπορεί να προκαλέσει καρδιαγγειακές επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία, όπως αρρυθμίες, πόνος στο στήθος και έμφραγμα του μυοκαρδίου (Ahmad et al. 2022). Ο μηχανισμός με τον οποίο η κάνναβη μπορεί να διαταράξει την αναπαραγωγή δεν είναι απολύτως σαφής και πιθανόν να οφείλεται στη διαταραχή του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος (ECS) (Ahmad et al. 2022). Το ψυχοδραστικό συστατικό της μαριχουάνας είναι η δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη

(THC), που είναι ένα εξωγενές κανναβινοειδές και ανταγωνίζεται τα ενδοκανναβινοειδή για να συνδεθεί με τους υποδοχείς τους (Rapino et al. 2014), οι οποίοι βρίσκονται στους όρχεις και το σπέρμα (Gérard et al. 1991, Lee et al. 2020). Οι χρήστες κάνναβης είχαν υψηλότερα ποσοστά ανευπλοειδίας σπέρματος, διπλοειδίας, ολικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών και κατακερματισμού του DNA από μη χρήστες κάνναβης (Verhaeghe et al. 2020).

Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει τη χρήση μαριχουάνας με την ποιότητα του σπέρματος. Οι συστηματικοί χρήστες κάνναβης είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές στη συγκέντρωση του σπέρματος, τον αριθμό, την κινητικότητα και τη μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Pacey et al. 2014, Gundersen et al. 2015, Carroll et al. 2020). Μια μεγάλη μελέτη κοόρτης στη Δανία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα μαριχουάνας (>1 φορά/εβδομάδα) συσχετίστηκε με χαμηλότερες τιμές στη συγκέντρωση και τον αριθμό των σπερματοζωαρίων κατά 28% και 29% αντίστοιχα, ενώ η συνδυασμένη χρήση μαριχουάνας (>1 φορά/εβδομάδα) και άλλων ψυχαγωγικών ναρκωτικών μείωσε τη συγκέντρωση σπέρματος και τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων κατά 52% και 55% αντίστοιχα (Gundersen et al. 2015). Οι Carroll et al. (2020) ανέφεραν ότι η μεγάλη ποσότητας κάνναβης είχε αρνητική συσχέτιση με το ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων και η χρήση μέτριας ποσότητας συσχετίσθηκε αρνητικά με μη φυσιολογική μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Επιπρόσθετα, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική επίδραση, ακόμη και με την καθημερινή χρήση μαριχουάνας στον TTP (Kasman et al. 2018), ούτε διέφεραν σημαντικά τα αποτελέσματα της θεραπείας υπογονιμότητας με ART στους χρήστες και μη μαριχουάνας (Nassan et al. 2019).

Η χρήση οπίου στο Ιράν συνήθως αποτελείται από Teriak (ακατέργαστο όπιο), Shireh (εξευγενισμένο εκχύλισμα οπίου) και Sukhteh (σκωρία οπίου που αφήνεται σε πίπες μετά το κάπνισμα οπίου) (Alghobary & Mostafa 2022). Στη μελέτη των Safarinejad et al. (2013) παρατηρήθηκε ότι οι 186 Ιρανοί που ήταν εθισμένοι σε Teriak και Shireh, είχαν σημαντική μείωση της συγκέντρωσης και των ποσοστών κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων και σημαντική αύξηση του DFI. Σε μία μελέτη που διεξήχθη στην Αίγυπτο, οι χρήστες τραμαδόλης είχαν χαμηλότερες τιμές στον αριθμό, τη ζωτικότητα και το ποσοστό φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων από τους μάρτυρες (Bassiony, Youssef & El-Gohari 2020).

Σε μία παλαιότερη μελέτη των Ragni et al. (1988), οι εξαρτημένοι από την ηρωίνη και τη μεθαδόνη είχαν μη φυσιολογικές αναλύσεις σπέρματος και σε όλες τις περιπτώσεις η ασθενοσπερμία ήταν μία από τις ανωμαλίες (100%), ενώ το 24% εμφάνισε τερατοσπερμία και υποσπερμία και το 17% ολιγοζωοσπερμία. Σε άλλη μελέτη των Nazmara et al. (2019), η χρήση ηρωίνης μείωσε τις παραμέτρους του σπέρματος, ιδίως τα ποσοστά κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων. Αυτοί οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κατάχρηση ηρωίνης μπορεί να οδηγήσει σε υπογονιμότητα προκαλώντας λευκοκυτταροσπερμία και ασθενοζωοσπερμία (Nazmara et al. 2019). Οι Rezaei-Mojaz et al. (2020) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ποιότητα του σπέρματος και τα ένζυμα αποικοδόμησης της εγκεφαλίνης μεταβλήθηκαν σε άνδρες εθισμένους στην ηρωίνη. Παρατήρησαν ότι μειώθηκαν τα ποσοστά κινητικότητας και προωθητικής κινητικότητας και η ζωτικότητα των σπερματοζωαρίων στην εθισμένη ομάδα έναντι των μαρτύρων (Rezaei-Mojaz et al. 2020).

Όσον αφορά την κοκαΐνη, μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων (<20 εκατομμύρια σπερματοζωάρια/ml) παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών κατάχρησης κοκαΐνης (Bracken er al. 1990). Οι εθισμένοι άνδρες με μεγάλη διάρκεια χρήσης κοκαΐνης (≥5 έτη) είχαν χαμηλότερο ποσοστό κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Bracken er al. 1990). Σε άλλη μελέτη, μόνο το ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων ήταν μειωμένο στους χρήστες κοκαΐνης, ενώ οι άλλοι παράμετροι του σπέρματος ήταν κοντά στα φυσιολογικά όρια (Samplaski et al. 2015).

- ✓ ***Άλλοι παράγοντες κινδύνου που αφορούν στον τρόπο ζωής***

Το επάγγελμα (π.χ. εργαζόμενοι σε βιομηχανία χάλυβα), τα ζεστά μπάνια και η χρήση σάουνας, τα στενά ρούχα και εσώρουχα μπορούν να αυξήσουν τη θερμοκρασία του οσχέου και επηρεάσουν αρνητικά με τις παραμέτρους του σπέρματος, όπως ο όγκος σπέρματος, η συγκέντρωση, ο αριθμός, η κινητικότητα και η μορφολογία των σπερματοζωαρίων (Jung et al. 2005, Rao et al. 2015, Hamerezaee et al. 2018, Kaya et al. 2020). Η παρατεταμένη έκθεση του οσχέου σε υψηλές θερμοκρασίες διαταράσσει τους θερμορρυθμιστικούς μηχανισμούς κι έτσι μπορεί να προκληθεί υπερθέρμανση των όρχεων (Fraczek et al. 2020). Οι ανδρικές γονάδες απαιτούν σταθερά θερμικά περιβάλλοντα τουλάχιστον 2 °C κάτω από τη θερμοκρασία του σώματος (Fraczek et al. 2020). Το χρόνιο θερμικό στρες των γεννητικών

οργάνων θέτει σε κίνδυνο την ποιότητα του σπέρματος, καθώς προκαλεί οξειδωτικό στρες και βλάβες στο DNA των σπερματοζωαρίων (Houston et al. 2018).

Αυξημένη θερμοκρασία των όρχεων μπορεί να εμφανιστεί λόγω της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας ραδιοσυχνοτήτων (RF-EMR), προκαλώντας υποβάθμιση της ποιότητας του σπέρματος (Agarwal et al. 2009, Cordelli et al. 2024). Η RF-EMR μπορεί να επηρεάσει τους ζωντανούς οργανισμούς με δύο μηχανισμούς: τον θερμικό και μη θερμικό. Τόσο ο θερμικός όσο και ο μη θερμικός μηχανισμός (π.χ. αυξημένη παραγωγή ROS που οδηγεί σε βλάβη του DNA) έχουν προταθεί ως επικίνδυνοι για την ανδρική αναπαραγωγή (De Iuliis et al. 2009, Adams et al. 2014). Η χρήση κινητού τηλεφώνου συσχετίσθηκε αρνητικά με ορισμένες παραμέτρους του σπέρματος, όπως είναι η συγκέντρωση, ο αριθμός και τα ποσοστά κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Adams et al. 2014, Zilberlicht et al. 2015, Kim et al. 2021, Rahban et al. 2023). Ωστόσο, η δημοσιευμένη βιβλιογραφία παραμένει διφορούμενη σχετικά με την επίδραση της χρήσης κινητού τηλεφώνου στην ποιότητα του σπέρματος (Liu et al. 2014).

Ακόμη και η χρήση φορητών υπολογιστών - μόλις για μία ώρα - μπορεί να αυξήσει τη θερμοκρασία του οσχέου, επηρεάζοντας δυσμενώς την ανδρική γονιμότητα (Sheynkin et al. 2011).

1.5. Διαχείριση ανδρικής υπογονιμότητας

Η διαχείριση της ανδρικής υπογονιμότητας πραγματοποιείται από έναν ή περισσότερους εξειδικευμένους ιατρούς (ουρολόγο, ενδοκρινολόγο, κ.ά.) και περιλαμβάνει τη διάγνωση και τη θεραπεία της αιτίας, ώστε να επιτευχθεί σύλληψη κι εγκυμοσύνη. Εάν δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν οι αιτίες της υπογονιμότητας του ζευγαριού, τότε συστήνονται οι υποβοηθούμενες αναπαραγωγικές τεχνολογίες (ART).

1.5.1. Διάγνωση υπογονιμότητας

Η διαγνωστική εξέταση του υπογόνιμου ζευγαριού πρέπει να ξεκινήσει μετά τους 12 μήνες τακτικών σεξουαλικών επαφών χωρίς αντισύλληψη (Krausz 2011). Μπορεί ωστόσο να

πραγματοποιηθεί αξιολόγηση και νωρίτερα από έναν χρόνο, αν υπάρχουν γνωστοί παράγοντες κινδύνου για τον άνδρα ή τη γυναίκα με βάση το ιατρικό, σεξουαλικό και αναπαραγωγικό ιστορικό, την ηλικία, τα φυσικά ευρήματα και τις διαγνωστικές εξετάσεις (Krausz 2011). Στις περισσότερες περιπτώσεις τα μισά από τα ζευγάρια που δε συνέλαβαν τον πρώτο χρόνο, θα συλλάβουν μέσα στο δεύτερο έτος (Krausz 2011).

Η πλήρης διαγνωστική εξέταση είναι σημαντική: α) για τον εντοπισμό θεραπεύσιμων/αναστρέψιμων ή απειλητικών για την υγεία καταστάσεων, β) για επιλογή ασθενών για τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, γ) για κατάλληλη γενετική συμβουλευτική συμπεριλαμβανομένων προληπτικών μέτρων (προεμφυτευτική ή προγεννητική διάγνωση) για την προστασία της υγείας των μελλοντικών απογόνων (Krausz, 2011).

Η διαγνωστική προσέγγιση που χρησιμοποιούν οι ειδικοί (ουρολόγοι, ενδοκρινολόγοι ή άλλοι ειδικοί στην αναπαραγωγή) για τον υπογόνιμο άνδρα πρέπει να περιλαμβάνει το ιστορικό, την κλινική εξέταση, την ανάλυση σπέρματος και άλλες εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις (Krausz 2011, Barratt et al. 2017, Leslie, Soon-Sutton & Khan 2024):

I. Το ιστορικό (ιατρικό και αναπαραγωγικό) επικεντρώνεται στον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου ή συμπεριφορικών τάσεων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη γονιμότητα. Διερευνώνται χρόνιες ασθένειες (διαβήτης, παθήσεις θυρεοειδούς, υπέρταση, φυματίωση, παρωτίτιδα, σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα), επαγγελματική ή θεραπευτική έκθεση σε ακτινοβολία (γοναδοτοξικές ουσίες, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία), κατάχρηση αλκοόλ, λήψη αναβολικών στεροειδών και τοξικών φαρμάκων, ορχίτιδα, τραύμα όρχεων, βουβωνική χειρουργική, προστατίτιδα, προστατοκυστίτιδα και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού και γεννητικού συστήματος. Ειδικότερα, πρέπει να γίνεται αναλυτική καταγραφή του ιστορικού υπογονιμότητας (διάρκεια, προηγηθείσες εγκυμοσύνες ή αποβολές ή αμβλώσεις, προηγηθείσες θεραπείες, εκτίμηση της συντρόφου, δυσπλασίες), του οικογενειακού ιστορικού (κυστική ίνωση, ανεπάρκεια ανδρογονικού υποδοχέα, υπογόνιμοι συγγενείς πρώτου βαθμού) και του σεξουαλικού ιστορικού (μειωμένη λίμπιντο, μειωμένος όγκος εκσπερμάτισης, στυτική ή εκσπερματική δυσλειτουργία, συχνότητα συνουσίας).

II. Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει την εξέταση του πέους (συμπεριλαμβανομένης της θέσης του ουρηθρικού πόρου), τη μέτρηση του όγκου των όρχεων με το ορχιδόμετρο Prader, την ψηλάφηση των όρχεων, των επιδιδυμίδων για κύστες και συνοχή, του σπερματικού πόρου για ολική ή τμηματική απουσία, την ψηλάφηση οσχέου για κιρσοκήλη και την ψηφιακή ορθική εξέταση. Επίσης, γίνεται αξιολόγηση των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, όπως η κατανομή και αποβολή των τριχών, οι αναλογίες σώματος, η φωνή και η γυναικομαστία.

III. Η ανάλυση σπέρματος έχει θεμελιώδη σημασία για τη διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας και πραγματοποιείται με το σπερμοδιάγραμμα. Οι τιμές αναφοράς των παραμέτρων του σπέρματος πρέπει να αξιολογούνται σύμφωνα με τα νέα κριτήρια του WHO (βλ. ενότητα 1.2). Σε περίπτωση που τα αποτελέσματα των παραμέτρων σπέρματος δε βρίσκονται σε φυσιολογικά όρια, η ανάλυση θα πρέπει να επαναληφθεί. Γενικότερα, η διάγνωση πρέπει να βασίζεται σε τουλάχιστον δύο αναλύσεις και εάν δεν είναι συμβατές, πραγματοποιείται και τρίτη εξέταση**.**

IV. Άλλες εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις που διενεργούνται είναι: ορμονολογικός έλεγχος (FSH, LH, ολική Τ, κ.ά.), γενετικός έλεγχος (καρυότυπος, μικροδιαγραφές χρωμοσώματος Υ ή YCM, CTFR) μικροβιολογική εξέταση σπέρματος και ούρων (ουρηθρικό επίχρισμα, καλλιέργεια σπέρματος, γενική και καλλιέργεια ούρων), υπερηχογράφημα οσχέου και όρχεων, έγχρωμη απεικόνιση (Doppler), διορθικό υπερηχογράφημα.

1.5.2. Θεραπευτική αντιμετώπιση υπογονιμότητας

Η ακριβής διάγνωση των αιτιών της ανδρικής υπογονιμότητας είναι απαραίτητη, προκειμένου να εφαρμοστεί η κατάλληλη θεραπεία. Η θεραπευτική προσέγγιση μπορεί να είναι φαρμακευτική και χειρουργική (Raheem & Ralph 2011-b, Kaltsas et al. 2023, Leslie, Soon-Sutton & Khan 2024).

I. Φαρμακευτική θεραπεία

Ενδείκνυται όταν υπάρχουν: ορμονική ανισορροπία (π.χ. ΗΗ), λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων (ουρηθρίτιδα, προστατίτιδα, κ.ά.), σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις (χλαμύδια, μυκόπλασμα), ενδοκρινικές διαταραχές (διαβήτης,

δυσλειτουργία του θυρεοειδούς), σεξουαλικές διαταραχές (στυτική δυσλειτουργία, πρόωρη εκσπερμάτιση), κ.ά.

II. Χειρουργική θεραπεία

Η χειρουργική θεραπεία ενδείκνυται όταν αίτιο της υπογονιμότητας είναι: η κιρσοκήλη, η κρυψορχία, η απόφραξη των εκσπερματιστικών πόρων, η απόφραξη ή η συγγενής έλλειψη τμήματος της εκφορητικής οδού. Οι χειρουργικές επεμβάσεις για την ανδρική υπογονιμότητα περιλαμβάνουν: αντιστροφή της βαζεκτομής με μικροχειρουργική, μικροχειρουργική επιδιδυμοβαζοστομία, μικροχειρουργική βαζοβαζοστομία, διουρηθρική εκτομή εκσπερματικών πόρων ή αφαίρεση μέρους των προστατικών κυστών για την αντιμετώπιση της απόφραξης των εκσπερματικών πόρων, μικροχειρουργική κιρσοκηλεκτομή και χειρουργική λήψη σπέρματος και υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη λήψη σπέρματος από τους όρχεις είναι: η βιοψία όρχεων (TESE), η μικροχειρουργική βιοψία όρχεων (Micro-TESE), η διαδερμική επιδιδυμική αναρρόφηση σπερματοζωαρίων (PESA) και η μικροχειρουργική επιδιδυμική αναρρόφηση σπερματοζωαρίων (MESA).

1.5.3. Υποβοηθούμενες Αναπαραγωγικές Τεχνολογίες (ART)

Οι διάφορες διαδικασίες για τις ART, συμπεριλαμβανομένης της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF), της ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπέρματος (ICSI) και της ενδομήτριας σπερματέγχυσης (IUI) χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας (Carson & Kallen 2021). Εκτός από λίγες εξαιρέσεις, η μόνη διαθέσιμη θεραπεία για την υπογονιμότητα του ανδρικού παράγοντα είναι η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή που επιτρέπει τη σύλληψη ακόμη κι όταν εμπλέκεται σοβαρός ανδρικός παράγοντας (Krausz, 2011).

Σύμφωνα με την Πρακτική Επιτροπή της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM, 2020) συνιστάται η IUI σε ζευγάρια με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Η IUI αποτελεί συνήθως πρώτης γραμμής θεραπευτική προσέγγιση για την «ήπια» ανδρική υπογονιμότητα και πραγματοποιείται με την τοποθέτηση του σπέρματος στη μήτρα (Carson & Kallen 2021).

Τα ωοκύτταρα μπορούν επίσης, να γονιμοποιηθούν in vitro είτε την IVF είτε με την ICSI εάν υπάρχει σοβαρή υπογονιμότητα ανδρικού παράγοντα και το σπέρμα πρέπει να ληφθεί χειρουργικά ή από την εκσπερμάτιση (Carson & Kallen 2021). Η ICSI αποτελεί σημαντική ανακάλυψη καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ζευγάρια με σοβαρή ανδρική υπογονιμότητα και κυρίως όταν υπάρχουν ανδρικοί παράγοντες που δεν μπορούν να ξεπεραστούν με άλλα μέσα, αλλά τουλάχιστον μερικά βιώσιμα σπερματοζωάρια μπορούν ακόμα να ανακτηθούν ή όταν όλες οι άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει (Palermo et al. 1992, Leslie, Soon-Sutton & Khan 2024). Η IVF και η ICSI έχουν βοηθήσει πολύ τα υπογόνιμα ζευγάρια, αλλά η επιτυχία αυτών των τεχνολογιών εξαρτάται από τις παραμέτρους του σπέρματος και την ποιότητα του DNA του σπέρματος (Ribas-Maynou et al. 2021). Στην ICSI, ένα μόνο σπερματοζωάριο εγχέεται απευθείας στο κυτταρόπλασμα του ωαρίου, παρακάμπτοντας πολλά από τα στάδια που εμπλέκονται στη γονιμοποίηση, όπως τη χωρητικότητα, την υπερενεργοποίηση, την αντίδραση ακροσωμάτων, κ.ά. (Liu & Baker 2002). Η ICSI, ωστόσο, αντενδείκνυται σε περιπτώσεις απουσίας ανακτήσιμου, βιώσιμου σπέρματος και νεκροσπερμίας (Leslie, Soon-Sutton & Khan 2024).

Τα τελευταία χρόνια, η ICSI αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο γονιμοποίησης και αυτό οφείλεται στην αυξημένη χρήση της σε ασθενείς με μη ανδρική υπογονιμότητα (Boulet et al. 2015, Esteves et al. 2018). Ωστόσο, σε κάποιες έρευνες αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης γενετικών και χρωμοσωμικών ανωμαλιών ή άλλων δυσπλασιών στο έμβρυο, όταν χρησιμοποιούνταν η ICSI, συγκριτικά με τη φυσική σύλληψη ή την IVF (Samli et al. 2003, Bonduelle et al. 2005, Gjerris et al. 2008, Davies et al. 2012). Για το λόγο αυτό, πριν από την ICSI, είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθεί η τεχνική φθορίζουσας in situ υβριδοποίησης (FISH) των σπερματοζωαρίων, για να εντοπιστούν τυχόν χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Sharma et al. 2017).

2. Κεφάλαιο: Τρόφιμα, θρεπτικά συστατικά και πρότυπα διατροφής

2.1. Τρόφιμα και ανδρική γονιμότητα

2.1.1. Γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα

Το γάλα και τα προϊόντα του (τυρί, γιαούρτι, κ.ά.) είναι πλούσια σε θρεπτικά συστατικά που είναι απαραίτητα για την καλή υγεία των οστών, όπως ασβέστιο, πρωτεΐνη, βιταμίνη D, κάλιο, φώσφορο, κ.ά. (Rizzoli 2014). Σύμφωνα με την Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής (Π.Μ.Δ.) του "Fundación Dieta Mediterránea" συστήνεται για τους ενήλικες η καθημερινή κατανάλωση 2 μερίδων γάλακτος ή γαλακτοκομικών προϊόντων κυρίως με χαμηλά λιπαρά (Bach-Faig et al. 2011).

Η κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων - κυρίως με πλήρη λιπαρά - επιδρά αρνητικά στις παραμέτρους του σπέρματος (Afeiche et al. 2013, Afeiche et al. 2014-a, Wang et al. 2021). Στη συγχρονική μελέτη « Rochester Young Men's Study » (R.Y.M.S.), οι νεαροί άνδρες που κατανάλωναν γαλακτοκομικά προϊόντα με πλήρη λιπαρά (κυρίως τυριά) είχαν μικρότερα ποσοστά προωθητικής κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Afeiche et al. 2013). Σε άλλες μελέτες, η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων με πολλά λιπαρά αύξησε τον κίνδυνο ολιγο-ασθενο-τερατοζωοσπερμίας (Wang et al. 2021) και η κατανάλωση τυριού από άνδρες καπνιστές είχε αρνητική συσχέτιση με τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων (Afeiche et al. 2014-a). Οι αρνητικές επιδράσεις στην ποιότητα του σπέρματος από την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων με λιπαρά, μπορεί να οφείλονται στην ύπαρξη ξενοβιοτικών, κυρίως ξενοοιστρογόνων ή στεροειδών του φύλου (Mendiola et al. 2009). Οι κύριες πηγές ζωικών οιστρογόνων στην ανθρώπινη διατροφή είναι το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα οποία αντιπροσωπεύουν το 60-70% των οιστρογόνων που καταναλώνονται (Ganmaa et al. 2001). Τα ξενοοιστρογόνα είναι λιπόφιλες ουσίες που μπορούν να συσσωρευτούν σε τροφές πλούσιες σε λιπαρά, όπως είναι κυρίως το αγελαδινό γάλα, και μπορεί να είναι υπεύθυνα για την υποβάθμιση της ποιότητας του σπέρματος (Mendiola et

al. 2009, Afeiche et al. 2013). Οι Rozati et al. (2002), διαπίστωσαν ότι το ποσοστό συνολικής κινητικότητας των σπερματοζωαρίων σε υπογόνιμους άνδρες ήταν αντιστρόφως ανάλογο με τις συγκεντρώσεις των ξενοοιστρογόνων τους.

Αντίθετα, η κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων - κυρίως με χαμηλά λιπαρά - επιδρά θετικά στις παραμέτρους του σπέρματος (Afeiche et al. 2013, Afeiche et al. 2014-a, Wang et al. 2021). Η υψηλότερη κατανάλωση προϊόντων γάλακτος βελτίωσε τη συγκέντρωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Mai et al. 2023). Η μεγάλη κατανάλωση γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά - κυρίως γάλακτος - από 150 άνδρες σε κλινική γονιμότητας συσχετίστηκε θετικά με τη συγκέντρωση (αυξήθηκε κατά 29,9%) και το ποσοστό προωθητικής κινητικότητας των σπερματοζωαρίων (αυξήθηκε κατά 8,7%) (Afeiche et al. 2014-a). Η κατανάλωση γάλακτος χαμηλών λιπαρών και αποβουτυρωμένου γάλακτος σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1) και της ινσουλίνης (Afeiche et al. 2014-a). Η σπερματογένεση είναι μια διαδικασία ενεργού κυτταρικής διαίρεσης που απαιτεί ινσουλίνη και ο IGF-1 μπορεί να δεσμεύσει και να ενεργοποιήσει τους υποδοχείς ινσουλίνης των κυττάρων Leydig, που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Sertoli (Afeiche et al. 2014-a). Οι συγκεντρώσεις του IGF-1 στο σπερματικό πλάσμα συσχετίστηκαν αρνητικά με τον αριθμό των σπερματοζωαρίων (Colombo & Naz 1999), την κινητικότητα (Fu et al. 2021), το ποσοστό των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων και τη συγκέντρωση, άρα ο IGF-I είναι σημαντικός για την ανάπτυξη των γεννητικών κυττάρων και κυρίως για την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων (Glander et al. 1996). Αν και οι περισσότερες έρευνες έδειξαν σε μεγάλο βαθμό το όφελος από την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά, απαιτούνται περισσότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) για την υποστήριξη των συσχετισμών αυτών (Kurniawan et al. 2021). Ωστόσο, σε κάποιες μελέτες η πρόσληψη γαλακτοκομικών από τους άνδρες δε συσχετίστηκε με τα αποτελέσματα της θεραπείας των ζευγαριών που υποβλήθηκαν σε ART (Xia et al. 2016).

2.1.2. Φρούτα και Λαχανικά

Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι πλούσια σε βιταμίνες (φυλλικό οξύ, βιταμίνη Β6 και αντιοξειδωτικά όπως βιταμίνες C, A, E και β-καροτίνη, μέταλλα (κάλιο, ασβέστιο και μαγνήσιο) και φυτικές ίνες (Eslamian et al. 2012, Liu et al. 2013). Σύμφωνα με την Π.Μ.Δ.

του "Fundación Dieta Mediterránea" συστήνεται για τους ενήλικες η κατανάλωση 1-2 μερίδων φρούτων και ≥2 μερίδων λαχανικών σε κάθε κυρίως γεύμα, μαγειρεμένων ή ωμών και με ποικιλία χρωμάτων (Bach-Faig et al. 2011).

Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος (Ricci et al. 2020, Madej et al. 2021). Η μεγάλη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (>734 g/ημέρα) μπορεί να βελτιώσει την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) και τις τιμές των παραμέτρων του σπέρματος (Madej et al. 2021). Σε σύγκριση με τους άνδρες στο πρώτο τεταρτημόριο κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών (<318 g/ημέρα), αυτοί που βρίσκονταν στο μεγαλύτερο τεταρτημόριο (>734 g/ημέρα) είχαν την υψηλότερες τιμές στη συγκέντρωση, τη ζωτικότητα, την ολική και προοδευτική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Madej et al. 2021). Οι Ricci et al. (2020) βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λαχανικών και της συγκέντρωσης και του συνολικού αριθμού των σπερματοζωαρίων. Ακόμη και τα επίπεδα των φυτοφαρμάκων που βρίσκονται στα φρούτα και τα λαχανικά μπορούν να επηρεάσουν τις παραμέτρους του σπέρματος (Chiu et al. 2015). Στη μελέτη "Environment and Reproductive Health (EARTH)", οι Chiu et al. (2015) κατέταξαν σε δύο κατηγορίες τα φρούτα και τα λαχανικά ανάλογα με την περιεκτικότητά τους σε υπολείμματα φυτοφαρμάκων: υψηλά και χαμηλά έως μέτρια. Η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών με υψηλά υπολείμματα φυτοφαρμάκων συσχετίστηκε με χαμηλότερη ποιότητα σπέρματος και συγκεκριμένα οι άνδρες που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο υψηλών υπολειμμάτων φυτοφαρμάκων (≥1,5 μερίδες/ημέρα) είχαν κατά 49% χαμηλότερο συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, 29% μικρότερο όγκο σπέρματος και κατά 32% μικρότερο ποσοστό μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων από τους άνδρες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης (Chiu et al. 2015). Αντίθετα, στους άνδρες με χαμηλή έως μέτρια πρόσληψη υπολειμμάτων φυτοφαρμάκων (<0,5 μερίδα/ημέρα) αυξήθηκε το ποσοστό των μορφολογικά φυσιολογικών σπερματοζωαρίων (Chiu et al. 2015). Οι θετικές επιδράσεις από την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών στην ποιότητα του σπέρματος πιθανόν να οφείλονται στη μεγάλη περιεκτικότητά τους σε αντιοξειδωτικά (Zareba et al. 2013, Rahimlou et al. 2019).

2.1.3. Δημητριακά, προϊόντα δημητριακών και πατάτες

Τα δημητριακά και τα προϊόντα δημητριακών (ψωμί, ζυμαρικά, κ.ά.) κυρίως ολικής αλέσεως είναι πλούσια σε άμυλο, φυτικές ίνες (κυτταρίνη, λιγνίνη, β-γλυκάνες), βιταμίνες συμπλέγματος Β και Ε, πρωτεΐνες, κ.ά. (Prasadi & Joye 2020). Όταν απομακρύνεται το εξωτερικό περίβλημα (φλοιός) των κόκκων (σπόρων) των δημητριακών, χάνονται τα περισσότερα από αυτά τα θρεπτικά συστατικά και για το λόγο αυτό συστήνεται η κατανάλωση προϊόντων ολικής αλέσεως. Οι πατάτες περιέχουν κυρίως άμυλο, φυτικές ίνες, πρωτεΐνες, φαινολικές ενώσεις, βιταμίνη C και κάλιο (Visvanathan et al. 2016, Xu et al. 2023). Οι περισσότερες ποικιλίες πατάτας έχουν υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (GI) και γλυκαιμικό φορτίο (GL) (Atkinson, Foster-Powell & Brand-Miller 2008). Σύμφωνα με την Π.Μ.Δ. του "Fundación Dieta Mediterránea" συστήνεται για τους ενήλικες η κατανάλωση 1-2 μερίδων ψωμιού/ζυμαρικών/ρυζιού/άλλων δημητριακών (κυρίως ολικής άλεσης) σε κάθε κυρίως γεύμα και η κατανάλωση ≤ 3 μερίδες πατάτες την εβδομάδα (Bach-Faig et al. 2011).

Υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία για τις επιδράσεις από την κατανάλωση δημητριακών στην ποιότητα του σπέρματος (Braga et al. 2012, Ricci et al. 2020). Η κατανάλωση δημητριακών είχε αρνητική συσχέτιση με τον όγκο του σπέρματος (Ricci et al. 2020). Στη μελέτη των Braga et al.(2012), που πραγματοποιήθηκε σε 250 άνδρες που υποβλήθηκαν σε κύκλους ICSI, η κατανάλωση δημητριακών συσχετίστηκε θετικά με τη συγκέντρωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων.

Η υψηλότερη κατανάλωση πατάτας και κυρίως οι τηγανιτές πατάτες, σχετίσθηκαν με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 (Muraki et al. 2016). Ο διαβήτης τύπου 2 επιδρά αρνητικά στην ποιότητα του σπέρματος και κυρίως στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων, την ακεραιότητα του DNA του σπέρματος και τα συστατικά του σπερματικού πλάσματος (Ding et al 2015). Επίσης, οι τηγανιτές πατάτες και τα πατατάκια περιέχουν ακρυλαμίδιο, το οποίο βρίσκεται σε τρόφιμα πλούσια σε υδατάνθρακες που παρασκευάζονται σε υψηλές θερμοκρασίες (Pruser & Flynn 2011). Το ακρυλαμίδιο μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τις παραμέτρους του σπέρματος (αριθμό, κινητικότητα, μορφολογία), καθώς και τη συμπύκνωση του σπερματοζωαρίου και την ακεραιότητα του DNA (Pruser & Flynn 2011, Pourentezari et al. 2014).

2.1.4. Κόκκινο κρέας, επεξεργασμένο κρέας και πουλερικά

Το κρέας αποτελεί πλούσια πηγή πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας, σιδήρου, βιταμίνης Β12 καθώς και άλλων βιταμινών του συμπλέγματος Β, ψευδαργύρου, σεληνίου, φωσφόρου και κορεσμένου λίπους (Pereira & Vicente 2013). Το λευκό κρέας είναι επίσης μια καλή πηγή άπαχης πρωτεΐνης χωρίς τα υψηλά επίπεδα κορεσμένων λιπαρών που βρίσκονται στο κόκκινο κρέας (Bach-Faig et al. 2011). Σύμφωνα με την Π.Μ.Δ. του "Fundación Dieta Mediterránea" συστήνεται για τους ενήλικες η εβδομαδιαία κατανάλωση < 2 μερίδων κόκκινου κρέατος, ≤ 1 μερίδας επεξεργασμένου κρέατος και 2 μερίδων πουλερικών (Bach-Faig et al. 2011).

Η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος είχε αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα του σπέρματος και την ανδρική γονιμότητα (Afeiche et al. 2014-b, Afeiche et al. 2014-c, Xia et al. 2015, Yörüsün et al. 2020). Οι Afeiche et al. (2014-b) μελέτησαν 189 φοιτητές ηλικίας 18-22 ετών και διαπίστωσαν ότι η πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος συσχετίστηκε με χαμηλότερο συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων και χαμηλότερο ποσοστό προωθητικής κινητικότητας. Σε άλλη συγχρονική μελέτη των Afeiche et al. (2014-c), οι άνδρες μιας κλινικής γονιμότητας στις Η.Π.Α. που κατανάλωναν επεξεργασμένα κρέατα, εμφάνισαν μη φυσιολογική μορφολογία στα σπερματοζωάριά τους. Αντίθετα, οι Ghiasvand et al. (2020) δεν κατάφεραν να συσχετίσουν την κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος και κρέατος οργάνων με την ποιότητα του σπέρματος. Σε αντίθεση με το κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, η κατανάλωση πουλερικών δεν συνδέθηκε με καμία παράμετρο του σπέρματος (Afeiche et al. 2014-c, Ghiasvand et al. 2020).

Το κρέας περιέχει ξενοβιοτικά, κυρίως ξενοοιστρογόνα (Mendiola et al. 2009), τα οποία είναι λιπόφιλες ουσίες που μπορούν να ενσωματωθούν στη μεμβράνη των σπερματοζωαρίων και να μειώσουν την κινητικότητά τους (Rozati et al. 2002). Τα κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα είναι πλούσια σε κορεσμένα, trans λιπαρά οξέα και χοληστερόλη. Η αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών συσχετίστηκε αρνητικά με τη συγκέντρωση και τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων σε νεαρούς στρατιώτες της Δανίας (Jensen et al. 2013). Η πρόσληψη trans λιπαρών οξέων συσχετίστηκε αρνητικά με τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων (Chavarro et al. 2014). Όσον αφορά τη χοληστερόλη, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ αυτής και του όγκου του σπέρματος (Chavarro et al. 2014).

2.1.5. Ψάρια και θαλασσινά

Τα ψάρια και τα θαλασσινά είναι πλούσια σε πρωτεΐνη, ω-3 PUFAs - κυρίως EPA (εικοσιπεντανοϊκό οξύ) και DHA (δοκοσαεξανοϊκό οξύ) - βιταμίνη D, βιταμίνη B12, φώσφορο, ψευδάργυρο, σελήνιο, κ.ά. (Hu & Chan 2020). Σύμφωνα με την Π.Μ.Δ. του "Fundación Dieta Mediterránea" συστήνεται για τους ενήλικες η εβδομαδιαία κατανάλωση ≥ 2 μερίδων ψαριών ή θαλασσινών (Bach-Faig et al. 2011).

Η κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών/οστρακοειδών μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος (Afeiche et al. 2014-c, Ghiasvand et al. 2020, Yörüsün et al. 2020). Η κατανάλωση ψαριών από άνδρες στις Η.Π.Α. αύξησε τις τιμές των παραμέτρων του σπέρματος, κυρίως του συνολικού αριθμού σπερματοζωαρίων και του ποσοστού φυσιολογικής μορφολογίας τους (Afeiche et al. 2014-c). Σε μία άλλη συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 400 υπογόνιμους Ιρανούς άνδρες, η υψηλή κατανάλωση φρέσκων ψαριών αύξησε το ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, ενώ η κατανάλωση κονσερβοποιημένων ψαριών συσχετίστηκε με μειωμένο ποσοστό κινητικότητας (Ghiasvand et al. 2020). Επιπλέον, αυξήθηκε η γονιμότητα των ανδρών που κατανάλωναν δύο ή περισσότερες μερίδες θαλασσινών την εβδομάδα (Gaskins et al. 2018). Αντίθετα, σε άλλη μελέτη η κατανάλωση ψαριών δεν σχετίσθηκε με καμία παράμετρο του σπέρματος (Afeiche et al. 2014-b).

Τα ευεργετικά αποτελέσματα από την κατανάλωση των τροφίμων αυτών ίσως να οφείλονται στην υψηλή περιεκτικότητά τους σε ω-3 λιπαρά οξέα, ψευδάργυρο και σελήνιο, καθώς τα συστατικά αυτά είχαν θετική επίδραση στην ποιότητα του σπέρματος (Jensen et al. 2013, Eslamian et al. 2015, Osadchuk et al. 2021, Talebi, Arab & Sorraya 2022, Dadgar et al. 2023).

2.1.6. Ξηροί καρποί

Οι ξηροί καρποί είναι πλούσια πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, μαγνησίου, βιταμίνης Ε, ω-3 λιπαρών οξέων κυρίως α-λινολενικού οξέος (ALA), ω-6 λιπαρών οξέων, φυλλικού οξέος, κ.ά. (Salas-Huetos et al. 2018). Ανάλογα με το είδος του καρπού, διαφέρει η περιεκτικότητα σε θρεπτικά συστατικά. Τα καρύδια είναι

πιο πλούσια σε ALA, ω-6 λιπαρά οξέα, φυλλικό οξύ (Robbins et al. 2012), ενώ τα φουντούκια είναι πιο πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και βιταμίνη E (Kara et al. 2019). Σύμφωνα με την Π.Μ.Δ. του "Fundación Dieta Mediterránea" συστήνεται για τους ενήλικες η καθημερινή κατανάλωση 1-2 μερίδων ξηρών καρπών ή σπόρων (Bach-Faig et al. 2011).

Η κατανάλωση ξηρών καρπών μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος (Salas-Huetos et al. 2018, Yörüsün et al. 2020). Στη μελέτη "FERTINUTS" των Salas-Huetos et al. (2018), η συμπλήρωση μιας δυτικού τύπου διατροφής με 60 γραμμάρια μικτών ξηρών καρπών/ημέρα (30γρ. καρύδια, 15γρ. φουντούκια και 15γρ. αμύγδαλα) για 14 εβδομάδες βελτίωσε σημαντικά τις κύριες παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος (συνολικός αριθμός σπερματοζωαρίων και ποσοστά ζωτικότητας, κινητικότητας, προωθητικής κινητικότητας και μορφολογίας των σπερματοζωαρίων) σε υγιείς άνδρες αναπαραγωγικής ηλικίας. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη των Salas-Huetos et al. (2022) δε βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης ξηρών καρπών (φιστίκια, καρύδια ή άλλοι ξηροί καρποί) και της πιθανότητας εμφύτευσης, κλινικής εγκυμοσύνης ή ζωντανής γέννησης. Ωστόσο, η κατανάλωση ξηρών καρπών, βελτίωσε τη σεξουαλική επιθυμία και η στυτική λειτουργία (Salas-Huetos et al. 2019-b). Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα θα μπορούσαν ενδεχομένως να εξηγηθούν από τη μείωση του DFI (Salas-Huetos et al. 2018), που επηρεάζει τις παραμέτρους του σπέρματος και κυρίως τη ζωτικότητα και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Irvine et al. 2000). Η υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να αυξήσει τον όγκο του σπέρματος (Jensen et al. 2013) και το ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων (Eslamian et al. 2015).

2.1.7. Σόγια και προϊόντα σόγιας

Η σόγια και τα προϊόντα σόγιας περιέχουν ισοφλαβόνες που είναι πολυφαινολικές ενώσεις φυτικής προέλευσης με οιστρογονική δράση και βρίσκονται κυρίως σε σπόρους και προϊόντα σόγιας (Chavarro et al. 2008). Αυτά τα φυτοοιστρογόνα, έχουν επιβλαβείς επιδράσεις στο ανδρικό ενδοκρινικό σύστημα (Lóránd et al. 2010). Η υψηλή πρόσληψη ισοφλαβονών έχει συσχετισθεί με μειωμένη γονιμότητα σε μελέτες με ζώα (Chavarro et al. 2008).

Τα φυτοοιστρογόνα ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της ανδρικής υπογονιμότητας (Xia et al. 2013, Qin et al. 2014, Mumford et al. 2015, Yuan et al. 2019). Οι Xia et al. (2013) ανέφεραν μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων φυτοοιστρογόνων στα ούρα και της συγκέντρωσης, του συνολικού αριθμού και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, καθώς και μια θετική συσχέτιση με τις πιθανότητες εμφάνισης ιδιοπαθούς ανδρικής υπογονιμότητας σε Κινέζους άνδρες. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και μια συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα (Yuan et al. 2019), καθώς τα φυτοοιστρογόνα στο πλάσμα του σπέρματος επηρέασαν αρνητικά τις σπερματικές παραμέτρους (συγκέντρωση, συνολικός αριθμός και ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων). Τα φυτοοιστρογόνα στα ούρα των ανδρών συσχετίστηκαν με χαμηλότερο ποσοστό φυσιολογικής μορφολογίας και αυξημένες μορφολογικές ανωμαλίες των σπερματοζωαρίων (Mumford et al. 2015). Αντίθετα, στον ανδρικό πληθυσμό μιας κλινικής γονιμότητας (n= 184 άνδρες), η υψηλή κατανάλωση σε τρόφιμα και ισοφλαβόνες σόγιας δεν επηρέασε τα αποτελέσματα της θεραπείας υπογονιμότητας, όπως είναι το ποσοστό γονιμοποίησης, η ικανότητα εμφύτευσης και κλινικής εγκυμοσύνης ή οι ζωντανές γεννήσεις (Mínguez-Alarcón et al. 2015). Τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση των φυτοοιστρογόνων στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα είναι πολύ περιορισμένα και απαιτείται περαιτέρω έρευνα.

2.1.8. Γλυκά και Ροφήματα με ζάχαρη

Τα γλυκά περιέχουν μεγάλες ποσότητες γλυκόζης και κορεσμένων λιπαρών. Σύμφωνα με την Π.Μ.Δ. του "Fundación Dieta Mediterránea" συστήνεται για τους ενήλικες η κατανάλωση ≤ 2 μερίδων γλυκών την εβδομάδα (Bach-Faig et al. 2011).

Η περιορισμένη βιβλιογραφία έδειξε ότι η αυξημένη κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν μεγάλες ποσότητες ζάχαρης, μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων (Liu et al. 2015, Efrat et al. 2022). Μετά από την κατανάλωση γλυκών αυξάνει η αντίσταση στην ινσουλίνη (Stanhope et al. 2009), η οποία με τη σειρά της αυξάνει το OS το οποίο μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κινητικότητα του σπέρματος (Chen et al. 2013). Επίσης, η γλυκόζη και η ινσουλίνη μπορούν να διαταράξουν τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων κι έτσι να επηρεάσουν την παραγωγή του σπέρματος (Schoeller et al. 2012). Η

αυξημένη κατανάλωση κορεσμένου λίπους μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση και τον συνολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων (Jensen et al. 2013) και να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης ασθενοζωοσπερμίας (Eslamian et al. 2015).

Στα ροφήματα με ζάχαρη (Sugar-Sweetened Beverage, SSB) συμπεριλαμβάνονται: τα αναψυκτικά, οι χυμοί φρούτων, τα ενεργειακά ποτά, τα αθλητικά ποτά και ροφήματα τσαγιού/καφέ με ζάχαρη **(**Joseph et al. 2024). Τα SSBs αποτελούνται από γλυκαντικά όπως σακχαρόζη (50% γλυκόζη, 50% φρουκτόζη), σιρόπι καλαμποκιού υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη (πιο συχνά 45% γλυκόζη και 55% φρουκτόζη) ή συμπυκνώματα χυμού φρούτων (Malik et al. 2013). Τα ζαχαρούχα ποτά προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους (Malik et al. 2013), μεταβολικό σύνδρομο και διαβήτη τύπου 2 (Malik., et al. 2010).

Σε πολλές μελέτες διερευνάται η αρνητική επίδραση που μπορεί να έχουν τα ροφήματα αυτά στην ποιότητα του σπέρματος **(**Yörüsün et al. 2020, Nassan et al. 2021, Joseph et al. 2024). Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων SSBs (≥7 μερίδες/εβδομάδα) μείωσε τη γονιμότητα των ανδρών **(**Hatch et al. 2018) καθώς είχαν μικρότερο όγκο σπέρματος και συγκέντρωση, αριθμό, ποσοστά κινητικότητας και προωθητικής κινητικότητας των σπερματοζωαρίων (Joseph et al. 2024). Στη συγχρονική μελέτη « R.Y.M.S. » των Chiu et al. (2014), οι αδύνατοι φοιτητές που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης SSB (≥1,3 μερίδα/ημέρα) εμφάνισαν μειωμένη προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων από τους φοιτητές που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο (<0,2 μερίδες/ημέρα). Συγκεκριμένα, η κατανάλωση αναψυκτικών τύπου κόλα συσχετίστηκε με μειωμένο όγκο σπέρματος κατά 4,1% ή 12,5% για 1-2 μπουκάλια/εβδομάδα ή ≥3 μπουκάλια/εβδομάδα αντίστοιχα (Yang et al. 2015). Οι μειωμένες αυτές τιμές των παραμέτρων του σπέρματος πιθανόν να οφείλονται στις μεταβολικές επιδράσεις, καθώς μετά από την κατανάλωση των ροφημάτων αυτών αυξάνει η αντίσταση στην ινσουλίνη (Stanhope et al. 2009). Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει το OS το οποίο μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κινητικότητα του σπέρματος (Chen et al. 2013). Σε άλλες έρευνες η κατανάλωση των SSBs δεν επηρέασε τις παραμέτρους του σπέρματος (Meldgaard et al. 2022).

2.2. Θρεπτικά συστατικά και ανδρική γονιμότητα

2.2.1. Μακροθρεπτικά συστατικά

- ***Λίπος και λιπαρά οξέα***

Τα λιπίδια είναι χημικές ενώσεις που είναι αδιάλυτες στο νερό. Τα λιπίδια στα τρόφιμα είναι κυρίως τα τριγλυκερίδια και σε μικρότερο βαθμό τα φωσφολιπίδια και οι στερόλες (π.χ. χοληστερόλη). Τα λιπαρά οξέα ταξινομούνται - ανάλογα με την παρουσία ή όχι διπλών δεσμών στη δομή της αλυσίδας τους - σε κορεσμένα (SFA) χωρίς διπλούς δεσμούς, ως μονοακόρεστα (MUFA) με έναν διπλό δεσμό και ως PUFA, με δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς (Collodel et al. 2020). Κύριο SFA είναι το στεατικό οξύ και πηγές κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) είναι το κρέας, τα γαλακτοκομικά με πλήρη λιπαρά, το βούτυρο, τα μπισκότα και τα αρτοσκευάσματα (Solfrizzi et al. 2005, Salas-Huetos et al. 2017). Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα διακρίνονται σε PUFA και MUFA. Τα βασικά PUFA είναι τα ω-3 (ALA, εικοσιδυαεξαενοϊκό οξύ ή DHA και εικοσαπεντανοϊκό οξύ ή EPA) και ω-6 (λινολεϊκό οξύ, LA) λιπαρά οξέα (Solfrizzi et al. 2005). Πλούσιες πηγές των ω-3 λιπαρών οξέων είναι τα λιπαρά ψάρια (σολομός, τόνος, σκουμπρί) και των ω-6 λιπαρών οξέων είναι τα φυτικά έλαια (Solfrizzi et al. 2005). Τα MUFA βρίσκονται κυρίως στο ελαιόλαδο, το οποίο περιέχει 70–80% MUFA (ελαϊκό οξύ) και 8–10% PUFA (6–7% λινολεϊκό οξύ και 1–2% α-λινολενικό οξύ) (Solfrizzi et al. 2005). Σύμφωνα με την Π.Μ.Δ. του "Fundación Dieta Mediterránea" συστήνεται για τους ενήλικες η κατανάλωση 1-2 μερίδων ελαιολάδου σε κάθε κυρίως γεύμα (Bach-Faig et al. 2011). Στη διατροφή, υπάρχουν και τα trans λιπαρά οξέα που βρίσκονται στο κρέας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και κυρίως τα επεξεργασμένα τρόφιμα, όπως προϊόντα αρτοποιίας, fast food, σνακ και τηγανιτά τρόφιμα, τα οποία παρασκευάζονται με λίπος, μαργαρίνη ή έλαια που περιέχουν μερικώς υδρογονωμένα έλαια και λίπη (Salas-Huetos et al. 2017).

Η λιπιδική σύνθεση της μεμβράνης του σπερματοζωαρίου έχει σημαντική επίδραση στη λειτουργική δραστηριότητά του. Η κυτταρική του μεμβράνη αποτελείται από μία ειδική σύνθεση φωσφολιπιδίων (πλασμαγόνο) και μια σημαντική συγκέντρωση πολυακόρεστων

λιπαρών οξέων (κυρίως ω-3 λιπαρά οξέα) (Lenzi et al. 1996). Οι δομές της μεμβράνης των ανθρώπινων σπερματοζωαρίων κατέχουν σημαντικό ρόλο στη γονιμοποίηση, καθώς τα λιπίδια της μεμβράνης εμπλέκονται στην ωρίμανση του σπέρματος, τη σπερματογένεση, τη χωρητικότητα, την αντίδραση ακροσωμάτων και τη σύντηξη σπέρματος-ωοκυττάρου (Sanocka & Kurpisz 2004). Μελέτες σε αρσενικά ζώα δείχνουν ότι η πρόσληψη trans λιπαρών οξέων μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική απόδοση επηρεάζοντας τη λειτουργικότητα της μεμβράνης (Veaute et al. 2007) ή να μειώσει τα επίπεδα Τ και τη φυσιολογική μορφολογία των σπερματοζωαρίων (Hanis et al. 1989) ή να οδηγήσει σε μειωμένη ωρίμανση και εκφυλισμό των όρχεων (Jensen 1976).

Η υπεροξείδωση των λιπιδίων μπορεί να διαταράξει όλες τις προαναφερόμενες λειτουργίες της κυτταρικής μεμβράνης και σε ακραίες περιπτώσεις να αναστείλει πλήρως τη σπερματογένεση (Sanocka & Kurpisz 2004). Τα λιπίδια των σπερματοζωαρίων αποτελούν τα κύρια υποστρώματα για την υπεροξείδωση (Sanocka & Kurpisz 2004). Η υψηλή περιεκτικότητα σε PUFA των μεμβρανών των σπερματοζωαρίων τα καθιστά ευάλωτα σε υπεροξειδωτικές αλλαγές, καθώς τα PUFAs περιέχουν δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς και προσβάλλονται πιο εύκολα από τις ρίζες οξυγόνου (Lenzi et al. 1996, Kim & Parthasarathy 1998). Οι επιδράσεις της οξείδωσης στη λειτουργία του σπέρματος μπορεί να είναι και επιζήμιες αλλά και ευεργετικές. Από τη μία πλευρά η δημιουργία ROS και η υπεροξείδωση της μεμβράνης του σπερματοζωαρίου μπορεί να επιφέρει αρνητικά αποτελέσματα στην κινητικότητα, ανωμαλίες στο μεσαίο κομμάτι του σπερματοζωαρίου και τη σύντηξη σπέρματος-ωοκυττάρου, ενώ από την άλλη πλευρά τα ROS πυροδοτούν την υπερενεργοποίηση του σπέρματος, τη χωρητικότητα των σπερματοζωαρίων και τη γονιμοποίηση (Kim & Parthasarathy 1998). Τα σπερματοζωάρια προστατεύονται από διάφορα αντιοξειδωτικά και αντιοξειδωτικά ένζυμα στο σπερματικό πλάσμα ή στα ίδια τα σπερματοζωάρια (Kim & Parthasarathy 1998). Το σπερματικό πλάσμα διαθέτει ένα εξαιρετικά εξειδικευμένο σύστημα καθαρισμού που μπορεί να προστατεύει τη μεμβράνη του σπέρματος από την υπεροξείδωση των λιπιδίων που προκαλεί το οξειδωτικό στρες και πιθανόν να χρησιμοποιεί ως ελεύθερο καθαριστή ριζών τη γλουταθειόνη (Lenzi et al. 1996).

Στην κυτταρική μεμβράνη, η σύνθεση λιπαρών οξέων με διαφορετική αναλογία σε PUFA, MUFA και SFA, φαίνεται να είναι επηρεάζει την ποιότητα του σπέρματος (Collodel et al. 2020). Η ποσότητα των PUFAs (κυρίως του DHA) στη μεμβράνη των σπερματοζωαρίων

μειώνεται καθώς ωριμάζει το σπέρμα και το DHA βρίσκεται σε μεγαλύτερη περιεκτικότητα στο ώριμο σπέρμα και σε μικρή περιεκτικότητα στα ανώριμα γεννητικά κύτταρα (σπερματογόνια) (Lenzi et al. 2000, Ollero et al. 2000). Έχουν βρεθεί υψηλότερες τιμές ω-6 λιπαρών οξέων και χαμηλότερες τιμές ω-3 λιπαρών οξέων στα σπερματοζωάρια των υπογόνιμων ανδρών συγκριτικά με τους γόνιμους άνδρες (Safarinejad et al. 2010). Η αναλογία ω-6 προς ω-3 στην κυτταρική μεμβράνη των σπερματοζωαρίων φαίνεται να είναι ένας δείκτης για την ποιότητα του σπέρματος και η σωστή εξισορρόπησή τους επιδρά θετικά στην ανδρική γονιμότητα (Collodel et al. 2020). Η ιδανική αναλογία είναι 1:1 **(**Safarinejad MR. & Safarinejad S. 2012). Η συμπλήρωση της διατροφής με ω-3 λιπαρά οξέα είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση στο ανθρώπινο σπέρμα (Safarinejad MR. & Safarinejad S. 2012).

Οι έρευνες εστιάζουν στην υποβάθμιση της ποιότητας του σπέρματος από την κατανάλωση λίπους και κυρίως κορεσμένων λιπαρών (Jensen et al. 2013, Chavarro et al. 2014, Eslamian et al. 2015). Σε μία συγχρονική μελέτη αξιολογήθηκαν 701 νεαροί άνδρες που θα εκπλήρωναν τη στρατιωτική τους θητεία στη Δανία (Jensen et al. 2013). Οι Jensen et al. (2013) παρατήρησαν ότι οι άνδρες με τη μεγαλύτερη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών είχαν μικρότερη συγκέντρωση και συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων. Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένου λίπους αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης ασθενοζωοσπερμίας των ανδρών που παρακολουθούνταν σε κλινική γονιμότητας στο Ιράν (Eslamian et al. 2015).

Σε κάποιες μελέτες αξιολογείται η πρόσληψη συγκεκριμένων ειδών κορεσμένων λιπαρών, όπως είναι το στεατικό και το παλμιτικό οξύ. Η αυξημένη κατανάλωση στεατικού οξέος από τις τροφές συσχετίστηκε θετικά με την πιθανότητα εμφάνισης ασθενοζωοσπερμίας (Eslamian et al. 2015). Οι Chavarro et al. (2014) κατέληξαν σε ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα, καθώς βρήκαν θετική συσχέτιση του στεατικού οξέος με το ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων. Επίσης, σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μετά από την υψηλή κατανάλωση ενός άλλου κορεσμένου λιπαρού οξέος - του παλμιτικού οξέος - με την πιθανότητα εμφάνισης ασθενοζωοσπερμίας (Eslamian et al. 2015).

Τα trans λιπαρά οξέα και η χοληστερόλη δείχνουν να έχουν αρνητικές επιδράσεις στις παραμέτρους του σπέρματος. Στη συγχρονική μελέτη των Chavarro et al. (2014)

διερευνήθηκε η συσχέτιση της πρόσληψης trans λιπαρών οξέων 209 υγιών νεαρών φοιτητών πανεπιστημίου (18-23 ετών) στη Νότια Ισπανία, με την ποιότητα του σπέρματος. Οι φοιτητές που κατανάλωναν τρόφιμα όπως τηγανιτές πατάτες και προϊόντα αρτοποιίας, είχαν υψηλή πρόσληψη trans λιπαρών οξέων και μειωμένο συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων (Chavarro et al. 2014). Σε άλλη μελέτη, η υψηλή κατανάλωση trans λιπαρών οξέων αύξησε την πιθανότητα εμφάνισης ασθενοζωοσπερμίας (Eslamian et al. 2015). Οι Chavarro et al. (2014), συσχέτισαν και τη χοληστερόλη με την ποιότητα του σπέρματος και παρατηρήθηκε ότι οι νεαροί άνδρες με υψηλή πρόσληψη χοληστερόλης είχαν μειωμένο όγκο σπέρματος.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα, τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα δείχνουν να σχετίζονται θετικά με την ποιότητα του σπέρματος (Jensen et al. 2013, Eslamian et al. 2015, Zerbinati et al. 2016, González-Ravina et al. 2018, Munira et al. 2024). Η υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων αύξησε τον όγκο του σπέρματος, τη συγκέντρωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Jensen et al. 2013, Zerbinati et al. 2016, González-Ravina et al. 2018, Munira et al. 2024) και μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης ασθενοζωοσπερμίας (Eslamian et al. 2015). Όσον αφορά τα MUFA, οι άνδρες με την υψηλότερη πρόσληψη είχαν υψηλότερη συγκέντρωση και αριθμό σπερματοζωαρίων (Ricci et al. 2020).

- ***Υδατάνθρακες***

Οι υδατάνθρακες απορροφώνται από τον οργανισμό ως γλυκόζη και η υψηλή πρόσληψη απλών υδατανθράκων αυξάνει το γλυκαιμικό φορτίο και την αντίσταση στην ινσουλίνη και προκαλεί υπερινσουλιναιμία (Willett et al. 2002). Οι υδατάνθρακες ρυθμίζουν το OS και τα επίπεδα Τ και συνδέονται με τη μιτοχονδριακή λειτουργία του σπέρματος (Ferramosca & Zara 2022), καθώς τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα Τ και να αυξήσουν το OS (La Vignera et al. 2012). Στα σπερματοζωάρια, η γλυκόζη είναι το κύριο υπόστρωμα για τη γλυκόλυση, όπου μεταβολίζεται σε πυροσταφυλικό και/ή γαλακτικό για να σχηματισθεί κυτταρική ενέργεια με τη μορφή ATP και η παραγωγή γλυκολυτικού ATP είναι απαραίτητη για την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Ferramosca & Zara 2014). Η αντικατάσταση απλών υδατανθράκων με σύνθετους υδατάνθρακες από τη διατροφή μπορεί να βελτιώσει το γλυκαιμικό φορτίο (Willett et al. 2002). Η κατανάλωση φυτικών ινών μειώνει τα επίπεδα των οιστρογόνων στο πλάσμα μέσω

της απευθείας δέσμευσής τους με μη συζευγμένα οιστρογόνα (Goldin et al. 1982) και οι γόνιμοι άνδρες πρέπει να διατηρούν χαμηλά τα επίπεδα των οιστρογόνων στο πλάσμα (Rambhatla, Mills & Rajfer 2016), διότι τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων επηρεάζουν αρνητικά το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα (Hess et al. 1997).

Πολύ περιορισμένος αριθμός μελετών που αφορά στην κατανάλωση υδατανθράκων σε σχέση με την ποιότητα του σπέρματος πραγματοποιήθηκε σε ανθρώπους. Σε μια συγχρονική μελέτη 260 υπογόνιμων ανδρών που διεξήχθη στο Ιράν βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης υδατανθράκων (μέση πρόσληψη 361,38 ± 104,45 gr/ημέρα) με τη συγκέντρωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Nouri et al. 2022).

- ***Πρωτεΐνες***

Το σπερματικό πλάσμα περιέχει μεγάλη ποικιλία πρωτεϊνών που είναι απαραίτητες για τη μεταφορά, την προστασία και την ωρίμανση του σπέρματος (Samanta et al. 2018). Οι περισσότερες από αυτές τις πρωτεΐνες αποκτώνται από τα σπερματοζωάρια κατά τη μεταφορά τους μέσω των εξωσωμάτων (επιδιδυμοσώματα και προστασώματα), ρυθμίζουν τη λειτουργία του σπέρματος, αλληλεπιδρούν με τα ωάρια και επηρεάζουν την γονιμοποίηση (Samanta et al. 2018, Candenas & Chianese 2020). Πρωτεΐνες του σπερματικού πλάσματος που είναι σημαντικές για την ανάπτυξη των γεννητικών κυττάρων, είναι ο IGF-I για την ωρίμανση των σπερματοζωαρίων και η α2-μακροσφαιρίνη (α2-M) για την προωθητική κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Glander et al. 1996). Αξιοσημείωτη είναι η πρωτεομική μελέτη του σπερματικού πλάσματος που πραγματοποιείται με τη χρήση πρωτεϊνών ως βιοδεικτών για τις διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως είναι η ανδρική υπογονιμότητα, ο καρκίνος, κ.ά. (Pilch & Mann 2006, Samanta et al. 2018).

Η ποσότητα της πρωτεΐνης που λαμβάνεται από τη διατροφή επηρεάζει τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-όρχεων (Ajuogu et al. 2020). Η διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες προκάλεσε σημαντικές μειώσεις στο σωματικό βάρος, στους όρχεις, στο βάρος της επιδιδυμίδας και των σπερματικών κυστιδίων, της τεστοστερόνης στον ορό και της συγκέντρωσης LH και FSH (Ajuogu et al. 2020). Ακόμη και η νηστεία για 48 ώρες μπορεί να καταστείλει τη λειτουργία του αναπαραγωγικού άξονα, αφού οι άνδρες είχαν σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων LH, FSH και τεστοστερόνης (Cameron et al.

1991). Ωστόσο, η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες δεν βελτίωσε σημαντικά το γλυκαιμικό φορτίο (Yu et al. 2020). Εκτός από την ποσότητα των πρωτεϊνών, το είδος της πρωτεΐνης (φυτικές ή ζωικές) και η περιεκτικότητα σε αμινοξέα (μεθειονίνη, η κυστεΐνη και η φαινυλαλανίνη) παίζει σημαντικό ρόλο στην αναπαραγωγή (Lapointe & Sirard 1998, Johnson & Veith 2001).

Υπάρχει πολύ περιορισμένος αριθμός μελετών που αφορά στην κατανάλωση πρωτεϊνών σε σχέση με την ποιότητα του σπέρματος. Σε μια συγχρονική μελέτη 260 υπογόνιμων ανδρών που διεξήχθη στο Ιράν βρέθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πρωτεΐνης (μέση τιμή 94,07 ± 27,04 g/ημέρα) και του όγκου του σπέρματος (Nouri et al. 2022). Ωστόσο, η χρήση συμπληρωμάτων πρωτεΐνης από υγιείς νεαρούς άνδρες δεν συσχετίστηκε με την ποιότητα του σπέρματος μεταξύ υγιών νεαρών ανδρών (Tøttenborg et al. 2020). Ακόμη και το είδος της πρωτεΐνης που καταναλώνεται μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του σπέρματος (Abdollahi et al. 2022). Μια μελέτη ανέφερε ότι, οι άνδρες που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο κατανάλωσης ζωικής πρωτεΐνης είχαν μειωμένη συγκέντρωση και ποσοστό φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων, ενώ εκείνοι που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο κατανάλωσης φυτικής πρωτεΐνης είχαν αυξημένη συγκέντρωση σπερματοζωαρίων, συγκριτικά με τους άνδρες που βρίσκονταν στα χαμηλότερα τεταρτημόρια κατανάλωσης ζωικής και φυτικής πρωτεΐνης αντίστοιχα (Abdollahi et al. 2022).

2.2.2. Μικροθρεπτικά συστατικά

Τα μικροθρεπτικά συστατικά που δείχνουν να επηρεάζουν περισσότερο την ανδρική γονιμότητα είναι τα αντιοξειδωτικά - όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, ο ψευδάργυρος, το σελήνιο, τα καροτενοειδή (β-καροτίνη, κρυπτοξανθίνη, λουτεΐνη, λυκοπένιο) - και το φυλλικό οξύ. Παρακάτω αναλύονται αυτά τα μικροθρεπτικά συστατικά (ρόλος, πηγές) και οι επιδράσεις τους στην ποιότητα του σπέρματος.

I. Αντιοξειδωτικά

Στα αντιοξειδωτικά ανήκουν οι βιταμίνες C, E και τα καροτενοειδή (β-καροτίνη, κρυπτοξανθίνη, λουτεΐνη, λυκοπένιο). Το OS επηρεάζει αρνητικά τη σπερματογένεση και

τις παραμέτρους του σπέρματος (αριθμός σπερματοζωαρίων, κινητικότητα, μορφολογία), μέσω της υπεροξείδωσης των λιπιδίων, τον κατακερματισμό του DNA και την απόπτωση (Agarwal et al. 2011, Agarwal & Sengupta 2020). Το οξειδωτικό στρες εμφανίζεται όταν υπάρχει περίσσεια ROS ή/και μείωση των επιπέδων αντιοξειδωτικών (Agarwal et al. 2011). Τα αντιοξειδωτικά παρέχουν ισχυρή άμυνα ενάντια στο οξειδωτικό στρες, καθώς μειώνουν τον SDF και δημιουργούν ένα ιδανικό περιβάλλον για τη λειτουργία και τη γονιμότητα του σπέρματος βελτιώνοντας τα αποτελέσματα εγκυμοσύνης (Dimitriadis et al. 2023). Το αντιοξειδωτικό δυναμικό στο σπερματικό πλάσμα είναι 10 φορές μεγαλύτερο από το πλάσμα του αίματος και λόγω αυτής της αντιοξειδωτικής του ιδιότητας μπορεί να προστατεύσει τα σπερματοζωάρια από το OS (Rhemrev et al. 2000). Πολλές μελέτες συσχετίζουν τη λήψη αντιοξειδωτικών - είτε μέσα από τις τροφές είτε ως συμπλήρωμα - με τις παραμέτρους του σπέρματος (Zareba et al. 2013, Rahimlou et al. 2019, Zhao et al. 2023).

- ✓ ***Βιταμίνη C (L-ασκορβικό οξύ)***

Η βιταμίνη C είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη και αποτελεί ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό. Είναι απαραίτητη για τη βιοσύνθεση του κολλαγόνου, των ορμονών (νοραδρεναλίνη/αδρεναλίνη και πεπτιδικές ορμόνες), της καρνιτίνης και των νευροδιαβιβαστών και δρα ως συμπαράγοντας σε ενζυμικές αντιδράσεις (Naidu 2003, Doseděl et al. 2021). Το ασκορβικό οξύ βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο σπερματικό πλάσμα (Jacob et al. 1992) και η συγκέντρωσή του μειώνεται όταν υπάρχει δράση των ROS (Lewis et al. 1997). Η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης C μπορεί να μειώσει τη βλάβη στο DNA του σπέρματος (Schmid et al. 2012). Δεν μπορεί να συντεθεί από τον ανθρώπινο οργανισμό και λαμβάνεται από τη διατροφή. Βρίσκεται σε φρέσκα φρούτα και λαχανικά, όπως είναι τα εσπεριδοειδή (πορτοκάλια, λεμόνια, γκρέιπφρουτ), η παπάγια, οι φράουλες, το μάνγκο, ο ανανάς, τα σμέουρα, τα κεράσια, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, οι ντομάτες, οι πράσινες και κόκκινες πιπεριές, το κουνουπίδι και το λάχανο (Naidu 2003). Συνήθης χορηγούμενη δόση σε βιταμίνη C για την ανδρική υπογονιμότητα είναι: 500-1.000mg/ημέρα (Dimitriadis et al. 2023).

Το ασκορβικό οξύ μπορεί να βελτιώσει τις τιμές των παραμέτρους του σπέρματος (συγκέντρωση σπέρματος, ποσοστά κινητικότητας, ζωτικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων) όπως αποδεικνύουν οι μελέτες που

πραγματοποιήθηκαν in vitro και in vivo (Zareba et al. 2013, Fanaei et al. 2014, Cyrus et al. 2015, Rafiee, Morowvat & Rahimi-Ghalati 2016). Στη συγχρονική μελέτη των Zareba et al. (2013), οι νεαροί φοιτητές που βρίσκονταν στο δεύτερο τεταρτημόριο πρόσληψης της βιταμίνης C (μέση πρόσληψη 148 mg/ημέρα) είχαν υψηλότερες τιμές στις παραμέτρους σπέρματος (συγκέντρωση, αριθμός, κινητικότητα των σπερματοζωαρίων) από τους άνδρες που βρίσκονταν στο χαμηλότερο ή στο υψηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης. Τα παραπάνω θετικά ευρήματα πιθανόν να οφείλονται στο ρόλο του ασκορβικού οξέος στην προστασία των ανθρώπινων σπερματοζωαρίων από ενδογενή οξειδωτική βλάβη του DNA (Fraga et al. 1991).

- ✓ ***Βιταμίνη Ε***

Η βιταμίνη Ε δεν συντίθεται από τον ανθρώπινο οργανισμό και περιλαμβάνει μια ομάδα λιποδιαλυτών ενώσεων - τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες - με την α-τοκοφερόλη να είναι η πιο δραστική μορφή (Ferramosca & Zara 2022). Προστατεύει τον οργανισμό από το οξειδωτικό στρες, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην προστασία των μεμβρανών του σπέρματος από ROS και την υπεροξείδωση των λιπιδίων και ενισχύει τη λειτουργία άλλων αντιοξειδωτικών (Sies, Stahl & Sundquist 1992, Ferramosca & Zara 2022). Η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης Ε μπορεί να μειώσει τη βλάβη στο DNA του σπέρματος (Schmid et al. 2012). Πλούσιες πηγές της βιταμίνης Ε είναι τα φυτικά έλαια, οι ξηροί καρποί, οι σπόροι, τα φρούτα και τα λαχανικά (Ferramosca & Zara 2022). Συνήθης χορηγούμενη δόση σε βιταμίνη Ε για την ανδρική υπογονιμότητα είναι: 400mg/ημέρα (Dimitriadis et al. 2023).

Η βιταμίνη Ε είχε θετικές επιδράσεις στην ποιότητα στου σπέρματος - κυρίως στον αριθμό, τη ζωτικότητα και κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Ener et al. 2016, Ghafarizadeh et al. 2021). Αντίθετα, σε κάποιες μελέτες δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης Ε με τις παραμέτρους του σπέρματος (Knudtson et al. 2021, Talebi, Arab & Sorraya 2022).

- ✓ ***Καροτενοειδή***

Τα καροτενοειδή είναι λιπόφιλες χρωστικές που παράγονται από φωτοσυνθετικούς οργανισμούς. Τα θηλαστικά δεν μπορούν να συνθέσουν τα καροτενοειδή και μπορούν να τα προσλάβουν μόνο μέσω της διατροφής. Ο ανθρώπινος οργανισμός μετατρέπει τα

καροτενοειδή σε ρετινάλη, ρετινόλη και ρετινοϊκό οξύ, που είναι γνωστά ως προβιταμίνες και βιταμίνη Α. Τα καροτενοειδή μπορούν να χωριστούν σε δύο ομάδες ανάλογα με τη χημική τους δομή: στα καροτένια, που είναι υδρογονάνθρακες (β-καροτένιο, α-καροτένιο, λυκοπένιο), και στις ξανθοφύλλες που περιέχουν οξυγόνο (κρυπτοξανθίνη, λουτεΐνη, ζεαξανθίνη) και είναι πιο πολικές από τα καροτένια (Krinsky & Johnson 2005).

Τα καροτενοειδή έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες που σχετίζονται με τη μείωση της βλάβης του DNA, του κακοήθους μετασχηματισμού και άλλων παραμέτρων κυτταρικής βλάβης in vitro (Sies, Stahl & Sundquist 1992). Λόγω των δράσης τους αυτής, μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, ορισμένων μορφών καρκίνου και οφθαλμικών παθήσεων, όπως είναι η εκφύλιση ωχράς κηλίδας και ο καταρράκτης (Krinsky & Johnson 2005).

Στα αρσενικά θηλαστικά η ρετινόλη και το ρετινοϊκό οξύ ενεργοποιούν μοριακές οδούς που σχετίζονται με τη σπερματογένεση και οι ανεπάρκειες αυτών των βιταμινών προκαλούν εκφυλισμό του παρεγχύματος των όρχεων και απουσία ώριμου σπέρματος (Pasquariello et al. 2022). Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της χορήγησης καροτενοειδών οι οποίες είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην ποιότητα του σπέρματος (Zareba et al. 2013, Rahimlou et al. 2019, Zhao et al. 2023). Ωστόσο, ο αριθμός των μελετών είναι περιορισμένος και πρέπει να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, για τη διερεύνηση της επίδρασης των καροτενοειδών στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα.

- ***Β-καροτίνη***

Η β-καροτίνη αποθηκεύεται κυρίως στον λιπώδη ιστό (Tourniaire et al. 2009). Πλούσιες πηγές είναι τα φρούτα και τα λαχανικά και κυρίως τα καρότα, το πεπόνι, το μπρόκολο, το μαρούλι και το σπανάκι (Chug-Ahuja et al. 1993, Zareba et al. 2013).

Η διατροφική πρόσληψη β-καροτίνης είχε θετική συσχέτιση με την ποιότητα του σπέρματος σε πολλές μελέτες (Zareba et al. 2013, Rahimlou et al. 2019, Zhao et al. 2023). Στη μελέτη « R.Y.M.S. » των Zareba et al. (2013), οι νεαροί άνδρες με μέτρια πρόσληψη β-καροτίνης είχαν τις καλύτερες παραμέτρους σπέρματος (συγκέντρωση, αριθμό και ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων), ενώ οι άνδρες με την υψηλότερη πρόσληψη β-καροτίνης είχαν μόνο καλύτερο ποσοστό κινητικότητας των

σπερματοζωαρίων (Zareba et al. 2013). Η υψηλή διατροφική πρόσληψη β-καροτίνης (>5.800 μg/ημέρα και ≥1200 μg/ημέρα αντίστοιχα) είχε θετική συσχέτιση με τη συγκέντρωση (Rahimlou et al. 2019) και αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση τερατοζωοσπερμίας (Zhao et al. 2023).

- ***Κρυπτοξανθίνη***

Η κρυπτοξανθίνη ή β-κρυπτοξανθίνη είναι ένα καροτενοειδές που υπάρχει στο αίμα και τους ιστούς και αποτελεί πρόδρομο της βιταμίνης Α. Η κρυπτοξανθίνη έχει αντιοξειδωτική της δράση στα ανθρώπινα κύτταρα και σημαντικό ρόλο στην επιδιόρθωση της βλάβης της οξείδωσης του DNA (Lorenzo et al. 2009). Πλούσιες πηγές είναι τα φρούτα και τα λαχανικά και κυρίως τα μανταρίνια, οι λωτοί, οι κόκκινες πιπεριές και οι κολοκύθες (Burri, La Frano & Zhu 2016).

Η διαιτητική πρόσληψη της β-κρυπτοξανθίνης μπορεί να επηρεάσει θετικά την ανδρική γονιμότητα, καθώς στις μελέτες υπήρξε θετική συσχέτισή της με τη συγκέντρωση (Rahimlou et al. 2019) και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Haeri et al. 2022).

- ***Λουτεΐνη***

Η λουτεΐνη είναι ένα καροτενοειδές που ανήκει στις ξανθοφύλλες (Ranard et al. 2017). Η πρόσληψη λουτεΐνης προστατεύει από την πιθανότητα εμφάνισης οφθαλμικών παθήσεων (ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας και καταρράκτη), μειώνει τις βλάβες του δέρματος από την υπεριώδη ακτινοβολία και μειώνει την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων (Alves-Rodrigues & Shao 2004). Ο ρόλος της στον ανθρώπινο οργανισμό υποτίθεται ότι είναι παρόμοιος με των φυτών και λειτουργεί ως φίλτρο υψηλής ενέργειας μπλε φωτός και ως αντιοξειδωτικό που καθαρίζει ROS (Alves-Rodrigues & Shao 2004). Βρίσκεται στους κρόκους των αυγών, σε πράσινα φυλλώδη λαχανικά (σπανάκι, μαρούλι, κ.ά.) και σε κίτρινα/πορτοκαλί φρούτα και λαχανικά (Zareba et al. 2013, Ranard et al. 2017).

Η πρόσληψη λουτεΐνης από τις τροφές είχε θετικές επιδράσεις στην ποιότητα του σπέρματος (Zareba et al. 2013, Rahimlou et al. 2019, Zhao et al. 2023). Στη συγχρονική μελέτη « R.Y.M.S. » των Zareba et al. (2013), οι νεαροί άνδρες με υψηλή πρόσληψη λουτεΐνης είχαν μεγαλύτερο ποσοστό κινητικότητας στα σπερματοζωάρια. Σε άλλες μελέτες, η υψηλή πρόσληψη λουτεΐνης (>3.000 μg/ημέρα) συσχετίστηκε θετικά με τον

συνολικό αριθμό των σπερματοζωαρίων (Rahimlou et al. 2019) και κατά την ταυτόχρονη πρόσληψη λουτεΐνης και ζεαξανθίνης (>950 μg/ημέρα) παρατηρήθηκε μειωμένος κίνδυνος τερατοζωοσπερμίας (Zhao et al. 2023).

- ***Λυκοπένιο***

Το λυκοπένιο είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που ανήκει στα καροτενοειδή με πλούσιες πηγές κυρίως τις φρέσκες ντομάτες και τα προϊόντα ντομάτας, όπως ο χυμός ντομάτας και η κέτσαπ (Böhm, Fröhlich & Bitsch 2003, Zareba et al. 2013). Βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στους όρχεις και στο σπερματικό πλάσμα (Gupta & Kumar 2002). Συνήθης χορηγούμενη δόση σε λυκοπένιο για την ανδρική υπογονιμότητα είναι: 6-8mg/ημέρα (Dimitriadis et al. 2023).

Η πρόσληψη λυκοπενίου - διαιτητική και μη - είχε θετική συσχέτιση με την ποιότητα του σπέρματος (Zareba et al. 2013, Nouri et al. 2019, Williams et al. 2020, Zhai & Tang 2020). Σε μία RCT χρησιμοποιήθηκε το συμπλήρωμα διατροφής λακτολυκοπένιο, με κύριο συστατικό το λυκοπένιο που βρισκόταν ενσωματωμένο σε μια μήτρα πρωτεΐνης ορού γάλακτος ώστε να επιτευχθεί μεγαλύτερη εντερική απορρόφηση (Williams et al. 2020). Στους άνδρες χορηγήθηκαν από το στόμα 2 κάψουλες λακτολυκοπενίου (14 mg/ημέρα) για 12 εβδομάδες, ποσότητα που ισοδυναμεί με την καθημερινή κατανάλωση 2 κιλών μαγειρεμένης ντομάτας ή 2 κουταλιών της σούπας πελτέ ντομάτας (Williams et al. 2020). Η μελέτη των Williams et al. (2020) έδειξε ότι η υψηλή πρόσληψη λυκοπενίου μπορεί να βελτιώσει την κινητικότητα και τη μορφολογία των σπερματοζωαρίων. Στη συγχρονική μελέτη « R.Y.M.S. » 189 φοιτητών στο Ρότσεστερ της Νέας Υόρκης, επίσης βρέθηκε θετική συσχέτιση του λυκοπενίου με το ποσοστό φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Zareba et al. 2013). Ωστόσο, σε άλλη μελέτη ακόμη και η υψηλή πρόσληψη λυκοπενίου (>551 μg/ημέρα) δε συσχετίστηκε σημαντικά με την ποιότητα του σπέρματος (Rahimlou et al. 2019).

Οι παραπάνω θετικές επιδράσεις του λυκοπενίου μπορεί να οφείλονται στη μείωση της ποσότητας του ROS και τη μείωση της υπεροξείδωσης των λιπιδίων και της βλάβης του DNA (Durairajanayagam et al. 2014). Σύμφωνα με τους Zhao et al. (2022), το λυκοπένιο είχε προστατευτικό ρόλο σε ανδρικές αναπαραγωγικές διαταραχές που προκαλούνται από φθαλικούς εστέρες. Οι φθαλικοί εστέρες προκαλούν μιτοχονδριακή και οξειδωτική βλάβη

και διαταράσσουν την οδό τεστοστερόνης/υποδοχέα ανδρογόνου που εμπλέκεται στη σπερματογένεση και την ανδρική γονιμότητα (Zhao et al. 2022).

- ✓ ***Ψευδάργυρος***

Ο ψευδάργυρος (Zn) αποτελεί ένα σημαντικό ιχνοστοιχείο για τη φυσιολογική λειτουργία του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος. Η περιεκτικότητα σε ψευδάργυρο είναι υψηλή στους όρχεις των ενηλίκων και ο προστάτης έχει υψηλότερη συγκέντρωση ψευδαργύρου από οποιοδήποτε άλλο όργανο του σώματος (Bedwal & Bahuguna 1994). Ο Zn είναι απαραίτητος για τη φυσιολογική σπερματογένεση και στεροειδογένεση, καθώς επηρεάζει τη σταθερότητα της χρωματίνης των σπερματοζωαρίων, την ποιότητα του σπέρματος, τη διαδικασία χωρητικότητας και την αντίδραση ακροσώματος (Michailov, Ickowicz & Breitbart 2014, Osadchuk et al. 2021). Κατά την εκσπερμάτιση, το ανθρώπινο σπέρμα εμφανίζει σταθερότητα χρωματίνης που εξαρτάται από τον Zn (Björndahl & Kvist 2011). Εάν εξαντληθεί ο Zn δε θα πραγματοποιηθεί επαρκής σταθεροποίηση της χρωματίνης και το DNA θα είναι πιο ευάλωτο σε παράγοντες που μπορεί να το υποβαθμίσουν όπως είναι τα ενδογενή ένζυμα ή οι εξωγενείς χημικές ουσίες (Barratt et al. 2010). Ο Zn έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Zago & Oteiza 2001) και η ανεπάρκεια ψευδαργύρου μπορεί να αυξήσει το οξειδωτικό κυτταρικό στρες (Oteiza et al. 2000). Πλούσιες πηγές ψευδαργύρου είναι το κόκκινο κρέας, το λευκό κρέας, τα ψάρια και το γάλα (Zhao et al. 2016). Συνήθης χορηγούμενη δόση σε Zn για την ανδρική υπογονιμότητα είναι: 25-400mg/ημέρα (Dimitriadis et al. 2023).

Πολλές μελέτες αποδεικνύουν τη θετική επίδραση του Zn στις παραμέτρους του σπέρματος (Zhao et al. 2016, Osadchuk et al. 2021, Dadgar et al. 2023**).** Στη μελέτη των Osadchuk et al. (2021) που διεξήχθη στη Ρωσία, μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις του ψευδαργύρου στον ορό του αίματος και στο σπερματικό πλάσμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης Zn στο πλάσμα του σπέρματος και της ποιότητας του σπέρματος και κυρίως με τον όγκο του σπέρματος, τη συγκέντρωση, τον συνολικό αριθμό και τα ποσοστά κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Osadchuk et al. 2021). Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δε βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ψευδαργύρου και της ποιότητας του σπέρματος (Schisterman et al. 2020, Knudtson et al. 2021).

- ✓ ***Σελήνιο***

Το σελήνιο (Se) είναι απαραίτητο συστατικό των σεληνοπρωτεϊνών και παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές βιολογικές λειτουργίες, όπως η αντιοξειδωτική άμυνα, ο σχηματισμός θυρεοειδικών ορμονών, η σύνθεση DNA, η γονιμότητα και η αναπαραγωγή (Mehdi et al. 2013). Δρα ως αντιοξειδωτικό μέσω του ενζύμου υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και έτσι προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες και τα οργανίδια από υπεροξειδωτική βλάβη (Moslemi & Tavanbakhsh 2011). Το αντιοξειδωτικό ένζυμο υπεροξειδάση της γλουταθειόνης 4 (GPx4) είναι το κυρίαρχο σεληνένζυμο στους όρχεις και είναι σημαντικό για τη σπερματογένεση και συγκεκριμένα την ωρίμανση, τη λειτουργία και την κινητικότητα του σπέρματος (Schneider et al. 2009, Mehdi et al. 2013). Το Se είναι απαραίτητο στοιχείο για τη φυσιολογική ανάπτυξη των όρχεων, τη σπερματογένεση και την κινητικότητα και λειτουργία των σπερματοζωαρίων (Moslemi & Tavanbakhsh 2011). Το Se μπορεί να προστατεύσει τα ανθρώπινα σπερματοζωάρια από την οξειδωτική βλάβη του DNA (Xu et al. 2003). Πλούσιες πηγές είναι τα δημητριακά, τα ψάρια και τα θαλασσινά, το κρέας, τα πουλερικά, τα αυγά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα λαχανικά (Moslemi & Tavanbakhsh 2011). Συνήθης χορηγούμενη δόση σε Se για την ανδρική υπογονιμότητα είναι: 200mg/ημέρα (Dimitriadis et al. 2023).

Η λήψη συμπληρωμάτων Se από τους άνδρες μπορεί να βελτιώσει παραμέτρους του σπέρματος, όπως είναι ο όγκος του σπέρματος, η συγκέντρωση και η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων (Alahmar & Sengupta 2021, Talebi, Arab & Sorraya 2022). Η καθημερινή πρόσληψη 200 μg Se για 3 μήνες βελτίωσε την ποιότητα του σπέρματος των ανδρών (Alahmar & Sengupta 2021). Αντίθετα, οι Knudtson et al. (2021) δε βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του Se και των παραμέτρων του σπέρματος.

II. Φυλλικό οξύ

Το φυλλικό ή φολικό οξύ κατέχει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση, επιδιόρθωση και τις διαδικασίες μεθυλίωσης του DNA και των πρωτεϊνών (Joshi et al. 2001). Παρόλο που είναι υδατοδιαλυτό μόριο, μπορεί να αναστείλει την υπεροξείδωση των λιπιδίων (Ebisch et al. 2007). Το φολικό οξύ είναι ένας αποτελεσματικός "καθαριστής" ελεύθερων ριζών κι έτσι μπορεί να χαρακτηρισθεί ως αντιοξειδωτικό (Joshi et al. 2001). Οι άνδρες με υψηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος είχαν μειωμένη συχνότητα εμφάνισης αρκετών τύπων

ανευπλοειδίας σπέρματος για τα χρωμοσώματα X, Y και 21 (Young et al. 2008). Η ανευπλοειδία είναι η πιο κοινή κατηγορία χρωμοσωμικών ανωμαλιών στον άνθρωπο και ίσως ο σημαντικότερος γενετικός κίνδυνος που αντιμετωπίζει ο άνθρωπος (Hassold et al. 1998). Πηγές του φυλλικού οξέος είναι τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά (μπρόκολο, λάχανο, κουνουπίδι), το συκώτι, τα φρούτα, οι ξηροί καρποί, το ψωμί και η μαγιά (Ebisch et al. 2007, Schmid et al. 2012). Συνήθης χορηγούμενη δόση σε φολικό οξύ για την ανδρική υπογονιμότητα είναι: 0,5mg/ημέρα (Dimitriadis et al. 2023).

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών σχετικά με την επίδραση του φυλλικού οξέος στην ανδρική γονιμότητα (Raigani et al. 2014, Irani et al. 2017). Το φυλλικό οξύ δε συσχετίσθηκε με την ποιότητα του σπέρματος, όταν χορηγήθηκε ως μεμονωμένο συστατικό (Raigani et al. 2014). Αντίθετα, όταν χορηγήθηκε μαζί με τον ψευδάργυρο, αυξήθηκε η συγκέντρωση και η μορφολογία των σπερματοζωαρίων (Irani et al. 2017).

2.3. Συμπληρώματα Διατροφής

Αν και στις μελέτες των θρεπτικών συστατικών υπάρχει μεγάλη διακύμανση στον επιλεγμένο πληθυσμό, το δοσολογικό σχήμα και τα τελικά αποτελέσματα, η χορήγηση ορισμένων συμπληρωμάτων διατροφής όπως είναι η N-ακετυλοκυστεΐνη, το συνένζυμο Q10, οι καρνιτίνες (L-καρνιτίνη ή LC ή και L-ακετυλο-καρνιτίνη ή LAC) και τα προβιοτικά, δείχνει να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην ποιότητα του σπέρματος (Lipovac et al. 2016, Jannatifar et al. 2019, Alahmar & Sengupta 2021, Helli et al. 2022). Ωστόσο, ο αριθμός των μελετών είναι πολύ περιορισμένος και πρέπει να πραγματοποιηθούν περισσότερες RCTs που να πιστοποιούν τις θετικές επιδράσεις αυτών των συστατικών.

Η N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC) είναι ένα παράγωγο του αμινοξέος L-κυστεΐνη και έχει οξειδωτική δράση (Zafarullah et al. 2003). Δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες τόσο in vivo (Ciftci et al. 2009) όσο και in vitro (Oeda et al. 1997). Συνήθης χορηγούμενη δόση σε NAC για την ανδρική υπογονιμότητα είναι: 600mg/ημέρα (Dimitriadis et al. 2023). Σε υπογόνιμους άνδρες, η χορήγηση NAC (600 mg/ημέρα από το στόμα) για 3 μήνες οδήγησε σε βελτίωση των τιμών των παραμέτρων του σπέρματος (αριθμό, κινητικότητα και ποσοστό φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων) και μείωση του ποσοστού DFI των

σπερματοζωαρίων (Jannatifar et al. 2019). Αυτές οι θετικές επιδράσεις πιθανότατα να οφείλονται στην αντιοξειδωτική της δράση, καθώς και την ικανότητα της να διεγείρει και να διατηρεί τα επίπεδα της μειωμένης γλουταθειόνης ενδοκυτταρικά (Zafarullah et al. 2003).

Το συνένζυμο Q10 (CoQ10) δρα ως αντιοξειδωτικό, αποτρέποντας την υπεροξείδωση των λιπιδίων στις μεμβράνες του σπέρματος (Lewin & Lavon 1997). Πλούσιες διατροφικές πηγές αποτελούν τα κρέατα, τα ψάρια, οι ξηροί καρποί, τα φυτικά έλαια (και τρόφιμα τηγανισμένα σε αυτά τα έλαια) και φτωχές πηγές είναι τα περισσότερα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα λαχανικά, τα φρούτα και τα δημητριακά (Pravst, Zmitek K. & Zmitek J. 2010). Συνήθης χορηγούμενη δόση σε CoQ10 για την ανδρική υπογονιμότητα είναι: 100–300mg/ημέρα (Dimitriadis et al. 2023). Η διαιτητική πρόσληψη δε δείχνει να είναι επαρκής για τη βελτιστοποίηση των τιμών των παραμέτρων του σπέρματος (Tiseo et al. 2017). Οι μελέτες αναφέρουν θετικές επιδράσεις στην ποιότητα του σπέρματος από την κατανάλωση συμπληρωμάτων που περιέχουν CoQ10 (Vishvkarma et al. 2020, Alahmar & Sengupta 2021). Η συμπληρωματική χορήγηση CoQ10 (200 mg/ημέρα από το στόμα για 3 μήνες) μπορεί να βελτιώσει τη συγκέντρωση και την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων σε υπογόνιμους άνδρες με ιδιοπαθή υπογονιμότητα (Alahmar & Sengupta 2021).

Η L-καρνιτίνη (LC) παίζει σημαντικό ρόλο στην οξείδωση των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου και η δραστική της μορφή ALC προστατεύει τα μιτοχόνδρια από τις μεταβολικές τοξίνες λόγω της αντιοξειδωτικής της δράσης (Micic et al. 2019). Η επιδιδυμίδα περιέχει τις υψηλότερες συγκεντρώσεις LC που βρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα, η οποία είναι 2.000 φορές μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση στο αίμα (Enomoto et al. 2002). Μέσα στον αυλό της επιδιδυμίδας, πραγματοποιείται παράλληλα η έναρξη της κινητικότητας του σπέρματος με την αύξηση της LC (Jeulin & Lewin 1996). Συνήθης χορηγούμενη δόση σε καρνιτίνες (LC ή LAC) για την ανδρική υπογονιμότητα είναι: 500-1000mg/ημέρα (Dimitriadis et al. 2023). Μερικές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της συμπλήρωσης L-καρνιτίνης με ενθαρρυντικά αποτελέσματα για την ανδρική υπογονιμότητα (Lipovac et al. 2016, Micic et al. 2019, Lahimer et al. 2023). Η χορήγηση συμπληρώματος L-καρνιτίνης (500 mg για δύο φορές την ημέρα) βελτίωσε σημαντικά τις παραμέτρους του σπέρματος (όγκος, πυκνότητα, συνολική κινητικότητα, προωθητική και μη προωθητική κινητικότητα, φυσιολογική μορφολογία) μετά από 3 μήνες θεραπείας (Lipovac et al. 2016).

Η χορήγηση προβιοτικών μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος και για το λόγο αυτό ενδείκνυται ως θεραπεία για τους υπογόνιμους ασθενείς (Helli et al. 2022). Τα στελέχη προβιοτικών (Lactobacillus, Bifidobacterium longum, κ.ά.) όταν χορηγούνται από το στόμα για τουλάχιστον τρεις εβδομάδες σε υπογόνιμους άνδρες μπορούν να αυξήσουν τις τιμές ορισμένων παραμέτρων του σπέρματος, όπως είναι ο όγκος, η συγκέντρωση, η κινητικότητα, η προωθητική κινητικότητα και η φυσιολογική μορφολογία των σπερματοζωαρίων (Maretti & Cavallini 2017, Valcarce et al. 2017, Abbasi B., Abbasi H. & Niroumand 2021, Helli et al. 2022). Η θετική αυτή επίδραση των προβιοτικών στελεχών στην ανδρική γονιμότητα μπορεί να οφείλεται στην αντιοξειδωτική τους δράση και τη μείωση του OS (Helli et al. 2022).

Η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του σπέρματος (Lipovac et al. 2016, Kallinikas et al. 2024). Οι Kallinikas et al. (2024), στη βιβλιογραφική τους ανασκόπηση υποστηρίζουν ότι τα αντιοξειδωτικά σκευάσματα που χορηγούνται από το στόμα όπως το σελήνιο, η LC, ο ψευδάργυρος, το CoQ10, οι βιταμίνες E, C, κ.ά. - τόσο μεμονωμένα όσο και συνδυαστικά - μπορούν να βελτιώσουν τις τιμές των παραμέτρων του σπέρματος σε υπογόνιμους άνδρες (αριθμός των σπερματοζωαρίων, ποσοστό κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας) καθώς και να αυξήσουν τα ποσοστά εγκυμοσύνης. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Lipovac et al. (2016), καθώς η συνδυαστική χορήγηση μικροθρεπτικών συστατικών βελτίωσε πολλές παραμέτρους του σπέρματος (όγκος, πυκνότητα, συνολική κινητικότητα, προωθητική και μη προωθητική κινητικότητα, φυσιολογική μορφολογία). Αντίθετα, οι Steiner et al. (2020) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων δε βελτίωσε τις παραμέτρους του σπέρματος.

Στο εμπόριο κυκλοφορούν σκευάσματα με θρεπτικά και άλλα δραστικά συστατικά, καθώς και βότανα για την ενίσχυση της ανδρικής γονιμότητας. Στη συστηματική ανασκόπηση των Garolla et al. (2020), η πλειονότητα των συμπληρωμάτων διατροφής περιείχε τεράστιο αριθμό συστατικών, έως και 17. Ο μεγάλος αριθμός συστατικών, ωστόσο, μπορεί να οδηγήσει σε πολλαπλά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλής συγκέντρωσης κάθε ουσίας ώστε να απαιτούνται δύο ή περισσότερες δόσεις για να επιτευχθεί η συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα, του μεγάλου όγκου χαπιών και του υψηλού κινδύνου αλληλεπιδράσεων (Garolla et al. 2020). Επιπλέον, ορισμένα συστατικά που

περιλαμβάνονται σε πολλά σκευάσματα είχαν ανεπαρκή επιστημονικά στοιχεία όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους στη γονιμότητα, όπως είναι η βιταμίνη D3, η ταυρίνη και η ριβοφλαβίνη, κ.ά. (Garolla et al. 2020).

Η ανεξέλεγκτη χρήση των συμπληρωμάτων διατροφής μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία (Ronis, Pedersen & Watt, 2018). Οι Garolla et al. (2020) ανέφεραν ότι σε κάποιες RCTs και μετα-αναλύσεις, οι δόσεις υπερέβαιναν το Ανώτατο Επίπεδο Ανεκτής Πρόσληψης (UL). Η μεγάλη κατανάλωση αντιοξειδωτικών παρεμβαίνει στα ζωτικά συστήματα οξείδωσης και υποβαθμίζει την ποιότητα του σπέρματος και μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα (Sengupta, Dutta & Alahmar 2022, Sadeghi et al. 2023).

2.4. Πρότυπα διατροφής και ανδρική γονιμότητα

Ο τομέας της διατροφής έχει αναπτυχθεί πολύ και οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί στα διατροφικά πρότυπα που τηρούνται, καθώς μέσω της υιοθέτησης υγιεινών ή ανθυγιεινών προτύπων διατροφής μπορούν να προληφθούν και να αντιμετωπιστούν ή να εμφανιστούν αντίστοιχα πολλές σύγχρονες ασθένειες. Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες, πολλοί άνδρες ακολουθούν ένα ανθυγιεινό διατροφικό πρότυπο, όπως είναι η δυτικού τύπου διατροφή, που έχει αρνητικές επιδράσεις τόσο στην υγεία όσο και την ποιότητα του σπέρματος (Cutillas-Tolin et al. 2015, Liu et al. 2015, Eslamian et al. 2016, Danielewicz, Przybyłowicz KE. & Przybyłowicz M. 2018, Jurewicz et al. 2018). Η τήρηση της Μεσογειακής διατροφής, είχε θετικές επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία, αλλά και στην ανδρική γονιμότητα καθώς αυτό το υγιεινό πρότυπο διατροφής βελτίωσε τις παραμέτρους του σπέρματος (Cutillas-Tolin et al. 2015, Karayiannis et al. 2017, Jurewicz et al. 2018, Ricci et al. 2019).

Στις επόμενες υποενότητες (2.4.1 και 2.4.2) θα διερευνηθούν οι επιδράσεις αυτών των δύο προτύπων διατροφής στις παραμέτρους του σπέρματος.

2.4.1. Δυτικού τύπου διατροφή

Η διατροφή δυτικού τύπου είναι πλούσια σε ενέργεια και λιπαρά, αλλά φτωχή σε θρεπτικά συστατικά, καθώς περιλαμβάνει υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και απλών

σακχάρων και χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών (Vujkovic et al. 2009, Statovci et al. 2017). Τα τρόφιμα που καταναλώνονται είναι: κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, γαλακτοκομικά υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, επεξεργασμένα δημητριακά, πίτσες, μαργαρίνη, βούτυρο, γλυκά, κ.ά. (Cutillas-Tolin et al. 2015). Το ανθυγιεινό αυτό πρότυπο διατροφής αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πολλές παθήσεις όπως: παχυσαρκία, διαβήτη τύπου ΙΙ, καρδιαγγειακά νοσήματα, ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ), άσθμα, κ.ά. (Statovci et al. 2017).

Στις μελέτες, το ανθυγιεινό πρότυπο καλείται ως: «Western pattern» ή δυτικό πρότυπο (Eslamian et al. 2016, Jurewicz et al. 2018). Το δυτικό πρότυπο διατροφής είχε αρνητική συσχέτιση με τις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος, όπως είναι η συγκέντρωση, ο αριθμός και τα ποσοστά κινητικότητας, προωθητικής κινητικότητας και φυσιολογικής μορφολογίας των σπερματοζωαρίων (Cutillas-Tolin et al. 2015, Liu et al. 2015, Eslamian et al. 2016, Danielewicz, Przybyłowicz KE. & Przybyłowicz M. 2018, Jurewicz et al. 2018).

Οι αρνητικές επιδράσεις των ανθυγιεινών προτύπων διατροφής - κυρίως της δυτικού τύπου διατροφής - στην ποιότητα του σπέρματος, οφείλονται στην υψηλή κατανάλωση ανθυγιεινών τροφίμων (κρέας και υποκατάστατα κρέατος, γλυκά, fast food) και στη χαμηλή κατανάλωση τροφίμων που είναι ωφέλιμα για την υγεία (φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, ψάρια και θαλασσινά, πουλερικά). Οι επιδράσεις των τροφίμων αυτών και των θρεπτικών συστατικών τους στις παραμέτρους του σπέρματος έχουν καταγραφεί αναλυτικά - για κάθε τρόφιμο και θρεπτικό συστατικό - σε προηγούμενες ενότητες (βλ. ενότητες 2.1 και 2.2).

2.4.2. Υγιεινά πρότυπα διατροφής και Μεσογειακή Διατροφή

Η παραδοσιακή Μεσογειακή Διατροφή (MD), αποτελεί ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, ξηρών καρπών, δημητριακών, ψαριών, θαλασσινών και ελαιολάδου, μέτρια κατανάλωση αυγών, πουλερικών, γαλακτοκομικών προϊόντων (τυρί και γιαούρτι) και κρασιού (κατά τη διάρκεια των γευμάτων) και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος (Bach-Faig et al. 2011).

Η τήρηση της MD σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων (στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου), καρκίνου, νευροεκφυλιστικών

ασθενειών (νόσοι Αλτσχάιμερ και Πάρκινσον), διαβήτη και μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας (Trichopoulou et al. 2003, Sofi et al. 2008, Dinu et al. 2018, Eleftheriou et al. 2018). Επίσης, επηρεάζει θετικά την αναπαραγωγική υγεία των ανδρών, καθώς μέσω της διατροφής αυτής βελτιώνεται η ποιότητα του σπέρματος κι έτσι αυξάνονται οι πιθανότητες σύλληψης κι αυτό οφείλεται κυρίως στις αντιοξειδωτικές βιταμίνες και τα καροτενοειδή που υπάρχουν φυσικά σε αυτά τα τρόφιμα (Salas-Huetos et al. 2019, Petre et al. 2023).

Σε πολλές μελέτες, το υγιεινό διατροφικό πρότυπο αποκαλείται ως: «Prudent pattern» (Eslamian et al. 2016, Jurewicz et al. 2018), ή «Pro-healthy» (Danielewicz, Przybyłowicz KE. & Przybyłowicz M. 2018), ή μεσογειακό πρότυπο (Cutillas-Tolin et al. 2015). Σε κάποιες μελέτες η τήρηση της MD αξιολογείται με τη χρήση του Δείκτη Μεσογειακής διατροφής (MedDiet Score) (Karayiannis et al. 2017, Ricci et al. 2019, Salas-Huetos et al. 2019-a), όπου οι υψηλότερες βαθμολογίες δείχνουν μεγαλύτερη συμμόρφωση στη MD. Κάποια από τα παραπάνω πρότυπα διαφέρουν από το μεσογειακό πρότυπο, ωστόσο θεωρούνται παρόμοια με αυτό και είναι υγιεινά πρότυπα καθώς βασίζονται στην υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, ψαριών και πουλερικών.

Η MD συσχετίσθηκε θετικά με πολλές παραμέτρους του σπέρματος, όπως είναι η συγκέντρωση, ο αριθμός και τα ποσοστά συνολικής και προωθητικής κινητικότητας των σπερματοζωαρίων (Cutillas-Tolin et al. 2015, Karayiannis et al. 2017, Jurewicz et al. 2018, Ricci et al. 2019). Οι Cutillas-Tolin et al. (2015) μελέτησαν την επίδραση του μεσογειακού προτύπου διατροφής (περιλαμβάνει: γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά, αυγά, πουλερικά, ψάρια, ντομάτες και άλλα λαχανικά, όσπρια, φρούτα, δημητριακά ολικής αλέσεως, κρασί, καφέ, σούπες και σκόρδο) στις παραμέτρους ποιότητας του σπέρματος 219 φοιτητών στην Ισπανία και παρατήρησαν ότι το πρότυπο αυτό συσχετίστηκε θετικά με τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων. Όμοια, οι Ricci et al. (2019) μελέτησαν 309 άνδρες που βρίσκονταν σε κλινική γονιμότητας στην Ιταλία. Διαπίστωσαν ότι η τήρηση του μεσογειακού διατροφικού μοτίβου σχετίζεται θετικά όχι μόνο με τον συνολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, αλλά και με τη συγκέντρωση του σπέρματος (Ricci et al. 2019). Σε μία ακόμη μελέτη 336 ανδρών που παρακολουθούνταν σε κλινική γονιμότητας, οι Jurewicz et al. (2018) κατέγραψαν μία θετική συσχέτιση μεταξύ του «Prudent» διατροφικού προτύπου (περιλαμβάνει: ψάρια, κοτόπουλο, φρούτα, σταυρανθή λαχανικά, ντομάτες, φυλλώδη λαχανικά, όσπρια και δημητριακά ολικής αλέσεως) με τη συγκέντρωση των

σπερματοζωαρίων καθώς και με το επίπεδο τεστοστερόνης. Επίσης, το συνετό διατροφικό πρότυπο συσχετίσθηκε αρνητικά με τον DFI (Jurewicz et al. 2018). Οι Salas-Huetos et al. (2019-a), παρατήρησαν ότι οι άνδρες με τη μεγαλύτερη συμμόρφωση στη βαθμολογία MD (χαρακτηρίζεται από υψηλότερη κατανάλωση λαχανικών, οσπρίων, φρούτων και ξηρών καρπών, δημητριακών, ψαριών και θαλασσινών) είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά συνολικής κινητικότητας και προωθητικής κινητικότητας και χαμηλότερο ποσοστό ακίνητων σπερματοζωαρίων συγκριτικά με τους άνδρες με χαμηλή ή μέτρια συμμόρφωση.

Σε άλλες μελέτες συσχετίσθηκε το υγιεινό διατροφικό πρότυπο με πολλές παραμέτρους του σπέρματος (Karayiannis et al. 2017, Oostingh et al. 2017). Σύμφωνα με τους Karayiannis et al. (2017), η μεγαλύτερη τήρηση της MD (χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, ψαριών και χαμηλή πρόσληψη κρέατος), αξιολογήθηκε μέσω του MedDiet Score και συσχετίστηκε με υψηλότερη συγκέντρωση, αριθμό και ποσοστά συνολικής και προωθητικής κινητικότητας σπερματοζωαρίων. Όσο μεγαλύτερη ήταν η συμμόρφωση στη MD, τόσο υψηλότερες ήταν οι τιμές αυτών των παραμέτρων του σπέρματος (Karayiannis et al. 2017).

Ωστόσο, κάποιες μελέτες δε βρήκαν καμία συσχέτιση ανάμεσα στο υγιεινό διατροφικό πρότυπο και τις παραμέτρους του σπέρματος (Liu et al. 2015, Danielewicz, Przybyłowicz KE. & Przybyłowicz M. 2018). Το «Pro-healthy» πρότυπο παρόλο που περιλαμβάνει τη συστηματική κατανάλωση υγιεινών τροφίμων (φρούτα, λαχανικά, όσπρια, σούπες, μικτά πιάτα, προϊόντα ολικής αλέσεως, χυμοί και ξηροί καρποί), δεν συσχετίστηκε με την ποιότητα του σπέρματος, ανεξάρτητα από τον βαθμό συμμόρφωσης (Danielewicz, Przybyłowicz KE. & Przybyłowicz M. 2018).

Η πλειονότητα των μελετών ανέφερε ότι οι θετικές συσχετίσεις των υγιεινών προτύπων διατροφής στην ποιότητα του σπέρματος, οφείλονται στην υψηλή κατανάλωση τροφίμων που είναι ωφέλιμα για την υγεία (φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, ψάρια και θαλασσινά) και στη χαμηλή κατανάλωση ανθυγιεινών τροφίμων (κρέας και υποκατάστατα κρέατος, γλυκά, κ.ά.). Οι επιδράσεις των τροφίμων αυτών και των θρεπτικών συστατικών τους στις παραμέτρους του σπέρματος έχουν καταγραφεί αναλυτικά - για κάθε τρόφιμο και θρεπτικό συστατικό - σε προηγούμενες ενότητες (βλ. ενότητες 2.1 και 2.2).

Συμπεράσματα

Η διατροφή μπορεί να βελτιώσει ή να υποβαθμίσει την ποιότητα του σπέρματος. Για το λόγο αυτό, η επιλογή υγιεινών τροφών και η αποφυγή ανθυγιεινών τροφίμων, αποτελεί σημαντικό βήμα για τη σωστή διαχείριση της ανδρικής γονιμότητας. Πολλές επιστημονικές μελέτες συμπέραναν ότι το κόκκινο κρέας, τα επεξεργασμένα κρέατα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα με πλήρη λιπαρά, η σόγια, τα γλυκά και τα ροφήματα με ζάχαρη έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα του σπέρματος. Αντίθετα, η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών, θαλασσινών και γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά δείχνουν να ωφελούν την ανδρική γονιμότητα. Η επάρκεια σε θρεπτικά συστατικά είναι ένα πολύτιμο εφόδιο για την ενίσχυση της ανδρικής γονιμότητας. Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν ενισχυτικό ρόλο στη γονιμότητα, ενώ το κορεσμένο λίπος έχει αρνητικό αντίκτυπο. Όσον αφορά τα αντιοξειδωτικά ο ρόλος τους παραμένει διφορούμενος και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Μεταξύ των διατροφικών προτύπων, η μεσογειακή διατροφή συνδέεται θετικά με την ποιότητα του σπέρματος, ενώ η δυτική διατροφή επηρεάζει αρνητικά τη σπερματογένεση.

Παρά την αυξανόμενη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της διατροφής στην ανδρική γονιμότητα, τα τρέχοντα ερευνητικά δεδομένα είναι ανεπαρκή για να υποστηρίξουν την κλινική τους εφαρμογή. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα που θα περιλαμβάνει περισσότερες RCTs, ώστε να αποσαφηνισθούν οι βιολογικοί μηχανισμοί μεταξύ της πρόσληψης των τροφίμων, των θρεπτικών συστατικών και της γονιμότητας.

Ωστόσο, η διατροφική συμβουλευτική θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη θεραπευτική αντιμετώπιση των υπογόνιμων ανδρών. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης μπορεί να ενθαρρύνουν τις πολιτικές δημόσιας υγείας στην προώθηση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου, όπως είναι η Μεσογειακή διατροφή.

Βιβλιογραφία

Abbasi B, Abbasi H, Niroumand H. Synbiotic (FamiLact) administration in idiopathic male infertility enhances sperm quality, DNA integrity, and chromatin status: A triple-blinded randomized clinical trial. *Int J Reprod Biomed* 2021, 19(3): 235-44.

Abdollahi N, Nouri M, Leilami K, Mustafa YF, Shirani M. The relationship between plant and animal based protein with semen parameters: A cross-sectional study in infertile men. *Clin Nutr ESPEN* 2022, 49: 372-7.

Adamopoulos DA, Pappa A, Nicopoulou S, Andreou E, Karamertzanis M, Michopoulos J, et al. Seminal volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in the greater Athens area during the period 1977-1993. *Hum Reprod* 1996, 11(9): 1936-41.

Adams JA, Galloway TS, Mondal D, Esteves SC, Mathews F. Effect of mobile telephones on sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2014, 70: 106-12.

Afeiche M, Williams PL, Mendiola J, Gaskins AJ, Jørgensen N, Swan SH, et al. Dairy food intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels among physically active young men. *Hum Reprod* 2013, 28(8): 2265-75.

Afeiche MC, Bridges ND, Williams PL, Gaskins AJ, Tanrikut C, Petrozza JC, et al. Dairy intake and semen quality among men attending a fertility clinic. *Fertil Steril* 2014-a, 101(5): 1280-7.

Afeiche MC, Williams PL, Gaskins AJ, Mendiola J, Jørgensen N, Swan SH, et al. Meat intake and reproductive parameters among young men. *Epidemiology* 2014-b, 25(3): 323-30.

Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Toth TL, Wright DL, Tanrikut C, et al. Processed meat intake is unfavorably and fish intake favorably associated with semen quality indicators among men attending a fertility clinic. *J Nutr* 2014-c, 144(7): 1091-8.

Agarwal A, Desai NR, Makker K, Varghese A, Mouradi R, Sabanegh E, Sharma R. Effects

of radiofrequency electromagnetic waves (RF-EMW) from cellular phones on human ejaculated semen: an in vitro pilot study. *Fertil Steril* 2009, 92(4): 1318-25.

Agarwal A, Sekhon LH. Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratospermia: Is it justified?. *Indian Journal of Urology* 2011, 27(1): 74-85.

Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health* 2014, 32(1): 1-17.

Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015, 13: 37.

Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, Ko E, Ramasamy R, Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol* 2016, 5(6): 935-50.

Agarwal A, Sengupta P. Oxidative Stress and Its Association with Male Infertility. In: Parekattil SJ, Esteves SC, Agarwal A. (ed). 2nd ed. Male Infertility: Contemporary Clinical Approaches, Andrology, ART and Antioxidants. Switzerland: *Springer Nature*, 2020: 57-68.

Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil Steril* 2008, 90(3): 619-26.

Ahmad S, Hlaing SW, Haris M, Attar N. Marijuana: cardiovascular effects and legal considerations. A clinical case-based review. *Br J Cardiol* 2022, 29(2): 11.

Ajuogu PK, Al-Aqbi MA, Hart RA, Wolden M, Smart NA, McFarlane JR. The effect of dietary protein intake on factors associated with male infertility: A systematic literature review and meta-analysis of animal clinical trials in rats. *Nutr Health* 2020, 26(1): 53-64.

Akinloye O, Arowojolu AO, Shittu OB, Anetor JI. Cadmium toxicity: a possible cause of male infertility in Nigeria. *Reprod Biol* 2006, 6(1): 17-30.

Alahmar AT. Role of Oxidative Stress in Male Infertility: An Updated Review. *J Hum Reprod Sci* 2019, 12(1): 4-18.

Alahmar AT, Sengupta P. Impact of Coenzyme Q10 and Selenium on Seminal Fluid Parameters and Antioxidant Status in Men with Idiopathic Infertility. *Biol Trace Elem Res* 2021, 199(4): 1246-52.

Alves-Rodrigues A, Shao A. The science behind lutein. *Toxicol Lett* 2004, 150(1): 57-83.

Alghobary M, Mostafa T. Addiction and human male fertility: A systematic review and a critical appraisal. *Andrology* 2022, 10(6): 1073-95.

Amor H, Hammadeh ME, Mohd I, Jankowski PM. Impact of heavy alcohol consumption and cigarette smoking on sperm DNA integrity. *Andrologia* 2022, 54(7): e14434.

Arce JC, De Souza MJ. Exercise and male factor infertility. *Sports Med* 1993, 15(3): 146-69.

Asare-Anane H, Bannison SB, Ofori EK, Ateko RO, Bawah AT, Amanquah SD, et al. Tobacco smoking is associated with decreased semen quality. *Reprod Health* 2016, 13(1): 90.

Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care* 2008, 31(12): 2281-3.

Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011, 14(12A): 2274-84.

Baker JA, Buck GM, Vena JE, Moysich KB. Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis. *Cancer Causes Control* 2005, 16(3): 295-9.

Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cell Mol Life Sci* 2020, 77(1): 93-113.

Barratt CL, Aitken RJ, Björndahl L, Carrell DT, de Boer P, Kvist U, et al. Sperm DNA: organization, protection and vulnerability: from basic science to clinical applications--a position report. *Hum Reprod* 2010, 25(4): 824-38.

Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update* 2017, 23(6): 660-80.

Bassiony MM, Youssef UM, El-Gohari H. Free Testosterone and Prolactin Levels and Sperm Morphology and Function Among Male Patients With Tramadol Abuse: A Case-Control Study. *J Clin Psychopharmacol* 2020, 40(4): 405-8.

Beal MA, Yauk CL, Marchetti F. From sperm to offspring: Assessing the heritable genetic

consequences of paternal smoking and potential public health impacts. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2017, 773: 26-50.

Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia* 1994, 50(7): 626-40.

Belloc S, Cohen-Bacrie M, Amar E, Izard V, Benkhalifa M, Dalléac A, et al. High body mass index has a deleterious effect on semen parameters except morphology: results from a large cohort study. *Fertil Steril* 2014, 102(5): 1268-73.

Bergamo P, Volpe MG, Lorenzetti S, Mantovani A, Notari T, Cocca E, et al. Human semen as an early, sensitive biomarker of highly polluted living environment in healthy men: A pilot biomonitoring study on trace elements in blood and semen and their relationship with sperm quality and RedOx status. *Reprod Toxicol* 2016, 66: 1-9.

Bieniek JM, Kashanian JA, Deibert CM, Grober ED, Lo KC, Brannigan RE, et al. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil Steril* 2016, 106(5): 1070-5.

Björndahl L, Kvist U. A model for the importance of zinc in the dynamics of human sperm chromatin stabilization after ejaculation in relation to sperm DNA vulnerability. *Syst Biol Reprod Med* 2011, 57(1-2): 86-92.

Blair SN, Morris JN. Healthy hearts--and the universal benefits of being physically active: physical activity and health. *Ann Epidemiol 2009,* 19(4): 253-6.

Blanco-Muñoz J, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C. Effect of current tobacco consumption on the male reproductive hormone profile. *Sci Total Environ* 2012, 426: 100-5.

Bloom MS, Whitcomb BW, Chen Z, Ye A, Kannan K, Buck Louis GM. Associations between urinary phthalate concentrations and semen quality parameters in a general population. *Hum Reprod* 2015, 30(11): 2645-57.

Boe-Hansen GB, Fedder J, Ersbøll AK, Christensen P. The sperm chromatin structure assay as a diagnostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod* 2006, 21(6): 1576-82.

Böhm V, Fröhlich K, Bitsch R. Rosehip -- a "new" source of lycopene?. *Mol Aspects Med* 2003, 24(6): 385-89.

Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, et al. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. *Life (Basel)* 2021, 11(12): 1368.

Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriet S, et al. A multi-

centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005, 20(2): 413-9.

Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. *JAMA* 2015, 313(3): 255-63.

Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. *Fertil Steril* 1990, 53(2): 315-22.

Braga DP, Halpern G, Figueira Rde C, Setti AS, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril* 2012, 97(1): 53-9.

Bu FL, Feng X, Yang XY, Ren J, Cao HJ. Relationship between caffeine intake and infertility: a systematic review of controlled clinical studies. *BMC Womens Health* 2020, 20(1): 125.

Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020, 54(24): 1451-62.

Burri BJ, La Frano MR, Zhu C. Absorption, metabolism, and functions of β-cryptoxanthin. *Nutr Rev* 2016, 74(2): 69-82.

Cameron JL, Weltzin TE, McConaha C, Helmreich DL, Kaye WH. Slowing of pulsatile luteinizing hormone secretion in men after forty-eight hours of fasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 73(1): 35-41.

Candenas L, Chianese R. Exosome Composition and Seminal Plasma Proteome: A Promising Source of Biomarkers of Male Infertility. *Int J Mol Sci* 2020, 21(19): 7022.

Cano-Marquina A, Tarín JJ, Cano A. The impact of coffee on health. *Maturitas* 2013, 75(1): 7-21.

Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992, 305(6854): 609-13.

Carroll K, Pottinger AM, Wynter S, DaCosta V. Marijuana use and its influence on sperm

morphology and motility: identified risk for fertility among Jamaican men. *Andrology* 2020, 8(1): 136-42.

Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA* 2021, 326(1): 65-76.

Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend* 2014, 144: 12-41.

Chalupka S, Chalupka AN. The impact of environmental and occupational exposures on reproductive health. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2010, 39(1): 84-102.

Chavarro JE, Toth TL, Sadio SM, Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Hum Reprod* 2008, 23(11): 2584-90.

Chavarro JE, Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, Cutillas-Tolín A, López-Espín JJ, Torres-Cantero AM. Trans fatty acid intake is inversely related to total sperm count in young healthy men. *Hum Reprod* 2014, 29(3): 429-40.

Chen SJ, Allam JP, Duan YG, Haidl G. Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches. *Arch Gynecol Obstet* 2013, 288(1): 191-99.

Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Mendiola J, Jørgensen N, et al. Sugar-sweetened beverage intake in relation to semen quality and reproductive hormone levels in young men. *Hum Reprod* 2014, 29(7): 1575-84.

Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Petrozza JC, Tanrikut C, et al. Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic. *Hum Reprod* 2015, 30(6): 1342-51.

Chug-Ahuja JK, Holden JM, Forman MR, Mangels AR, Beecher GR, Lanza E. The development and application of a carotenoid database for fruits, vegetables, and selected multicomponent foods. *J Am Diet Assoc 1*993, 93(3): 318-23.

Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology* 2009, 74(1): 73-6.

Clarke RN, Klock SC, Geoghegan A, Travassos DE. Relationship between psychological stress and semen quality among in-vitro fertilization patients. *Hum Reprod* 1999, 14(3): 753-8.

Collodel G, Moretti E, Noto D, Iacoponi F, Signorini C. Fatty Acid Profile and Metabolism Are Related to Human Sperm Parameters and Are Relevant in Idiopathic Infertility and Varicocele. *Mediators Inflamm* 2020, 2020(4): 1-13.

Colombo JB, Naz RK. (1999) Modulation of insulin-like growth factor-1 in the seminal plasma of infertile men. *J Androl* 1999, 20(1): 118-25.

Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010, 16(3): 231-45.

Cordelli E, Ardoino L, Benassi B, Consales C, Eleuteri P, Marino C, et al. Effects of radiofrequency electromagnetic field (RF-EMF) exposure on male fertility: A systematic review of experimental studies on non-human mammals and human sperm in vitro. *Environ Int* 2024, 185: 108509.

Crocq MA. Alcohol, nicotine, caffeine, and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2003, 5(2): 175-85.

Cutillas-Tolín A, Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, López-Espín JJ, Jørgensen N, Navarrete-Muñoz EM, et al. Mediterranean and western dietary patterns are related to markers of testicular function among healthy men. *Hum Reprod* 2015, 30(12): 2945-55.

Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Moghimi M. The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: a double blind placebo controlled clinical trial. *Int Braz J Urol* 2015, 41(2): 230-8.

Dadgar Z, Shariatzadeh SMA, Mehranjani MS, Kheirolahi A. The therapeutic effect of co-administration of pentoxifylline and zinc in men with idiopathic infertility. *Ir J Med Sci* 2023, 192(1): 431-39.

Dai JB, Wang ZX, Qiao ZD. The hazardous effects of tobacco smoking on male fertility. *Asian J Androl* 2015, 17(6): 954-60.

Dallinga JW, Moonen EJ, Dumoulin JC, Evers JL, Geraedts JP, Kleinjans JC. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum Reprod* 2002, 17(8): 1973-9.

Danielewicz A, Przybyłowicz KE, Przybyłowicz M. Dietary Patterns and Poor Semen Quality Risk in Men: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2018, 10(9): 1162.

Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012, 366(19): 1803-13.

Dawson DA, Li TK, Grant BF. A prospective study of risk drinking: at risk for what? *Drug Alcohol Depend* 2008, 95(1-2): 62-72.

De Iuliis GN, Newey RJ, King BV, Aitken RJ. Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. *PLoS One* 2009, 4(7): e6446.

de Jong AM, Menkveld R, Lens JW, Nienhuis SE, Rhemrev JP. Effect of alcohol intake and cigarette smoking on sperm parameters and pregnancy. *Andrologia* 2014, 46(2): 1.

de Lamirande E, Jiang H, Zini A, Kodama H, Gagnon C. Reactive oxygen species and sperm physiology. *Rev Reprod* 1997, 2(1): 48-54.

De Souza MJ, Arce JC, Pescatello LS, Scherzer HS, Luciano AA. Gonadal hormones and semen quality in male runners. A volume threshold effect of endurance training. *Int J Sports Med* 1994, 15(7): 383-91.

Dhooge W, van Larebeke N, Comhaire F, Kaufman JM. Regional variations in semen quality of community-dwelling young men from Flanders are not paralleled by hormonal indices of testicular function. *J Androl* 2007, 28(3): 435-43.

Dias TR, Alves MG, Bernardino RL, Martins AD, Moreira AC, Silva J, et al. Dose-dependent effects of caffeine in human Sertoli cells metabolism and oxidative profile: relevance for male fertility. *Toxicology* 2015, 328: 12-20.

Dimitriadis F, Borgmann H, Struck JP, Salem J, Kuru TH. Antioxidant Supplementation on Male Fertility-A Systematic Review', *Antioxidants (Basel)* 2023, 12(4): 836.

Ding GL, Liu Y, Liu ME, Pan JX, Guo MX, Sheng JZ, et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian J Androl* 2015, 7(6): 948-53.

Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 2018, 72(1): 30-43.

Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, et al. Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients* 2021, 13(2): 615.

Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C, Prashast P. Lycopene and male infertility. *Asian J Androl* 2014, 16(3): 420-25.

Durairajanayagam D, Singh D, Agarwal A, Henkel R. Causes and consequences of sperm

mitochondrial dysfunction. *Andrologia* 2021, 53(1): e13666.

Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007, 13(2): 163-74.

Efrat M, Stein A, Pinkas H, Unger R, Birk R. Sugar Consumption Is Negatively Associated with Semen Quality. *Reprod Sci* 2022, 29(10): 3000-6.

EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food. *EFSA J* 2018, 16(11): e05333.

Eisenberg ML, Lathi RB, Baker VL, Westphal LM, Milki AA, Nangia AK. Frequency of the male infertility evaluation: data from the national survey of family growth. *J Urol* 2013, 189(3): 1030-4.

Eisenberg ML, S, Li Behr B, Cullen MR, Galusha D, Lamb DJ, et al. Semen quality, infertility and mortality in the USA. *Hum Reprod* 2014, 29(7): 1567-74.

Eisenberg ML, Li S, Cullen MR, Baker LC. Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data. *Fertil Steril* 2016, 105(3): 629-36.

Eleftheriou D, Benetou V, Trichopoulou A, La Vecchia C, Bamia C. (2018) Mediterranean diet and its components in relation to all-cause mortality: meta-analysis. *Br J Nutr*, 120(10): 1081-1097. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: https://www.cambridge.org/core/journals.html (10/3/2024).

Eliasson R**,** Hellinga F, Lübcke F, Meyhöfer W, Niermann H, Steeno O, et al. Empfehlungen zur Nomenklatur in der Andrologie**.** *Andrologia* 1970, 2: 1257**.**

Ener K, Aldemir M, Işık E, Okulu E, Özcan MF, Uğurlu M, et al. The impact of vitamin E supplementation on semen parameters and pregnancy rates after varicocelectomy: a randomised controlled study. *Andrologia* 2016, 48(7): 829-34.

Enomoto A, Wempe MF, Tsuchida H, Shin HJ, Cha SH, Anzai N, et al. Molecular identification of a novel carnitine transporter specific to human testis. Insights into the mechanism of carnitine recognition. *J Biol Chem* 2002, 277(39): 36262-71.

Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr Top Med Chem* 2001, 1(6): 529-39.

Ermler S, Kortenkamp A. Systematic review of associations of polychlorinated biphenyl (PCB) exposure with declining semen quality in support of the derivation of reference doses for mixture risk assessments. *Environ Health* 2022, 21(1): 94.

Eskiocak S, Gozen AS, Yapar SB, Tavas F, Kilic AS, Eskiocak M. Glutathione and free sulphydryl content of seminal plasma in healthy medical students during and after exam stress. *Hum Reprod* 2005, 20(9): 2595-600.

Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi MR, Hekmatdoost A. Intake of food groups and idiopathic asthenozoospermia: a case-control study. *Hum Reprod* 2012, 27(11): 3328-36.

Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi MR, Baghestani AR, Hekmatdoost A. Dietary fatty acid intakes and asthenozoospermia: a case-control study. *Fertil Steril* 2015, 103(1): 190-8.

Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi MR, Baghestani AR, Hekmatdoost A. Adherence to the Western Pattern Is Potentially an Unfavorable Indicator of Asthenozoospermia Risk: A Case-Control Study. *J Am Coll Nutr* 2016, 35(1): 50-8.

Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol* 2018, 15(9): 535-562.

Eteng MU, Eyong EU, Akpanyung EO, Agiang MA, Aremu CY. Recent advances in caffeine and theobromine toxicities: a review. *Plant Foods Hum Nutr* 1997, 51(3): 231-43.

Fanaei H, Khayat S, Halvaei I, Ramezani V, Azizi Y, Kasaeian A, et al. Effects of ascorbic acid on sperm motility, viability, acrosome reaction and DNA integrity in teratozoospermic samples. *Iran J Reprod Med* 2014, 12(2): 103-10.

Fathi Najafi T, Latifnejad Roudsari R, Namvar F, Ghavami Ghanbarabadi V, Hadizadeh Talasaz Z, Esmaeli M. Air pollution and quality of sperm: a meta-analysis. *Iran Red Crescent Med J* 2015, 17(4): e26930.

Fatima P, Debnath BC, Hossain MM, Rahman D, Banu J, Begum SA, et al. Relationship of blood and semen lead level with semen parameter. *Mymensingh Med J* 2010, 19(3): 405-14.

Ferramosca A, Zara V. Bioenergetics of mammalian sperm capacitation. *Biomed*

Res Int 2014, 2014: 902-53.

Ferramosca A, Zara V. Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism. *Int J Mol Sci* 2022, 23(5): 2542.

Fraczek M, Wojnar L, Kamieniczna M, Piasecka M, Gill K, Kups M, et al. Seminal Plasma Analysis of Oxidative Stress in Different Genitourinary Topographical Regions Involved in Reproductive Tract Disorders Associated with Genital Heat Stress. I*nt J Mol Sci* 2020, 21(17): 6427.

Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, Ames BN. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, 88(24): 11.003-6.

Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl* 2012, 33(4): 515-28.

Fu L, Yuen KCJ, Tint AN, Hoffman AR, Bongso AT, Lee KO. Association of decreased sperm motility and increased seminal plasma IGF-I, IGF-II, IGFBP-2, and PSA levels in infertile men. *Endocrine* 2021. 74(3): 698-706.

Gabrielsen JS, Tanrikut C. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. *Andrology* 2016, 4(4): 648-61.

Ganmaa D, Wang PY, Qin LQ, Hoshi K, Sato A. Is milk responsible for male reproductive disorders. *Med Hypotheses* 2001, 57(4): 510-4.

Garolla A, Petre GC, Francini-Pesenti F, De Toni L, Vitagliano A, Di Nisio A, Foresta C. Dietary Supplements for Male Infertility: A Critical Evaluation of Their Composition. *Nutrients* 2020, 12(5): 1472.

Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Tanrikut C, et al. Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. *Hum Reprod* 2014, 29(11): 2575-82.

Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, Jørgensen N, Swan SH, Chavarro JE. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men. *Br J Sports Med* 2015, 49(4): 265-70.

Gaskins AJ, Sundaram R, Buck Louis GM, Chavarro JE. Seafood Intake, Sexual Activity, and Time to Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2018, 103(7): 2680-8.

Gebreegziabher Y, Marcos E, McKinon W, Rogers G. Sperm characteristics of endurance

trained cyclists. *Int J Sports Med* 2004, 25(4): 247-51.

Gérard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 1991, 279(Pt 1): 129-34.

Gerhard I, Lenhard K, Eggert-Kruse W, Runnebaum B. Clinical data which influence semen parameters in infertile men. *Hum Reprod* 1992, 7(6): 830-7.

Ghafarizadeh AA, Malmir M, Naderi Noreini S, Faraji T, Ebrahimi Z. The effect of vitamin E on sperm motility and viability in asthenoteratozoospermic men: In vitro study. *Andrologia* 2021, 53(1): e13891.

Ghafouri-Khosrowshahi A, Ranjbar A, Mousavi L, Nili-Ahmadabadi H, Ghaffari F, Zeinvand-Lorestani H, et al. Chronic exposure to organophosphate pesticides as an important challenge in promoting reproductive health: A comparative study. *J Educ Health Promot* 2019, 8: 149.

Ghiasvand R, Marvast LD, Shariatpanahi SP, Pourmasoumi M, Clark CCT, Haeri F. The association between animal flesh foods consumption and semen parameters among infertile Iranian men: a cross-sectional study. *Nutr J* 2020, 19(1): 113.

Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, Christiansen M, Tabor A. Prenatal testing among women pregnant after assisted reproductive techniques in Denmark 1995-2000: a national cohort study. *Hum Reprod* 2008, 23(7): 1545-52.

Glander HJ, Kratzsch J, Weisbrich C, Birkenmeier G. Insulin-like growth factor-I and alpha 2-macroglobulin in seminal plasma correlate with semen quality. *Hum Reprod* 1996, 11(11): 2454-60.

Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Warram JH, Dwyer JT, Swenson L, et al. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Eng J Med* 1982, 307(25): 1542-7.

González-Ravina C, Aguirre-Lipperheide M, Pinto F, Martín-Lozano D, Fernández-Sánchez M, Blasco V, et al. Effect of dietary supplementation with a highly pure and concentrated docosahexaenoic acid (DHA) supplement on human sperm function. *Reprod Biol* 2018, 18(3): 282-8.

Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 73(5): 1016-25.

Griffiths RR, Chausmer AL. Caffeine as a model drug of dependence: recent developments in understanding caffeine withdrawal, the caffeine dependence syndrome, and caffeine negative reinforcement. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2000, 20(5): 223-31.

Grøntved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2011, 305(23): 2448-55.

Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebæk NE, et al. Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men. *Am J Epidemiol* 2015, 182(6): 473-81.

Gupta NP, Kumar R. Lycopene therapy in idiopathic male infertility - a preliminary report. *Int Urol Nephrol* 2002, 34(3): 369-72.

Haeri F, Nouri M, Nezamoleslami S, Moradi A, Ghiasvand R. Role of dietary antioxidants and vitamins intake in semen quality parameters: A cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN* 2022, 48: 434-40.

Hamerezaee M, Dehghan SF, Golbabaei F, Fathi A, Barzegar L, Heidarnejad N. Assessment of Semen Quality among Workers Exposed to Heat Stress: A Cross-Sectional Study in a Steel Industry. *Saf Health Work* 2018, 9(2): 232-5.

Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007, 56(11): 2655-67.

Hammond KR, Kretzer PA, Blackwell RE, Steinkampf MP. Performance anxiety during infertility treatment: effect on semen quality. *Fertil Steril* 1990, 53(2): 337-40.

Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008, 90(6): 2222-5.

Hanis T, Zidek V, Sachova J, Klir P, Deyl Z. Effects of dietary trans-fatty acids on reproductive performance of Wistar rats. *Br J Nutr* 1989, 61(3): 519-29.

Hassan MA, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril* 2003, 79(S3): 1520-7.

Hassold TJ. Nondisjunction in the human male. In: Handel MA (ed). 1st ed. Curr Top Dev Biol Vol. 37. Meiosis and Gamteogenesis. USA: *Academic Press*, 1998: 383-406.

Hatch EE, Wesselink AK, Hahn KA, Michiel JJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, et al. Intake

of Sugar-sweetened Beverages and Fecundability in a North American Preconception Cohort. *Epidemiology* 2018. 29(3): 369-78.

Hauser R, Chen Z, Pothier L, Ryan L, Altshul L. The relationship between human semen parameters and environmental exposure to polychlorinated biphenyls and p,p'-DDE. *Environ Health Perspect* 2003, 111(12): 1505-11.

Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology* 2006, 17(6): 682-91.

Helli B, Kavianpour M, Ghaedi E, Dadfar M, Haghighian HK. Probiotic effects on sperm parameters, oxidative stress index, inflammatory factors and sex hormones in infertile men. *Hum Fertil (Camb)* 2022, 25(3): 499-507.

Hellstrom WJ, Overstreet JW, Sikka SC, Denne J, Ahuja S, Hoover AM, et al. Semen and sperm reference ranges for men 45 years of age and older. *J Androl* 2006, 27(3): 421-8.

Henkel RR. Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian J Androl* 2011, 13(1): 43-52.

Henriques MC, Loureiro S, Fardilha M, Herdeiro MT. Exposure to mercury and human reproductive health: A systematic review. *Reprod Toxicol* 2019, 85: 93-103.

Hess RA, Bunick D, Lee KH, Bahr J, Taylor JA, Korach KS, et al. A role for oestrogens in the male reproductive system. *Nature* 1997, 390(6659): 509-12.

Hosen MB, Islam MR, Begum F, Kabir Y, Howlader MZ. Oxidative stress induced sperm DNA damage, a possible reason for male infertility. *Iran J Reprod Med* 2015, 13(9): 525-32.

Houston BJ, Nixon B, Martin JH, De Iuliis GN, Trigg NA, Bromfield EG, et al. Heat exposure induces oxidative stress and DNA damage in the male germ line. *Biol Reprod* 2018, 98(4): 593-606.

Hu XF, Chan HM. Seafood Consumption and Its Contribution to Nutrients Intake among Canadians in 2004 and 2015. *Nutrients* 2020, 13(1): 77.

Infante-Rivard C, Sinnett D. Preconceptional paternal exposure to pesticides and increased risk of childhood leukaemia. Lancet 1999, 354(9192): 1819.

Irani M, Amirian M, Sadeghi R, Lez JL, Latifnejad Roudsari R. The Effect of Folate and

Folate Plus Zinc Supplementation on Endocrine Parameters and Sperm Characteristics in Sub-Fertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol J* 2017, 14(5): 4069-78.

Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton N, Milne PA, Aitken RJ. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl* 2000, 21(1): 33-44.

Jacob RA, Pianalto FS, Agee RE. Cellular ascorbate depletion in healthy men. *J Nutr* 1992, 122(5): 1111-8.

Janevic T, Kahn LG, Landsbergis P, Cirillo PM, Cohn BA, Liu X, et al. Effects of work and life stress on semen quality. *Fertil Steril* 2014, 102(2): 530-8.

Jannatifar R, Parivar K, Roodbari NH, Nasr-Esfahani MH. Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men. *Reprod Biol Endocrinol* 2019, 17(1): 24.

Jensen B. Rat testicular lipids and dietary isomeric fatty acids in essential fatty acid deficiency. *Lipids* 1976, 11(3): 179-88.

Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004, 82(4): 863-70.

Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol* 2009, 170(5): 559-65.

Jensen TK, Heitmann BL, Blomberg Jensen M, Halldorsson TI, Andersson AM, Skakkebæk NE, et al. High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population. *Am J Clin Nutr* 2013, 97(2): 411-8.

Jensen TK, Gottschau M, Madsen JO, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebæk NE, et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open* 2014, 4(9): e005462.

Jeseta M, Kalina J, Franzova K, Fialkova S, Hosek J, Mekinova L, et al. Cross sectional study on exposure to BPA and its analogues and semen parameters in Czech men. *Environ Pollut* 2024, 345: 123445.

Jeulin C, Lewin LM. Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal

maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update* 1996, 2(2): 87-102.

Ji BT, Shu XO, Linet MS, Zheng W, Wacholder S, Gao YT, et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89(3): 238-44.

Johnson Q, Veith W. Effect of dietary plant and animal protein intake on sperm quality in monkeys. *Arch Androl* 2001, 46(2): 145-51.

Jørgensen N, Joensen UN, Jensen TK, Jensen MB, Almstrup K, Olesen IA, et al. Human semen quality in the new millennium: a prospective cross-sectional population-based study of 4867 men. *BMJ Open* 2012, 2(4): e000990.

Joseph MD, Koenig MR, Kuriyama AS, Wang TR, Wesselink AK, Eisenberg ML, et al. A preconception cohort study of sugar-sweetened beverage consumption and semen quality. *Andrology* 2024.

Joshi R, Adhikari S, Patro BS, Chattopadhyay S, Mukherjee T. Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity, *Free Radic Biol Med* 2001, 30(12): 1390-9.

Jung A, Leonhardt F, Schill WB, Schuppe HC. Influence of the type of undertrousers and physical activity on scrotal temperature. *Hum Reprod* 2005, 20(4): 1022-7.

Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia* 2007, 39(6): 203-15.

Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology Working Group on Male Infertility. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012, 62(2): 324-32.

Jurewicz J, Hanke W, Radwan M, Bonde JP. Environmental factors and semen quality. *Int J Occup Med Environ Health* 2009, 22(4): 305-29.

Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Dietary Patterns and Their Relationship with Semen Quality. *Am J Mens Health* 2018, 12(3): 575-583.

Kallinikas G, Tsoporis JN, Haronis G, Zarkadas A, Bozios D, Konstantinopoulos V, et al. The role of oral antioxidants in the improvement of sperm parameters in infertile men. *World J Urol* 2024, 42(1): 71.

Kaltsas A. Oxidative Stress and Male Infertility: The Protective Role of Antioxidants. *Medicina (Kaunas)* 2023, 59(10): 1769.

Kaltsas A, Dimitriadis F, Zachariou D, Zikopoulos A, Symeonidis EN, Markou E, et al. From Diagnosis to Treatment: Comprehensive Care by Reproductive Urologists in Assisted Reproductive Technology. *Medicina (Kaunas)* 2023, 59(10): 1835.

Kang JH, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology* 2006, 226(2-3): 79-89.

Kara H, Orem A, Yulug E, Yucesan FB, Kerimoglu G, Yaman SO, et al. Hazelnut consumption improves testicular antioxidant function and semen quality in young and old male rats. *Food Chem* 2019, 294: 1-8.

Karayiannis D, Kontogianni MD, Mendorou C, Douka L, Mastrominas M, Yiannakouris N. Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility. *Hum Reprod* 2017, 32(1): 215-22.

Kasman AM, Thoma ME, McLain AC, Eisenberg ML. Association between use of marijuana and time to pregnancy in men and women: findings from the National Survey of Family Growth. *Fertil Steril* 2018, 109(5): 866-71.

Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility - The other side of the equation. *Aust Fam Physician* 2017, 46(9): 641-6.

Kaya C, Aykaç A, Kaya Y, Taş M. The effect of modifiable lifestyle factors on semen quality. *Rev Int Androl* 2020, 18(4):151-8.

Kedem P, Mikulincer M, Nathanson YE, Bartoov B. Psychological aspects of male infertility. *Br J Med Psychol* 1990, 63(Pt1): 73-80.

Kim JG, Parthasarathy S. Oxidation and the spermatozoa. *Semin Reprod Endocrinol* 1998, 16(4): 235-9.

Kim S, Han D, Ryu J, Kim K, Kim YH. Effects of mobile phone usage on sperm quality - No time-dependent relationship on usage: A systematic review and updated meta-analysis. *Environ Res* 2021, 202: 111784.

King JA, Rosal MC, Ma Y, Reed GW. Association of stress, hostility and plasma testosterone levels. *Neuro Endocrinol Lett* 2005, 26(4): 355-60.

Klimek M, Pabian W, Tomaszewska B, Kołodziejczyk J. Levels of plasma ACTH in men from infertile couples. *Neuro Endocrinol Lett* 2005, 26(4): 347-50.

Knudtson JF, Sun F, Coward RM, Hansen KR, Barnhart KT, Smith J, et al. The relationship

of plasma antioxidant levels to semen parameters: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2021, 38(11): 3005-13.

Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011, 25(2): 271-85.

Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med* 2005, 26(6): 459-516.

Kurniawan AL, Hsu CY, Chao JC, Paramastri R, Lee HA, Lai PC, et al. Association of Testosterone-Related Dietary Pattern with Testicular Function among Adult Men: A Cross-Sectional Health Screening Study in Taiwan. *Nutrients* 2021, 13(1): 259.

La Maestra S, De Flora S, Micale RT. Effect of cigarette smoke on DNA damage, oxidative stress, and morphological alterations in mouse testis and spermatozoa. *Int J Hyg Environ Health* 2015, 218(1): 117-22.

Lacasaña M, Vázquez-Grameix H, Borja-Aburto VH, Blanco-Muñoz J, Romieu I, Aguilar-Garduño C, et al. Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly. *Occup Environ Med* 2006, 63(10): 649-56.

Lahimer M, Gherissi O, Ben Salem N, Ben Mustapha H, Bach V, Khorsi-Cauet H, et al. Effect of Micronutrients and L-Carnitine as Antioxidant on Sperm Parameters, Genome Integrity, and ICSI Outcomes: Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Antioxidants (Basel)* 2023, 12(11): 1937.

Lapointe S, Sirard MA. Catalase and oviductal fluid reverse the decreased motility of bovine sperm in culture medium containing specific amino acids. *J Androl* 1998, 19(1): 31-6.

Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, Holmboe SA, Brinth L, Pors K, et al. Semen Quality as a Predictor of Subsequent Morbidity: A Danish Cohort Study of 4,712 Men With Long-Term Follow-up. *Am J Epidemiol* 2017, 186(8): 910-17.

La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes mellitus and sperm parameters. *J Androl* 2012, 33(2): 145-53.

Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012, 380(9838): 219-29.

Lee MS, Lanes A, Ginsburg ES, Fox JH. Delta-9 THC can be detected and quantified in the semen of men who are chronic users of inhaled cannabis. *J Assist Reprod Genet* 2020, 37(6): 1497-1504.

Lee TH, Kim DS, Kim DK, Shin DH, Oh M, Lee WH, et al. Effect of male age on reproductive function: A comparison of young and middle-aged men. *Investig Clin Urol* 2023, 64(1): 51-5.

Lenzi A, Picardo M, Gandini L, Dondero F. Lipids of the sperm plasma membrane: from polyunsaturated fatty acids considered as markers of sperm function to possible scavenger therapy. *Hum Reprod Update* 1996, 2(3): 246-56.

Lenzi A, Gandini L, Maresca V, Rago R, Sgrò P, Dondero F, et al. Fatty acid composition of spermatozoa and immature germ cells. Molecular *Hum Reprod* 2000, 6(3): 226-31.

Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. (2024). Male Infertility. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/html (15/3/2024).

Lewin A, Lavon H. The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function. *Mol Aspects Med* 1997, 18: S213-9.

Lewis SE, Sterling ES, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1997, 67(1): 142-7.

Liem AK, Fürst P, Rappe C. Exposure of populations to dioxins and related compounds. *Food Addit Contam* 2000, 17(4): 241-59.

Linschooten JO, Verhofstad N, Gutzkow K, Olsen AK, Yauk C, Oligschläger Y, et al. Paternal lifestyle as a potential source of germline mutations transmitted to offspring. *FASEB J* 2013, 27(7): 2873-9.

Lipovac M, Bodner F, Imhof M, Chedraui P. Comparison of the effect of a combination of eight micronutrients versus a standard mono preparation on sperm parameters. *Reprod Biol Endocrinol* 2016, 14(1): 84.

Liu DY, Baker HW. Evaluation and assessment of semen for IVF/ICSI. *Asian J Androl* 2002, 4(4): 281-5.

Liu RH. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet. *Adv Nutr* 2013, 4(3): 384S-92S.

Liu K, Li Y, Zhang G, Liu J, Cao J, Ao L, et al. Association between mobile phone use and semen quality: a systemic review and meta-analysis. *Andrology* 2014, 2(4): 491-501.

Liu CY, Chou YC, Chao JC, Hsu CY, Cha TL, Tsao CW. The Association between Dietary Patterns and Semen Quality in a General Asian Population of 7282 Males. *PLoS One* 2015, 10(7): e0134224.

Lóránd T, Vigh E, Garai J. Hormonal action of plant derived and anthropogenic non-steroidal estrogenic compounds: phytoestrogens and xenoestrogens. *Curr Med Chem* 2010, 17(30): 3542-74.

Lorenzo Y, Azqueta A, Luna L, Bonilla F, Domínguez G, Collins AR. The carotenoid beta-cryptoxanthin stimulates the repair of DNA oxidation damage in addition to acting as an antioxidant in human cells. *Carcinogenesis* 2009, 30(2): 308-14.

MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010, 16(3): 293-311.

Madej D, Granda D, Sicinska E, Kaluza J. Influence of Fruit and Vegetable Consumption on Antioxidant Status and Semen Quality: A Cross-Sectional Study in Adult Men. *Front Nutr* 2021, 8: 753843.

Mai H, Ke J, Zheng Z, Luo J, Li M, Qu Y, et al. Association of diet and lifestyle factors with semen quality in male partners of Chinese couples preparing for pregnancy. *Reprod Health* 2023, 20(1): 173.

Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010, 33(11): 2477-83.

Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013, 98(4): 1084-1102.

Maneesh M, Dutta S, Chakrabarti A, Vasudevan DM. Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. *Indian J Physiol Pharmacol* 2006, 50(3): 291-6.

Mantzouki C, Bliatka D, Iliadou PK, Margeli A, Papassotiriou I, Mastorakos G, et al. Serum

Bisphenol A concentrations in men with idiopathic infertility. *Food Chem Toxicol* 2019, 125: 562-5.

Maretti C, Cavallini G. The association of a probiotic with a prebiotic (Flortec, Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a pilot study. *Andrology* 2017, 5(3): 439-44.

McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children. *Int J Cancer* 1994, 56(1): 6-10.

Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol* 2010, 30(4): 532-9.

Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules* 2013, 18(3): 3292-311.

Meldgaard M, Brix N, Gaml-Sørensen A, Ernst A, Ramlau-Hansen CH, Tøttenborg SS, et al. Consumption of Sugar-Sweetened or Artificially Sweetened Beverages and Semen Quality in Young Men: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health* 2022, 19(2): 682.

Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, Moreno-Grau S, et al. Food intake and its relationship with semen quality: a case-control study. *Fertil Steril* 2009, 91(3): 812-8.

Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, et al. Are environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect* 2010, 118(9): 1286-91.

Michailov Y, Ickowicz D, Breitbart H. Zn2+-stimulation of sperm capacitation and of the acrosome reaction is mediated by EGFR activation. *Dev Biol* 2014, 396(2): 246-55.

Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bojanic N, Bogavac-Stanojevic N, Busetto GM, et al. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia* 2019, 51(6): e13267.

Milne E, Greenop KR, Scott RJ, Ashton LJ, Cohn RJ, de Klerk NH, et al. Parental smoking and risk of childhood brain tumors. *Int J Cancer* 2013, 133(1): 253-9.

Mínguez-Alarcón L, Afeiche MC, Chiu YH, Vanegas JC, Williams PL, Tanrikut C, et

al. Male soy food intake was not associated with in vitro fertilization outcomes among couples attending a fertility center. *Andrology* 2015, 3(4): 702-8.

Mínguez-Alarcón L, Williams PL, Chiu YH, Gaskins AJ, Nassan FL, Dadd R, et al. Earth Study Team. Secular trends in semen parameters among men attending a fertility center between 2000 and 2017: Identifying potential predictors. *Environ Int* 2018, 121(Pt2): 1297-303.

Miranda-Contreras L, Gómez-Pérez R, Rojas G, Cruz I, Berrueta L, Salmen S, et al. Occupational exposure to organophosphate and carbamate pesticides affects sperm chromatin integrity and reproductive hormone levels among Venezuelan farm workers. *J Occup Health* 2013, 55(3): 195-203.

Mirone V, Ricci E, Gentile V, Basile Fasolo C, Parazzini F. Determinants of erectile dysfunction risk in a large series of Italian men attending andrology clinics. *Eur Urol* 2004, 45(1): 87-91.

Mishra P, Negi MPS, Srivastava M, Singh K, Rajender S. Decline in seminal quality in Indian men over the last 37 years. *Reprod Biol Endocrinol* 2018, 16(1): 103.

Moskovtsev SI, Willis J, Mullen JB. Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male infertility. *Fertil Steril* 2006, 85(2): 496-9.

Moslemi MK, Tavanbakhsh S. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med* 2011, 23: 99–104.

Mumford SL, Kim S, Chen Z, Boyd Barr D, Buck Louis GM. Urinary Phytoestrogens Are Associated with Subtle Indicators of Semen Quality among Male Partners of Couples Desiring Pregnancy. *J Nutr* 2015, 145(11):2535-41.

Munira SM, Lasker N, Laila R, Akter A, Banu J, Ishrat S. Effect of omega 3 fatty acid in infertile males with oligozoospermia. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2024, 13(2): 270-6.

Muraki I, Rimm EB, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Sun Q. Potato Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: Results From Three Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care* 2016, 39(3): 376-84.

Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril* 2005, 84(4): 919-24.

Naidu KA. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J* 2003, 2: 7.

Nakamura BN, Lawson G, Chan JY, Banuelos J, Cortés MM, Hoang YD, et al. Knockout of the transcription factor NRF2 disrupts spermatogenesis in an age-dependent manner. *Free Radic Biol Med* 2010, 49(9): 1368-79.

Nassan FL, Arvizu M, Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Williams PL, Petrozza JC, et al. EARTH Study Team. Marijuana smoking and outcomes of infertility treatment with assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2019, 34(9): 1818-29.

Nassan FL, Priskorn L, Salas-Huetos A, Halldorsson TI, Jensen TK, Jørgensen N, et al. Association between intake of soft drinks and testicular function in young men. *Hum Reprod* 2021, 36(12): 3036-48.

National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/html (15/3/2024).

Nazmara Z, Najafi M, Rezaei-Mojaz S, Movahedin M, Zandiyeh Z, Shirinbayan P, et al. The Effect of Heroin Addiction on Human Sperm Parameters, Histone-to-Protamine Transition, and Serum Sexual Hormones Levels. *Urol J* 2019, 16(3): 289-94.

Nguyen-Thanh T, Hoang-Thi AP, Anh Thu DT. Investigating the association between alcohol intake and male reproductive function: A current meta-analysis. *Heliyon* 2023, 9(5): e15723.

Nordkap L, Jensen TK, Hansen ÅM, Lassen TH, Bang AK, Joensen UN, et al. Psychological stress and testicular function: a cross-sectional study of 1,215 Danish men. *Fertil Steril* 2016, 105(1): 174-87(e1-2).

Nouri M, Amani R, Nasr-Esfahani M, Tarrahi MJ. The effects of lycopene supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res* 2019, 33(12): 3203-11.

Nouri M, Mehrabani S, Firoozbakht H, Vataniyan E, Abbasi H, Shirani M. The association between dietary fat and mineral intake with semen parameters: A cross-sectional study in infertile men. *Int J Reprod Biomed* 2022, 20(5): 389-99.

Nowicka-Bauer K, Nixon B. Molecular Changes Induced by Oxidative Stress that Impair Human Sperm Motility. *Antioxidants (Basel)* 2020, 9(2): 134.

Oeda T, Henkel R, Ohmori H, Schill WB. Scavenging effect of N-acetyl-L-cysteine against reactive oxygen species in human semen: a possible therapeutic modality for male factor infertility? *Andrologia* 1997, 29(3): 125-31.

Okamura A, Kamijima M, Shibata E, Ohtani K, Takagi K, Ueyama J, et al. A comprehensive evaluation of the testicular toxicity of dichlorvos in Wistar rats. *Toxicology* 2005, 213(1-2): 129-37.

Okamura A, Kamijima M, Ohtani K, Yamanoshita O, Nakamura D, Ito Y, et al. Broken sperm, cytoplasmic droplets and reduced sperm motility are principal markers of decreased sperm quality due to organophosphorus pesticides in rats. *J Occup Health* 2009, 51(6): 478-87.

Okonofua F, Menakaya U, Onemu SO, Omo-Aghoja LO, Bergstrom S. A case-control study of risk factors for male infertility in Nigeria. *Asian J Androl* 2005, 7(4): 351-61.

Ollero M, Powers RD, Alvarez JG. Variation of docosahexaenoic acid content in subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications for sperm lipoperoxidative damage. *Mol Reprod Dev* 2000, 55(3): 326-34.

Osadchuk L, Kleshchev M, Danilenko A, Osadchuk A. Impact of seminal and serum zinc on semen quality and hormonal status: A population-based cohort study of Russian young men. *J Trace Elem Med Biol* 2021, 68: 126855.

Oteiza PI, Clegg MS, Zago MP, Keen CL. Zinc deficiency induces oxidative stress and AP-1 activation in 3T3 cells. *Free Radic Biol Med* 2000, 28(7): 1091-9.

Pacey AA, Povey AC, Clyma JA, McNamee R, Moore HD, Baillie H, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. *Hum Reprod* 2014, 29(8): 1629-36.

Padungtod C, Savitz DA, Overstreet JW, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *J Occup Environ Med* 2000, 42(10): 982-92.

Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992, 340(8810): 17-8.

Pandruvada S, Royfman R, Shah TA, Sindhwani P, Dupree JM, Schon S, et al. Lack of trusted diagnostic tools for undetermined male infertility. *J Assist Reprod Genet* 2021, 38(2): 265-76.

Pant N, Upadhyay G, Pandey S, Mathur N, Saxena DK, Srivastava SP. Lead and cadmium

concentration in the seminal plasma of men in the general population: correlation with sperm quality. *Reprod Toxicol* 2003, 17(4): 447-50.

Pant N, Kumar G, Upadhyay AD, Patel DK, Gupta YK, Chaturvedi PK. Reproductive toxicity of lead, cadmium, and phthalate exposure in men. *Environ Sci Pollut Res Int* 2014, 21(18): 11066-74.

Pasquariello R, Anipchenko P, Pennarossa G, Crociati M, Zerani M, Brevini TA, et al. (2022) Carotenoids in female and male reproduction. *Phytochemistry* 2022, 204: 113459.

Pastuszak AW, Wang R. Varicocele and testicular function. *Asian J Androl* 2015, 17(4): 659-67.

Pate RR, O'Neill JR, Lobelo F. (2008). The evolving definition of "sedentary". *Exerc Sport Sci Rev*, 36(4), 173-178. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: https://journals.lww.com/html (15/4/2024).

Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001, 165(3): 837-41.

Pereira PM, Vicente AF. Meat nutritional composition and nutritive role in the human diet. *Meat Sci* 2013, 93(3): 586-92.

Petre GC, Francini-Pesenti F, Di Nisio A, De Toni L, Grande G, Mingardi A, et al. Observational Cross-Sectional Study on Mediterranean Diet and Sperm Parameters. *Nutrients* 2023, 15(23): 4989.

Pilch B, Mann M. Large-scale and high-confidence proteomic analysis of human seminal plasma. *Genome Biol* 2006, 7(5): R40.

Pizzol D, Foresta C, Garolla A, Demurtas J, Trott M, Bertoldo A, et al. Pollutants and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021, 28(4): 4095-4103.

Pourentezari M, Talebi A, Abbasi A, Khalili MA, Mangoli E, Anvari M. Effects of acrylamide on sperm parameters, chromatin quality, and the level of blood testosterone in mice. *Iran J Reprod Med* 2014, 12(5): 335-42.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril* 2020, 113(2): 305-22.

Prasadi NPV, Joye IJ. Dietary Fibre from Whole Grains and Their Benefits on Metabolic

Health. *Nutrients* 2020, 12(10): 3045

Pravst I, Zmitek K, Zmitek J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010, 50(4): 269-80.

Preston-Martin S, Yu MC, Benton B, Henderson BE. N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Res* 1982, 42(12): 5240-5.

Presunto M, Mariana M, Lorigo M, Cairrao E. The Effects of Bisphenol A on Human Male Infertility: A Review of Current Epidemiological Studies. *Int J Mol Sci* 2023, 24(15): 12417.

Pruser KN, Flynn NE. Acrylamide in health and disease. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011, 3(1): 41-51.

Qi H, Li S. Dose-response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2014, 14(2): 430-9.

Qin DD, Yuan W, Zhou WJ, Cui YQ, Wu JQ, Gao ES. Do reproductive hormones explain the association between body mass index and semen quality? *Asian J Androl* 2007, 9(6): 827-34.

Qin Y, Du G, Chen M, Hu W, Lu C, Wu W, et al. Combined effects of urinary phytoestrogens metabolites and polymorphisms in metabolic enzyme gene on idiopathic male infertility. *Arch Toxicol* 2014, 88(8): 1527-36.

Rafiee B, Morowvat MH, Rahimi-Ghalati N. Comparing the Effectiveness of Dietary Vitamin C and Exercise Interventions on Fertility Parameters in Normal Obese Men. *Urol J* 2016, 13(2): 2635-9.

Raheem A, Ralph D. Male infertility: causes and investigations. *Trends Urol Men's Health* 2011-a, 2(5): 8-11.

Raheem A, Ralph D. Male infertility: treatment options. *Trends Urol Men's Health* 2011-b, 2(6): 27-30.

Rahimlou M, Sohaei S, Nasr-Esfahani M, Nouri M. Dietary Antioxidant Intake in Relation to Semen Quality Parameters in Infertile Men: a Cross-Sectional Study. *Clin Nutr Res* 2019, 8(3): 229-37.

Raigani M, Yaghmaei B, Amirjannti N, Lakpour N, Akhondi MM, Zeraati H, et al. The micronutrient supplements, zinc sulphate and folic acid, did not ameliorate sperm functional parameters in oligoasthenoteratozoospermic men. *Andrologia* 2014, 46(9): 956-62.

Ragni G, De Lauretis L, Bestetti O, Sghedoni D, Gambaro V. Gonadal function in male heroin and methadone addicts. *Int J Androl* 1988, 11(2): 93-100.

Ragni G, Caccamo A. Negative effect of stress of in vitro fertilization program on quality of semen. *Acta Eur Fertil* 1992, 23(1): 21-3.

Rahban R, Senn A, Nef S, Röösli M. Association between self-reported mobile phone use and the semen quality of young men. *Fertil Steril* 2023, 120(6): 1181-92.

Rambhatla A, Mills JN, Rajfer J. The Role of Estrogen Modulators in Male Hypogonadism and Infertility. *Rev Urol* 2016, 18(2): 66-72.

Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007, 22(1): 188-96.

Ranard KM, Jeon S, Mohn ES, Griffiths JC, Johnson EJ, Erdman Jr JW. Dietary guidance for lutein: consideration for intake recommendations is scientifically supported. *Eur J Nutr* 2017, 56(3): 37-42.

Rao M, Zhao XL, Yang J, Hu SF, Lei H, Xia W, et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl* 2015, 17(4): 668-75.

Rapino C, Battista N, Bari M, Maccarrone M. Endocannabinoids as biomarkers of human reproduction. *Hum Reprod Update* 2014, 20(4): 501-16.

Rayala BZ, Viera AJ. Common questions about vasectomy. *Am Fam Physician* 2013, 88(11): 757-61.

Regidor E, Ronda E, García AM, Domínguez V. Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. *Occup Environ Med* 2004. 61(4): 334-9.

Reyes JG, Farias JG, Henríquez-Olavarrieta S, Madrid E, Parraga M, Zepeda AB, et al. The hypoxic testicle: physiology and pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev* 2012, 2012: 929285.

Rezaei-Mojaz S, Nazmara Z, Najafi M, Movahedin M, Zandieh Z, Shirinbayan P, et al. Evaluation of Enkephalin-Degrading Enzymes in Sperm from Heroin-Addicted Men. *Int J Fertil Steril* 2020, 13(4): 301-6.

Rhemrev JP, van Overveld FW, Haenen GR, Teerlink T, Bast A, Vermeiden JP.

Quantification of the nonenzymatic fast and slow TRAP in a postaddition assay in human seminal plasma and the antioxidant contributions of various seminal compounds. *J Androl* 2000, 21(6): 913-20.

Ribas-Maynou J, Yeste M, Becerra-Tomás N, Aston KI, James ER, Salas-Huetos A. Clinical implications of sperm DNA damage in IVF and ICSI: updated systematic review and meta-analysis. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2021, 96(4):1284-1300.

Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Viganò P, et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2017-a, 34(1): 38-47.

Ricci E, Viganò P, Cipriani S, Somigliana E, Chiaffarino F, Bulfoni A, et al. Coffee and caffeine intake and male infertility: a systematic review. *Nutr J* 2017-b, 16(1): 37.

Ricci E, Bravi F, Noli S, Ferrari S, De Cosmi V, La Vecchia I, et al. Mediterranean diet and the risk of poor semen quality: cross-sectional analysis of men referring to an Italian Fertility Clinic. *Andrology* 2019, 7(2): 156-62.

Ricci E, Noli S, Ferrari S, La Vecchia I, Castiglioni M, Cipriani S, et al. Fatty acids, food groups and semen variables in men referring to an Italian Fertility Clinic: Cross-sectional analysis of a prospective cohort study. *Andrologia* 2020, 52(3): e13505.

Richthoff J, Rylander L, Jönsson BA, Akesson H, Hagmar L, Nilsson-Ehle P, et al. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect* 2003, 111(4): 409-13.

Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jönsson BA, Lindh C, Eleuteri P, et al. Exposure to PCBs and p,p'-DDE and human sperm chromatin integrity. *Environ Health Perspect* 2005, 113(2): 175-9.

Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am J Clin Nutr* 2014, 99(5): 1256S-62S.

Robbins WA, Xun L, FitzGerald LZ, Esguerra S, Henning SM, Carpenter CL. Walnuts improve semen quality in men consuming a Western-style diet: randomized control dietary intervention trial. *Biol Reprod* 2012, 87(4): 101.

Rolland M, Le Moal J, Wagner V, Royère D, De Mouzon J. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod* 2013, 28(2): 462-70.

Ronis MJJ, Pedersen KB, Watt J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2018, 58: 583-601.

Rosen RC, Wing R, Schneider S, Gendrano N 3rd. Epidemiology of erectile dysfunction: the role of medical comorbidities and lifestyle factors. *Urol Clin North Am* 2005, 32(4): 403-17.

Rozati R, Reddy PP, Reddanna P, Mujtaba R. Role of environmental estrogens in the deterioration of male factor fertility. *Fertil Steril 2002*, 78(6), 1187-94.

Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod* 2005, 20(10): 2776-83.

Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T, Akyash F, Talebi AR. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed* 2016, 14(4): 231-40.

Sadeghi N, Boissonneault G, Tavalaee M, Nasr-Esfahani MH. Oxidative versus reductive stress: a delicate balance for sperm integrity. *Syst Biol Reprod Med* 2023, 69(1): 20-31.

Safarinejad MR, Hosseini SY, Dadkhah F, Asgari MA. Relationship of omega-3 and omega-6 fatty acids with semen characteristics, and anti-oxidant status of seminal plasma: a comparison between fertile and infertile men. *Clin Nutr* 2010, 29(1): 100-5.

Safarinejad MR, Safarinejad S. The roles of omega-3 and omega-6 fatty acids in idiopathic male infertility. *Asian J Androl* 2012, 14(4): 514-5.

Safarinejad MR, Asgari SA, Farshi A, Ghaedi G, Kolahi AA, Iravani S, et al. The effects of opiate consumption on serum reproductive hormone levels, sperm parameters, seminal plasma antioxidant capacity and sperm DNA integrity. *Reprod Toxicol* 2013, 36: 18-23.

Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update* 2017, 23(4): 371-89.

Salas-Huetos A, Moraleda R, Giardina S, Anton E, Blanco J, Salas-Salvadó J, et al. Effect of nut consumption on semen quality and functionality in healthy men consuming a Western-style diet: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018, 108(5): 953-62.

Salas-Huetos A, Babio N, Carrell DT, Bulló M, Salas-Salvadó J. Adherence to the

Mediterranean diet is positively associated with sperm motility: A cross-sectional analysis. *Sci Rep* 2019-a, 9(1): 3389.

Salas-Huetos A, Muralidharan J, Galiè S, Salas-Salvadó J, Bulló M. Effect of Nut Consumption on Erectile and Sexual Function in Healthy Males: A Secondary Outcome Analysis of the FERTINUTS Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2019-b, 11(6): 1372.

Salas-Huetos A, Arvizu M, Mínguez-Alarcón L, Mitsunami M, Ribas-Maynou J, Yeste M, et al; EARTH Study Team. 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.

Saleem TS, Basha SD. Red wine: A drink to your heart. *J Cardiovasc Dis Res* 2010, 1(4): 171-6.

Samanta L, Parida R, Dias TR, Agarwal A. The enigmatic seminal plasma: a proteomics insight from ejaculation to fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2018, 16(1): 4.

Samli H, Solak M, Imirzalioglu N, Beyatli Y, Simşek S, Kahraman S. Fetal chromosomal analysis of pregnancies following intracytoplasmic sperm injection with amniotic tissue culture. *Prenat Diagn* 2003, 23(10): 847-50.

Samplaski MK, Bachir BG, Lo KC, Grober ED, Lau S, Jarvi KA. Cocaine Use in the Infertile Male Population: A Marker for Conditions Resulting in Subfertility. *Curr Urol* 2015, 8(1): 38-42.

Sánchez-Peña LC, Reyes BE, López-Carrillo L, Recio R, Morán-Martínez J, Cebrián ME, et al. Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004, 196(1): 108-13.

Sanocka D, Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2004, 2(1): 12.

Schisterman EF, Sjaarda LA, Clemons T, Carrell DT, Perkins NJ, Johnstone E, et al. Effect of Folic Acid and Zinc Supplementation in Men on Semen Quality and Live Birth Among Couples Undergoing Infertility Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020, 323(1): 35-48.

Schmid TE, Eskenazi B, Mardchetti F, Young S, Weldon RH, Baumgartner A, et al. Micronutrients intake is associated with improved sperm DNA quality in older men. *Fertil Steril* 2012, 98(5), 1130-1137.e1.

Schneider M, Förster H, Boersma A, Seiler A, Wehnes H, Sinowatz F, et al. Mitochondrial glutathione peroxidase 4 disruption causes male infertility. *FASEB J* 2009, 23(9): 3233-42.

Schoeller EL, Albanna G, Frolova AI, Moley KH. Insulin rescues impaired spermatogenesis via the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in Akita diabetic mice and restores male fertility. *Diabetes* 2012, 61(7): 1869-78.

Sengupta P, Dutta S, Alahmar AT. Reductive Stress and Male Infertility. *Adv Exp Med Biol*. 2022, 1391: 311-21.

Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002, 77(5): 873-82.

Sharma A. Male infertility; evidences, risk factors, causes, diagnosis and management in human. *Ann Clin Lab Res* 2017, 5(3): 188.

Sheynkin Y, Welliver R, Winer A, Hajimirzaee F, Ahn H, Lee K. Protection from scrotal hyperthermia in laptop computer users. *Fertil Steril* 2011, 95(2): 647-51.

Shrivastava V, Marmor H, Chernyak S, Goldstein M, Feliciano M, Vigodner M. Cigarette smoke affects posttranslational modifications and inhibits capacitation-induced changes in human sperm proteins. *Reprod Toxicol* 2014, 43: 125-9.

Sies H, Stahl W, Sundquist AR. Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann N Y Acad Sci* 1992, 669: 7-20.

Siqueira S, Ropelle AC, Nascimento JAA, Fazano FAT, Bahamondes LG, Gabiatti JR, et . Changes in seminal parameters among Brazilian men between 1995 and 2018. *Sci Rep* 2020, 10(1): 6430.

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev* 2016, 96(1): 55-97.

Sloter E, Schmid TE, Marchetti F, Eskenazi B, Nath J, Wyrobek AJ. Quantitative effects of male age on sperm motion. *Hum Reprod* 2006, 21(11): 2868-75.

Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008, 337: a1344.

Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso S, et al. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol* 2005, 40(4): 257-70.

Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A. Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Ann Epidemiol* 1995, 5(5): 354-9.

Sripada S, Fonseca S, Lee A, Harrild K, Giannaris D, Mathers E, et al. Trends in semen parameters in the northeast of Scotland. *J Androl* 2007, 28(2): 313-9.

Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009, 119(5): 1322-34.

Statovci D, Aguilera M, MacSharry J, Melgar S. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. *Front Immunol* 2017, 8:838.

Steiner AZ, Hansen KR, Barnhart KT, Cedars MI, Legro RS, Diamond MP, et al; Reproductive Medicine Network. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2020, 113(3): 552-60.e3.

Støy J, Hjøllund NH, Mortensen JT, Burr H, Bonde JP. Semen quality and sedentary work position. *Int J Androl* 2004, 27(1): 5-11.

Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* 2000, 108(10): 961-6.

Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, et al. Study For Future Families Research Group. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect* 2003, 111(4): 414-20.

Taib IS, Budin SB, Ghazali AR, Jayusman PA, Louis SR, Mohamed J. Fenitrothion induced oxidative stress and morphological alterations of sperm and testes in male Sprague-Dawley rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2013, 68(1): 93-100.

Talebi S, Arab A, Sorraya N. The Association Between Dietary Antioxidants and Semen Parameters: A Cross-Sectional Study Among Iranian Infertile Men. *Biol Trace Elem Res* 2022, 200(9): 3957-64.

Tielemans E, van Kooij R, te Velde ER, Burdorf A, Heederik D. Pesticide exposure and decreased fertilisation rates in vitro. *Lancet* 1999, 354(9177): 484-5.

Tiseo BC, Gaskins AJ, Hauser R, Chavarro JE, Tanrikut C; EARTH Study Team. Coenzyme

Q10 Intake From Food and Semen Parameters in a Subfertile Population. *Urology* 2017, 102: 100-5.

Tøttenborg SS, Glazer CH, Hærvig KK, Høyer BB, Toft G, Hougaard KS, et al. Semen quality among young healthy men taking protein supplements. *Fertil Steril* 2020, 114(1): 89-96.

Tourniaire F, Gouranton E, von Lintig J, Keijer J, Bonet ML, Amengual J, et al. Beta-Carotene conversion products and their effects on adipose tissue. *Genes Nutr* 2009, 4(3): 179-87.

Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, Kupelian V, McKinlay JB. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(1): 196-202.

Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003, 348(26): 2599-608.

Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, García-Manso JM, Vaamonde-Lemos R, Swanson RJ, Oehninger SC. Response of semen parameters to three training modalities. *Fertil Steril* 2009, 92(6): 1941-6.

Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, García-Manso JM, Barrera N, Vaamonde-Lemos R. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men. *Eur J Appl Physiol* 2012, 112(9): 3267-73.

Valcarce DG, Genovés S, Riesco MF, Martorell P, Herráez MP, Ramón D, et al. Probiotic administration improves sperm quality in asthenozoospermic human donors. *Benef Microbes* 2017, 8(2): 193-206.

Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007, 24(2): 139-77.

Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem* 2018, 62: 2-10.

Veaute C, Andreoli MF, Racca A, Bailat A, Scalerandi MV, Bernal C, et al. Effects of isomeric fatty acids on reproductive parameters in mice. *Am J Reprod Immunol* 2007, 58(6): 487-96.

Vellani E, Colasante A, Mamazza L, Minasi MG, Greco E, Bevilacqua A. Association of state and trait anxiety to semen quality of in vitro fertilization patients: a controlled study. *Fertil Steril* 2013, 99(6): 1565-72.

Verhaeghe F, Di Pizio P, Bichara C, Berby B, Rives A, Jumeau F, et al. Cannabis consumption might exert deleterious effects on sperm nuclear quality in infertile men. *Reprod Biomed Online* 2020, 40(2): 270-80.

Vishvkarma R, Alahmar AT, Gupta G, Rajender S. Coenzyme Q10 effect on semen parameters: Profound or meagre? *Andrologia* 2020, 52(6): e13570.

Visvanathan R, Jayathilake C, Chaminda Jayawardana B, Liyanage R. Health-beneficial properties of potato and compounds of interest. *J Sci Food Agric* 2016, 96(15): 4850-60.

Vitku J, Heracek J, Sosvorova L, Hampl R, Chlupacova T, Hill M, et al. Associations of bisphenol A and polychlorinated biphenyls with spermatogenesis and steroidogenesis in two biological fluids from men attending an infertility clinic. *Environ Int* 2016, 89-90: 166-73.

Vujkovic M, de Vries JH, Dohle GR, Bonsel GJ, Lindemans J, Macklon NS, et al. Associations between dietary patterns and semen quality in men undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod.* 2009, 24(6): 1304-12.

Wagner H, Cheng JW, Ko EY. Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol* 2017, 16(1): 35-43.

Walsh TJ, Schembri M, Turek PJ, Chan JM, Carroll PR, Smith JF, et al. Increased risk of high-grade prostate cancer among infertile men. *Cancer* 2010, 116(9): 2140-7.

Wang Y, Qian H. Phthalates and Their Impacts on Human Health. *Healthcare (Basel)* 2021, 9(5): 603.

Wang XB, Wu QJ, Guo RH, Leng X, Du Q, Zhao YH, Pan BC. Dairy Product Consumption and Oligo-Astheno-Teratozoospermia Risk: A Hospital-Based Case-Control Study in China. *Front Nutr* 2021, 8: 742375.

Wdowiak A, Wdowiak E, Bień A, Bojar I, Iwanowicz-Palus G, Raczkiewicz D. Air pollution and semen parameters in men seeking fertility treatment for the first time. *Int J Occup Med Environ Health* 2019, 32(3): 387-99.

Wells DL, Ott CA. The "new" marijuana. *Ann Pharmacother* 2011, 45(3): 414-7.

WHO. Infertility. (n.d.) Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility.html (21/2/2024)

WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth Edition.

(2021). Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο: https://www.who.int/publications/html (15/3/2024).

Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002, 76(1): 274S-80S.

Williams EA, Parker M, Robinson A, Pitt S, Pacey AA. A randomized placebo-controlled trial to investigate the effect of lactolycopene on semen quality in healthy males. *Eur J Nutr* 2020, 59(2): 825-33.

Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. *Urol Clin North Am* 2014, 41(1): 195-204.

Wise LA, Cramer DW, Hornstein MD, Ashby RK, Missmer SA. Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2011, 95(3): 1025-30.

Wu ZG, Chen WK, Fei QJ, Liu YL, Liu XD, Huang H, et al. Analysis of semen quality of 38 905 infertile male patients during 2008-2016 in Wenzhou, China. *Asian J Androl* 2021, 23(3): 314-8.

Xia Y, Chen M, Zhu P, Lu C, Fu G, Zhou X, et al. Urinary phytoestrogen levels related to idiopathic male infertility in Chinese men. *Environ Int* 2013, 59: 161-7.

Xia W, Chiu YH, Williams PL, Gaskins AJ, Toth TL, Tanrikut C, et al. Men's meat intake and treatment outcomes among couples undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 2015, 104(4): 972-79.

Xia W, Chiu YH, Afeiche MC, Williams PL, Ford JB, Tanrikut C, et al. EARTH study team. Impact of men's dairy intake on assisted reproductive technology outcomes among couples attending a fertility clinic. *Andrology* 2016, 4(2): 277-83.

Xu DX, Shen HM, Zhu QX, Chua L, Wang QN, Chia SE, et al. The associations among semen quality, oxidative DNA damage in human spermatozoa and concentrations of cadmium, lead and selenium in seminal plasma. *Mutat Res* 2003, 534(1-2): 155-63.

Xu J, Li Y, Kaur L, Singh J, Zeng F. Functional Food Based on Potato. *Foods* 2023, 12(11): 2145.

Yang H, Chen Q, Zhou N, Sun L, Bao H, Tan L, et al. Lifestyles Associated With Human Semen Quality: Results From MARHCS Cohort Study in Chongqing, China. *Medicine (Baltimore)* 2015, 94(28): e1166.

Yörüsün TÖ, Akdevelioğlu Y, Karabacak RO, Bozkurt N, Şanlıer N, Yeşil S, et al.

Nutritional Factors Related to Male Fertility: Turkish Sample. *Afr J Reprod Health* 2020, 24(2): 85-95.

Young SS, Eskenazi B, Marchetti FM, Block G, Wyrobek AJ. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. *Hum Reprod* 2008, 23(5): 1014-22.

Yu Z, Nan F, Wang LY, Jiang H, Chen W, Jiang Y. Effects of high-protein diet on glycemic control, insulin resistance and blood pressure in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2020, 39(6): 1724-34.

Yuan G, Liu Y, Liu G, Wei L, Wen Y, Huang S, et al. Associations between semen phytoestrogens concentrations and semen quality in Chinese men. *Environ Int* 2019, 129: 136-44.

Yucra S, Rubio J, Gasco M, Gonzales C, Steenland K, Gonzales GF. Semen quality and reproductive sex hormone levels in Peruvian pesticide sprayers. *Int J Occup Environ Health* 2006, 12(4): 355-61.

Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci* 2003, 60(1): 6-20.

Zago MP, Oteiza PI. The antioxidant properties of zinc: interactions with iron and antioxidants. *Free Radic Biol Med* 2001, 31(2): 266-74.

Zareba P, Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Jørgensen N, Mendiola J, et al. Semen quality in relation to antioxidant intake in a healthy male population. *Fertil Steril* 2013, 100(6): 1572-9.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017, 108(3): 393-406.

Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999, 5(2): 125-31.

Zerbinati C, Caponecchia L, Rago R, Leoncini E, Bottaccioli AG, Ciacciarelli M, et al. Fatty acids profiling reveals potential candidate markers of semen quality. *Andrology* 2016, 4(6): 1094-101.

Zhai LL, Tang ZG. Lycopene improves sperm motility and morphology: a promising agent

for treating male infertility. *Eur J Nutr* 2020, 59(2): 835-6.

Zhao J, Dong X, Hu X, Long Z, Wang L, Liu Q, et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016, 6: 22386.

Zhao Y, Li XN, Zhang H, Cui JG, Wang JX, Chen MS, et al. Phthalate-induced testosterone/androgen receptor pathway disorder on spermatogenesis and antagonism of lycopene. *J Hazard Mater* 2022, 439:129689.

Zhao JQ, Lv JL, Wang XB, Wei YF, Guo RH, Leng X, et al. Phytochemical consumption and the risk of teratozoospermia: findings from a hospital-based case-control study in China. *Hum Reprod Open* 2023, 2023(3): hoad025.

Zheng Y, Bonde JP, Ernst E, Mortensen JT, Egense J. Is semen quality related to the year of birth among Danish infertility clients? *Int J Epidemiol* 1997, 26(6): 1289-97.

Zilberlicht A, Wiener-Megnazi Z, Sheinfeld Y, Grach B, Lahav-Baratz S, Dirnfeld M. Habits of cell phone usage and sperm quality - does it warrant attention? *Reprod Biomed Online* 2015, 31(3): 421-6.

Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schräder G, Rickert-Föhring M, Gassner P, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003, 79 (S3): 1550-4.

Zorn B, Auger J, Velikonja V, Kolbezen M, Meden-Vrtovec H. Psychological factors in male partners of infertile couples: relationship with semen quality and early miscarriage. *Int J Androl* 2008, 31(6): 557-64.