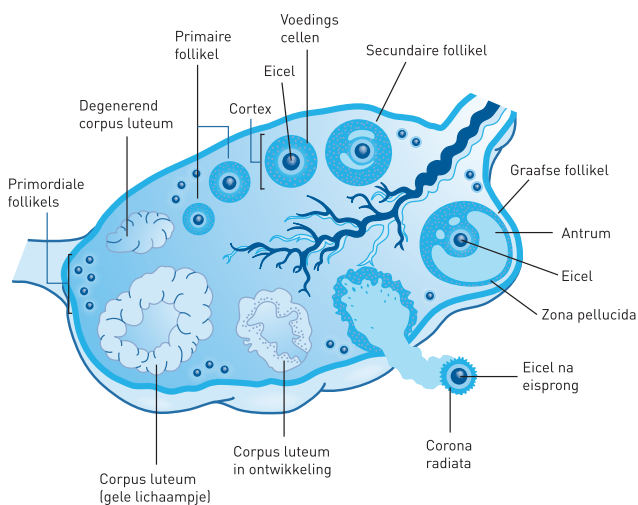


Micronutriënten in de preconceptie

Vruchtbaarheid en een succesvolle zwangerschap worden mede bepaald door een optimale voedingsstatus van zowel de aanstaande vader als moeder in de periode voorafgaande aan de conceptie.

De alarmerende toename van de incidentie van obesitas en de uitslagen van recente voedselconsumptiepeilingen benadrukken de noodzaak voor voedingsvoorlichting in de preconceptieperiode⁽¹⁾. Voeding en leefstijl kunnen de kwaliteit van ei- en zaadcellen beïnvloeden en daarmee de kans op conceptie en een gezonde ontwikkeling van het embryo⁽²⁻⁴⁾. Gezondheidsprofessionals en aanstaande ouders zijn zich in het algemeen niet bewust van deze invloed. Aanpassing van voeding en leefstijl wordt niet ervaren als gunstig voor de reproductie⁽⁵⁾. De algemene aanbeveling van periconceptioneel gebruik van foliumzuur is een voorbeeld van de introductie van een preconceptionele maatregel om aangeboren afwijkingen te voorkomen⁽⁶⁾. Echter, er zijn aanwijzingen dat het ook invloed heeft op de groei van eicellen, follikels, placenta en foetus^(7, 8). Als de vrouw nog niet weet dat ze zwanger is – in de eerste weken na de bevruchting – vindt de programmering van organen al plaats. Een belangrijke reden om al voor de conceptie aandacht te schenken aan voeding.

Ze leiden in de primordiale follikels (= oorspronkelijke blaasjes) een rustend bestaan. In de puberteit stimuleert follikelstimulerend hormoon (FSH) de uitrijping. Dit gebeurt in een aantal stappen. In afbeelding 1 is met de klok mee vanaf de primordiale follikels de ontwikkeling van de eicel te zien. De ontwikkeling begint met het dikker worden van de omringende laag voedingscellen; dit wordt de primaire follikel (= eerste blaasje) genoemd. Daaruit ontstaat de secundaire follikel (= tweede blaasje), doordat in de laag voedingscellen het antrum (= holte) ontstaat. De follikel produceert oestrogeen, een hormoon dat de baarmoederwand dikker laat worden. Het antrum wordt groter. Om de eicel wordt een laag gevormd die de zona pellucida (= doorschijnende laag) wordt genoemd. Daar omheen zitten de voedingscellen in de corona radiata (= uitstralende krans). De wand van de baarmoeder blijft dikker worden. Daarna wordt de eicel weggeschoten in de buikholte, waar zij door de eitrichter van de eileider wordt opgevangen. Het opvangen is een actief proces van de eileider. De overblijvende holte wordt het corpus luteum (= gele lichaampje), dat progesteron produceert, wat ook een rol speelt bij het dikker worden van de baarmoederwand, zodat die de bevruchte eicel kan opnemen. Komt het niet tot een bevruchting, dan laat de verdikte wand los en treedt de menstruatie op. Wanneer de hypofyse 36 uur voor de ovulatie zijn signaal doorstuurt, wordt het aantal chromosomen in de eicel gereduceerd van 46 naar 23. De eicel stoot op dat moment 23 chromosomen af en bereidt zich voor om de mannelijke zaadcel te ontvangen. De oöcyt komt pas volledig tot rijping zodra een spermatozoïde erin slaagt de eicel binnen te dringen. Vanaf dan spreken we van de bevruchte eicel.



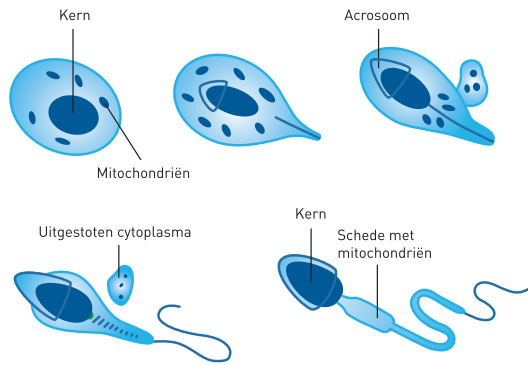
Afbeelding 1 Oögenese, de ontwikkeling van de eicel in de eierstok

Oögenese

Oöcyten (vrouwelijke oerkiemcellen) worden in het ovarium al voor de geboorte in een enorm aantal aangelegd en daarna is er een voortdurend proces van afsterven, zodat er bij de geboorte nog twee miljoen over zijn. Aan het begin van de puberteit resteren er nog 40.000. Daarna gaat er iedere vier weken een aantal op weg om rijp te worden. Daarvan wordt er echter slechts één rijp, de rest sterft af. In totaal rijpen er in een mensenleven circa 400 oöcyten (13 per jaar gedurende 30 jaar). De oöcyten liggen afgezonderd van elkaar en zijn omgeven door een laagje andere cellen.

Spermatogenese

Spermatozoa (zaadcellen) worden aangemaakt in de zaadkanaaltjes (tubuli seminiferi contorti) van de testikels, die tegelijkertijd ook testosteron produceren. De zaadkanaaltjes zijn aan de binnenkant met kiemepitheel bekleed, waarin de zogenaamde "Sertoli-cellen" zich bevinden. De Sertoli-cellen vormen een weefsel, waarin de oerkiemcellen van de spermatozoa liggen. Al voor de geboorte tot aan het begin van de puberteit worden uit de oerkiemcellen, door mitotische deling, de geslachtscellen (gameten) gevormd. Het proces van geslachtscel tot spermatozoïde duurt ongeveer 72 dagen (zie afbeelding 2). In tegenstelling tot de vrouw, die reeds sinds haar geboorte over een voorraad oöcyten beschikt, begint de man pas in zijn puberteit spermatozoa te produceren.



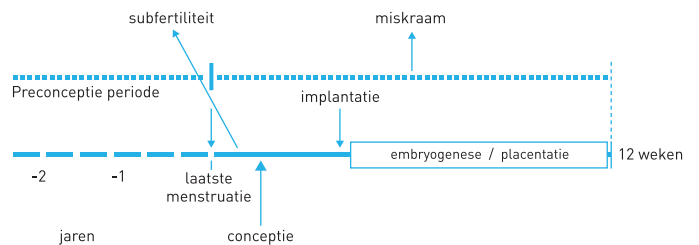
Afbeelding 2 **Spermatogenese, de ontwikkeling van de zaadcel**

Vanuit een geslachtscel worden door deling vier gelijke spermatocyten gevormd. Om de kern wordt een hard kapje gevormd, het acrosom (acros = top, soma = lichaam). Daarna wordt er cytoplasma uitgestoten en wordt de cel kleiner, zodat hij zich makkelijker voortbeweegt. De zaadkanaaltjes staan in verbinding met ongeveer acht grotere afvoerbuizen die de spermatocyten naar de bijbal leiden. Nadat de pasgevormde spermatozoa in de bijbal terecht komen, komen ze tot rijping en krijgen ze een staart. De mitochondriën verplaatsen zich naar het begin van de staart, die daar dikker is en langer wordt. Elke mannelijke spermatozoïde heeft een kop, die het genetische materiaal bevat, en een staart (flagellum) die de spermatozoïde in staat stelt zich voort te bewegen. Vanuit de bijbal gaan de spermatozoa door een buis, de zaadleider naar een klein, zakvormig orgaan, de zaadblaas. Bij een zaadlozing van de man worden de cellen vermengd met vocht dat door de zaadblaas wordt geproduceerd; dit vormt samen met door de prostaat en andere klieren afgescheiden vloeistoffen de zaadvloeistof, die via de urinebuis uit de penis wordt geloosd. Tijdens deze reis van de testikel naar de vrouwelijke eicel verwerven de mannelijke spermatozoa geleidelijk hun bevruchttingscapaciteit en vindt ook de noodzakelijke chromosomenreductie van 46 naar 23 plaats. De kikkervormige spermatozoa hebben een grootte van ongeveer 0,06 mm en zijn onzichtbaar voor het blote oog. Ze kunnen 2 à 4 dagen overleven in de vrouwelijke geslachtsorganen. In het lichaam van de man blijven ze een dertigtal dagen leven. Na deze periode sterven ze af en worden ze vervangen door nieuwe zaadcellen.

Rondom de conceptie

Preconceptie, conceptie, implantatie, placentatie en embryogenese stadia in de periconceptieperiode. Deze loopt van 1-2 jaar voor de conceptie tot 2 maanden na de conceptie. Preconceptionele voeding beïnvloedt in eerste instantie de algehele gezondheid van de aanstaande moeder en haar vruchtbaarheid (zie afbeelding 3). Direct na de conceptie is de voedingsstatus van de vrouw belangrijk voor de innesteling in de baarmoeder en de groei

van organen van het nog zeer jonge, ongeboren kind en de placenta. Op dat moment is de vrouw vaak nog niet op de hoogte van de zwangerschap. In de eerste twee maanden na de conceptie vindt de programmering en aanleg van de organen plaats en kunnen schadelijke invloeden, zoals een algeheel of specifiek voedseltekort, roken en geneesmiddelengebruik leiden tot een permanente verandering in de ontwikkeling en functie van een bepaald orgaan.



Afbeelding 3 **de periconceptieperiode**

Methionine is naast foliumzuur, vitamine B₁₂ en choline nodig voor het programmeren van eigenschappen van organen. Dit gebeurt door methylering van het DNA. Door het methyleringsprogramma op het DNA wordt bepaald of bepaalde genen aan- of uitgeschakeld zijn. Dit is niet alleen in de periconceptieperiode een cruciaal proces, maar ook tijdens de zwangerschap en borstvoeding. Het is inmiddels duidelijk dat een slechte voedingsstatus in de periode rondom de conceptie kan bijdragen aan subfertiliteit, miskramen, congenitale aandoeningen (zoals neurale buisdefecten, hazenlip en hartafwijkingen) en SGA (Small for Gestational Age; te kleine foetus gerekend naar zijn leeftijd) (2). Daarnaast zijn er sterke aanwijzingen dat de gezondheid van het kind op volwassen leeftijd ook beïnvloed wordt door de voedingsstatus in deze periode.

Vruchtbaarheid en leefstijl

Subfertiliteit wordt gedefinieerd als het onvermogen zwanger te worden na een jaar van regelmatige, onbeschermd seksuele gemeenschap met dezelfde partner. In verwachting raken is voor steeds meer stellen een probleem.

Oorzaak	Frequentie (%)
Spermadefect of disfunctie	30
Ovulatieproblemen	25
Beschadiging eileiders	20
Endometriose	5
Defecten aan het baarmoederslijmvlies of disfunctie	3
Uteriene afwijkingen	<1
Onverklaarbare subfertiliteit	25
Seksuele disfunctie	5

Tabel 1 **de oorzaken van subfertiliteit en frequentie** (11)

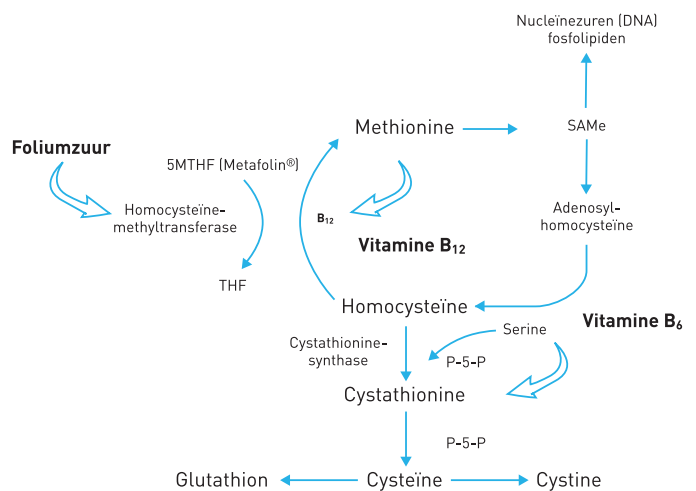
Gemiddeld 10-17% van alle stellen krijgt te maken met primaire of secundaire subfertiliteit op enig moment gedurende hun vruchtbare leven⁽⁹⁾. In de laatste decennia zijn de humane vruchtbaarheidscijfers dramatisch gedaald (The World Bank Group, 2005); 30% van alle subfertiele stellen zijn aangewezen op een kunstmatige behandeling⁽¹⁰⁾. Er zijn verschillende oorzaken aan te wijzen voor de subfertiliteit van zowel mannen als vrouwen (zie tabel 1). Het totale percentage komt uit op meer dan 100%, want bij 15% van de paren is er meer dan een oorzaak van subfertiliteit. Twee belangrijke ontwikkelingen hebben invloed gehad op de afname van humane vruchtbaarheidscijfers⁽¹²⁾. In de eerste plaats het besluit van veel vrouwen (en hun partners) om op steeds latere (en minder vruchtbare) leeftijd kinderen te krijgen, in de tweede plaats het aanhouden van een ongezond leefpatroon, zoals roken, alcohol drinken, weinig bewegen en ongezond eten met overgewicht als gevolg. Het is bekend dat chronisch of zwaar gebruik van alcohol, marihuana, heroïne, cocaïne, metamfetamine of andere drugs, maar ook contaminanten uit het milieu, voeding en water de vruchtbaarheid beïnvloeden⁽¹³⁻¹⁵⁾. Negatieve effecten van alcohol op geboortegewicht, vroeggeboorte en psychomotorische ontwikkeling van het kind lijken al te ontstaan bij gebruik van minder dan een standaardglas per dag. Aangezien de eerste weken na de conceptie - de periode waarin het orgaansysteem van het kind wordt aangelegd - veel vrouwen nog onwetend zijn over hun zwangerschap, is het belangrijk dat de voeding en leefstijl van zowel de man als de vrouw aangepast wordt zodra er zwangerschapswens is.

Voedingsstatus van vruchtbare mannen en vrouwen

In Nederland is de prevalentie van mensen met een ongezonde voeding en leefstijl hoog⁽¹⁶⁾. Overgewicht en obesitas zijn twee zeer belangrijke risicofactoren voor het uitblijven van een zwangerschap. In 2009 had 31,7% van de vrouwen van 25 tot 35 jaar overgewicht⁽¹⁷⁾. Vrouwen en mannen met een BMI tussen de 20 en 25 hebben de meeste kans op een spontane zwangerschap. Over- en ondergewicht kan leiden tot vruchtbaarheidsstoornissen en complicaties tijdens de zwangerschap voor de vrouw en het kind. Uit onderzoek komt naar voren dat vrouwen met abdominale vetopslag, waarbij de middelheupratio meer dan 0,8 is, een verhoogd risico hebben op vruchtbaarheidsstoornissen⁽¹⁸⁾. Naast overgewicht is ook de algehele voedingsstatus, de vitamine- en mineraalhuishouding, van groot belang voor de conceptie⁽¹⁹⁾. Veel Nederlanders eten nog steeds te weinig fruit, groente, vis en voedingsvezels en voldoen daardoor niet aan de Richtlijnen Goede Voeding⁽²⁰⁾. De groep mannen en vrouwen in de leeftijd van 19-30 jaar krijgt hierdoor veel te weinig visvetzuren binnen, slechts 75-77 mg per dag, terwijl de aanbeveling 450 mg is. Bij deze groep valt ook de (te) lage inname van ijzer, selenium, zink, foliumzuur en vitamine A, D, B₁ en B₆ op; voedingsstoffen die juist belangrijk zijn voor de vruchtbaarheid en vroege ontwikkeling van het embryo.

Mediterrane voeding bevordert vruchtbaarheid

Als aanstaande vaders en moeders in de periode voor de bevruchting een sterk mediterraan voedingspatroon gebruiken, dan is de kans op een zwangerschap bijna 1,5 keer groter dan wanneer er gemaksvuodsel wordt gegeten⁽²¹⁾. Kenmerkend voor een mediterraan voeding is een hoge inname van plantaardige olie, groenten, fruit, noten en vis en lage consumptie van snacks en een gematigd alcoholgebruik. De plantaardige oliën zijn rijk aan linolzuur, een precursor voor verschillende prostaglandines die een rol spelen in de menstruatiecycclus en de ontwikkeling van follikels en de ovulatie. Prostaglandines zijn ook betrokken bij het behoud van zwangerschap doordat ze de ontvankelijkheid van het baarmoederslijmvlies ondersteunen⁽²²⁾. Een mediterraan voeding verlaagt de homocysteïnespiegel in het bloed. De homocysteïnestofwisseling is een complex proces, waarbij verschillende enzymen een rol spelen, evenals foliumzuur, vitamine B₆, vitamine B₁₂, zink en selenium (zie afbeelding 4). Een verhoogde homocysteïnespiegel vermindert de vruchtbaarheid. Homocysteïne is een aminozuur dat in het menselijke lichaam aangemaakt kan worden uit een ander aminozuur, te weten methionine. Die omzetting gebeurt met behulp van enzymen. Homocysteïne wordt weer omgezet in het buitengewoon belangrijke SAMe (S-Adenosyl-Methionine), waaruit o.a. DNA en neurotransmitters worden gemaakt.



Afbeelding 4 de homocysteïnestofwisseling

Onder normale omstandigheden wordt het geproduceerde homocysteïne weer omgevormd of afgebroken zodat de hoeveelheid in het lichaam niet toeneemt. Verloopt dit proces onvolledig, dan kan homocysteïne in het bloed blijven circuleren. Een verhoogd homocysteïnegehalte kan ontstaan door genetische afwijkingen, maar ook door een gebrek aan zogenaamde methyl donors foliumzuur, vitamine B₆, B₁₂ en TMG (trimethylglycine).

Micronutriënten en vruchtbaarheid

Micronutriënten zijn belangrijk voor de vruchtbaarheid, omdat ze enzymen beïnvloeden die betrokken zijn bij

de DNA-synthese. De DNA-synthese is essentieel voor de ontwikkeling van spermatozoa en oöcyten ⁽²³⁾.

Foliumzuur, vitamine B₁₂ en B₆

Een slechte foliumzuurstatus verdient speciale aandacht vanwege de betrokkenheid bij de celdeling, productie van inflammatoire cytokines, oxidatieve stress, apoptose en verstoorde methylering ⁽²⁴⁾. Een verstoorde methylering leidt tot een verhoogde homocysteïnespiegel in het bloed. Een inadequate foliumzuurinnname resulteert in een reductie van de synthese van DNA en als gevolg daarvan verminderde celdeling. In een meta-analyse van gerandomiseerde studies kwam naar voren dat dagelijkse suppletie van 0,5 tot 5 mg foliumzuur en ongeveer 0,5 mg vitamine B₁₂ het homocysteïnegehalte van het bloed kan verlagen met een kwart tot een derde ⁽²⁵⁾. In het proefschrift van Boxmeer ⁽²⁶⁾ worden de eerste resultaten van het Food, Lifestyle and Fertility Outcome-project beschreven. De resultaten van dit proefschrift suggereren dat de homocysteïne-stofwisseling een rol speelt bij de voortplanting. Suppletie van foliumzuur en mogelijk ook van vitamine B₁₂ zou een positief effect op de vruchtbaarheid kunnen hebben, zowel bij de vrouw als de man. Uit een studie bij een vruchtbaarheidskliniek in Israël blijkt dat vitamine B₁₂-deficiëntie dikwijls voorkomt onder stellen die met vruchtbaarheidsproblemen kampen. Hiertoe werd het bloed van 171 stellen geanalyseerd, die onder behandeling waren bij deze vruchtbaarheidskliniek. Hieruit bleek dat 36% van de mannen en 23% van de vrouwen een tekort aan vitamine B₁₂ had (lager dan 200 pg/ml) ⁽²⁷⁾. In 2002 vond Wong een toename van 74% van normale spermatozoa bij mannen met verminderde vruchtbaarheid na toediening van foliumzuur in combinatie met zinksulfaat ⁽²⁸⁾. Vrouwen die foliumzuur toegediend krijgen hebben significant lagere homocysteïneconcentraties in hun follikelvloeistof. Bovendien is de kwaliteit van hun oöcyten hoger en hebben ze een hogere concentratie volgroeide oöcyten in hun ovaria vergeleken met vrouwen die geen foliumzuur-suppletie ontvangen ⁽²⁹⁾. Een lage vitamine B₆-status lijkt de vruchtbaarheid bij vrouwen te verlagen en bij te dragen aan het risico op een vroege afbreking van de zwangerschap. Dit bleek uit een observationele studie onder 364 vrouwen ⁽³⁰⁾. Vermoedelijk heeft dit te maken met de rol die vitamine B₆ speelt in de homocysteïnestofwisseling.

Geactiveerd foliumzuur

Als foliumzuur in supplementvorm wordt toegediend, dient het eerst door het lichaam geactiveerd te worden door een enzym; MTHFR (methylentetrahydrofolaatreductase). Uit recent onderzoek blijkt dat deze omzetting bij een grote groep mensen met een polymorfisme van het MTHFR-gen traag en inefficiënt is. De incidentie van heterozygotie en homozygotie is bij het blanke Caucasische ras resp. 40% en 10% ⁽³¹⁾. Bezold vond een hogere incidentie van onvruchtbaarheid bij mannen met homozygotie ⁽³²⁾. Daarom biedt toediening van geactiveerd foliumzuur aan zowel mannen als vrouwen voordelen. De homocysteïne

verlagende eigenschappen zijn bij deze vorm van foliumzuur veel sterker dan bij de synthetische vorm.

Zink en ijzer

Zink is zowel bij mannen als vrouwen belangrijk voor de reproductie. In diverse interventiestudies is een relatie tussen zinksuppletie en verbeterde vruchtbaarheid gevonden, maar het mechanisme is nog onduidelijk ^(33, 34). Zink is in relatief hoge concentraties aanwezig in de mannelijke voortplantingsorganen. Spermatozoa zelf bevatten ook veel zink. Kvist ontdekte dat de zinkconcentraties in spermatozoa lager waren bij mannen met subfertiliteit ⁽³⁵⁾. In vivo en in vitro studies bij dieren hebben aangetoond dat zinktekort de absorptie en het metabolisme van foliumzuur uit de voeding vermindert ⁽³⁶⁾, omdat het een cofactor is voor diverse enzymen die foliumzuur metaboliseren. Uit analyse van de data van de Nurses' Health Studie II kwam naar voren dat de consumptie van ijzersupplementen en nonhaemijzer uit voeding de kans op onvruchtbaarheid bij de vrouw kan verkleinen ⁽³⁷⁾.

Antioxidanten

Er is voldoende onderbouwing voor de rol van vrije zuurstofradicalen in de fysiologie en pathologie van zowel mannelijke als vrouwelijke vruchtbaarheid ^(38, 39). Antioxidanten beschermen DNA tegen oxidatieve schade zodat apoptose (geprogrammeerde celdood) voorkomen kan worden ⁽⁴⁰⁾. De rol van vrije zuurstofradicalen op het niveau van oöcyten en vrouwelijke vruchtbaarheid is nog onduidelijk. Spiegels van vrije zuurstofradicalen binnen fysiologische ranges zijn vermoedelijk noodzakelijk voor de normale ontwikkeling van oöcyten en embryogroei; echter zoals in vele andere systemen kunnen hoge spiegels oxidatieve stress tot gevolg hebben. Het lijkt erop dat ze verschillende effecten hebben in verschillende stadia van de zwangerschap ⁽⁴¹⁾. Extreme reductieve of oxidatieve status van de follikelvloeistof zal de kans op zwangerschap niet verhogen ⁽⁴²⁾. Foliumzuur, zink, glutathion en gerelateerde thionen (zwavelverbindingen) zijn allen onderdeel van oxidatieve processen. Ze beïnvloeden de apoptose eveneens, die belangrijk is voor de regulatie van follikelatresie (afbraak van een follikel voordat deze volgroeid is) degeneratie van het corpus luteum (ontwikkelt zich uit een follikel) en de innesteling ^(24, 43, 44). Subfertiliteit kan veroorzaakt worden door de slechte kwaliteit van spermatozoa en bevruchte eicel en/of mislukken van innesteling. Hierbij spelen oxidatieve processen een belangrijke rol. Mannelijke geslachtscellen hebben in verschillende fasen in de ontwikkeling de potentie om vrije zuurstofradicalen te produceren. Spermatozoa hebben bijna geen cytoplasmatische verdediging tegen vrije zuurstofradicalen zoals catalase, glutathionperoxidase of glutathion-S-transferase (GSH). Bovendien zijn de celwanden van spermatozoa zeer rijk aan onverzadigde vetzuren die gevoelig zijn voor peroxidatie. Voor een goede ontwikkeling van het sperma is een lage concentratie vrije zuurstofradicalen noodzakelijk ⁽⁴⁰⁾. Gebruik van antioxidant

door onvruchtbare mannen met verhoogde oxidatieve stress lijkt daarom zinvol ^(45, 46).

L-carnitine

In een review uit 2010 werd in vier studies gekeken naar het gebruik van L-carnitine en de invloed op sperma en vruchtbaarheid ⁽⁴⁷⁾. De beweeglijkheid van de spermatozoa verbeterde in drie van de vier studies. L-carnitine is namelijk brandstof voor de mobiliteit van spermatozoa ⁽⁴⁰⁾. Eén studie vond een hogere concentratie en een betere morfologie. Daarnaast nam het percentage zwangerschappen toe in twee studies na het gebruik van L-carnitine ⁽⁴⁰⁾.

Vitamine E

Resultaten van in vitro onderzoek laten zien dat vitamine E spermatozoa kan beschermen tegen oxidatieve schade en verlies van beweeglijkheid. Verder verbetert het de effectiviteit van het sperma ⁽³⁾. In een onderzoek kregen 52 mannen met asthenospermie (traag zaad) of oligoasthenospermie (weinig zaad) vitamine E-suppletie. Bij 21% van de mannen die 100 mg vitamine E kreeg, resulteerde dit in bevruchting. In de groep die een placebo kreeg, vond er geen bevruchtingplaats ⁽⁴⁸⁾. In een andere studie kregen 15 mannen die bezigwaren met IVF met lage bevruchtingspercentages 200 mg vitamine E gedurende drie maanden. De bevruchtingsratio nam significant toe van 19% naar 29% na een behandelingsperiode van een maand ⁽⁴⁹⁾. In een cross-over trial vond men dat verhoogde spiegels van zuurstofradicalen in mannelijk zaad mogelijk verband hielden met onvruchtbaarheid. Deze mannen werden behandeld met orale vitamine E. Na behandeling was in vitro te zien dat het sperma significant beter hechtte aan de zona pellucida ⁽⁵⁰⁾.

Carotenoïden

Carotenoïden zoals bèta-caroteen en lycopene zijn belangrijke antioxidanten. Bèta-caroteen beschermt de plasmamembraan tegen lipidenperoxidatie. Lycopene is tweemaal zo krachtig als vitamine E in het wegvangen van vrije radicalen en het remmen van lipidenperoxidatie in serumplasma. Astaxanthine is een carotenoïde met een krachtige werking die samenwerkt met selenium en vitamine E. Uit een dubbelblinde placebocontroleerde studie is gebleken dat astaxanthine het aantal zwangerschappen met 54, 5% kan laten stijgen vergeleken met 10,5% bij gebruik van een placebo ⁽⁵⁸⁾.

Selenium

Selenium kan beschermen tegen oxidatieve DNA-schade en is nodig voor normale spermatogenese, beweeglijkheid en functie ⁽⁵¹⁾. Seleniumtekort leidt tot verminderde beweeglijkheid, het breken van het middendeel van de spermatozoïde en toenemende morfologische afwijkingen die met name de kop van de spermatozoïde veranderen ⁽⁵²⁾. Tevens bevordert seleniumtekort de omzetting naar homocysteïne en vermindert DNA-methylering. Meestal wordt

selenium in combinatie met vitamine E onderzocht, omdat deze synergetisch met elkaar samenwerken.

Co-enzym Q10

Co-enzym Q10 wordt ook gevonden in sperma. Uit in vitro onderzoek is gebleken dat sperma geïncubeerd met co-enzym Q10 actiever is. Daarnaast verhoogt suppletie met 60 mg co-enzym Q10 de vruchtbaarheid van mannen ⁽⁵³⁾.

Antioxidantcombinaties

Vitamine C doet het aantal spermatozoa in vivo toenemen bij subfertiele mannen in doses variërend van 200-1000 mg/dag ^(53a). De combinatie met flavonoïden bevordert de effectiviteit. Kodama toonde aan dat een combinatietherapie van 400 mg GSH, 200 mg vitamine C en 200 mg vitamine E gedurende twee maanden de spermaconcentratie significant verbeterde en de oxidatieve DNA-schade in spermatozoa verminderde ⁽⁵⁴⁾. In een studie van Keskes werd het effect van selenium en vitamine E op de lipidenperoxidatie en op sperma-parameters gemeten bij onvruchtbare mannen. 28 mannen kregen dagelijks 400 mg vitamine E en 225 mcg selenium gedurende drie maanden. De overige 26 mannen kregen placebo. In tegenstelling tot de mannen die placebo kregen, liet het sperma van de mannen die vitamine E en seleniumsuppletie kregen een daling van de lipidenperoxidatie zien en een verbetering van de beweeglijkheid van het sperma ⁽⁵⁵⁾. 64 mannen met onverklaarbare onvruchtbaarheid en een verhoogd percentage spermatozoa met DNA-schade kregen een combinatie van vitamine C en E (1 g vitamine C en 1 g vitamine E) of een placebo gedurende twee maanden. Het percentage spermatozoa met DNA-schade nam significant af ten opzichte van de placebogroep ⁽⁵⁶⁾. N-acetylcysteïne (NAC) is nodig voor de vorming van glutathion, de meest voorkomende antioxidant in het lichaam. Incubatie van spermatozoa met NAC verhoogt de beweeglijkheid ⁽⁴⁷⁾. In combinatie met selenium wordt het effect van NAC versterkt ⁽⁵⁷⁾. Een andere belangrijke antioxidant die samenwerkt is alfa-liponzuur (thiol). Het reduceert tot dihydroliponzuur en regenereert daarbij andere antioxidanten zoals vitamine C en E en gereduceerd glutathion.

Maca

Maca is een Peruaanse plant uit de Brassica (mosterd)-familie. Het groeit op grote hoogten (4000-4500 m) in de centrale Andes. De maca-wortel werd traditioneel gebruikt om de vruchtbaarheid bij mensen en dieren te verbeteren ⁽⁵⁹⁾. De bioactieve ingrediënten zijn macaridine, macamides, macaene, glucosinolaten en maca-alkaloïden. Bereidingen werden gebruikt om de seksuele functie/libido te verbeteren. De hypothese dat maca effectief zou zijn in het verbeteren van de seksuele functie wordt ondersteund met zowel dierexperimenteel als humaan onderzoek. In een review werden 88 studies verzameld, waarna na een selectie slechts vier klinische studies overbleven ⁽⁶⁰⁾.

In deze studies werden doses gegeven van 1, 5 tot 3, 5 g dagelijks gedurende twee of twaalf weken. Bij vergelijking van de effecten van maca met placebo bij patiënten met erectieproblemen bleek een positief effect van maca op de erectiele functie bij mannen met erectieproblemen⁽⁶¹⁾. In de drie overige onderzoeken werd het effect van maca op seksuele functie onderzocht bij postmenopauzale vrouwen, gezonde mannen en mannelijke fietsers. De eerste vertoonde een positief effect ten opzichte van placebo, de tweede had een positief effect op seksueel verlangen bij zowel de hoge als de lage dosis na acht weken en twaalf weken. De laatste had een te laag aantal deelnemers en liet geen effect zien. In een pilotstudie gedurende vier maanden werd gekeken naar het effect van toediening van maca (1.500 mg of 3.000 mg) op de spermakwaliteit van volwassen mannen in de leeftijd van 24-44 jaar. Behandeling met maca resulteerde in een hoger ejaculaatvolume, een hoger aantal spermatozoa per ejaculaat en een toegenomen beweeglijkheid. Deze verbeteringen bleken onafhankelijk van de serumgehalten van geslachtshormonen, die niet door de maca-behandeling werden beïnvloed⁽⁶²⁾.

Conclusie

Het is duidelijk dat micronutriënten invloed hebben op de vruchtbaarheid van zowel mannen als vrouwen. Gezien de betrokkenheid van de in dit artikel behandelde micronutriënten bij de vruchtbaarheid van zowel mannen als vrouwen is een optimale micronutriënten status voorafgaande aan de conceptie van groot belang. In de periode rondom de conceptie is de vrouw zich vaak nog niet bewust van de zwangerschap, terwijl in die periode het embryo en de placenta extra gevoelig zijn voor schadelijke invloeden. Reden temeer om al in de preconceptieperiode voeding en leefstijl aan te passen. Een multi op maat voor zowel de aanstaande vader als moeder kan bijdragen aan een optimale voedingsstatus. Er is bovendien substantiële onderbouwing dat inname van een multi met minimaal 400 mcg foliumzuur door de vrouw met zwangerschapswens de incidentie van aangeboren afwijkingen vermindert⁽⁶³⁻⁶⁸⁾.

Referenties

1. Vujkovic, M., et al., Maternal Western dietary patterns and the risk of developing a cleft lip with or without a cleft palate. *Obstet Gynecol*, 2007. 110(2 Pt 1): p. 378-84.
2. Gluckman, P. D. and M. A. Hanson, Developmental plasticity and human disease: research directions. *J Intern Med*, 2007. 261(5): p. 461-71.
3. Vujkovic, M., et al., The maternal Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of spina bifida in the offspring. *Bjog*, 2009. 116(3):p. 408-15.
4. Vujkovic, M., et al., Associations between dietary patterns and semen quality in men undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod*, 2009. 24(6): p. 1304-12.
5. Anderson, K., R. J. Norman, and P. Middleton, Preconception lifestyle advice for people with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(4):p. CD008189.
6. De-Regil, L. M., et al., Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(10): p. CD007950.
7. Boxmeer, J. C., et al., Low folate in seminal plasma is associated with increased sperm DNA damage. *Fertil Steril*, 2009. 92(2): p. 548-56.
8. Timmermans, S., et al., Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br J Nutr*, 2009. 102(5): p. 777-85.
9. Snick, H. K., et al., The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod*, 1997. 12(7):p. 1582-8.
10. Wong, W. Y., et al., Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril*, 2000. 73(3): p. 435-42.
11. Cahill, D. J. and P. G. Wardle, Management of infertility. *Bmj*, 2002. 325(7354): p. 28-32.
12. Ferreira, R. C., et al., Physical activity, obesity and eating habits can influence assisted reproduction outcomes. *Womens Health (Lond Engl)*, 2010. 6(4): p. 517-24.
13. Fronczak, C. M., E. D. Kim, and A. B. Barqawi, The Insults of Recreational Drug Abuse on Male Fertility. *J Androl*, 2011.
14. Woodruff, T. J., et al., Proceedings of the Summit on Environmental Challenges to Reproductive Health and Fertility: executive summary. *Fertil Steril*, 2008. 89(2 Suppl): p. e1-e20.
15. Mendola, P., L. C. Messer, and K. Rappazzo, Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertil Steril*, 2008. 89(2 Suppl): p. e81-94.
16. Mackenbach, J. P., Trends in volksgezondheidszorg en gezondheidszorg. I ed, ed. E. G. press. 2010.
17. Cetin, I., G. Alvino, and M. Cardellicchio, Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J Physiol*, 2009. 587(Pt 14): p. 3441-51.
18. Zaadstra, B. M., et al., Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *Bmj*, 1993. 306(6876): p. 484-7.
19. Cetin, I., C. Berti, and S. Calabrese, Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update*, 2010. 16(1): p. 80-95.
20. Rossum, C. T. M. v., et al., Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010 2010.
21. Vujkovic, M., et al., The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. *Fertil Steril*, 2010. 94(6): p. 2096-101.
22. Achache, H. and A. Revel, Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*, 2006. 12(6): p. 731-46.
23. Ebisch, I. M., et al., The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update*, 2007. 13(2):p. 163-74.
24. Forges, T., et al., Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update*, 2007. 13(3): p. 225-38.
25. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *Bmj*, 1998. 316(7135): p. 894-8.

26. Boxmeer, J., The homocystein pathway in human subfertility. 2008.
27. Pront, R., et al., Prevalence of low serum cobalamin in infertile couples. *Andrologia*, 2009. 41(1): p. 46-50.
28. Wong, W. Y., et al., Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*, 2002. 77(3): p. 491-8.
29. Szymanski, W. and A. Kazdepka-Zieminska, (Effect of homocysteine concentration in follicular fluid on a degree of oocyte maturity). *Ginekol Pol*, 2003. 74(10): p. 1392-6.
30. Ronnenberg, A. G., et al., Preconception B-vitamin and homocysteine status, conception, and early pregnancy loss. *Am J Epidemiol*, 2007. 166(3):p. 304-12.
31. Ueland, P. M., et al., Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci*, 2001. 22(4): p. 195-201.
32. Bezold, G., M. Lange, and R. U. Peter, Homozygous methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and male infertility. *N Engl J Med*, 2001. 344(15): p. 1172-3.
33. Ronaghy, H. A., et al., Zinc supplementation of malnourished schoolboys in Iran: increased growth and other effects. *Am J Clin Nutr*, 1974. 27(2):p. 112-21.
34. Abbasi, A. A., et al., Experimental zinc deficiency in man. Effect on testicular function. *J Lab Clin Med*, 1980. 96(3): p. 544-50.
35. Kvist, U., et al., Seminal fluid from men with agenesis of the Wolffian ducts: zinc-binding properties and effects on sperm chromatin stability. *Int. J. Androl.*, 1990. 13(4): p. 245-252.
36. Favier, M., et al., Zinc deficiency and dietary folate metabolism in pregnant rats. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, 1993. 7(1): p. 19-24.
37. Chavarro, J. E., et al., Iron intake and risk of ovulatory infertility. *Obstet Gynecol*, 2006. 108(5): p. 1145-52.
38. Riley, J. C. and H. R. Behrman, Oxygen radicals and reactive oxygen species in reproduction. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1991. 198(3): p. 781-91.
39. de Lamirande, E. and C. Gagnon, Reactive oxygen species (ROS) and reproduction. *Adv Exp Med Biol*, 1994. 366: p. 185-97.
40. Agarwal, A. and L. H. Sekhon, The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Hum Fertil (Camb)*, 2010. 13(4): p. 217-25.
41. Oyawoye, O., et al., Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome. *Hum Reprod*, 2003. 18(11): p. 2270-4.
42. Wiener-Megnazi, Z., et al., Oxidative stress indices in follicular fluid as measured by the thermochemiluminescence assay correlate with outcome parameters in in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2004. 82 Suppl 3: p. 1171-6.
43. Hussein, M. R., Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms. *Hum Reprod Update*, 2005. 11(2): p. 162-77.
44. Ruder, E. H., et al., Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum Reprod Update*, 2008. 14(4): p. 345-57.
45. Comhaire, F. H., et al., The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2000. 63(3): p. 159-65.
46. Lamond, S., et al., Gene-specific chromatin damage in human spermatozoa can be blocked by antioxidants that target mitochondria. *Reprod Biomed Online*, 2003. 7(4): p. 407-18.
47. Ross, C., et al., A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online*, 2010. 20(6): p. 711-23.
48. Suleiman, S. A., et al., Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl*, 1996. 17(5): p. 530-7.
49. Geva, E., et al., The effect of antioxidant treatment on human spermatozoa and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*, 1996. 66(3): p. 430-4.
50. Kessopoulou, E., et al., A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species-associated male infertility. *Fertil Steril*, 1995. 64(4): p. 825-31.
51. Ursini, F., et al., Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science*, 1999. 285(5432): p. 1393-6.
52. Watanabe, T. and A. Endo, Effects of selenium deficiency on sperm morphology and spermatocyte chromosomes in mice. *Mutat Res*, 1991. 262(2): p. 93-9.
53. Lewin, A. and H. Lavon, The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function. *Mol Aspects Med*, 1997. 18 Suppl: p. S213-9.
- 53a. Dawson EB, Harris WA, Rankin WE, Charpentier LA, McGanity WJ. Effect of ascorbic acid on male fertility. *Ann N Y Acad Sci*. 1987; 498:312-323.
54. Kodama, H., et al., Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril*, 1997. 68(3): p. 519-24.
55. Keskes-Ammar, L., et al., Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *ArchAndrol*, 2003. 49(2): p. 83-94.
56. Greco, E., et al., Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl*, 2005. 26(3): p. 349-53.
57. Safarinejad, M. R. and S. Safarinejad, Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*, 2009. 181(2): p. 741-51.
58. Comhaire, F. H., et al., Combined conventional/antioxidant "Astaxanthin" treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian JAndrol*, 2005. 7(3): p. 257-62.
59. Tharakan, B. and B. V. Manyam, Botanical therapies in sexual dysfunction. *Phytother Res*, 2005. 19(6): p. 457-63.
60. Shin, B. C., et al., Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC Complement Altern Med*, 2010. 10: p. 44.
61. Zenico, T., et al., Subjective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical trial. *Andrologia*, 2009. 41(2): p. 95-9.
62. Gonzales, G. F., et al., *Lepidium meyenii* (Maca) improved semen parameters in adult men. *Asian J Androl*, 2001. 3(4): p. 301-3.
63. Czeizel, A. E., M. Dobo, and P. Vargha, Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*, 2004. 70(11): p. 853-61.
64. Goh, Y. I., et al., Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*, 2006. 28(8): p. 680-9.
65. Botto, L.D., J. Mulinare, and J.D. Erickson, Occurrence of omphalocele in relation to maternal multivitamin use: a population-based study. *Pediatrics*, 2002. 109(5): p. 904-8.
66. Mills, J. L., et al., Folate-related genes and omphalocele. *Am J Med Genet A*, 2005. 136(1): p. 8-11.
67. Lammer, E. J., et al., Periconceptional multivitamin intake during early pregnancy, genetic variation of acetyl-N-transferase 1 (NAT1), and risk for orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004. 70(11): p. 846-52.
68. Itikala, P. R., et al., Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology*, 2001. 63(2): p. 79-86.