

Fertilizante 

# bibliografía científica



Vitaminas

# ÍNDICE

INTRODUÇÃO .....	PÁGINAS 2-3
COMPLEXO B .....	PÁGINAS 4-5
VITAMINA A .....	PÁGINA 6
VITAMINA C .....	PÁGINA 6
VITAMINA D3 .....	PÁGINAS 6-7
VITAMINA E .....	PÁGINA 7
VITAMINA K2 .....	PÁGINA 7
LICOPENO .....	PÁGINAS 7-8
ÔMEGA-3 .....	PÁGINA 8
IODO .....	PÁGINA 8
L-CARNITINA .....	PÁGINA 8-9
UBIQUINOL .....	PÁGINA 9
CÁLCIO QUELATO .....	PÁGINA 9
COBRE QUELATO .....	PÁGINAS 10
CROMO .....	PÁGINA 10
FERRO .....	PÁGINAS 10-11
MAGNÉSIO (ÓXIDO) .....	PÁGINA 11
MANGANÊS QUELATO .....	PÁGINAS 11-12
SELÊNIO QUELATO .....	PÁGINA 12-13
ZINCO QUELATO .....	PÁGINAS 13
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	PÁGINAS 14-19

# INTRODUÇÃO

A infertilidade é uma condição de saúde global que afeta entre 15 a 25% dos casais em idade fértil (1). Todavia, há uma diferença epidemiológica entre países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Enquanto que em países desenvolvidos estima-se que um a cada sete casais sejam afetados pela infertilidade, nos países em desenvolvimento essa estimativa é de um a cada quatro casais (2).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define infertilidade como uma doença caracterizada pela ausência de gestação após doze meses de relações sexuais regulares e sem proteção anticoncepcional, o que resulta em um comprometimento funcional (1, 3).

A subfertilidade é um termo que pode ser usado para casais com algum grau de redução da fertilidade em casais que estão buscando a gestação (2). A subfertilidade é denominada esterilidade quando a impossibilidade de concepção é permanente (4).

Segundo a OMS existem hoje no Brasil 29,5 milhões de mulheres em idade reprodutiva (51,4% do total) que estão casadas ou em união estável (5).

A taxa de fecundidade da América Latina, especialmente do Brasil, está atualmente muito próxima do nível de reposição populacional (2).

Enquanto que no ano 2000 a taxa de fecundidade no Brasil entre mulheres de 15 a 49 anos era de 2,3 filhos, em 2010 era de 1,8 filhos, em 2020 era de 1,71 e para 2022 é projetado que essa taxa seja de 1,68 filhos, o que mostra que está havendo uma diminuição do número de filhos por mulheres em idade reprodutiva no nosso país (5).

O fator preditivo de maior impacto negativo na fertilidade é a idade materna. Todavia, outros fatores, tais como fatores biológicos, fisiológicos e ambientais ou de hábitos de vida desempenham um papel crescente na proporção de casais inférteis (2, 6).

Cerca de 85% dos casais com dificuldades para obter uma gestação apresentam uma causa masculina e/ou feminina diagnosticada. Os outros 15% dos casais inférteis não possuem uma causa biológica identificada e são classificados como infertilidade sem causa aparente (ISCA) (6, 7).

A infertilidade de fator exclusivamente masculino é responsável por até 30% dos casos, assim como a infertilidade de causa exclusivamente feminina. Cerca de 25% dos casais possuem uma combinação de fatores masculinos e femininos (1).

Entre os fatores femininos de infertilidade, a síndrome do ovário policístico (SOP), a endometriose, a falência ovariana prematura (FOP) e doença inflamatória pélvica (8) são as principais causas orgânicas de infertilidade (1, 7).

As disfunções ovulatórias são as principais causas de infertilidade feminina, sendo a SOP responsável por cerca de 70% dos diagnósticos de anovulação. A SOP é um distúrbio endocrinológico de caráter multifatorial caracterizada pela combinação de aspectos clínicos (anovulação e hiperandrogenismo), bioquímicos (alta concentração sérica de hormônios androgênicos e hormônio luteinizante, LH), associados a aspectos morfológicos ovarianos (micropolicistose) (1, 3).

Apesar da etiologia da SOP ser complexa e controversa, acredita-se que alterações genéticas, ambientais e estilo de vida contribuam para o desenvolvimento da doença.

É de fundamental importância o papel da resistência insulínica em pacientes com SOP, possivelmente devido a alterações nos receptores de insulina.

A insulina atua em sinergia com o LH nas células da teca e do estroma ovariano, promovendo um aumento dos androgênios. A nível hepático, a alta insulina diminui a produção da globulina carreadora de esteroides sexuais (SHBG) (1, 3).

Muitos nutrientes têm sido propostos como novas estratégias terapêuticas para SOP em pacientes inférteis (1, 9).

A endometriose também é um fator feminino de infertilidade muito presente nos diagnósticos. Até 15% das mulheres em idade reprodutiva são afetadas pela endometriose em seus diversos graus, enquanto que a prevalência atinge 50% em mulheres inférteis e até 70% nas mulheres com dor pélvica crônica (2, 7, 10).

A endometriose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de estroma e glândulas endometriais funcionais implantadas em regiões e órgãos fora da cavidade uterina, com consequentes distorções anatômicas devido a aderências e fibrose (1, 2, 10).

Alterações endócrinas e imunológicas são mecanismos envolvidos na endometriose associada à infertilidade (2). Os principais sintomas clínicos são a dor crônica pélvica e infertilidade, além de dismenorreia, dispareunia, disúria e dor à evacuação (10).

Devido ao padrão inflamatório e de impacto negativo no sistema imune da endometriose, hábitos nutricionais e de suplementação têm sido propostos nos últimos anos para prevenção e controle da endometriose (1, 9-11).

Os maus hábitos como tabagismo, alto consumo de cafeína e álcool, além de obesidade e ausências de exercícios físicos afetam negativamente a função reprodutiva.

A nutrição desbalanceada e de má qualidade impacta nas funções fisiológicas reprodutivas femininas (1, 7, 12). O manejo de condições nutricionais e de estilo de vida tem sido sugerido como uma das formas de atuar em casos de ISCA, melhorando a fertilidade do casal (6).

Com o objetivo de melhorar as taxas de gestação, muitas mulheres são direcionadas por terceiros ou mesmo por motivação própria para terapias adjuvantes, incluindo o uso de suplementos nutricionais com diversos ingredientes (1, 9, 11).

Considerando todas as especialidades da medicina, em 2019 foram prescritos 28,6 milhões de suplementos, sendo que a ginecologia representou 14% desse mercado (1).

O uso de suplementos nutricionais tem por objetivo fornecer nutrientes em complemento à alimentação deficiente naqueles ingredientes específicos, de forma a atingir a dose ideal para a atuação saudável do organismo.

No caso de mulheres em idade reprodutiva com objetivo da gestação, os suplementos nutricionais podem exercer efeito positivo no eixo hormonal, na ovulação, na qualidade oocitária, na qualidade embrionária e na taxa de gestação (9, 11).

Este trabalho tem por objetivo discorrer brevemente sobre alguns nutrientes de fundamental importância para mulheres em idade reprodutiva com desejo gestacional.

## COMPLEXO B

Todas as vitaminas do complexo B são hidrossolúveis e atuam como coenzima em uma diversidade de reações bioquímicas. O complexo B auxilia na conversão de carboidratos em glicose, na decomposição da glicose em energia e na mobilização de gorduras e proteínas. São vitaminas essenciais para a reprodução, especialmente no organismo feminino.

A tiamina (ou vitamina B1) é essencial para a saúde dos sistemas nervoso e cardiovascular. A deficiência da vitamina B1 impacta negativamente na saúde mental, aumentando os sintomas de depressão, ansiedade e estresse (13).

Já a riboflavina (B2) é um poderoso antioxidante e auxilia na produção de hemácias, fundamental para que as vitaminas B6 e B9 (ácido fólico) desempenhem suas funções de forma adequada no organismo (8).

Já é sabido há algumas décadas que a deficiência de B2 evita alterações na fertilidade por atuar na secreção dos hormônios tireoidianos (14, 15), além do seu impacto no desenvolvimento fetal normal (8).

A niacina (B3) desempenha funções na melhoria da circulação sanguínea, melhorar o controle da diabetes aumentar os níveis do HDL, diminuir níveis de triglicerídeos, com redução moderada do LDL.

Uma metanálise recente que avaliou mais de 35 mil mulheres com deficiência pré-concepcional de niacina concluiu que a inadequada ingestão de niacina está associada ao aumento do risco de doenças congênitas nos fetos (16).

No grupo de pacientes de reprodução assistida, altos níveis de niacina no líquido folicular foram associados a mais desenvolvimento folicular. Em camundongos, a suplementação do meio de cultivo com niacina melhorou a qualidade oocitária, reduzindo os danos do estresse oxidativo (17).

O ácido pantotênico (B5) é fundamental para a produção e equilíbrio de hormônios e redução do LDL e triglicerídeos, além de ser importante para a produção de hemácias e anticorpos.

A vitamina B5 é um precursor exclusivo da síntese de Coenzima A, que por sua vez, está associada a centenas de reações bioquímicas como crescimento celular, metabolismo intermediário e síntese de neurotransmissores (18).

A piridoxina (B6) possui múltiplas funções enzimáticas, no metabolismo proteico, função neurológica. Especialmente quando o foco é fertilidade, vitamina B6 é de suma importância para modulação da transcrição de genes de receptores de hormônios esteroides, impactando diretamente na reprodução (19-21).

A biotina (B7), apesar de estar altamente associada à saúde da pele e cabelos, é essencial para formação de linfócitos, anticorpos, aminoácidos, ácidos nucléicos e glicogênio. No intestino, a biotina aumenta a reabsorção e uso de outras vitaminas do complexo B.

Em estudos em modelos animais, a deficiência de biotina demonstrou impactar negativamente na maturação e qualidade oocitária, no desenvolvimento embrionário e fetal, inclusive com teratogênese associada à deficiência nutricional (22-24).

Todavia, em um único estudo com algumas pacientes de reprodução assistida, a biotina não pareceu ser associada à qualidade oocitária em humanos.

Contudo, a biotina sérica e no líquido folicular foi mais elevada no grupo de pacientes gestantes, quando comparadas às não gestantes, apesar do dado não ter sido estatisticamente significativo, possivelmente pelo baixo número de pacientes avaliadas (25).

O inositol (vitamina B8) é uma molécula produzida a partir da glicose que atua como sinalizadora na regulação da insulina, transmissão nervosa, regulação de cálcio, serotonina e colesterol (26).

O inositol é precursor de nove esteroisômeros encontrados principalmente nas membranas celulares, incluindo mio-inositol (mais de 99% das isoformas) e D-quirosinositol, que têm papel importante na patogênese da diabetes, na regulação da tireoide e são utilizados como sensibilizadoras de insulina em tratamentos de mulheres com SOP (26-29).

O mio-inositol inclusive está envolvido no manejo de nódulos tireoidianos benignos, com possíveis efeitos na redução dos mesmos (27).

A suplementação de inositol em pacientes SOP parece aumentar a taxa de gestação, pois reduz a resistência insulínica, reduzindo também o risco de diabetes gestacional. Nos ciclos de reprodução assistida, a suplementação de inositol pode melhorar a qualidade oocitária e embrionária, e por ser um mensageiro na sinalização celular, regula a secreção ovariana, com possíveis pontos positivos na ovulação (26, 29). Além disso, a suplementação com inositol reduz o risco de diabetes gestacional em mulheres com SOP ou com sobrepeso e diminui também o risco de parto prematuro (28, 30).

O metilfolato é a forma natural e metabolicamente ativa do ácido fólico (vitamina B9). Tem função extremamente importante e reconhecida na reprodução, pois está diretamente envolvido com os níveis de hemoglobina (31), assim como com os processos epigenéticos da embriogênese (32).

Na fertilidade, o ácido fólico atua como poderoso antioxidante, atuando na produção de citocinas anti-inflamatórias, o que impacta positivamente na ovulação e desenvolvimento oocitário. No caso de deficiência de B9, os ovários têm baixa resposta à estimulação ovariana promovida pelo hormônio foliculo estimulante (FSH) (33).

A suplementação de ácido fólico diminui o risco de anomalias congênitas vinculadas a defeitos do tubo neural e suas consequências, como a hidrocefalia, as fendas orais com ou sem fenda palatina, doenças cardíacas congênitas, anomalias do trato urinário e nos membros, assim como em alguns casos de tumores pediátricos (34).

Desfechos gestacionais adversos, como aborto espontâneo, fetos pequenos para idade gestacional e parto prematuro são reduzidos com suplementação de B9 (35). Todavia, em pacientes de reprodução assistida, o uso de vitamina B9 não parece aumentar as taxas de gestação, apesar de ser altamente recomendada sua suplementação devido aos efeitos benéficos comprovados após a obtenção da gestação (36-38).

A vitamina B12, também chamada cianocobalamina ou cobalamina é essencial no combate à anemia, pela sua extrema importância na hematopoiese, o que impacta no ciclo menstrual e na chance de gestação. Na reprodução feminina, a suplementação B12 diminui consideravelmente o risco de aborto, além de melhorar o neurodesenvolvimento cognitivo e de linguagem da criança cuja mãe recebeu a suplementação na etapa peri-concepcional e durante a gestação (39).

Mulheres em idade reprodutiva com SOP usualmente apresentam um alto nível de homocisteína. A administração do complexo B, especialmente a combinação de B2, B6, B9 e B12, reduz drasticamente os níveis séricos da homocisteína circulante em pacientes com SOP (40, 41).

A homocisteína é um aminoácido não-proteinogênico que em altas concentrações séricas tem impacto negativo nos embriões e resultados obstétricos e neonatais adversos, além de aumentar o risco de trombose na gestante, mais risco de aborto e alteração na placentação.

Os níveis de homocisteína no líquido folicular são inversamente proporcionais à maturidade oocitária e ao desenvolvimento embrionário in vitro (33, 41, 42). Baixos níveis séricos de B9 e altos níveis de homocisteína são fatores de abortos de repetição (40).

Além da questão da homocisteína em mulheres com SOP, a importância das vitaminas B2, B6, B9 e B12 como cofatores enzimáticos promove a vinculação das mesmas ao metabolismo dos hormônios sexuais, o que tem um impacto direto na fertilidade feminina (43).

## VITAMINA A

A vitamina A em humanos possui três formas lipossolúveis ativas (retinal, retinol e ácido retinoico) e uma forma exclusiva de estocagem no fígado (retinil éster).

Esses nutrientes não são sintetizados pelo corpo e precisam ser adquiridos da dieta. Tem ação antioxidante, desempenhando um papel essencial no funcionamento metabólico da retina e do sistema imunológico, além de ser importante para o crescimento e desenvolvimento celular e ósseo, bem como para manter a integridade da pele e mucosas.

Na gestação, a vitamina A é essencial para o desenvolvimento de órgãos fetais, do esqueleto fetal e da placenta, além de reduzir a infecção materna (44, 45). Todavia, devido aos possíveis efeitos teratogênicos associados às altas doses de vitamina A, a ingestão excessiva é uma preocupação, principalmente em países desenvolvidos.

Em países em desenvolvimento, ainda há uma grande demanda pela suplementação, especialmente em mulheres HIV positivas (45).

## VITAMINA C

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é uma vitamina hidrossolúvel que deve ser obtida na alimentação.

A vitamina C possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, participa da conversão do ácido fólico em metilfolato, atua no metabolismo do ferro e no sistema imune, e atua na formação do colágeno.

Este efeito é especialmente importante para o crescimento do folículo ovariano, do citoplasma oocitário, para a ovulação e fase lútea (40, 46).

Na fertilidade feminina, em modelos animais a vitamina C mostrou maior longevidade dos folículos ovarianos, e também teve impactos positivos nos níveis de progesterona de mulheres que estavam em estimulação ovariana com o citrato de clomifeno e com deficiência na fase lútea (47).

## VITAMINA D3

A vitamina D3 (colecalfiferol) é amplamente conhecida pelos benefícios na saúde óssea, devido à manutenção da homeostase entre cálcio e fósforo, promovendo a mineralização óssea.

Ademais, a vitamina D3 também está associada à saúde reprodutiva, visto que receptores da vitamina D e enzimas que estão envolvidas na sua metabolização foram encontradas em tecidos reprodutivos masculinos e femininos (40, 48).

Em mulheres com SOP, os baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), um metabólito da vitamina D3, estão associados à obesidade, metabolismo e alterações endócrinas. A suplementação com vitamina B3 pode melhorar a frequência menstrual, a ovulação espontânea e atenuar os distúrbios metabólicos nessas mulheres (49, 50).

Os receptores da vitamina D3 estão presentes no corpo todo, impactando a modulação da transcrição de cerca de 2 mil genes. Nos animais, existem várias evidências do papel da vitamina D3 na função reprodutiva e fertilidade.

Em seres humanos, os estudos ainda são inconclusivos em sua maioria. Existem evidências de que baixos níveis séricos de 25(OH)D (<30 ng/mL) estão associados a um baixo valor do hormônio anti-mulleriano (AMH), um marcador de reserva ovariana (51), e também a ciclos menstruais longos e irregulares (51, 52). Altos níveis de 25(OH)D (> 50 ng/ml) estão relacionados a alta fecundabilidade (52).

Em tratamentos de reprodução assistida, a vitamina D parece estar associada a altas taxas de fertilização, mas não a aumento de taxas de gestação ou nascidos vivos (53).

Outros achados associam a vitamina D3 à taxa de gestação em pacientes de reprodução assistida (48, 54). Na gestação natural, ainda há controvérsias sobre o benefício da vitamina D3 na fertilidade (55, 56). Em tecidos humanos ovarianos, a vitamina D3 estimula a produção de progesterona em 13%, em 9% a produção de estradiol e de 21% de estrona (57).

Devido a esses achados, é recomendada a suplementação de vitamina D3 para mulheres em idade reprodutiva (33).

## VITAMINA E

A vitamina E ou tocoferol é um antioxidante e anti-inflamatório lipossolúvel que auxilia na proteção das membranas celulares. Tem grande importância no sistema imune, tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas e cardiovasculares.

Quanto ao sistema reprodutivo e endócrino, a vitamina E pode auxiliar na redução do estresse oxidativo estabilizando a membrana celular, inclusive de oócitos. A deficiência de vitamina E pode levar à infertilidade, abortos, partos prematuros, eclampsia, restrição de crescimento intra-uterino e outras doenças associadas à gestação, além de má qualidade seminal (58).

Quase metade das mulheres ingerem menos que a necessidade diária, o que traz impactos negativos à saúde (40). Uma revisão recente da literatura avaliou os efeitos benéficos da vitamina E na fertilidade feminina, concluindo que a vitamina E melhora a espessura endometrial, reduz as inflamações pélvicas, diminui a progressão de tumores ginecológicos e reduz o risco de complicações gestacionais (46, 59).

## VITAMINA K2

A vitamina K2 (menaquinona) é lipossolúvel e pertence à família das vitaminas K. Enquanto que a vitamina K1 está associada à coagulação sanguínea, a vitamina K2 tem sido associada à saúde óssea e cardiovascular. Na vitamina K2 existem variantes de MK-4 a MK-13 dependendo do comprimento da cadeia lateral.

A variante MK-7 é a mais biodisponível com meia vida mais longa após ingestão oral, sendo a variante de escolha para suplementação. A K2-MK-7 é um cofator de várias vias bioquímicas, especialmente a via da absorção do cálcio, levando a um maior aproveitamento do cálcio para os ossos.

A vitamina K2-MK-7 permite que a osteocalcina fixe a maior quantidade de cálcio nos ossos, promovendo a mineralização óssea e inibindo que ocorra calcificação arterial.

O consumo de vitamina K2-MK-7 diminui o risco de síndromes metabólicas com resistência insulínica, como diabetes e doenças cardiovasculares.

Um estudo recente em mulheres diagnosticadas com SOP evidenciou os benefícios da suplementação da K2-MK-7 na redução da resistência insulínica, da gordura corporal, dos triglicerídeos, de níveis séricos de dihidrotestosterona com aumento da massa muscular e dos níveis de globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) em pacientes com SOP, melhorando os sinais da síndrome metabólica (60).

## LICOPENO

O licopeno é um pigmento bioativo com forte ação antioxidante, considerado o carotenoide com maior capacidade sequestrante do oxigênio. Seu papel na saúde humana já é bem estabelecido na prevenção da carcinogênese, doenças cardiovasculares, neuroproteção, efeito anti-inflamatório, anti-hipertensivo e atuação direta na síntese de colesterol (61, 62).

O licopeno é uma molécula lipossolúvel, bloqueando os radicais livres que danificam as membranas celulares lipoproteicas. Atua na regulação dos diferentes tipos de citocinas pró-inflamatórias (IL1, IL6, IL8 e TNF- $\alpha$ ), na produção de óxido nítrico, bloqueia a via de sinalização inflamatória do NF- $\kappa$ B



e regula a ciclooxigenase, que modula o sistema imune. O licopeno aumenta a concentração das enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutathione peroxidase, protegendo o DNA, os lipídeos e outras macromoléculas do estresse oxidativo (61, 62).

Assim, devido ao aumento de espécies reativas de oxigênio e de óxido nítrico na endometriose estarem associadas à menor qualidade oocitária e embrionária em mulheres com endometriose (10, 63), a inclusão do licopeno é um importante aliado na manutenção da homeostase em um ambiente com endometriose.

## ÔMEGA 3

O ômega 3 é um ácido graxo poli-insaturado com três tipos de ácidos graxos essenciais: o ácido docosahexaenoico, o ácido eicosapentaenoico e o ácido alfa-linolênico, com amplo reconhecimento de benefícios na saúde cardiovascular e cerebral devido à sua potente ação anti-inflamatória.

Os benefícios da suplementação com ômega 3 na gestação são bem documentados, desde no aumento do crescimento fetal, impacto positivo no QI do feto à prevenção de parto prematuro (com redução de até 42% do risco), vinculado também aos níveis séricos de ômega-3 no período pré-gestacional (64-67).

Para mulheres com desejo reprodutivo, o consumo de ômega 3 parece estar associado a uma maior chance de gestação, tanto em gestações espontâneas quanto de reprodução assistida (68, 69). Nos casos de mulheres com SOP, as mulheres apresentam alterações clínicas, endócrinas e metabólicas, incluindo hiperandrogenismo associado à resistência insulínica. Para casos de SOP, a suplementação de ômega 3 mostrou efeitos positivos no metabolismo de insulina, nos triglicerídeos séricos, no colesterol VLDL, HDL e total, com regulação do perfil androgênico (70, 71).

## IODO

O iodo é um mineral fundamental para o bom funcionamento da tireoide, por ser um componente dos hormônios T3 e T4. Por ser parte da maturação do sistema nervoso central, a deficiência de iodo em mulheres gestantes pode acarretar em alteração na produção dos hormônios tireoidianos, e causar danos cerebrais irreversíveis ao feto. Assim, a suplementação com iodo é de fundamental importância em mulheres em idade reprodutiva, mesmo na etapa pré-gestacional (72, 73).

Mulheres gestantes com deficiência de iodo têm mais risco de complicações obstétricas como abortos, natimortos, alterações congênitas e mortalidade perinatal (73). A suplementação de iodo na gestação diminui a chance de hipertireoidismo pós-parto (74).

A Sociedade Americana de tireoide (ATA) e a OMS, com anuência da Sociedade de Teratologia, Sociedade de Endocrinologia e a Academia Americana de Pediatria recomendam a suplementação de 150µg de iodo diariamente no período pré-natal (72, 73). O ideal é que a suplementação de iodo inicie ao menos três meses antes da gestação para garantir níveis de iodo na tireoide adequados à produção hormonal durante a gestação (73).

As macroalgas marinhas denominadas Kelp têm grande poder nutricional e são amplamente utilizadas na culinária asiática e na europeia, sendo fontes naturais de boa qualidade de iodo (75). Assim, a utilização deste tipo de macroalga como fonte de iodo é fundamental para indivíduos veganos.

## L-CARNITINA

A carnitina é um aminoácido sintetizado no fígado e rins a partir da lisina e metionina, sendo a L-carnitina a forma biologicamente ativa. A carnitina desempenha papel fundamental no transporte de lipídeos dos adipócitos até as mitocôndrias, contribuindo positivamente na geração de energia (76).

Estudos recentes têm sugerido que a L-carnitina pode ser útil no manejo de pacientes com SOP. A suplementação com 2g ao dia de L-carnitina na gestação evita o aumento plasmático de ácidos

graxos livres, que é a principal causa de resistência insulínica e diabetes gestacional. A carnitina sérica também parece estar associada à globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), mas os achados são contraditórios (76-78).

Em 2009 foi realizado um estudo in vitro com oócitos e embriões de camundongos cultivados em ambiente como fluido peritoneal de pacientes com endometriose. Quando adicionada a suplementação de L-carnitina, houve melhora na estrutura oocitária e na qualidade embrionária (79), indicando que mulheres com endometriose poderiam se beneficiar do uso de suplementos com L-carnitina.

## UBIQUINOL

A coenzima Q10 (CoQ10) é uma enzima solúvel em lipídeos componente essencial da membrana mitocondrial interna, envolvida no transporte de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial e na oxidação fosforilativa para produção de energia mitocondrial.

A CoQ10 também atua como antioxidante inibindo a peroxidação lipídica e a oxidação do DNA, fortalecendo o sistema antioxidante endógeno. Apesar de ser endógena, após os 30 anos há uma queda na produção (80).

A CoQ10 é presente no organismo em três formas: ubiquinona, ubiquinol e semiquinona. O ubiquinol é a forma lipofílica mais presente (90% da CoQ10 total) e mais antioxidante, capaz até mesmo de regenerar outros antioxidantes como as vitaminas C e E.

A suplementação com ubiquinol é conhecida por beneficiar parâmetros seminais, tanto na questão da motilidade quanto na manutenção da integridade de membrana do espermatozoide das EROs (81, 82).

Na fertilidade feminina, a suplementação de CoQ10 aumenta a taxa de gestação clínica em mulheres em tratamentos de reprodução assistida, apesar de não ter mostrado aumento de nascidos vivos e taxa de aborto. Esse achado também foi encontrado quando foi analisado apenas as mulheres com SOP ou com baixa reserva ovariana (83).

A suplementação de CoQ10 pode também alterar a expressão de genes de citocinas inflamatórias comuns em pacientes com SOP (84, 85). Nessas pacientes, a CoQ10 também pode diminuir a depressão, ansiedade, a proteína C reativa, além da testosterona e o hirsutismo (86).

No caso de pacientes com baixa reserva ovariana em ciclos de reprodução assistida, o pré-tratamento com CoQ10 resultou em menos uso de gonadotrofinas na estimulação ovariana, com picos mais altos de estradiol.

Houve maior captação de oócitos, maior taxa de fertilização e de embriões de boa qualidade, com mais embriões para congelamento em pacientes com baixa reserva ovariana mas com suplementação prévia de CoQ10 (80).

## CÁLCIO QUELATO

O cálcio na apresentação quelato é uma molécula hidrossolúvel, com maior biodisponibilidade que o íon inorgânico. A pré-eclâmpsia é associada à baixa ingestão de cálcio, e a suplementação do cálcio durante a gestação para reduzir a prevalência de pré-eclâmpsia é sugerida há cerca de 30 anos (87-89).

Em mulheres não gestantes, a baixa ingestão de cálcio na dieta está associada à hipertensão, e algumas evidências apontam que a suplementação de cálcio reduz a pressão arterial em mulheres não gestantes com predisposição à hipertensão.

Mesmo reduções discretas na pressão arterial tem importantes benefícios na redução da hipertensão no aspecto populacional, visto que as mulheres hipertensas podem diminuir o risco de pré-eclâmpsia gestacional com a suplementação de cálcio prévio à gestação (88, 89).

## COBRE QUELATO

O cobre quelato é um íon inorgânico que, na forma quelato apresenta maior biodisponibilidade. O cobre é um oligoelemento, ou seja, sua concentração sérica usualmente é baixa.

O cobre auxilia na absorção do ferro para produção de hemoglobina, além de ser um antioxidante. O cobre é, portanto, um mineral essencial à saúde reprodutiva, tanto de homens quanto de mulheres (90, 91).

O cobre liga-se ao hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), induzindo a liberação do FSH e do LH. Além disso, quantidades adequadas de cobre são fundamentais no desenvolvimento embrionário (92, 93).

Em mulheres em tratamentos de reprodução assistida, a presença do cobre na urina estava positivamente associada a um maior número de óocitos captados, maior número de embriões produzidos e embriões de melhor qualidade (90).

A presença de cobre, juntamente com o selênio e o zinco, está positivamente associada à qualidade dos folículos ovarianos (91). Em gestantes, há um aumento sérico do cobre e do manganês comparado às mulheres que não engravidaram no mesmo período.

Na presença de deficiência de cobre, houve mais perda gestacional e infertilidade, além de mais gestação (94).

## CROMO

O cromo é um mineral traço que não é produzido pelo corpo, sendo preciso a sua ingestão. Ele é indicado para melhorar a sensibilidade à insulina, o que conseqüentemente atua no tratamento e prevenção do diabetes tipo 2.

Outras funções importantes do cromo estão na proteção de doenças cardiovasculares e hipertensão arterial, no tratamento da hipoglicemia e diminuição do colesterol total sérico. Desde 2005 tem-se sugerido a suplementação com cromo para tratamento da SOP, devido à sua capacidade de aumentar a tolerância à glucose (95, 96).

Baixos níveis séricos de cromo foram encontrados em pacientes com diabetes tipo 2, sugerindo que a deficiência de cromo pode reduzir a sensibilidade à insulina. Em mulheres com SOP, a suplementação com cromo resultou em melhoras dos níveis de glucose e sensibilidade à insulina, além de reduzir o hirsutismo e aliviar os sintomas de SOP (96, 97), o que leva a crer que a suplementação pode reduzir a resistência insulínica e auxiliar na perda de peso como formas de conduta terapêuticas em pacientes com SOP, independente se estas são obesas ou não (98) (99).

Alguns trabalhos também encontraram benefícios no estímulo à menstruação e ovulação nessas pacientes, impactando diretamente na fertilidade das mesmas (98, 100, 101).

A suplementação de cromo associada ou não à vitamina D3 é extremamente efetiva em controlar a resistência insulínica em pacientes com diabetes tipo 2, além de atuar na modulação de fatores de crescimento associados à diabetes (102).

## FERRO

O ferro já é um suplemento amplamente utilizado nos primeiros anos de vida das crianças e também em gestantes, por ser um mineral de extrema importância para quase todos os processos bioquímicos do corpo.

O ferro atua na formação da hemoglobina das hemácias, está envolvido no transporte de oxigênio, produção de ATP, atividade imunológica, produção de hormônios entre outros pontos. A deficiência

de ferro é a deficiência nutricional mais comum segundo a OMS, atingindo cerca de 20% da população mundial.

Estima-se que quase todas as mulheres tenham algum grau de deficiência de ferro e que mais da metade das mulheres grávidas nos países em desenvolvimento sofram de anemia (103). A suplementação de ferro no período pré-concepcional está associada ao crescimento infantil pós-natal (104).

Existem controvérsias a respeito da ingestão de ferro via dieta associada à fertilidade, todavia, existem dados sobre mulheres com dificuldades para obter uma gestação e baixos níveis de ferro (105).

Em um estudo prospectivo com duração de 8 anos que acompanhou mais de 18 mil mulheres em idade reprodutiva, foi observado que nas mulheres com suplementação de ferro houve menos risco de infertilidade comparadas àquelas que não utilizaram a suplementação (106).

Em estudos com camundongos, a deficiência de ferro levou à alterações no ciclo estral e menores taxas de fertilização (107).

Em mulheres com falhas repetidas de implantação foi detectado que há baixos níveis séricos de ferritina. Quanto menores os níveis de ferritina sérica, maior o número de perdas gestacionais (108), sendo a suplementação de ferro uma opção para evitar as perdas gestacionais.

## MAGNÉSIO (ÓXIDO)

O óxido de magnésio em uso regular auxilia no aumento de magnésio sérico, auxiliando na constipação, no controle à depressão e em sintomas cardíacos. O magnésio tem importantes funções em cerca de 300 reações enzimáticas, para geração de energia, como síntese de DNA e proteínas, metabolismo de colesterol entre outras funções.

Cerca de 99% do magnésio corporal está concentrado nos ossos, músculos e tecidos moles (109, 110).

Uma revisão de literatura sugere que a deficiência de magnésio tem um papel importante em condições clínicas como síndrome pré-menstrual, dismenorreia e sintomas na pós menopausa, já sendo visto que a suplementação com magnésio pode reduzir ou suspender os sintomas clínicos (109).

Na gestação, o uso de magnésio tem mostrado resultados conflitantes, com alguns trabalhos encontrando benefícios na suplementação e outros mostrando que a suplementação é indiferente em melhorar a mortalidade perinatal, o tamanho gestacional e a pré-eclâmpsia (111, 112).

Já é sabido que a suplementação com magnésio reduz a resistência insulínica e melhora os indicadores de glicemia em pacientes com diabetes tipo 2 (113, 114).

Além disso, o magnésio é capaz de reduzir a pressão arterial, a hiperglicemia e os níveis de triglicerídeos séricos, diminuindo assim o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (110). Em mulheres com SOP e resistência insulínica, os níveis de magnésio estão deficientes (115).

Devido aos achados em pacientes com síndrome metabólica, a suplementação de magnésio passou a ser utilizada em pacientes com SOP, com resultados positivos na redução dos níveis séricos de insulina, redução de peso e de testosterona sérica, com aumento de DHEA em pacientes de SOP.

Quando associado à vitamina E, os resultados foram até mais consistentes para essas mulheres, reduzindo os riscos cardiovasculares de uma forma mais ampla (115, 116).

## MANGANÊS QUELATO

O manganês é um mineral essencial, que garante o desenvolvimento ósseo adequado, atua na absorção das vitaminas E e B1, na síntese de ácidos graxos, é componente da enzima antioxidante

superóxido dismutase e atua na síntese de hormônios tireoidianos e sexuais (117, 118).

Níveis elevados de tiroxina em pacientes diagnosticadas com ISCA foram observados em casos de baixos níveis de antioxidantes, incluindo a SOD vinculada ao manganês (118).

Em estudo com pacientes com disfunções tireoidianas, os níveis séricos de manganês mostraram ser diretamente proporcionais aos níveis de funcionamento da tireoide (117).

Em um estudo avaliando pacientes com SOP e resistência insulínica, foram encontrados baixos níveis séricos de manganês quando comparadas a mulheres sem SOP (115), sendo a baixa ingestão de manganês associada a risco maior de anovulação (119).

Na gestação, a deficiência de manganês está relacionada a maior frequência de pré-eclâmpsia, com os riscos diminuídos conforme há um aumento na concentração de manganês (120).

Quando comparadas mulheres gestantes àquelas que não obtiveram uma gestação no mesmo período, foi observado um aumento de cobre e manganês séricos no grupo gestante (94).

## SELÊNIO QUELATO

O selênio quelato é um oligoelemento hidrossolúvel com grande biodisponibilidade, enquanto que o elemento selênio por si só não é biologicamente ativo. Mas este elemento traço tem sua função através da sua ligação a 25 selenoproteínas do genoma humano.

Essas proteínas que atuam com auxílio do selênio estão envolvidas em funções estruturais, na homeostase em resposta ao estresse oxidativo, regulação de fatores de transcrição e cascatas de sinalização ligadas a antioxidantes e EROs, atuando fortemente na síntese de DNA (121, 122).

No corpo humano, a tireoide é o órgão que mais acumula selênio, que é essencial para a saúde da tireoide e para o metabolismo dos hormônios T3 e T4, visto que é um cofator para a conversão de T4 em T3 ativo, o que indiretamente afeta a reprodução.

A suplementação de selênio tem efeitos anti-inflamatórios em pacientes com tireoidite auto-imune, durante a gestação e mesmo no período pós-parto (40, 121-123).

O estresse oxidativo pode dificultar as funções reprodutivas masculinas e femininas, e as propriedades antioxidantes do selênio atuam nas cascatas de sinalização envolvidas na fertilidade (124).

Para as mulheres com desejo reprodutivo, uma baixa concentração sérica de selênio e de zinco foram positivamente associadas a um maior tempo para obter a gestação. A baixa dose de selênio foi associada a 46% mais risco de subfertilidade, com 7% de diferença de risco entre mulheres subférteis e mulheres férteis (90).

Quando avaliado o sistema reprodutivo feminino, a importância do selênio fica ainda mais evidente, pois vários estudos *in vitro* e com modelos animais tem mostrado o papel fundamental do selênio no desenvolvimento das células da granulosa e da teca e na biossíntese do estradiol em ovários.

Quanto mais desenvolvido e saudável for o folículo ovariano e o ócito, maiores são os níveis de selênio, possivelmente devido ao papel do selênio como poderoso antioxidante. Na suplementação com selênio no meio de cultivo de embriões de suínos e de camundongos *in vitro*, houve maior taxa de fertilização e produção de blastocistos com maior qualidade (91, 121, 122, 125, 126).

A baixa concentração de selênio está relacionada a complicações gestacionais, abortos, alterações no sistema nervoso e imune do feto, além de baixo peso ao nascimento e parto prematuro (127). Evidências apontam que baixos níveis de selênio também estão envolvidos com diabetes gestacional, hipertensão arterial e pré-eclâmpsia (128-130).

Em mulheres inférteis, foi detectado baixo nível de selênio em pacientes de endometriose quando comparadas a pacientes com infertilidade tubária (63). Mulheres com SOP também apresentaram níveis séricos inferiores de selênio comparadas a mulheres sem SOP, o que possivelmente está associado ao hiperandrogenismo (131).

A suplementação de selênio estimula a atividade antioxidante e a produção de estradiol, progesterona e T4, além de aumentar o metabolismo de nutrientes (90, 121).

## ZINCO QUELATO

O zinco é um oligoelemento essencial para muitas funções na saúde, desempenhando um papel na manutenção do metabolismo celular e da expressão gênica. O zinco tem um papel crucial em mais de 300 atividade enzimáticas, atuando em uma ampla gama de processos fisiológicos, como função imunológica, sinalização da insulina, reparo de tecidos, proliferação celular, síntese de DNA e proteínas, visão, neurotransmissão e ações antioxidantes e também pró-oxidação (90, 132).

Baixos níveis séricos de zinco e selênio estão associados a pelo menos um mês a mais para obter a gestação, similar às pacientes com menos consumo de frutas e mais consumo de fast food (90).

Estudos animais demonstraram que a deficiência de zinco impacta negativamente no desenvolvimento folicular e oocitário, afetando os hormônios sexuais, além de dificultar a implantação (132-134).

O zinco está relacionado à fertilidade masculina e à fertilização, além de etapas pós-fertilização.

A entrada do sêmen no trato reprodutivo feminino provoca uma resposta imune contra os espermatozoides, sendo que a presença do zinco reduz e modula essa resposta para promover a fertilização (132, 134).

Durante a gestação, a deficiência de zinco está associada à baixo peso ao nascer, mais risco de aborto, dificuldades no parto e alterações congênitas (132, 134).

Os níveis de zinco no líquido folicular estão diretamente associados ao desenvolvimento oocitário daquele folículo. Mulheres com SOP apresentam baixos níveis séricos de zinco (91). No caso de SOP, há grande alteração dos hormônios sexuais e também dos tireoidianos. A suplementação com zinco promove a normalização hormonal nessas mulheres (135).

O zinco também está envolvido na síntese e liberação de insulina, regulação do colesterol e triglicerídeos e tem atividade anti-androgênica pela diminuição da produção de di-hidrotestosterona e inibição de aromatase inclusive nas pacientes com SOP (132, 136).

Mulheres com dismenorreia primária e síndrome pré-menstrual são beneficiadas com suplementação de zinco devido à sua ação antioxidante e anti-inflamatória, visto que há deficiência nestas pacientes (132, 136).

No caso de endometriose, sabe-se que há envolvimento dos genes de metaloproteinases de matriz (MMPs). A suplementação de zinco parece estar associada à inibição dos genes das MMPs, além do zinco ser antioxidante, anti-inflamatório e regulador do sistema imune.

Mulheres com endometriose têm baixos níveis séricos de zinco (132, 136).

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vitagliano A, Petre GC, Francini-Pesenti F, De Toni L, Di Nisio A, Grande G, et al. Dietary Supplements for Female Infertility: A Critical Review of Their Composition. *Nutrients*. 2021 Oct 11;13(10).
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10.
3. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 8;106(3):e1071-e83.
4. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod*. 2017 Sep 1;32(9):1786-801.
5. Nations U. Data portal population division. 2022; Available from: <https://population.un.org/dataportal/home>.
6. Saadati N, Nikbakht R, Sattari A, Amininezhad FS. Spontaneous pregnancies and determinant factors in infertility: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2020 Oct;18(10):905-10.
7. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65-76.
8. Mosegaard S, Dipace G, Bross P, Carlsen J, Gregersen N, Olsen RKJ. Riboflavin Deficiency-Implications for General Human Health and Inborn Errors of Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020 May 28;21(11).
9. Agrawal R, Burt E, Gallagher AM, Butler L, Venkatakrisnan R, Peitsidis P. Prospective randomized trial of multiple micronutrients in subfertile women undergoing ovulation induction: a pilot study. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jan;24(1):54-60.
10. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
11. Decler W, Comhaire F, De Clerck K, Vanden Berghe W, Devriendt G, Osmanagaoglu K. Preconception nutraceutical food supplementation can prevent oxidative and epigenetic DNA alterations induced by ovarian stimulation for IVF and increases pregnancy rates. *Facts Views Vis Obgyn*. 2020 May 7;12(1):23-30.
12. Stewart JD, Pasternak MC, Pereira N, Rosenwaks Z. Contemporary Management of Unexplained Infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2019 Jun;62(2):282-92.
13. Frank LL. Thiamin in Clinical Practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015 Jul;39(5):503-20.
14. Bruce HM, Wien R. The effect of riboflavin, riboflavinphosphoric acid and the cortical hormone on the survival of adrenalectomized rats receiving normal and riboflavin-deficient diets. *J Physiol*. 1940 Jul 24;98(3):375-88.
15. Rivlin RS, Wolf G. Diminished responsiveness to thyroid hormone in riboflavin-deficient rats. *Nature*. 1969 Aug 2;223(5205):516-7.
16. Palawaththa S, Islam RM, Illic D, Rabel K, Lee M, Romero L, et al. Effect of maternal dietary niacin intake on congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2022 Apr;61(3):1133-42.
17. Guo Z, Yang J, Yang G, Feng T, Zhang X, Chen Y, et al. Effects of nicotinamide on follicular development and the quality of oocytes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022 Apr 21;20(1):70.
18. Sanvictores T, Chauhan S. Vitamin B5 (Pantothenic Acid). *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
19. Allgood VE, Cidlowski JA. Vitamin B6 modulates transcriptional activation by multiple members of the steroid hormone receptor superfamily. *J Biol Chem*. 1992 Feb 25;267(6):3819-24.
20. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B(6) and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. *Cells*. 2018 Jul 22;7(7).
21. Tully DB, Allgood VE, Cidlowski JA. Modulation of steroid receptor-mediated gene expression by vitamin B6. *FASEB J*. 1994 Mar 1;8(3):343-9.
22. Baez-Saldana A, Camacho-Arroyo I, Espinosa-Aguirre JJ, Neri-Gomez T, Rojas-Ochoa A, Guerra-Araiza C, et al. Biotin deficiency and biotin excess: effects on the female reproductive system. *Steroids*. 2009 Oct;74(10-11):863-9.
23. Mock DM, Quirk JG, Mock NI. Marginal biotin deficiency during normal pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2002 Feb;75(2):295-9.
24. Zempleni J, Mock DM. Marginal biotin deficiency is teratogenic. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000 Jan;223(1):14-21.
25. Yanagihara R, Yamamoto Y, Kawakita T, Noguchi H, Yano Y, Hayashi N, et al. Biotin levels in blood and follicular fluid and their associations with pregnancy outcomes in IVF/ICSI patients. *J Med Invest*. 2022;69(1.2):65-9.
26. Zheng X, Lin D, Zhang Y, Lin Y, Song J, Li S, et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(49):e8842.

27. Benvenga S, Nordio M, Lagana AS, Unfer V. The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:662582.
28. Tahir F, Majid Z. Inositol Supplementation in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2019 Sep 16;11(9):e5671.
29. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Jul;28(7):509-15.
30. Zhang H, Lv Y, Li Z, Sun L, Guo W. The efficacy of myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes onset: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jul;32(13):2249-55.
31. Mahomed K. Folate supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000 (2):CD000183.
32. Ferrazzi E, Tiso G, Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Oct;253:312-9.
33. Jurczewska J, Szostak-Wegierek D. The Influence of Diet on Ovulation Disorders in Women-A Narrative Review. *Nutrients*. 2022 Apr 8;14(8).
34. Wilson RD, Genetics C, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, et al. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015 Jun;37(6):534-52.
35. Bortolus R, Filippini F, Cipriani S, Trevisanuto D, Cavallin F, Zanconato G, et al. Efficacy of 4.0 mg versus 0.4 mg Folic Acid Supplementation on the Reproductive Outcomes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2021 Dec 10;13(12).
36. Murto T, Kallak TK, Hoas A, Altmae S, Salumets A, Nilsson TK, et al. Folic acid supplementation and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variations in relation to in vitro fertilization pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Jan;94(1):65-71.
37. Paffoni A, Reschini M, Noli SA, Vigano P, Parazzini F, Somigliana E. Folate Levels and Pregnancy Rate in Women Undergoing Assisted Reproductive Techniques: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2022 Feb;29(2):341-56.
38. Toivonen KI, Lacroix E, Flynn M, Ronksley PE, Oinonen KA, Metcalfe A, et al. Folic acid supplementation during the preconception period: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2018 Sep;114:1-17.
39. D'Souza N, Behere RV, Patni B, Deshpande M, Bhat D, Bhalerao A, et al. Pre-conceptional Maternal Vitamin B12 Supplementation Improves Offspring Neurodevelopment at 2 Years of Age: PRIYA Trial. *Front Pediatr*. 2021;9:755977.
40. Buhling KJ, Grajecki D. The effect of micronutrient supplements on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Jun;25(3):173-80.
41. Kilicdag EB, Bagis T, Tarim E, Aslan E, Erkanli S, Simsek E, et al. Administration of B-group vitamins reduces circulating homocysteine in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin: a randomized trial. *Hum Reprod*. 2005 Jun;20(6):1521-8.
42. Cirillo M, Fucci R, Rubini S, Coccia ME, Fatini C. 5-Methyltetrahydrofolate and Vitamin B12 Supplementation Is Associated with Clinical Pregnancy and Live Birth in Women Undergoing Assisted Reproductive Technology. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 23;18(23).
43. Kim K, Mills JL, Michels KA, Chaljub EN, Wactawski-Wende J, Plowden TC, et al. Dietary Intakes of Vitamin B-2 (Riboflavin), Vitamin B-6, and Vitamin B-12 and Ovarian Cycle Function among Premenopausal Women. *J Acad Nutr Diet*. 2020 May;120(5):885-92.
44. Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha MF, Lins da Silva S, Callou Cruz R, Carvalho Dos Santos C, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. *Nutrients*. 2019 Mar 22;11(3).
45. McCauley ME, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 27(10):CD008666.
46. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kazmierczak I. Female Fertility and the Nutritional Approach: The Most Essential Aspects. *Adv Nutr*. 2021 Dec 1;12(6):2372-86.
47. Henmi H, Endo T, Kitajima Y, Manase K, Hata H, Kudo R. Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect. *Fertil Steril*. 2003 Aug;80(2):459-61.
48. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2012 May;166(5):765-78.
49. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009 Jun;48(2):142-7.
50. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids*. 1999 Jun;64(6):430-5.




51. Jukic AMZ, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR, Steiner AZ. 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) and biomarkers of ovarian reserve. *Menopause*. 2018 Jul;25(7):811-6.
52. Jukic AMZ, Baird DD, Weinberg CR, Wilcox AJ, McConaughy DR, Steiner AZ. Pre-conception 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and fecundability. *Hum Reprod*. 2019 Nov 1;34(11):2163-72.
53. Abadia L, Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL, Keller M, Wright DL, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and treatment outcomes of women undergoing assisted reproduction. *Am J Clin Nutr*. 2016 Sep;104(3):729-35.
54. Pal L, Zhang H, Williams J, Santoro NF, Diamond MP, Schlaff WD, et al. Vitamin D Status Relates to Reproductive Outcome in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug;101(8):3027-35.
55. Cozzolino M. Vitamin D Levels Do Not Affect Natural Fertility and in vitro Fertilization Outcomes. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(3):311-2.
56. Somigliana E, Paffoni A, Lattuada D, Colciaghi B, Filippi F, La Vecchia I, et al. Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D and Time to Natural Pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(5):468-71.
57. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Horm Metab Res*. 2010 Sep;42(10):754-7.
58. Chen J, Guo Q, Pei YH, Ren QL, Chi L, Hu RK, et al. Effect of a short-term vitamin E supplementation on oxidative stress in infertile PCOS women under ovulation induction: a retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2020 Apr 6;20(1):69.
59. Md Amin NA, Sheikh Abdul Kadir SH, Arshad AH, Abdul Aziz N, Abdul Nasir NA, Ab Latip N. Are Vitamin E Supplementation Beneficial for Female Gynaecology Health and Diseases? *Molecules*. 2022 Mar 15;27(6).
60. Tarkesh F, Namavar Jahromi B, Hejazi N, Tabatabaee H. Beneficial health effects of Menaquinone-7 on body composition, glycemic indices, lipid profile, and endocrine markers in polycystic ovary syndrome patients. *Food Sci Nutr*. 2020 Oct;8(10):5612-21.
61. Khan UM, Sevindik M, Zarrabi A, Nami M, Ozdemir B, Kaplan DN, et al. Lycopene: Food Sources, Biological Activities, and Human Health Benefits. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:2713511.
62. Przybylska S, Tokarczyk G. Lycopene in the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 10;23(4).
63. Singh AK, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reprod Toxicol*. 2013 Dec;42:116-24.
64. Best KP, Gomersall J, Makrides M. Prenatal Nutritional Strategies to Reduce the Risk of Preterm Birth. *Ann Nutr Metab*. 2020;76 Suppl 3:31-9.
65. Goodfellow L, Care A, Harrold J, Sharp A, Ivandic J, Poljak B, et al. Plasma long-chain omega-3 fatty acid status and risk of recurrent early spontaneous preterm birth: a prospective observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Aug;100(8):1401-11.
66. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 15;11:CD003402.
67. Monthe-Dreze C, Sen S, Hauguel-de Mouzon S, Catalano PM. Effect of Omega-3 Supplementation in Pregnant Women with Obesity on Newborn Body Composition, Growth and Length of Gestation: A Randomized Controlled Pilot Study. *Nutrients*. 2021 Feb 9;13(2).
68. Stanhiser J, Jukic AMZ, McConaughy DR, Steiner AZ. Omega-3 fatty acid supplementation and fecundability. *Hum Reprod*. 2022 May 3;37(5):1037-46.
69. Stanhiser J, Jukic AMZ, Steiner AZ. Serum omega-3 and omega-6 fatty acid concentrations and natural fertility. *Hum Reprod*. 2020 Apr 28;35(4):950-7.
70. Mirmasoumi G, Fazilati M, Foroozanfard F, Vahedpoor Z, Mahmoodi S, Taghizadeh M, et al. The Effects of Flaxseed Oil Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018 Apr;126(4):222-8.
71. Melo V, Silva T, Silva T, Freitas J, Sacramento J, Vazquez M, et al. Omega-3 supplementation in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) - a review of clinical trials and cohort. *Endocr Regul*. 2022 Feb 18;56(1):66-79.
72. De Leo S, Pearce EN, Braverman LE. Iodine Supplementation in Women During Preconception, Pregnancy, and Lactation: Current Clinical Practice by U.S. Obstetricians and Midwives. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):434-9.
73. Rodriguez-Diaz E, Pearce EN. Iodine status and supplementation before, during, and after pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul;34(4):101430.
74. Harding KB, Pena-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, Ota E, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 5;3:CD011761.

75. Aakre I, Solli DD, Markhus MW, Maehre HK, Dahl L, Henjum S, et al. Commercially available kelp and seaweed products - valuable iodine source or risk of excess intake? *Food Nutr Res.* 2021;65.
76. Sangouni AA, Sasanfar B, Ghadiri-Anari A, Hosseinzadeh M. Effect of L-carnitine supplementation on liver fat content and cardiometabolic indices in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Dec;46:54-9.
77. Lohninger A, Radler U, Jinniate S, Lohninger S, Karlic H, Lechner S, et al. Relationship between carnitine, fatty acids and insulin resistance. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2009;49(4):230-5.
78. Sangouni AA, Pakravanfar F, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A, Fallahzadeh H, Hosseinzadeh M. The effect of L-carnitine supplementation on insulin resistance, sex hormone-binding globulin and lipid profile in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Eur J Nutr.* 2022 Apr;61(3):1199-207.
79. Mansour G, Abdelrazik H, Sharma RK, Radwan E, Falcone T, Agarwal A. L-carnitine supplementation reduces oocyte cytoskeleton damage and embryo apoptosis induced by incubation in peritoneal fluid from patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2009 May;91(5 Suppl):2079-86.
80. Xu Y, Nisenblat V, Lu C, Li R, Qiao J, Zhen X, et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Mar 27;16(1):29.
81. Gvozdjakova A, Kucharska J, Dubravicky J, Mojto V, Singh RB. Coenzyme Q(1)(0), alpha-tocopherol, and oxidative stress could be important metabolic biomarkers of male infertility. *Dis Markers.* 2015;2015:827941.
82. Mancini A, Balercia G. Coenzyme Q(10) in male infertility: physiopathology and therapy. *Biofactors.* 2011 Sep-Oct;37(5):374-80.
83. Florou P, Anagnostis P, Theocharis P, Chourdakis M, Goulis DG. Does coenzyme Q10 supplementation improve fertility outcomes in women undergoing assisted reproductive technology procedures? A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Oct;37(10):2377-87.
84. Rahmani E, Jamilian M, Samimi M, Zarezade Mehrizi M, Aghadavod E, Akbari E, et al. The effects of coenzyme Q10 supplementation on gene expression related to insulin, lipid and inflammation in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Mar;34(3):217-22.
85. Taghizadeh S, Izadi A, Shirazi S, Parizad M, Pourghassem Gargari B. The effect of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory and endothelial dysfunction markers in overweight/obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol.* 2021 Jan;37(1):26-30.
86. Karamali M, Gholizadeh M. The effects of coenzyme Q10 supplementation on metabolic profiles and parameters of mental health in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2022 Jan;38(1):45-9.
87. Cormick G, Betran AP, Harbron J, Seuc A, White C, Roberts JM, et al. The Effect of Calcium Supplementation on Body Weight Before and During Pregnancy in Women Enrolled in the WHO Calcium and Preeclampsia Trial. *Food Nutr Bull.* 2020 Sep;41(3):332-42.
88. Hofmeyr GJ, Betran AP, Singata-Madliki M, Cormick G, Munjanja SP, Fawcus S, et al. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jan 26;393(10169):330-9.
89. Hofmeyr GJ, Seuc A, Betran AP, Cormick G, Singata M, Fawcus S, et al. The effect of calcium supplementation on blood pressure in non-pregnant women with previous pre-eclampsia: A randomized placebo-controlled study. *Pregnancy Hypertens.* 2021 Mar;23:91-6.
90. Grieger JA, Grzeskowiak LE, Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Jankovic-Karasoulos T, et al. Maternal Selenium, Copper and Zinc Concentrations in Early Pregnancy, and the Association with Fertility. *Nutrients.* 2019 Jul 16;11(7).
91. Schmalbrock LJ, Weiss G, Rijntjes E, Reinschissler N, Sun Q, Schenk M, et al. Pronounced Trace Element Variation in Follicular Fluids of Subfertile Women Undergoing Assisted Reproduction. *Nutrients.* 2021 Nov 19;13(11).
92. Roychoudhury S, Nath S, Massanyi P, Stawarz R, Kacaniova M, Kolesarova A. Copper-induced changes in reproductive functions: in vivo and in vitro effects. *Physiol Res.* 2016;65(1):11-22.
93. Sun Y, Wang W, Guo Y, Zheng B, Li H, Chen J, et al. High copper levels in follicular fluid affect follicle development in polycystic ovary syndrome patients: Population-based and in vitro studies. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019 Feb 15;365:101-11.
94. Skalnaya MG, Tinkov AA, Lobanova YN, Chang JS, Skalny AV. Serum levels of copper, iron, and manganese in women with pregnancy, miscarriage, and primary infertility. *J Trace Elem Med Biol.* 2019 Dec;56:124-30.
95. Lucidi RS, Thyer AC, Easton CA, Holden AE, Schenken RS, Brzyski RG. Effect of chromium supplementation on insulin resistance and ovarian and menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005 Dec;84(6):1755-7.
96. Lydic ML, McNurlan M, Bembo S, Mitchell L, Komaroff E, Gelato M. Chromium picolinate improves insulin sensitivity in obese subjects with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006 Jul;86(1):243-6.

97. Jamilian M, Bahmani F, Siavashani MA, Mazloomi M, Asemi Z, Esmailzadeh A. The Effects of Chromium Supplementation on Endocrine Profiles, Biomarkers of Inflammation, and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res.* 2016 Jul;172(1):72-8.
98. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr.* 2017 Nov;11 Suppl 1:S429-S32.
99. Advani K, Batra M, Tajpuriya S, Gupta R, Saraswat A, Nagar HD, et al. Efficacy of combination therapy of inositols, antioxidants and vitamins in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *J Obstet Gynaecol.* 2020 Jan;40(1):96-101.
100. Ashoush S, Abou-Gamrah A, Bayoumy H, Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Mar;42(3):279-85.
101. Rondanelli M, Perna S, Faliva M, Monteferrario F, Repaci E, Allieri F. Focus on metabolic and nutritional correlates of polycystic ovary syndrome and update on nutritional management of these critical phenomena. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Dec;290(6):1079-92.
102. Imanparast F, Javaheri J, Kamankesh F, Rafiei F, Salehi A, Mollaaliakbari Z, et al. The effects of chromium and vitamin D3 co-supplementation on insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha in type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2020 May;45(5):471-7.
103. Miller EM. The reproductive ecology of iron in women. *Am J Phys Anthropol.* 2016 Jan;159(Suppl 61):S172-95.
104. Nguyen PH, Gonzalez-Casanova I, Young MF, Truong TV, Hoang H, Nguyen H, et al. Preconception Micronutrient Supplementation with Iron and Folic Acid Compared with Folic Acid Alone Affects Linear Growth and Fine Motor Development at 2 Years of Age: A Randomized Controlled Trial in Vietnam. *J Nutr.* 2017 Aug;147(8):1593601
105. Hahn KA, Wesselink AK, Wise LA, Mikkelsen EM, Cueto HT, Tucker KL, et al. Iron Consumption Is Not Consistently Associated with Fecundability among North American and Danish Pregnancy Planners. *J Nutr.* 2019 Sep 1;149(9):1585-95.
106. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Iron intake and risk of ovulatory infertility. *Obstet Gynecol.* 2006 Nov;108(5):1145-52.
107. Li YQ, Cao XX, Bai B, Zhang JN, Wang MQ, Zhang YH. Severe iron deficiency is associated with a reduced conception rate in female rats. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(1):19-23.
108. Georgsen M, Krog MC, Korsholm AS, Hvidman HW, Kolte AM, Rigas AS, et al. Serum ferritin level is inversely related to number of previous pregnancy losses in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2021 Feb;115(2):389-96.
109. Parazzini F, Di Martino M, Pellegrino P. Magnesium in the gynecological practice: a literature review. *Magnes Res.* 2017 Feb 1;30(1):1-7.
110. Rodriguez-Moran M, Simental-Mendia LE, Gamboa-Gomez CI, Guerrero-Romero F. Oral Magnesium Supplementation and Metabolic Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018 May;25(3):261-6.
111. de Araujo CAL, de Sousa Oliveira L, de Gusmao IMB, Guimaraes A, Ribeiro M, Alves JGB. Magnesium supplementation and preeclampsia in low-income pregnant women - a randomized double-blind clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Apr 9;20(1):208.
112. Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 3(4):CD000937.
113. Veronese N, Dominguez LJ, Pizzol D, Demurtas J, Smith L, Barbagallo M. Oral Magnesium Supplementation for Treating Glucose Metabolism Parameters in People with or at Risk of Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2021 Nov 15;13(11).
114. WA EL, Naser IA, Taleb MH, Abutair AS. The Effects of Oral Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type 2 Diabetes Patients. *Nutrients.* 2018 Dec 26;11(1).
115. Chakraborty P, Ghosh S, Goswami SK, Kabir SN, Chakravarty B, Jana K. Altered trace mineral milieu might play an aetiological role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Biol Trace Elem Res.* 2013 Apr;152(1):9-15.
116. Jamilian M, Sabzevar NK, Asemi Z. The Effect of Magnesium and Vitamin E Co-Supplementation on Glycemic Control and Markers of Cardio-Metabolic Risk in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res.* 2019 Feb;51(2):100-5.
117. Memon NS, Kazi TG, Afridi HI, Baig JA, Sahito OM, Baloch S, et al. Correlation of manganese with thyroid function in females having hypo- and hyperthyroid disorders. *Biol Trace Elem Res.* 2015 Oct;167(2):165-71.
118. Rehman R, Rajpar HI, Ashraf M, Iqbal NT, Lalani S, Alam F. Role of oxidative stress and altered thyroid hormones in unexplained infertility. *J Pak Med Assoc.* 2020 Aug;70(8):1345-9.
119. Kim K, Wactawski-Wende J, Michels KA, Schliep KC, Plowden TC, Chaljub EN, et al. Dietary minerals, reproductive hormone levels and sporadic anovulation: associations in healthy women with regular menstrual cycles. *Br J Nutr.* 2018 Jul;120(1):81-9.

120. Liu T, Hivert MF, Rifas-Shiman SL, Rahman ML, Oken E, Cardenas A, et al. Prospective Association Between Manganese in Early Pregnancy and the Risk of Preeclampsia. *Epidemiology*. 2020 Sep;31(5):677-80.
121. Mojadadi A, Au A, Salah W, Witting P, Ahmad G. Role for Selenium in Metabolic Homeostasis and Human Reproduction. *Nutrients*. 2021 Sep 18;13(9).
122. Qazi IH, Angel C, Yang H, Pan B, Zoidis E, Zeng CJ, et al. Selenium, Selenoproteins, and Female Reproduction: A Review. *Molecules*. 2018 Nov 22;23(12).
123. Mantovani G, Isidori AM, Moretti C, Di Dato C, Greco E, Ciolli P, et al. Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the "SERENA study", a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine*. 2019 Dec;66(3):542-50.
124. Mintziori G, Mousiolis A, Duntas LH, Goulis DG. Evidence for a manifold role of selenium in infertility. *Hormones (Athens)*. 2020 Mar;19(1):55-9.
125. Qazi IH, Cao Y, Yang H, Angel C, Pan B, Zhou G, et al. Impact of Dietary Selenium on Modulation of Expression of Several Non-Selenoprotein Genes Related to Key Ovarian Functions, Female Fertility, and Proteostasis: a Transcriptome-Based Analysis of the Aging Mice Ovaries. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Feb;199(2):633-48.
126. Qazi IH, Yang H, Wei S, Angel C, Pan B, Zhou G, et al. Dietary selenium deficiency and supplementation differentially modulate the expression of two ER-resident selenoproteins (selenoprotein K and selenoprotein M) in the ovaries of aged mice: Preliminary data. *Reprod Biol*. 2020 Sep;20(3):441-6.
127. Pieczynska J, Grajeta H. The role of selenium in human conception and pregnancy. *J Trace Elem Med Biol*. 2015 Jan;29:31-8.
128. Bizerea TO, Dezsi SG, Marginean O, Stroescu R, Rogobete A, Bizerea-Spiridon O, et al. The Link Between Selenium, Oxidative Stress and Pregnancy Induced Hypertensive Disorders. *Clin Lab*. 2018 Oct 1;64(10):1593-610.
129. Mistry HD, Broughton Pipkin F, Redman CW, Poston L. Selenium in reproductive health. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):21-30.
130. Rayman MP, Bath SC, Westaway J, Williams P, Mao J, Vanderlelie JJ, et al. Selenium status in U.K. pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy. *Br J Nutr*. 2015 Jan 28;113(2):249-58.
131. Coskun A, Arikan T, Kilinc M, Arikan DC, Ekerbicer HC. Plasma selenium levels in Turkish women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Jun;168(2):183-6.
132. Nasiadek M, Stragierowicz J, Klimczak M, Kilanowicz A. The Role of Zinc in Selected Female Reproductive System Disorders. *Nutrients*. 2020 Aug 16;12(8).
133. Ceko MJ, O'Leary S, Harris HH, Hummitchsch K, Rodgers RJ. Trace Elements in Ovaries: Measurement and Physiology. *Biol Reprod*. 2016 Apr;94(4):86.
134. Vickram S, Rohini K, Srinivasan S, Nancy Veenakumari D, Archana K, Anbarasu K, et al. Role of Zinc (Zn) in Human Reproduction: A Journey from Initial Spermatogenesis to Childbirth. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 22;22(4).
135. Fazel Torshizi F, Chamani M, Khodaei HR, Sadeghi AA, Hejazi SH, Heravi RM. The Effects of Zinc Methionine on Reproductive and Thyroid Hormones in Rats with Polycystic Ovarian Syndrome. *Adv Biomed Res*. 2020;9:57.
136. Garner TB, Hester JM, Carothers A, Diaz FJ. Role of zinc in female reproduction. *Biol Reprod*. 2021 May 7;104(5):976-94.





mae

Vitaminas

[www.maevitaminas.com.br](http://www.maevitaminas.com.br)