

## A TERMÉKENYSÉGTUDATOSSÁG AKTUÁLIS SZEMPONTJAI

### CURRENT ASPECTS OF REPRODUCTIVITY AWARENESS

FÜLÖP VILMOS<sup>1, 2, \*</sup>, KALMÁR LÁSZLÓ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Észak-Pesti Centrumkórház-Honvédkórház, Szülészeti-nőgyógyászati osztály

<sup>2</sup>Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar

#### Összefoglalás

A gyermekvállalás átlagos életkora a férfiak és nők esetében is kitolódott, az életkor előrehaladtával azonban mind a női, mind a férfi termékenység romlik. A petesejtekben egyre több belső sejthiba alakul ki és csökken energiatermelő képességük. Ezek a hibák a sejtek osztásakor (meiózis) az embrionális DNS-szálak helytelen szétválását okozhatják, ami végül kóros embriókhoz vezet. A petesejtek minőségében szerepet játszanak mindazok a környezeti tényezők is (epigenetikai hatások), amelyek a szervezeten belül, vagy azon kívül hatnak rájuk. A petesejtmínőséggel kapcsolatos kóros eltérések főként a mitokondriumok támogatására szolgáló antioxidánsokkal, dehidroepiandrosteronnal, glutation-támogatással, valamint a stressz csökkentésével kezelhetők. Az ideális testsúly rendkívül fontos a termékenység megőrzése szempontjából. Mind a túl magas, mind a túl alacsony testsúly termékenységi zavarokat okozhat. Az anyai elhízás és az ennek alapjául szolgáló inzulinrezisztencia szignifikáns, rövid és hosszú távú kockázati tényezőként hatnak az anyára és magzatára egyaránt. A magzati programozásban fontos szerepet játszhatnak a hisztiotróf táplálás szerkezetében fellépő változások. Az embrió túl korai expozíciója a reaktív oxigéngyökök számára jelentős befolyással lehet mind az embrióra, mind a placentára is, illetve a későbbi felnőtt szervezet morbiditására is. A prenatális anyai orális pre- és probiotikus kezelés olcsó, biztonságos és hatékony beavatkozási pontot jelenthet a betegségek megelőzésében. Az endometrium receptivitása kifejezetten anyagcsere és mikrobióm függő. Az egyik legfontosabb faktor, amely megzavarhatja a spermiumok funkcionális állapotát a kövérség kiváltotta oxidatív stressz által megnövekedett reaktív oxigéngyökök mennyisége. Az életkor előrehaladtával a spermiumok DNS-szerkezete is romlik.

**Kulcsszavak:** petesejt minőség, epigenetika, mikrobióm, magzati programozás

#### Summary

The average age of having children has been pushed forward for both men and women, however, both female and male fertility deteriorates with age. More and more internal cell defects develop in the oocytes and their energy-producing capacity decreases. These errors can cause the embryonic DNA strands to separate incorrectly during cell division (meiosis), eventually leading to abnormal embryos. All those environmental factors (epigenetic effects) that affect

---

\* Levelező szerző: Prof. dr. Fülöp Vilmos, Észak-Pesti Centrumkórház-Honvédkórház, Szülészeti-nőgyógyászati osztály, 1062 Budapest, Podmaniczky utca 109–111.  
Mobiltelefon: +36-30 558-4490, e-mail-cím: [fvilmos@gmail.com](mailto:fvilmos@gmail.com)

them inside or outside the body also play a role in the quality of oocytes. Alterations in egg quality can be treated mainly with mitochondria-supporting antioxidants, dehydroepiandrosterone, glutathione support, and stress reduction. An ideal body weight is extremely important for maintaining fertility. Both too high and too low body weight can cause fertility problems. Maternal obesity and the underlying insulin resistance act as a significant, short- and long-term risk factor for both the mother and the fetus. Changes in the structure of histiotrophic nutrition can play an important role in fetal programming. Too early exposure of the embryo to reactive oxygen radicals can have a significant influence on both the embryo and the placenta, as well as on the morbidity of the later adult organism. Prenatal maternal oral pre- and probiotic treatment can be a cheap, safe and effective intervention point in the prevention of diseases. Endometrial receptivity is directly dependent on metabolism and microbiome. One of the most important factors that can disrupt the functional state of sperm is the increased amount of reactive oxygen radicals caused by obesity-induced oxidative stress. As age advances, the DNA structure of sperm also deteriorates.

**Keywords:** *egg quality, epigenetics, microbiome, fetal programming*

## RÖVIDÍTÉSJEYZÉK

DNS: dezoxiribonukleinsav

IVF+ET: in vitro fertilizáció (megtermékenyítés) + embriótranszfer

FSH: follikuluszstimuláló hormon

GDM: gesztációs (terhességi) diabetes mellitus

RNS: ribonukleinsav

PE: preeklampszia

WGA: wheat germ agglutinin – búzacsíra agglutinin

WHO: World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

ICSI: intracellular sperm injection

## BEVEZETÉS

A gyermekvállalás átlagos életkora a férfiak és nők esetében is kitolódott, az életkor előrehaladtával azonban mind a női, mind a férfi termékenység romlik. Ez a folyamat 35 éves kor felett jelentősen felgyorsul, 40 évesen pedig a természetes fogantatás esélye rendkívül alacsony.

A nők életkorának növekedésével csökken a petesejtek száma, és ezzel párhuzamosan csökken a petesejtek minősége is. A férfiak esetében az életkorral járó nemzőképesség-csökkenésnek nincs olyan éles határa, mint a nők termékenységcsökkenése esetén, azonban a meddőség hátterében közel 50%-ban férfi eredetű probléma (is) áll. A férfiaknál ugyanis a magzati életében kialakult primitív csírasejtek a serdülést követően az egész élet során osztódnak, még ha ez a folyamat az élet végéhez közeledve kissé le is lassul [1]. Az androgén hormonok termelése és a megtermékenyítő képesség elvileg az öregkor legvégéig tart. Mind a férfiak, mind a nők esetében folyamatosan növekszik az átlagéletkor az első gyermek vállalásakor és a házasságkötéskor. A gyermekvállalás átlagéletkora nőknél mára meghaladja a 30 évet. A nők

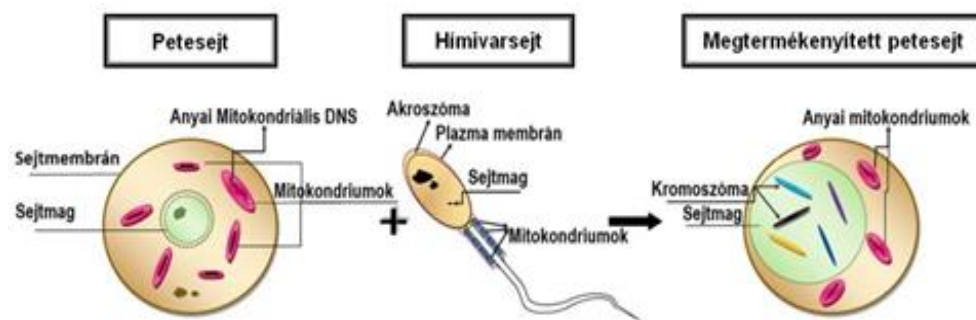
esetében a reprodukciós kor vége legkésőbb 41–45 éves kor közöttire tehető, tehát ekkor már nem lesz lehetséges természetes úton, illetve saját genetikából a gyermek-áldás. A női termékenység kismértékű csökkenése már 25–29 éves kor között elkezdődik, így ezen életkor elérése előtti gyermekvállalás nevezhető ideálisnak. A termékenység radikális csökkenése 35 éves kortól figyelhető meg.

Fontos hangsúlyozni, hogy egészséges életmóddal sem tudjuk visszaforgatni az idő kerekét és visszaállítani a petefészek természetes öregedése miatti meddőséget.

Szakirodalmi adatok alapján 35 éves kor alatt, 1 embrió beültetése után 100-ból 35 páciensnél születik gyermek, míg a 4. embrió beültetését követően a sikeres eset-szám 76-ra emelkedik. Az életkor növekedésével a születés esélyei csökkennek: 40 éves kor felett, 1 embrió beültetését követően 100-ból mindössze 8 esetben születik gyermek, a 4. embrió beültetésével pedig 25 gyermek jön világra. 42 éves kor felett ennél jóval alacsonyabb a várandósság esélye.

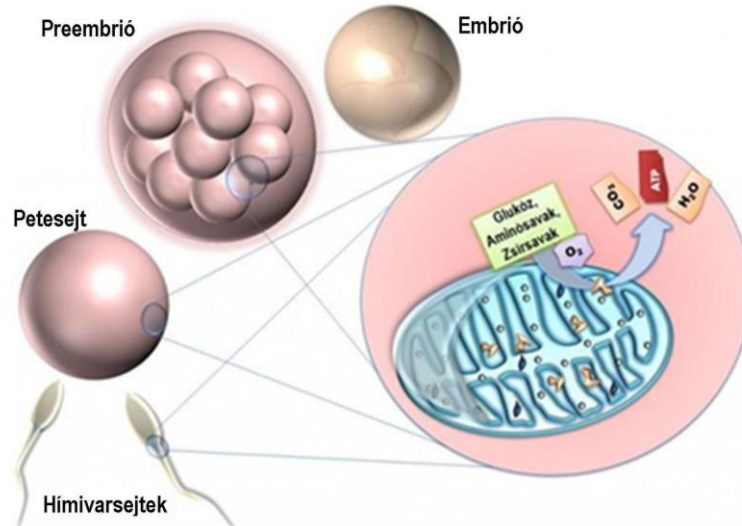
### PETESEJTMINŐSÉG

A nők életkorának előrehaladtával a petesejtekben egyre több belső sejthiba alakul ki. Ezek a hibák a sejtek osztásakor (meiózis) az embrionális DNS-szálak helytelen szétválását okozhatják, ami végül kóros embriókhoz vezet. A petesejtekben található *mitokondriumoknak – a sejt belsejében, a sejtplazmában lévő energiatermelő alkotóelemek, amelyeket a sejt akkumulátoraiként képzelhetünk el –* az életkor növekedésével csökken a sejtek energiatermelő képessége. Ez akkor okoz gondot, amikor az ovuláció során a petesejt kiszabadul, mivel a petesejt és a körülötte lévő, működését támogató granulózasejtek energia tartaléka kimerül, aminek következtében a petesejt osztódása megáll, mielőtt az elérné az implantációhoz szükséges stádiumot [2]. (1. a. b. és c. ábra).

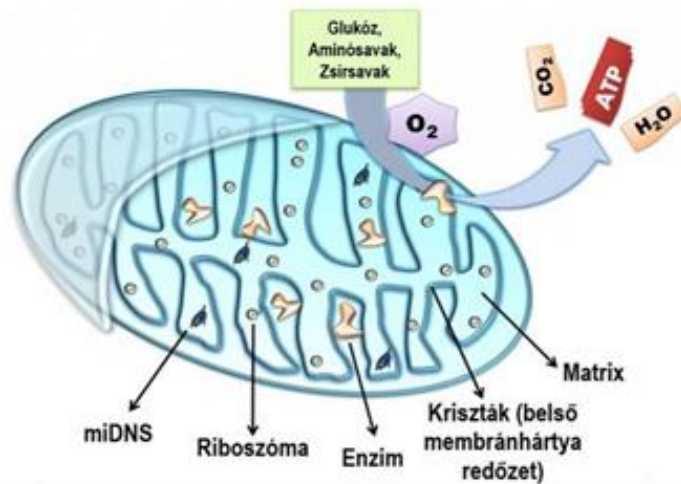


1. ábra

Az anyai mitokondriumok szerepe a petesejt és a zigóta működésében  
 a. A megtermékenyítés során a hímivarsejt mitokondriuma nem jut be a megtermékenyített petesejt citoplazmájába. Forrás: Fülöp (2019) p. 214. [3]



*b. A mitokondriumok által termelt energiának (ATP) nagyon fontos szerepe van a sikeres termékenységben. Forrás: Fülöp (2019) p. 214. [3]*



*c. A mitokondriumok az oxigén és a táplálékokban tárolt energia felhasználásával ATP-t termelnek. miDNS: mitokondriális DNS – a mitokondrium saját örökítőanyaga, mely leginkább az energiatermelési folyamatokhoz szükséges fehérjéket kódolja (ATP: adenozin trifoszfát). Forrás: Fülöp (2019) p. 215. [3]*

Nem csak az életkor befolyásolja azonban a petesejt minőségét. *A petesejtek minőségének kialakításában szerepet játszanak mindazok a környezeti tényezők is (epigenetikai hatások), amelyek a szervezetben belül, vagy azon kívül (pl. IVF+ET) hatnak*

rájuk. A petesejtek 100 napig érnek (follikulogenezis). Ez idő alatt érzékenyek a toxinokra, vegyszerekre és minden olyan táplálkozási anomáliára, amelyek megakadályozhatják optimális érésüket. *A prekoncepcionális időszakban az anyai táplálkozás/életmód többek között befolyásolja, hogy melyik gén átírása induljon el vagy álljon le, ami hatással van a termelt petesejt minőségére.* Külső tényezőként például a gyakori légi utazás során ható radioaktív sugárzást összefüggésbe hozzák a petefészek korai öregedésével. Hasonlóképpen, ha a nők gyermekkorában gyakran végeznek röntgenfelvételeket (például a csípődiszpláziának vagy a szkoliózisnak a figyelemmel kísérése során), ez a későbbi években befolyásolhatja a petesejt minőségét.

A lényeg az, hogy a gyenge minőségű petesejtek olyan belső defektusokkal rendelkeznek (ideértve a DNS-sel vagy az energiatermeléssel kapcsolatos problémákat), amelyek nem teszik lehetővé az egészséges embriók létrejöttét.

### **Mindez hogyan befolyásolja a termékenységet**

Ahhoz, hogy egy terhesség létrejöjjön, a jó minőségű petesejtek aránya rendkívül fontos. A petesejteknek reagálniuk kell a ciklust és az ovulációt szabályozó hormonális és idegi hatásokra, sikeresen meg kell termékenyülniük, és megtermékenyítésük után el kell indítaniuk a sejtosztódást, hogy létrehozzák az embriót [4]. *A gyenge minőségű petesejtek nem mindig képesek ezekre az alapvető feladatokra, növelve a meddőség valószínűségét. Sajnos, ha a petesejt minősége gyenge, még ha ki is alakul az embrió, a vetélés vagy az egyéb terhességi rendellenességek esélye nagyobb. Azok az embriók, amelyek megtermékenyülése rendellenes, általában nem úgy fejlődnek, mint más egészséges embriók, így csupán 17%-uk jut el abba a blasztociszta stádiumba, amely körülbelül 70-100 sejtből áll. A manipulált embriók közül 8,3% jut el sikeresen a blasztociszta stádiumba.* A jó minőségű petesejt azonban elősegíti a megfelelő tüszőrepedést és növeli az egészséges terhesség esélyét.

### *A petesejt minőségével kapcsolatos lehetséges problémák jelzői*

A petesejt minőségét nem lehet pusztán a petesejt szemrevételezésével, a spermiummal történő megtermékenyítés iránti fogékonyságával (receptivitásával) vagy a kezdeti embrióosztódás megfigyelésével meghatározni. *Valójában egy embrió a laboratóriumban jónak tűnhet, de sajnos nem fog beágyazódni és egészséges magzattá fejlődni.* Vannak azonban olyan jelek is, amelyekre figyelhetünk, és jelezhetik a petesejt minőségét. Ilyenek:

- A menstruációs ciklusok rövidebbekké válnak – például a szokásos 28/29 napos ciklus újabban például 25 vagy 26 naponként történik, tehát rövidül.
- A menzeszek az első napokban bővebbekké válnak, majd gyorsan csökken a mennyiségük.
- Rossz petesejtminőségre utaló vérlaboreredmények – a ciklus 6. (vagy 3.) napján magas FSH- vagy alacsony AMH-szérumszintek.
- 38 évesnél idősebb kor, mivel a petesejtekben idővel a hibák felhalmozódnak.

- Másodlagos meddőség áll fenn (nem sikerül a terhesség egy vagy több biológiai gyermek születése után).
- Korai menopauza a családi anamnézisben (anya/nővér/nagynéni).
- Az in vitro megtermékenyítési (IVF) kezelésre adott elégtelen válasz.

### A petesejtminőséggel kapcsolatos eltérések kezelése

A petesejtminőséggel kapcsolatos kóros eltérések főként a mitokondriumok támogatására szolgáló antioxidánsokkal, dehidroepiandroszteronnal (DHEA-val), glutation-támogatással, valamint a stressz csökkentésével kezelhetők.

*A mitokondriális támogatást nyújtó étrendkiegészítőket* gyakran használják a petesejtminőség javítására. Két fontos étrendkiegészítő, amely támogatja az energia-termelést és pozitívan befolyásolja a petesejtminőséget, a Q10/Ubiquinol koenzim és a pyrrolochinoline chinone (PQQ) [5].

*A DHEA a tesztoszteron prekursor hormonja*, és alacsonyabb szintjei rossz minőségű petesejttel járnak. A tanulmányok azt mutatják, hogy a DHEA javítja az AMH-szintet, ami a jobb petesejtminőségre utal. A DHEA adása az IVF során rossz petefészekválaszt mutató nőkben, az oociták hozamában, az embriók minőségében és az élveszületési arányban javulást eredményezett. Kanadában például a DHEA csak receptre kapható.

*A glutation egy „mester antioxidáns”, amelyet szervezetünk három különféle aminosavból állít elő.* A szervezetet károsító anyagokhoz kötődik, például a szabad gyökökhöz és a toxinokhoz, amelyeket azután eltávolít. Ezen kívül a glutation fontos szerepet játszik a szervezet más antioxidánsainak, például a C- és az E-vitaminnak az újrahasznosításában. A glutation a szervezetben természetes módon újrahasznosul, ám ez a folyamat túlterhelődhet, amikor a mérgezőanyag-terhelés túlzott. Ha túl sok oxidatív stressz vagy toxinhatás van jelen, a glutationszint gyorsabban esik le, mint amennyit a szervezet szintetizálni képes, és így „elveszik” e káros anyagok elleni védelem. Ezáltal a felszaporodó mérgezőanyagok és a szabad gyökök károsítják a DNS-t, és rossz petesejtminőséget eredményezhetnek – emiatt a glutationtámogatás nagyon fontos! Mint fentebb tárgyaltuk, a petesejtek lassan és fokozatosan fejlődnek ki több hónapon keresztül, mielőtt az ovuláció megtörténik. A folyamat során a tüszőben a petesejtet körülvevő granulózasejtek osztódnak. Mindegyik sejtnak szüksége van a glutationra, hogy megvédje őket a károsodásoktól, így kiváló minőségű petesejtek termelődhetnek.

*A glutationszint növelése:* A glutation kénben gazdag vegyület. A kénben gazdag ételek, például hagyma, fokhagyma, brokkoli, kelkáposzta, káposzta és a pak-choi fogyasztása hozzájárul a glutationszint fenntartásához. A szelénben gazdag brazil dió is nagyszerű kiegészítő az étrendben, mivel a szelén kulcsfontosságú ásványi anyag a glutation előállításában.

*A krónikus stressz negatívan befolyásolja a termékenység több aspektusát* azáltal, hogy csökkenti a hormonszinteket és növeli a gyulladást. Az érő petesejtek érzéke-

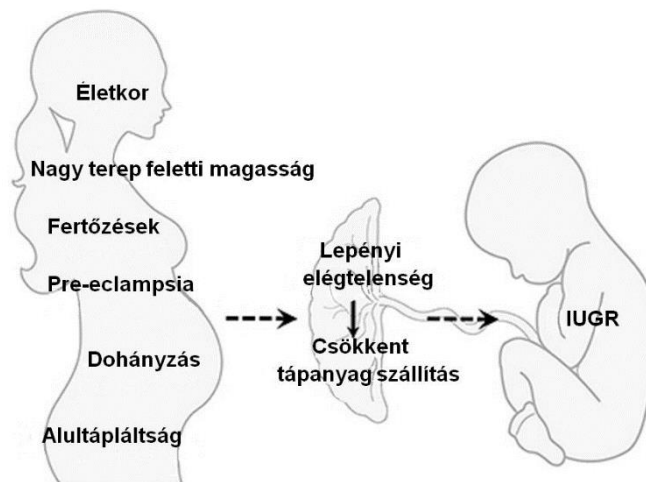
nyek az anya belső környezetére, így a testi és érzelmi **stressz csökkentése különféle stresszkezelési technikák révén kulcsfontosságú a petesejt minőségének javítása szempontjából**. Ilyenkor kritikus annak meghatározása, hogy mi működik a beteg számára – irányított meditáció, figyelemfelkeltő meditáció, jóga, séták, erdőfürdőzés, mély légzési gyakorlatok, masszázs, reflexológia, meseolvasás, gyógytea, ezek kombinációja, vagy bármi más, amelyre időt szakít a beteg a stressz megszüntetésére.

Az ideális testsúly rendkívül fontos a termékenység megőrzése szempontjából. Mind a túl magas (25 feletti BMI – body-mass-index), mind a túl alacsony testsúly termékenységi zavarokat okozhat. A 27 feletti BMI-vel a nők háromszor kisebb valószínűséggel esnek teherbe, mert esetükben gyakoribbak az ovuláció nélküli ciklusok, mint a normál testsúlyú nőknél. Ovuláló nők között, ha a BMI 1 egységgel nő, az 1 éven belüli teherbe esés valószínűsége 4%-kal csökken. Ez azt jelenti, hogy egy 35-ös BMI-vel rendelkező nőnél 26%-kal kisebb a valószínűsége annak, hogy egy éven belül teherbe esnek, a 40-es BMI-vel rendelkező nők esetében pedig 43%-kal kisebb, mint a 21 és 27 közötti BMI-vel rendelkező nők esetében. Az egészséges testsúlyú nőkhöz képest az IVF-el végzett élve születés esélye 9%-kal csökken a túlsúlyos nőknél és 20%-kal az elhízott nőknél.

Régóta ismert, hogy a GDM-es és elhízott terhesek magzatainak nagyobb a születési súlya, mint külön-külön az azonos súlyú, normál glukóztoleranciájú vagy normális súlyú terhesek újszülöttjeinek. *Egyes tanulmányok alapján a cukorbetegek magzatai születéskor azért súlyosabbak, mert az izomtömeggel szemben testük zsírtömege növekszik meg* [6].

Hasonlóképpen az elhízott nők utódai születéskor azért súlyosabbak, mert a zsírtömegük növekszik, nem pedig izomtömegük. *A GDM-es nőkben az újszülött testzsírtömege a legszorosabb kapcsolatban az anya terhesség előtti csökkent inzulinérzékenységgel van. Az elhízott nőkben az inzulinrezisztencia (IR) megfelelőjeként az anya terhesség előtti BMI-je hozható legszorosabb kapcsolatba az újszülöttkori elhízással. A születéskori fokozott elhízás a gyermekkori kövérség és a hosszú távú anyagcsere-diszfunkciók kialakulására is kockázati tényezőt jelent.*

*Az anyai elhízás és az ennek alapjául szolgáló IR szignifikáns, rövid és hosszú távú kockázati tényezőként hatnak az anyára és magzatára egyaránt* [7]. A subklinikus csökkent inzulinérzékenységet mutató kövér nők számára, a terhesség egy „anyagcserestressz” tesztelést jelent a terhességi betegségek (mint pl. GDM és preeklampszia) kifejlődésére, amelyek aztán az előrejelzői az életük későbbi szakaszaiban kialakuló anyagcsere-betegségeknek. Ennek következtében, ezen elhízott nők magzatainak nagyobb az esélye az indukált koraszülésre és a társuló újszülöttkori betegségek kialakulására. Ezeknél a gyerekeknél nagy az esély az elválasztás utáni anyagcserezavarok kialakulására, amely létrehozhatja az elhízás és az IR örökösi körét, ezáltal későbbi elhízást és a metabolikus betegségeket okozva. Ennélfogva az életmódot megváltoztató diéta, testmozgás és a súlykontrollok bevezetése ideálisan már a terhesség előtt, de legalább a terhesség alatt rövid és hosszú távon előnyt jelenthetnek az anya és magzata számára. (2. ábra).



2. ábra

Az IUGR kialakulása

Gyakori ok a placenta elégtelen működése, ami rontja a tápanyagok és az oxigén szállítását az embrió/magzat számára. Ehhez vezethetnek a dohányzás, a túlzott alkoholfogyasztás, az alultápláltság, a preeklampszia, a fertőzések, a magasabb vagy túl fiatal anyai életkor, és a magas földrajzi fekvésű helyeken az életvitelszerű tartózkodás. Ezt a születési és a genetikai rendellenességek is okozhatják.

Forrás: Fülöp (2019) p. 165. [3]

## Epigenetika

A terhesség alatt a magzat kóros növekedése kifejezett kapcsolatban van a későbbi életében előforduló krónikus betegségek kifejlődésével. Epidemiológiai tanulmányok leírták, hogy szoros összefüggés van a kis súlyú újszülöttek, a 2-es típusú diabétesz, kardiovaszkuláris betegségek és a magas vérnyomás kifejlődése között [8]. Az állatmodellekben az intrauterin növekedési retardációval (IUGR) kapcsolatos kísérletek további bizonyítékot szolgáltatnak annak a hipotézisnek a támogatásához, hogy a különböző anyai működészavarok miatt létrejött kóros méhen belüli növekedés a felnőttkorban károsodott cukor-, koleszterin-, és triglicerid-anyagcseréhez vezet. Az állatok kóros növekedéséhez vezető méhen belüli káros hatások, magukban foglalják a hipoxiát, a nem kielégítő esszenciális vitamin- és ionellátottságot, az alacsony fehérjeszintet, a kalóriahiányt, és a glükokortikoidok túlzott mennyiségét. Bár a kóros magzati növekedés és a felnőttkorban kialakuló krónikus betegségek kifejlődésének kockázata között kétségtelenül szoros a kapcsolat, ezen programozási hatások mögött húzódo mechanizmusokat csak most kezdik tisztázni [9]. A megértésüket célzó vizsgálatok még csak a felszínét kapirgálják azoknak a molekuláris eseményeknek, amelyek állandó változásokat idéznek elő a rövid és hosszú távú fiziológiában és patofiziológiában. A magzati programozásban szerepet játszó releváns mechanizmusok magukban foglalják az epigenetika, a sejtmagreceptorok, a reaktív oxigéngyökök (ROS), és az endoplazmatikus retikulum stressz (ERS) markereinek szerepét.



A sok komplex és krónikus betegség kifejlődését nem lehet csak egyszerűen egyedül a genetikai örökléssel magyarázni. *Az epigenetika fontos mechanizmusként került előtérbe abban a folyamatban, amely lokális és szövetspecifikus módon utánállítja a gének kifejeződésének mintázatát, mintegy adaptív válaszként a fejlődési periódus alatt jelentkező behatásokra [10]. Az epigenetikai mechanizmusok alapvetően befolyásolják egy gén hosszú távú kifejeződését, miután megváltoztatják a génátíródási gépezetnek azokat az adottságait, amelyek révén a kromatin környezettel kölcsönhatásba kerülhet. Továbbá, anélkül befolyásolják a fenotípus öröklött változásait, hogy a szervezetben a génszekvenciát megváltoztatnák. Az epigenetikai változások egyaránt lehetnek átmenetiek és hosszú időn keresztül állandóak. Az epigenetikai működés mechanizmusa magában foglalja a DNS-metilációt, a transzláció utáni hiszton módosításokat, és az újabban felfedezett nem kódoló (ns) RNS közvetítette gátlásokat és aktiválásokat [11].*

### **Magzati, embrionális programozás és a korai méhlepényfejlődés kapcsolata**

Valószínű, hogy a magzati programozás, jobban mondva az embrionális programozás a méhen belüli környezet hatására fellépő külső stressz befolyása alatt áll, még mielőtt maga a placenta kifejlődne.

A zigótában előforduló változások a génkifejeződési profilban – mely a nukleotidszekvenciától függ – epigenetikai hatások alatt állnak. Kiemelendő, hogy a terhesség első két hónapjában a bohólyszerkezet csak passzívan vesz részt az embrió tápanyagellátásában, tehát az organogenezis nem egy közvetlenül az anyai vér által tápanyagokkal ellátott környezetben megy végbe, a tápanyagellátásról a méhszövet szekréciója, az úgynevezett hisztiotróf táplálás gondoskodik. Másodsorban hangsúlyozzuk, hogy a normál korai terhességben nem áll fenn az anyai vér perfúziója a bohólyok közötti térben. A lepény szövetéből invazív trofoblaszt vándorol a placenta bazális lemezébe, ahol penetrálják és elzárják az anyai spirális arteriolákat. Ez az első trimeszter végéig lecsökkenti az oxigenizált vér áramlását a bohólyközi térbe. Tehát *az embriógenézis és a placenta fejlődése olyan környezetben megy végbe, ahol az oxigénnyomás kevesebb mint 20 Hgmm, vélhetőleg csökkentve a fellépő oxidatív stresszt. A gátlás korai megszűnése azzal jár, hogy a magasan oxigenált vér elárasztja a bohólyközi teret. A 12. hét előtt bekövetkező vetélésben komoly szerepet játszik a reaktív oxigéngyökök károsító hatása, melyek ellen védekező mechanizmusok nem jelennek meg a 10–12. hétig.*

*A magzati programozásban fontos szerepet játszhatnak a hisztiotróf táplálás szerkezetében fellépő változások. Az embrió túl korai expozíciója a reaktív oxigéngyökök számára jelentős befolyással lehet mind az embrióra, mind a placentára, illetve a későbbi felnőtt szervezet morbiditására is [12].*

### **Chorioallantoicus placenta fejlődés**

*A szabadon úszó bohólyok a terhesség első trimeszterének végétől kezdődően tehát 40–80 Hgmm oxigéntenziónak vannak kitéve. Fontos megjegyezni, hogy innentől kezdve a legfontosabb struktúra, mely felelős az embrió, majd magzat megfelelő*

oxigén- és tápanyagellátásáért a bolyhok felszínén lévő kettős trofoblasztmembrán (bilayer) [13].

A szinciotrofoblasztban levő törések befolyásolják a transzszinciciális molekula transzport normál szabályozását. In vitro perfúziós kísérletek alapján úgy tűnik, hogy a trofoblasztmembránon mutatkozó hézagok lehetővé teszik egy olyan paracelluláris molekulatranszport létrejöttét, ahol az anyai és magzati vér közötti perfúzió egyetlen hajtóereje és egyben gátja a diffúziós koefficiens. *A boholsérülések és a rajtuk megjelenő fibrinlerakódások száma emelkedett preeklampsziás és IUGR-terhességekből származó lepények esetén.* Lehetséges, bár nem bizonyított, hogy a magzati programozás megtörténik a különböző ionok, glükóz, és egyéb kisebb molekulák kóros koncentrációinak hatása alatt álló embrióban, amikor ezek az anyai vérből a magzati keringésbe lépnek a bolyhok lecsupaszított és így a normál szabályozás alól kikerült régióin keresztül.

*A géninterakciók és a környezet közötti komplex kapcsolat szabályozza a spirális arteriolák modifikációit, így e faktorok diszregulációja nem optimális terhesség kimenetelhez, illetve az utód esetében hosszú távú egészségkárosodáshoz vezethet [10].* A placenta-diszfunkció különösen gyakori korai megjelenésű IUGR vagy preeklampszia esetén, de a bazális lemez hisztopatológiai eltérései más klinikai formában is manifesztálódhatnak úgy, mint a koraszülés vagy idő előtti burokrepedés.

### **Az anyai mikrobióm befolyása a magzatra**

A humán mikrobióm az emberi szervezetben és az emberi testfelszínen élő mikrobaközösségek összessége, amelyek többsége a gyomor-bél rendszerben él. Ezek a mikroba közösségek számos és sokféle baktériumot tartalmaznak, gombákat, élesztőket, vírusokat, archaea-t (ösbaktériumok: *Crenarchaeota* és *Euryarchaeota* törzsek) és protozoonokat. Ez a mikrobiális közösség vagy a mikrobióta a gazdaszervezetben nagyrészt egymással kölcsönösségi viszonyban tenyészik, és gondoskodik a bélben a tápanyagok anyagcseréjéről, kalibrálja az anyagcsereműködést, tanítja az immunrendszert, fenntartja a közösség integritását és véd a kórokozók ellen [14]. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy ennek a közösségnek a felbomlása (diszbiózis) számos nem fertőző betegség, például asztma, allergia, elhízás és autoimmun betegségek alapját képezheti [15].

*Az anyai mikrobiális közösségek, ideértve a prenatális bélrendszeri, hüvelyi, száj és bőr mikrobiómot, terhesség alatt valójában kifejezett változásokon mennek keresztül, amelyek befolyásolhatják az egészség megőrzését és hozzájárulhatnak a közismert betegségek kialakulásához [16].* A csecsemő bélrendszerének mikrobiális diszbiózisát eddig az asztma, az allergiás betegségek és az elhízás kialakulásával társították [17, 18]. Így figyelembe véve azokat a megállapításokat, hogy a magzat nem steril környezetben fejlődik, és hogy a mikrobiális kolonizáció a méhben kezdődik, az első kolonizációt befolyásoló tényezők epigenetikai hatással lehetnek az újszülött jövőbeli egészségére.

Ma már ismert fontos tény, hogy a magzat nem steril, és immunológiai szempontból sem naiv, amint azt korábban feltételezték, hanem az anya révén környezeti ingerek hatásaitól befolyásolva kölcsönhatásba lép az anyai immunrendszerrel [19].

Látszólag normális terhességből származó köldökzsinórvérben, magzatvízben, magzataburokban és méhlepényben sokféle mikrobát detektáltak gyulladásra vagy patológiai eltérésekre utaló jelek nélkül.

*Megállapították, hogy a bél mikrobiómja drámai módon eltolódhat a PE-ban szenvedő betegeknél. Az anyai bél diszbiózisa preeclampsikus elváltozásokat okozhat.* Ennek egyik mechanizmusa lehet a bélgát károsodása és a kórokozó baktériumok transzlokációja a bélből a placentába, ahol kóros immunválaszokat okoz. A PE-ás human és egér placentában a *Fusobacterium* magasabb szintjét azonosították, ami kórosan befolyásolja a magzat mikrobióm kolonizációját is. Ennek élethosszig tartó kedvezőtlen hatásai lehetnek egyes súlyos kórállapotok (sztrók, infarktus stb.) kialakulásának kockázatára. Feltehetőleg a *Fusobacterium* hatása alatt álló „bél – placenta” tengely döntő szerepet játszhat a PE etiológiájának megértésében [20].

*Az autizmus egérmodelljében kimutatták, hogy a prenatális mikrobióta transzplantáció képes modulálni a várandós immunrendszerét és átjuttatni az idegfejlődési rendellenességek iránti érzékenységet az utódokba [21].*

A prenatális stressz és a gravidák egészsége szintén befolyásolhatja a mikrobiómukat. *A fokozott stresszben élő anyák csecsemőinél nagyobb az allergia és a gyomor-bél rendszeri rendellenességek aránya is, ami arra utal, hogy a stressz által megváltozott anyai mikrobiómnak káros hatása lehet az egészségre.*

Tekintettel arra, hogy a várandós mikrobájával való in utero találkozás befolyásolja a magzati bél mikrobiális közösségének összetételét, amely viszont hosszú távú hatást gyakorol az immunrendszerre, és annak kockázatára, hogy az élet későbbi szakaszában esetleg számos betegség kialakuljon (gyomor-bél rendszeri betegségek, allergiák, autoimmun betegségek és anyagcsere-betegségek), *a prenatális anyai orális pre- és probiotikus kezelés olcsó, biztonságos és hatékony beavatkozási pontot jelenthet a betegségek megelőzésében.* Az utóbbi években számos randomizált klinikai vizsgálatot végeztek, amelyek kimutatták, hogy a prenatális probiotikus kezelés csökkentheti az allergia és az atópiás betegségek kockázatát [18].

Az anyai prenatális prebiotikus kezelés eseteiben megfigyelték, hogy befolyásolja a csecsemők bél mikrobiótáját. Egy egérmodellben Fujiwara és mtsai. kimutatták, hogy az anyai étrend prenatális frukto-oligoszacharid prebiotikummal történő kiegészítése megváltoztatta az utódok bél mikrobiómját, és védelmet nyújtott a bõrgyulladásokkal szemben is [22].

*Ha valóban létrejön a várandós mikrobáinak a magzatba történő átterjedése, akkor a terhesség alatti mikrobióm olyan módosítások célpontjaként szolgálhat, amely optimalizálja ezt a folyamatot, hogy támogassa a hasznos mikrobák átvitelét, és visszaszorítsa a káros vagy patogén baktériumok transzferét a magzatba.* Ez hatékonyan nyithatja meg az újszülött csecsemők egészségét célzó mikrobiómot befolyásoló személyre szabott kezelések lehetőségét, melyben új értelmezést kapna a gyógyítsd az anyát, gyógyítsd a babát elképzelés [23].

Az anya újszülöttkori bél mikrobiótára kifejtett hatásai a laktációval folytatódnak.

### A finomított szénhidrátok és a tisztított cukrok

A bél mikrobióm vonatkozásában a gabonafélék fogyasztásának veszélyeire már évek óta figyelmeztetnek egyes kutatók, kiemelve a glutén és lektin túlzott bevitelének negatív hatásait.

A mai búzafélék már nem azok, amit őseink is fogyasztottak. A nemesítések következtében a WGA lektin (a gabonafélék önvédelmi mechanizmusa a rovarok és gombák ellen) és a glutén (összeragasztó képessége tartja egyben a kenyeret) koncentrációja is nagymértékben megnövekedett a növényekben [24].

Mindkét fehérje beleavatkozik a bélflóra megfelelő működésébe és így csökkenti a tápanyagok megfelelő felszívódását, aminek következtében az immunrendszer gyengül és súlyos betegségek kialakulásához vezethet.

Bizonyos betegségek felelősének tipikusan a glutént (vagy más néven sikért) tartják, amely egyfajta, leginkább a búzában, az árpában és a rozsban megtalálható fehérje.

Ha a szervezet képtelen megemészteni ezt a fehérjét, akkor glutén- vagy lisztérzékenység (cölikália, más néven sprue) jelentkezik, amely a szervezetben jelentkező búza- vagy glutén-intoleranciát jelenti.

Az **emésztetlen** glutén arra készíti az immunrendszert, hogy az megtámadja a vékonybél falát, így olyan tüneteket idéz elő, mint például hasmenés vagy székrekedés, hányinger és hasüregi fájdalom.

A lektinek jelenléte további kockázatokat is magában hordoz. Az immunrendszerre ható jelentős veszély, hogy a WGA lektin összekapcsolhatja és aktiválhatja a fehérvérsejteket. Hatással van az **idegrendszerre** is, mivel a WGA lektin képes keresztüljutni a vér-agy gáton, majd a mielinhüvelyhez (az idegrostjainkat körülvevő többrétű fehérje és lipid komplex) csatlakozik [4]. *Képes az idegsejtek növekedési faktorainak blokkolására, így beavatkozik egyes idegsejtek növekedésébe, kijavításába és túlélésébe. Mérgező hatású a sejtekre, mivel a WGA lektin elindíthatja a programozott sejthalál folyamatát.*

A finomított szénhidrátok a cukrok és a keményítők olyan formái, amelyek a természetben nem léteznek. Nem a természetes teljes értékű élelmiszerekből származnak, hanem a feldolgozás folyamán megváltoztatják, „finomítják” őket. A feldolgozás módszerei magukban foglalják az ipari kinyerést, koncentrációt, tisztítást és az enzimátikus átalakítást. *A cukrokat könnyű azonosítanunk, mert édes ízűek, és általában kristályok, szirupok vagy porok formájában fogyasztjuk őket. A finomított keményítőket mint finomított gabonamagvakat viszont már sokkal nehezebben azonosíthatjuk [25].*

### A koffein (teofillin, teobromin) és a terhesség

A terhesség nem jelenti azt, hogy az addigi életvitelt teljesen fel kell adni, a berögzült napi szokásoktól teljesen meg kell szabadulnunk. Ám jó tisztában lenni az élvezeti szerek hatásaival.

Íratlan szabály, hogy néhány hónappal a gyermeknemzés előtt, vagy a terhesség korai szakaszában a lehető legkevesebb koffein jusson be a szervezetbe. Az első néhány hét után is gondoljuk át, mennyi koffeint szeretnénk magunkhoz venni.

Stimulánsként **megemeli a pulzusszámot**, ezzel együtt az idegrendszert is felpörgeti és álmatlanságot okozhat. A terhesség időszaka alatt az alvás különösen nehezített (amelynek hátrányos hatása van az anyai mikrobiómra), így meggondolandó egy újabb terhelő tényező jelenléte. A koffein a gyomorsavtermelés megnövelésével gyomorégést is okozhat, vagy azt fokozhatja. Ezek a kellemetlen tünetek a kilenc hónap során erősödnek, mert a várandós lassabban bontja le a koffeint és így tovább kering a vérükben.

A második trimeszterben kétszer, míg a harmadikban már háromszor annyi időt vesz igénybe a koffein lebontása, mint a terhesség előtt. Ahogyan nő a **koffein** mennyisége, úgy kerül a méhlepényen keresztül egyre több a magzatba is, aki nem tudja megfelelően lebontani ezt az anyagot [26].

A **kávés és a tea**, függetlenül attól, hogy tartalmazzak-e koffeint vagy teint, megnehezítik a kalcium, a vas és a C-vitamin felszívódását. Sok várandós nő vérében alapesetben kevés a vas, ami a kávé vagy tea fogyasztásával még inkább lecsökken. A vas pedig az oxigént szállító vörösvértestek nagyon fontos része.

Egyértelműen kiderült, hogy 200 mg/nap feletti koffein elfogyasztása megduplázza a vetélés kockázatát, de még ettől kisebb mennyiség is veszélyes lehet egyes szakemberek szerint [27]. Kutatók összefüggést találtak a rendszeres kávéfogyasztás és a kisebb súlyú magzatok születése között is.

A csokoládékban, a fekete és zöld teafélékben a koffeinhez hasonló élénkítő vegyületek találhatóak: teofillin és teobromin, ami hasonló hatásokat válthat ki, de életani hatása mégsem teljesen egyezik meg a koffeinével.

Főleg a terhességre készülőknek, illetve a várandós anyáknak ajánlatos naponta ötször étkezni (alkalmanként 35-40 percig, mert a rostos és inulinban gazdag ételt jól meg kell rágni, a megfelelő mikrobiális fermentáció elősegítéséhez) közel azonos mennyiségeket, de a közöttük levő időszakban nem lehet nassolni. „Meal on the run” vagy „time is money” szempontok nem szerepelhetnek prekoncepcionálisan és várandósság alatt az étkezések megtervezésében. A jó prebiotikus táplálkozás megkívánja, hogy leveles saláta minden étkezés esetén legyen a tányéron/tányérok. *Herente legalább két alkalommal kérődző állat hújának fogyasztása is javasolt, mivel Ruminococcusokat főleg ezek tartalmazzak, ami elengedhetetlen az étel cellulóz bontásához és fermentálásához.* Felkelés után igyanak egy-két pohár vizet és kb. másfél óra múlva reggelizzenek, lehetőleg alacsonyabb glikémiás indexű ételalapanyagokat választva. Ezután 10 óra áll rendelkezésünkre a napi étkezéshez. Minden étkezéskor javasolt egy nagy tányért negyedekre felosztani. Vegyenek kettőt ebből a negyedből, és tegyenek rá alacsony glikémiás indexű gyümölcsöket és zöldségeket (minél változatosabb színskálát mutat a tányéron a gyümölcsös-zöldséges rész, annál egészségesebb – legalább három különböző szín legyen jelen a tányéron). Egy másik negyedre kerül a fehérje (hús, baromfi, hal, tenger gyümölcsei, bab, hüvelyesek, tojás, savanyú tejtermékek és elsősorban camembert és pálpusztai sajtok – legalább 100 g fehérje/nap – egyharmada növényi, kétharmada állati fehérje elosztásban). Az utolsó negyed a nem finomított gabonák, a diófélék és a magvak (barna rizs, mandula, dió, pekándió, tökmag, napraforgó, szezám) számára legyen fenn tartva. *Prekoncepcionálisan és terhesség alatt is az agy-bél-mikrobióm-endokrin és*

*immun tengely működésének támogatására „fészekrakás” céllal is egy csendes szobában naponta kb. 20 percig meseolvasással, mesehallgatással, gyermekkifestő-könyv-festéssel stb. érdemes ráhangolódni a gyermekvárásra („gyerekszilencium”). Ne felejtsük, nemcsak gyermeket szeretnénk a családba, hanem egészséges, „jó bioszerkezetű” gyermeket is.*

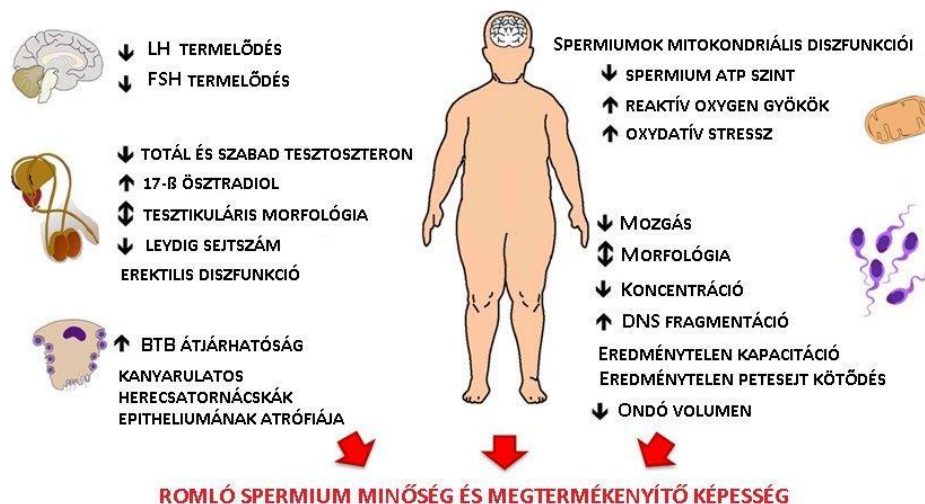
A gyermekvállalás előtt álló hölgyeknek a napi 400 mikrogramm folsav szedése és a D-vitamin pótlása is ajánlott.

Az étkezésen túl az egészséges napi biológiai ritmushoz még hozzátartozik az, hogy a nők (de ha lehet a férfiak is) legalább 8 órát aludjanak naponta egymástól külön szobában és ebből minimum 1-1,5 órát éjfél előtt [28]. Ez biztosítja a legjobb „mély alvást”. Legcélszerűbb este 10 és 11 óra között elaludni, mert a 10 előtti vagy 11 utáni elalvás esetén fokozódik az anyagcserezavar kialakulásának veszélye a nők cirkadián ritmusának zavara miatt [29]. A nőknél jóval nagyobb mértékben jelentkezik a kora és kései lefekvés negatív hatása, mint a férfiaknál. Szervezetünknek egy 24 órás periódusokban működő belső órája van, ez a cirkadián ritmus, amely a test, a psziché és a mikrobióm működését szabályozza [30]. A heti ritmus része legyen legalább két alkalommal (mondjuk kedden-csütörtökön) a mértéktartó futás (3-5 km alkalmanként), vagy esetleg gyaloglás szabad levegőn. Járjanak hetente háromszor „forest bathing”-re, azaz erdőfürdőzésre (20-20 perc/alkalom, hétfőn-szerdán-pénteken) és hétféteken egy-egy alkalommal reflexológiára, illetve aromaterápiára [31]. A fenti „reproduktív életmódot” megfelelő napi és heti ritmusban ajánlatos végezni, ezáltal támogatva a szervezet egészséges cirkadián ritmusát, amely alapvető feltétele a petesejtminőség javításának és a jól működő méhnyálkahártya-receptivitás kialakításának. *A jó fogantatásnak, a terhesség kihordásának és a méhen belüli utód jó epigenetikai programozásának természetes fogantatás és IFV-programok esetén is alapfeltételei a megfelelő természetes menstruációs ciklusok és a jó anyai és apai mikrobióm. A megfelelő endometrium-receptivitás, illetve receptívítási ablak kialakításának fő szabályozói a decíduális strómasejtek. Ezek működését jelentősen befolyásolja az anya anyagcsereje és mikrobiómja, ami többek között a köztiagyban található pulzatilis regulátor hatása alatt áll. Fontos szem előtt tartani, hogy a jól működő endometrium nemcsak a jó, hanem a gyengébb minőségű embriót is befogadhatja, míg a nem megfelelő receptívitású decíduába a jó minőségű preembrió sem tud betapadni és beágyazódni.*

### **A férfiak túlsúlya és metabolikus szindrómája fokozza az oxidatív stresszt, a spermiumok DNS-károsodását és befolyásolja az epigenetikai modifikációt**

A férfi infertilitás és szubfertilitás az elmúlt évtizedben a meddőség egyik központi kérdésévé vált, tekintettel arra, hogy *a gyermektelenséggel bíró esetek közel 50%-ában férfi eredetű problémák állnak.* A kövérség és a vele társult különböző megbetegedések növelik a valószínűségét a megtermékenyítő képesség csökkenésének, amelynek alapját szolgáltatja, hogy *a '70-es évektől kezdve a fiatal férfiak obezitásának prevalenciája több mint 3-szorosára növekedett* [32, 33]. A nem megfelelő

spermiumfunkció 20 vizsgált férfi közül egyben biztosan diagnosztizálható és gyakran ez a diszfunkció egyedülálló oka lehet a meddőség fenntartásának. (3. ábra)



3. ábra

A túlsúly és metabolikus szindróma hatása a férfi megtermékenyítő képességre  
 BTB: vér-here barrier (blood-testis barrier), ATP: adenzin-trifoszfát, DNS: dezoxiribonukleinsav, LH: luteinizáló hormon, FSH: follikulusztimuláló hormon.

Forrás: Fülöp (2019) p. 321. [3]

Rendkívül fontos megérteni, hogy mely tulajdonságokkal bír az egészséges spermium és az ettől való eltérés miként okoz rövid és hosszú távú rendellenességet az embriókban, illetve az utódokban. Az egyik legfontosabb faktor, amely megzavarhatja a spermiumok funkcionális állapotát a kövérség kiváltotta oxidatív stressz által megnövekedett reaktív oxigéngyökök (ROS) mennyisége, beleértve szuperoxid aniont, a nitrogén-oxidot, a hidroxilgyököket és az oxidánsokat. Mindez oka lehet a DNS és a plazmamembrán integritás károsodásának a testiszekben, továbbá pozitív korreláció mutatható ki a fokozott BMI és a károsodás szintje között. A magas ROS-koncentráció redukált fertilitással és romló embriófejlődéssel társul. Mindezen elváltozások az obezitás súlyosságával mutattak egyértelmű rosszabbodást. A ROS-koncentráció és a DNS-fragmentáció fokozódása pedig a koraterhességi veszteségek számát növeli meg. Az is kézenfekvően igazolható, hogy az apai testsúly csökkenésével a spontán várandósság esélye is növekszik a DNS-fragmentáció javulásával párhuzamosan, vagy csak kis invazivitású beavatkozás, pl. homológ inszemináció elegendő a várandósság eléréséhez [34]. A korábbi vizsgálatok arra is felhívták a figyelmet, hogy szignifikánsan romlik a spermiumok morfológiája apai kövérségben, amennyiben a WHO-kritériumok szerint elemezzük az ejakulátumot. Ha a Kruger-féle „strict kritériumokat” használva végezzük a vizsgálatot, a csökkenés egyértelmű, azonban nem szignifikáns. Úgy tűnik, hogy mértéktartó következtetéseket

lehet csupán levonni túlsúlyos férfiaknál az alapellátásban végzett spermiumparaméterek vizsgálatakor, hiszen ez a rutinmódszer számos esetben elégtelen annak megítélésére, hogy az ondóban talált spermiumok hordozzák, vagy nem hordozzák magukban a megtermékenyítés lehetőségét. Amennyiben ezekben az esetekben a korszerű vizsgálómódszerek nem állnak rendelkezésre (DNS-fragmentáció szintje, reaktív oxigéngyök kimutatása, akroszóma reakció vizsgálata, mitokondriális membránpotenciál, interleukin (IL)-6 és IL-8 szintek mérése), továbbá amíg közel normál BMI-tartományba nem kerül a leendő apa, és/vagy a metabolikus szindróma paraméterei változatlanul kimutathatóak, nincs (nem sok) értelme a beavatkozások elkezdésének.

*Az apai kövérség (és alultápláltság is) negatív hatással bír a spermiumok motilitására, koncentrációjukra, a DNS-integritásra és az RNS-profilra, melyek együttesen okozzák a gyenge minőségű embriók létrejöttét és a nem megfelelő epigenetikus újraprogramozódást. A kóros szabályozás befolyásolhatja a terhesség harmadik trimeszterét is, és ezen keresztül növelheti az utódok kardiometabolikus megbetegedésének hosszú távú kockázatát [35].*

A férfi túlsúly megtermékenyítésre gyakorolt hatásának elemzésekor igazolták, hogy az élő spermium molekuláris struktúrája változik, amely egyértelműen kihat az embrió és a magzat növekedésére. Szinte valamennyi tanulmány megerősítette, hogy a férfi infertilitással összefüggő minőségromlás geográfiai helyzettől függetlenül az elmúlt évtizedekben jelentős mértékben növekedett. A monográfiák eleinte csupán a spermium minőségének rosszabbodását írták le, de nem próbálták összefüggést keresni a férfi túlsúly és kövérség, valamint a spermiumminőség változása között. A férfi egészség, a metabolikus mutatók vizsgálata még az évezred elején is meglehetősen alulkutatott volt, összevetve a női egészséggel, ezért az elmúlt években fokozott kutatómunka indult el annak megállapítására, hogy a környezeti faktorok, a különböző fitoösztrogének, ftalátok, ruhaviselet, sugárzás, ülésfűtés, mobiltelefon stb. miként befolyásolják a hímvarsejtek viabilitását és a spontán, vagy művi úton létrejött terhesség kimenetelét.

*Sorra jelentek meg a közlemények, amelyek összefüggést találtak az apai túlsúly és a redukált blasztocisztafejlődés, klinikai terhesség és élveszülés között. Hasonló összefüggést találtak a spermiogezis során fejlődő spermium DNS károsodása, a kóros elhízás (class I: BMI: 30–34,9, II: BMI: 35–39,9, III: BMI: 40–44,9), továbbá az extrém elhízás (BMI: >45) és az alacsonyabb spermiumszám között. Ezzel párhuzamosan a motilitás negatív irányú változását is megfigyelték, melynek hátterében a romló mitokondriális aktivitás valószínűsíthető. Számos tanulmány megerősítette azt is, hogy a 25 feletti testtömegindex rontja a kromatin intakt spermiumok számát, és negatív irányba befolyásolja a spontán és a progeszteron indukálta akroszóma reakciót, amit kalcium ionofor alkalmazásával is csak kismértékben lehet korrigálni [36].*

Kimutatták, hogy a megnövekedett testtömegindex negatívan befolyásolja az IVF utáni kezelések szülési rátáját. A magas BMI növeli az oxidatív stresszt, valamint negatív irányban hat a spermiumok koncentrációjára. *A túlsúly az ICSI-vel végzett megtermékenyítések klinikai terhességi rátáját és élveszülési arányát is jelentős mértékben csökkenti.* Számos tanulmány igyekezett kapcsolatot keresni a férfi obezitás



és a jó implantációs potenciállal bíró embriófejlődés között. Sikerült igazolni, hogy a túlsúly következtében az embriók minősége jóval szegényesebb, ugyanakkor a harmadik napos szaporodási rátájuk kiszámíthatatlanul hol gyorsabb, hol lassúbb az élettanihoz képest. *Az is bizonyítást nyert, hogy az élveszülések aránya szignifikánsan csökken a kövér, metabolikus szindrómás férfiak hímivarsejtjeivel történő megtermékenyítés után, összevetve a normál súlyúakkal [36].*

*Az obese férfiak hímivarsejtjeiben talált csökkent mitokondriális membránpotenciál (MMP) és a fokozott DNS-fragmentáció kiváltó oka a reaktív oxigéngyökök fokozott koncentrációja. A kövér, túlsúlyos férfiak ejakulátumában az MMP szinte törvényszerűen redukálódik a normál súlyú férfiakéhoz képest. Mindez azt is jelenti, hogy a megtermékenyítéskor – akár klasszikus in vitro fertilizációval, akár ICSI-vel történik – a programozott sejtihalért felelős faktorok jelentősebb mértékben kerülhetnek a megtermékenyített petesejtbe, amely később a preembrió minőségi romlását, a fragmentáció fokozódását, és a klinikai terhességi ráta szignifikáns csökkenését okozzák.*

Hasonló következtetést lehet levonni a férfi túlsúly és a spermium kromatin dekonzenzációjának összefüggését vizsgálva: statisztikailag szignifikánsan növekedett a dekonzenzált kromatinnal bíró spermiumok százalékos megoszlása a normál súlyú férfiakéhoz viszonyítva. *A magas BMI megváltoztatja a DNS-metilációt.*

*Az elhízás által kiváltott káros hatások mellett arra is vannak bizonyítékok, hogy a hímivarsejt epigenetikai módosítását számos környezeti tényező és káros szokás is befolyásolja. Epidemiológiai tanulmányok igazolták, hogy a stressz, a speciális, kalóriadús étrend, a különböző toxinok, a dohányzás és az alkoholfogyasztás a nem kódoló RNS-ek és a DNS-metiláció változását, valamint a hisztonokat érintő kovalens módosulásokat okoznak, amely befolyásolja a kromatinállomány működését, meghatározza a génműködést, a génexpresszió intenzitását, a hiszton pozícióját, valamint hatással van az embriók szaporodási rátájára is.*

A férfiak esetében nagyjából 35 éves kortól folyamatosan csökken a vérben lévő szabad tesztoszteron szintje és kb. 40 éves koruktól romlik a spermiumok mennyisége és minősége. Emellett a nemzőképességet tehát a nem megfelelő életmód, különösen az elhízás és a dohányzás is rontja. Az életkor előrehaladtával továbbá a spermiumok DNS-szerkezete is romlik. Ennek következtében megnyúlik a terhesség eléréséhez szükséges idő, magasabb a korai vetélés kockázata, ráadásul a gyermekeknél gyakrabban fordulnak elő olyan betegségek, mint az autizmus, Down-szindróma vagy akár skizofrénia [37].

Végezetül nagyon fontos prekoncepcionálisan hónapokon át és a koncepciót (vagy ET-t) követően legalább 4 hétig a rendszeres, hetente két-három alkalommal történő kíméletes házaselet, amely egyrészt kialakítja a nőben a spermafeltöltődést (sperma priming), másrészt a blasztociszta indukálta fiziológias endometriális betapadási gyulladás (attachment inflammation) támogatásával (prostaglandin stb.) elősegíti a preembrió beágyzódását. A sperma priming kifejlődéséhez a célzott koncepció (vagy ET/FET) előtt ajánlatos pár hónapig spermicid gélekkel védekezni, hogy megfelelő idő álljon az anyai immunrendszer rendelkezésére az apai antigének iránti immuntolerancia kialakulásához [38, 39].

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Hálás köszönettel tartozom Gyergyák Edina könyvtárosnak áldozatkész segítségéért.

**IRODALOMJEGYZÉK**

- [1] Moghadam, A. R. E., Moghadam, M. T., Hemadi, M., Saki, G. (2022). Oocyte quality and aging. *JBRA Assist Reprod.*, 26 (1), pp. 105–122.  
<https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210026>
- [2] Kirillova, A., Smitz, J. E. J., Sukhikh, G. T., Mazunin, I. (2021). The role of mitochondria in oocyte maturation. *Cells*, 10 (9), p. 2484.  
<https://doi.org/10.3390/cells10092484>
- [3] Fülöp V. (2019). *Anyagcserezavarok hatása a fertilitásra és a terhességi kór-képre*. Miskolc: Miskolci Egyetemi Kiadó.
- [4] Setti, A. S., Halpern, G., Braga, D. P. A. F., Iaconelli, A. Jr., Borges, E. Jr. (2022). Maternal lifestyle and nutritional habits are associated with oocyte quality and ICSI clinical outcomes. *Reprod. Biomed. Online*, 44 (2), pp. 370–379.  
<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.08.025>
- [5] Rodríguez-Varela, C., Labarta, E. (2021). Does coenzyme Q10 supplementation improve human oocyte quality? *Int. J. Mol. Sci.*, 22 (17), p. 9541.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22179541>
- [6] Si, J., Meir, A. Y., Hong, X., Wang, G., Huang, W., Pearson, C., Adams, W. G., Wang, X., Liang, L. (2023). Maternal pre-pregnancy BMI, offspring epigenome-wide DNA methylation, and childhood obesity: findings from the Boston Birth Cohort. *BMC Med.*, 21 (1), p. 317.  
<https://doi.org/10.1186/s12916-023-03003-5>
- [7] Tosh, D. N., Fu, Q., Callaway, C. W., McKnight, R. A., McMillen, I. C., Ross, M. G., Lane, R. H., Desai, M. (2010). Epigenetics of programmed obesity: Alteration in IUGR rat hepatic IGF1 mRNA expression and histone structure in rapid vs. delayed postnatal catch-up growth. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 299 (5), G1023-9. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00052.2010>
- [8] Marco, A., Kisliouk, T., Weller, A., Meiri, N. (2013). High fat diet induces hypermethylation of the hypothalamic Pomc promoter and obesity in post-weaning rats. *Psychoneuroendocrinology*, 38 (12), pp. 2844-2853.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.07.011>
- [9] Aguayo-Guerrero, J. A., León-Cabrera, S., Escobedo, G. (2023). Molecular mechanisms involved in fetal programming and disease origin in adulthood. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 36 (7), pp. 615–627.  
<https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0491>
- [10] Weaver, I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., Dymov, S., Szyf, M., Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.*, (8), pp. 847–54.  
<https://doi.org/10.1038/nn1276>

- [11] Aiken, C. E., Ozanne, S. E. (2014). Transgenerational developmental programming. *Hum. Reprod. Update*, 20 (1), pp. 63–75.  
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmt043>
- [12] Salafia, C. M., Zhang, J., Miller, R. K., Charles, A. K., ShROUT, P., Sun, W. (2007). Placental growth patterns affect birth weight for given placental weight. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 79 (4), pp. 281–288.  
<https://doi.org/10.1002/bdra.20345>
- [13] Myatt, L. (2009). Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta*, 31 (Suppl), S66–S69.  
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.12.021>
- [14] Maranduba, C. M., De Castro, S. B., de Souza, G. T., Rossato, C., da Guia, F. C., Valente, M. A., Rettore, J. V., Maranduba, C. P., de Souza, C. M., do Carmo, A. M., Macedo, G. C., Silva, F. de S. (2015). Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *J. Immunol. Res.*, 931574.  
<https://doi.org/10.1155/2015/931574>
- [15] Thorburn, A. N., Macia, L., Mackay, C. R. (2014). Diet, metabolites, and “western-lifestyle” inflammatory diseases. *Immunity*, Jun. 19, 40 (6), pp. 833–842.  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.05.014>
- [16] Nuriel-Ohayon, M., Neuman, H., Koren, O. (2016). Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front Microbiol.*, 7, pp. 1031–1037.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031>
- [17] Mor, G., Aldo, P., Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.*, 17 (8), pp. 469–482.  
<https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
- [18] Stinson, L. F., Payne, M. S., Keelan, J. A. (2017). Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota. *Crit. Rev. Microbiol.*, 43 (3), pp. 352–369.  
<https://doi.org/10.1080/1040841X.2016.1211088>
- [19] Romano-Keeler, J., Weitkamp, J. H. (2015). Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr. Res.*, 77, (1–2), 189–95.  
<https://doi.org/10.1038/pr.2014.163>
- [20] Chen, X., Li, P., Liu, M., Zheng, H., He, Y., Chen, M. X., Tang, W., Yue, X., Huang, Y., Zhuang, L., Wang, Z., Zhong, M., Ke, G., Hu, H., Feng, Y., Chen, Y., Yu, Y., Zhou, H., Huang, L. (2020). Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut*, 69 (3), pp. 513–522.  
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319101>
- [21] Brugman, S., Perdijk, O., van Neerven, R. J., Savelkoul, H. F. (2015). Mucosal immune development in early life: setting the stage. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 63 (4), pp. 251–268. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0329-y>

- [22] Fujiwara, R., Takemura, N., Watanabe, J., Sonoyama, K. (2010). Maternal consumption of fructo-oligosaccharide diminishes the severity of skin inflammation in offspring of NC/Nga mice. *Br. J. Nutr.*, 103 (4), pp. 530-538. <https://doi.org/10.1017/S000711450999198X>
- [23] Tian, M., Li, Q., Zheng, T., Yang, S., Chen, F., Guan, W., Zhang, S. (2023). Maternal microbe-specific modulation of the offspring microbiome and development during pregnancy and lactation. *Gut Microbes*, 15 (1), p. 2206505. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2206505>
- [24] Dalla Pellegrina, C., Perbellini, O., Scupoli, M. T., Tomelleri, C., Zanetti, C., Zoccatelli, G., Fusi, M., Peruffo, A., Rizzi, C., Chignola, R. (2009). Effects of wheat germ agglutinin on human gastrointestinal epithelium: insights from an experimental model of immune/epithelial cell interaction. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 237 (2), pp. 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.03.012>
- [25] Sapone, A., Lammers, K. M., Casolaro, V., Cammarota, M., Giuliano, M. T., De Rosa, M., Stefanile, R., Mazzarella, G., Tolone, C., Russo, M. I., Esposito, P., Ferraraccio, F., Carteni, M., Riegler, G., de Magistris, L., Fasano, A. (2011). Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.*, 9, p. 23. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-23>
- [26] James, J. E. (2021). Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be. *BMJ Evid. Based. Med.*, 26 (3), pp. 114–115. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111432>
- [27] Lakin, H., Sheehan, P., Soti, V. (2023). Maternal caffeine consumption and its impact on the fetus: A review. *Cureus.*, 15 (11), e48266. <https://doi.org/10.7759/cureus.48266>
- [28] Jennifer, A., Neil, S. (2024). A sleep divorce. How to sleep apart, not fall Apart. Market Harborough, Leicestershire: Troubador Publishing Ltd.
- [29] Withrow, D., Bowers, S. J., Depner, C. M., González A., Reynolds, A. C., Wright, K. P. Jr. (2021). Sleep and circadian disruption and the gut microbiome-possible links to dysregulated metabolism. *Curr. Opin. Endocr. Metab. Res.*, pp. 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2020.11.009>
- [30] Nikbakhtian, S., Reed, A. B., Obika, B. D., Morelli, D., Cunningham, A. C., Aral, M., Plans, D. (2021). Accelerometer-derived sleep onset timing and cardiovascular disease incidence: a UK Biobank cohort study. *Eur. Heart J. Digit. Health*, 2 (4), pp. 658–666. <https://doi.org/10.1093/ehjdh/ztab088>
- [31] Miyazaki, Y. (2018). *Shinrin-Yoku. The Japanese way of forest bathing for health and relaxation*. London: Octopus Publishing Group.

- [32] Craig, J. R., Jenkins, T. G., Carrell, D. T., Hotaling, J. M. (2017). Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil. Steril.*, 107 (4), pp. 848–859. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.115>
- [33] Samavat, J., Natali, I., Degl'Innocenti, S., Filimberti, E., Cantini, G., Di Franco, A., Danza, G., Seghieri, G., Lucchese, M., Baldi, E., Forti, G., Luconi, M. (2014). Acrosome reaction is impaired in spermatozoa of obese men: a preliminary study. *Fertil. Steril.*, 102 (5), pp. 1274–1281.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.1248>
- [34] Mendelson, M. M., Marioni, R. E., Joehanes, R. et al. (2017). Association of body mass index with DNA methylation and gene expression in blood cells and relations to cardiometabolic disease: a Mendelian randomization approach. *PLoS Medicine*, 14 (1), e1002215. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002215>
- [35] Fariello, R. M., Pariz, J. R., Spaine, D. M., Cedenho, A. P., Bertolla, R. P., Fraietta, R. (2012). Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. *BJU Int.*, 110 (6), pp. 863–867. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10813.x>
- [36] Umul, M., Köse, S. A., Bilen, E., Altuncu, A. G., Oksay, T., Güney, M. (2015). Effect of increasing paternal body mass index on pregnancy and live birth rates in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Andrologia*, 47 (3), pp. 360–364. <https://doi.org/10.1111/and.12272>
- [37] Ashapkin, V., Suvorov, A., Pilsner, J. R., Krawetz, S. A., Sergeyev, O. (2023). Age-associated epigenetic changes in mammalian sperm: implications for offspring health and development. *Hum. Reprod. Update*, 29 (1), pp. 24–44. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac033>
- [38] Sharkey, D. J., Robertson, S. A. (2019). Sex and Immune Receptivity for Embryo Transfer. In: Kovacs, G., Salamonsen, L. (eds.). *How to Prepare the Endometrium to Maximize Implantation Rates and IVF Success*. Cambridge University Press, pp. 151–158. <https://doi.org/10.1017/9781108236263.018>
- [39] Robertson, S. A., Bromfield, J. J., Tremellen, K. P. (2003). Seminal 'priming' for protection from pre-eclampsia—a unifying hypothesis. *J. Reprod. Immunol.*, 59 (2), pp. 253–265. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(03\)00052-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(03)00052-4)