ADI ONLUS
Associazione Italiana
di Dietetica e Nutrizione Clinica
SEZIONE TOSCANA

VITAMINA D, OBESITA' E FERTILITA'

Dr. Fabrizio Malvaldi - USL NORDOVEST TOSCANA - ADI TOSCANA

ADI –SIO SIENA 2019

L a storia della vitamina D che inizia **addirittura a metà del 1600, quando per la prima volta fu menzionato il rachitismo.**

I primi casi di rachitismo sono stati documentati dei medici nel 1700, quando la rivoluzione industriale aveva spostato la gente dalle campagne alle fabbriche.

Nel 19º secolo il miraggio del lavoro in fabbrica indusse sempre più persone a spostarsi nelle città inquinate e il rachitismo in Europa divenne endemico. Fu solo nel 1822 che un medico polacco notò che bambini che vivevano nelle città di Varsavia erano più soggetti a rachitismo rispetto a quelli che vivevano nelle campagne.
Tra il 1920 e il 1930 il rachitismo aveva raggiunto proporzione endemiche nel Nordamerica e nel Nord Europa.

Venne lanciato l'allarme e si cominciò a cercare una cura; alcuni ricercatori concentrarono la loro attenzione sull'alimentazione,altri scienziati seguirono e sostennero il legame tra luce solare incidenza di rachitismo, alcuni approfondirono il legame tra alimentazione rachitismo utilizzando l'olio di fegato di merluzzo per trattare i cani

1782 Dale Percival: potere antirachitico dell'olio di fegato di merluzzo

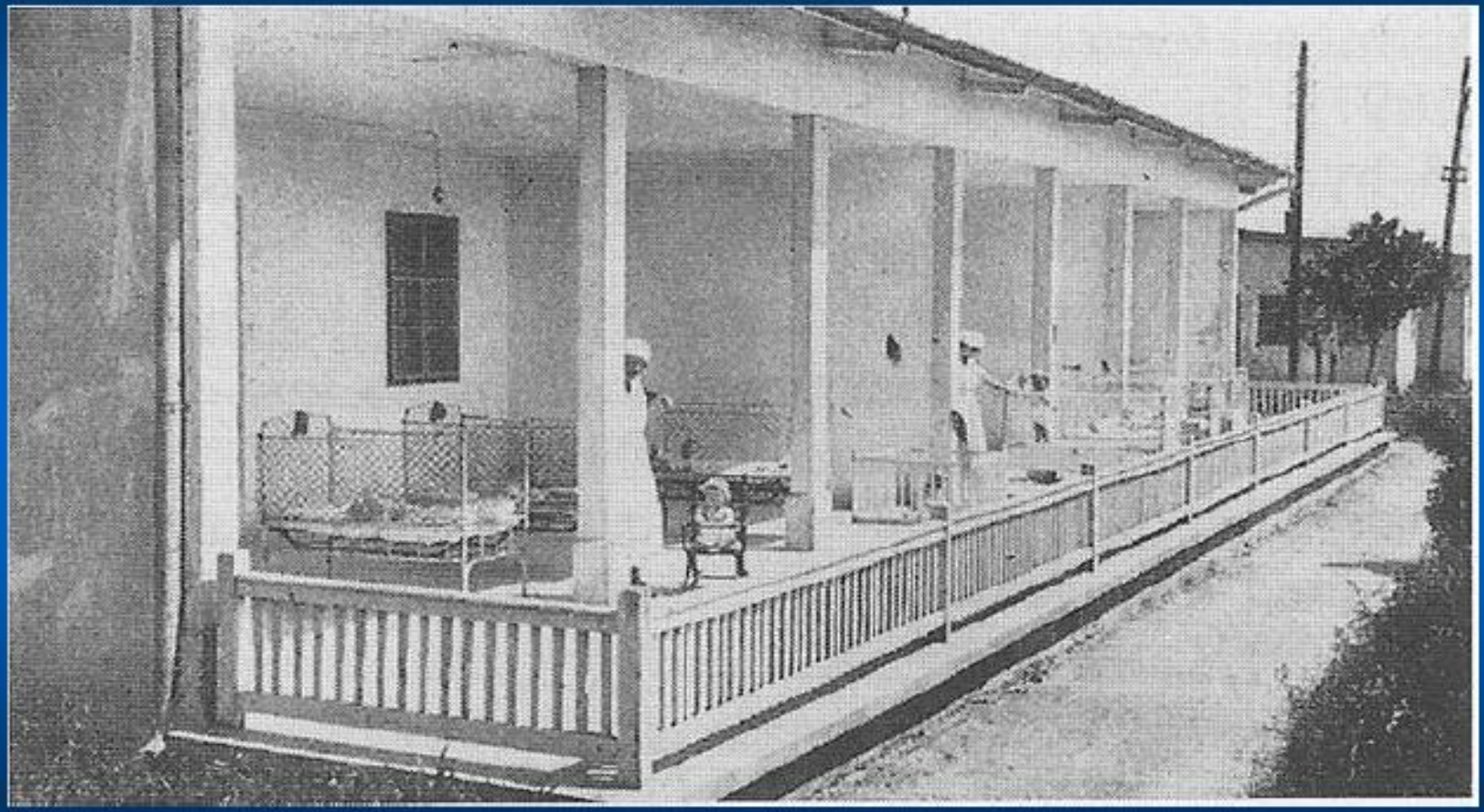
nel 1824 (Schutte) e 1826 (Schenck) trattano il rachitismo con olio di fegato di merluzzo per 5 settimane

Nel 1919 Huldschinsky evidenziò che bambini affetti da rachitismo guarivano se esposti alla luce solare

1922 Mc Collum identificò la 4 vitamina : D

1930 A. Windaus sintetizzò la vitamina D

1923: La veranda del Meidling Hospital a Vienna con bambini che effettuano trattamento all'aperto rispettivamente al sole e all'ombra, scoperti e coperti
(MRC 1923: reproduced with permission).



O'Riordan JLH, Olav LM Bijvoet OLM Rickets before the discovery of vitamin D. Bonekey Rep. 2014; 3 (478) 1-6

Prof. GINO DEL GUASTA
Docente di Patologia Speciale Medica Dimostrativa
nella Regia Università di Pisa.

Come dobbiamo nutrire gli Ammalati

Seconda ristampa

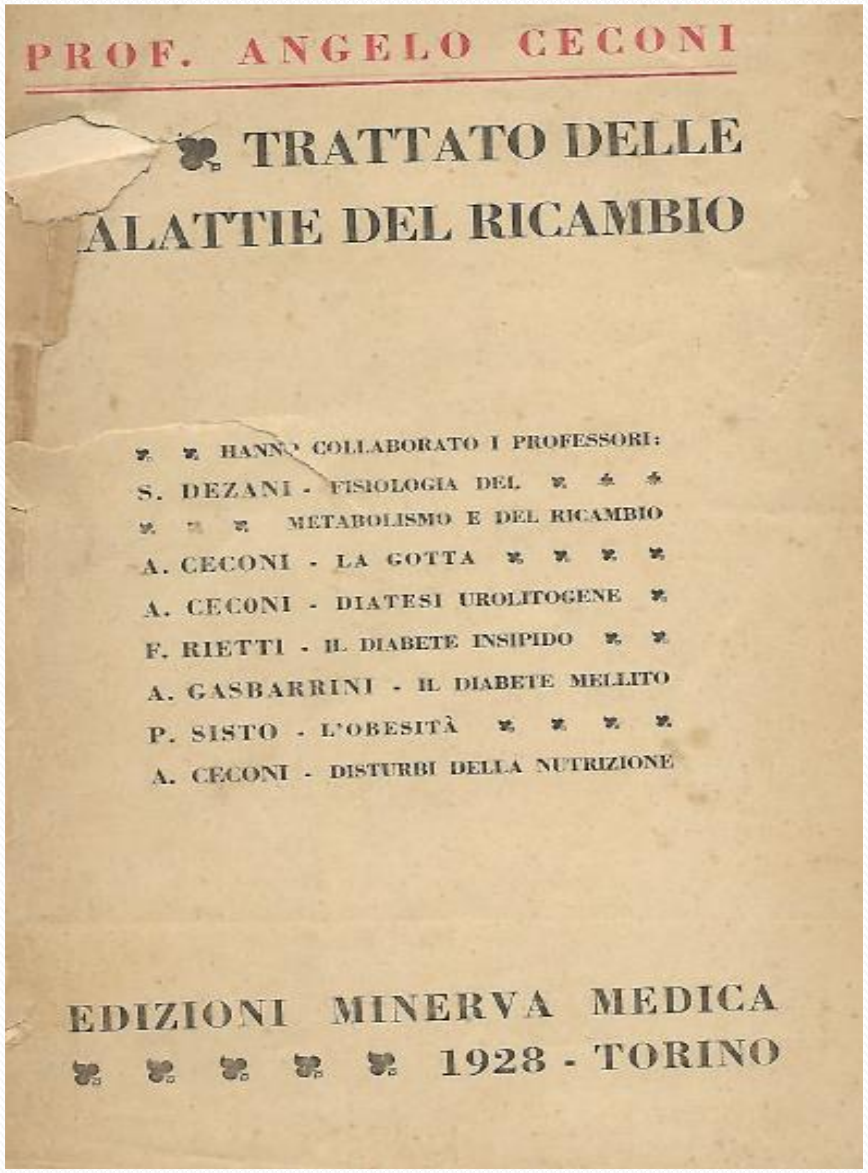
Pisa: Tipografia Editrice
Pacini-Mariotti, 1930 - VIII

L. 22 la copia

Vitamina D forse (Funk) agente sullo sviluppo di alcuni microrganismi.

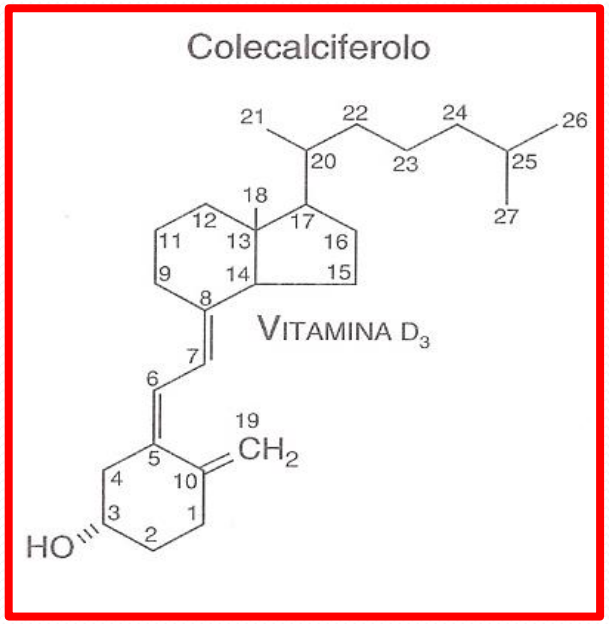
Da queste funzioni vitaminiche emerge chiaramente la loro importanza, nello sviluppo somatico e nella completa armonia delle funzioni organiche.

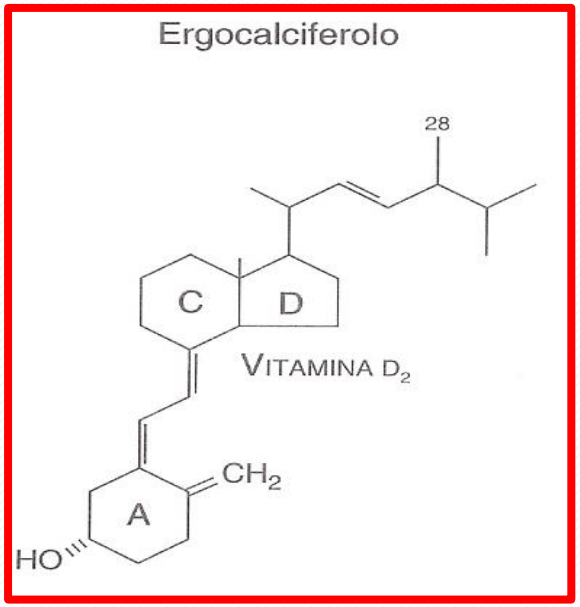
In conclusione, le Vitamine hanno un'azione sul metabolismo delle sostanze proteiche di ossidazione sugli idrati di carbonio (azione catalitica di ossidazione), sui corpi grassi (sdoppiamento), sulla mineralizzazione (proporzione e fissazione dei sali minerali), ed in ultimo sulle secrezioni interne (sinergia ormonica).



Furono due AA. americani, HESS e STEENBOCK, indipendentemente uno dall'altro a dimostrare per i primi che sotto l'influenza dei raggi ultravioletti si forma nei tessuti animali e vegetali la vitamina antirachitica dalla colesterina, oppure dalle sterine vegetali molto vicine alla colesterina. Sotto l'azione della lampada di quarzo anche l'olio di oliva e quello di lino acquistano la proprietà antirachitica dell'olio di fegato di merluzzo e di questo anche l'odore caratteristico. Anche il latte

VITAMINA D3 o COLECALCIFEROLO
VITAMINA D2 o ERGOCALCIFEROLO

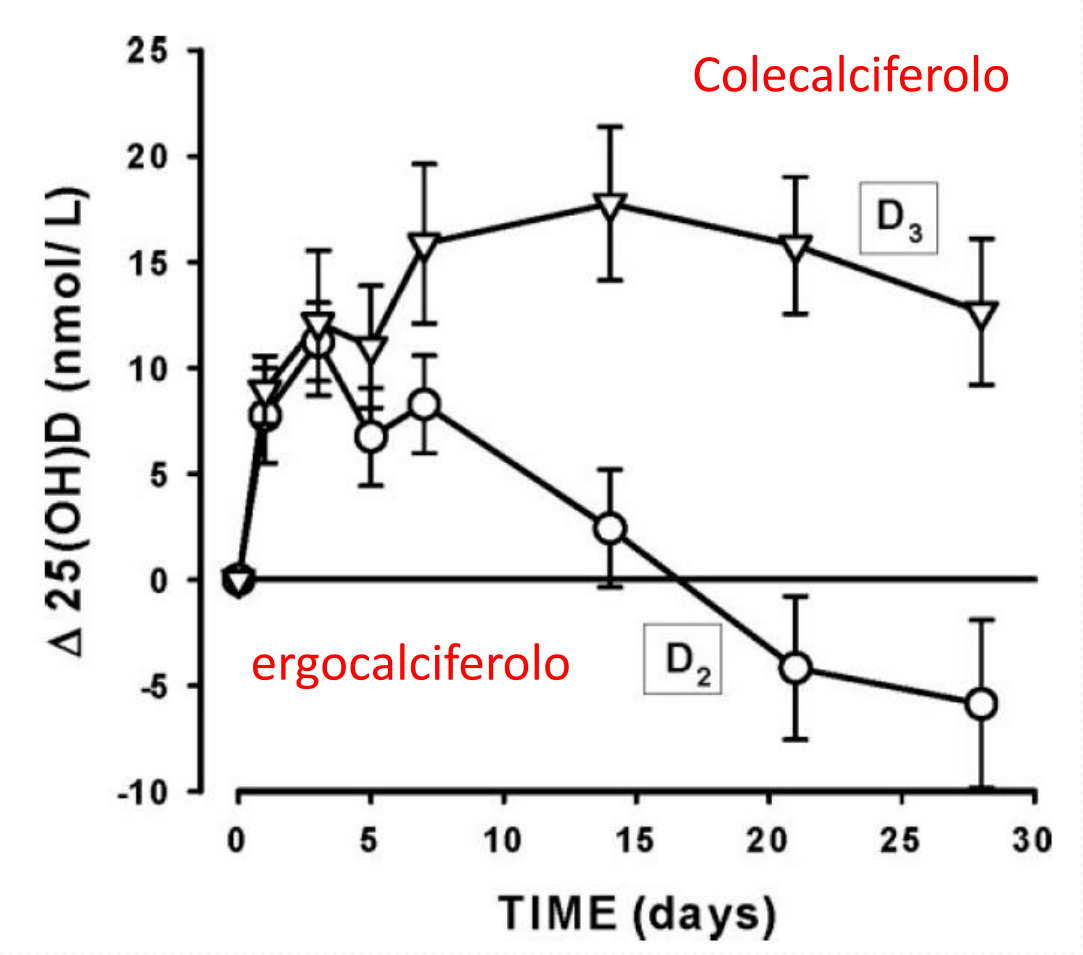




Deriva dal colesterolo ed è sintetizzato dagli organismi animali

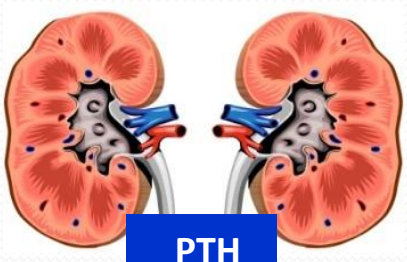
l'ergosterolo si forma nelle piante per esposizione alla luce solare

La Vitamina D2 è meno efficace della vitamina D3



Armas LAG et al, J Clin Endocrinol Metab, 2004

Ulteriori DIFFERENZE FRA METABOLITI INATTIVI E ATTIVI della VIT.D



Vit D_3 → → → **25 OH Vit D** → → **1,25 OH_2 Vit D**

Colecalciferolo | Calcifediolo | Calcitriolo

Legata fortemente nel siero alla DVBP

Livelli sierici bassi (1 ng/ml)	Elevati livelli sierici (10-100 ng/ml)	Bassissimi livelli sierici (~ 50 pg/ml = 0,05 ng/ml)
Emivita sierica 2 gg	Emivita sierica 2 settimane	Emivita sierica brevissima 5-8 ore
Elevata capacità di deposito (t. adiposo)	Non viene stoccato	Eccessivo intake = tossicità (ipercalcemia, ipercalciuria)
Lunga emivita biol. (> mese)	**Emivita biologica=max 2 set.**	**Emivita biol. pressoche' assente**

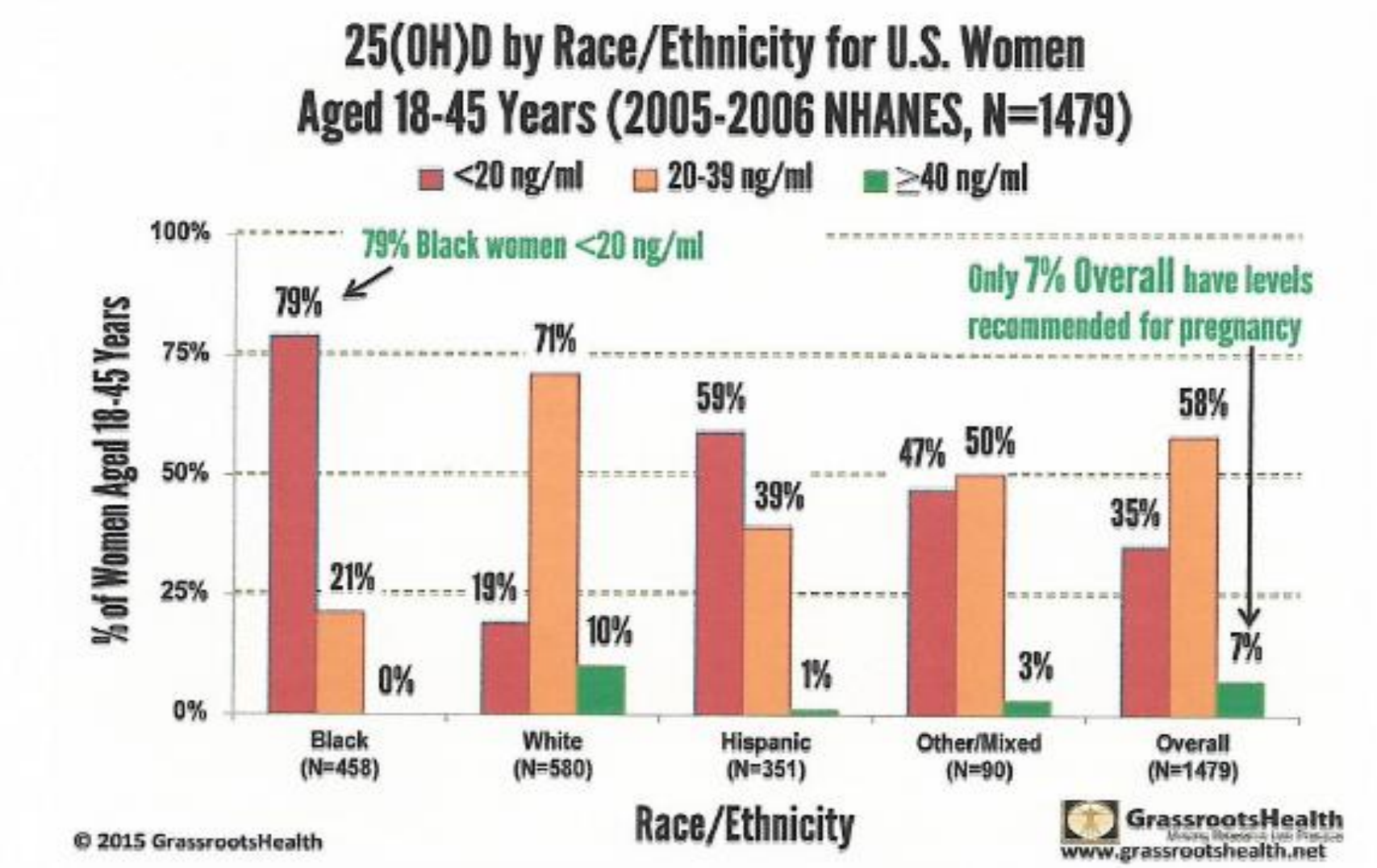
Quale vitamina D usare ?

Vitamina D	
Colecalciferolo	10000gtt 1gtt= 250 UI 20gtt=5000 UI 250000 UI e 50000 UI fl 100000 UI f 300000 UI f
Dibase junior	**Caramella 600 UI**
Calcifediolo	Didrogyl gtt 1gtt= 5mcgr 30gtt=150mcgr **Neodidro 0.266 mg cps molli 1cps mese**
Calcitriolo	cps 0.25 mcg cps 0.50 mcg

Il colecalciferolo è prodotto per azione della luce UV sul 7-deidrocolesterolo sintetizzato nelle ghiandole sebacee della cute e rilasciato nei vari strati dell'epidermide, prevalentemente nello strato basale

La produzione di D3 dipende dalla quantità di raggi UV che riescono ad attraversare gli strati superficiali della cute. Per esempio lo strato corneo della popolazione di colore è più spesso della popolazione bianca e trasmette il 60% di UV in meno

Composto	Bioattività
D2 (ergocolecalciferolo)	100
D3 colecalciferolo	100
25 (OH) colecalciferolo (calcifediolo)	200-500
1 alfa OH colecalciferolo	500-1000
1,25 (OH)2 colecalciferolo (calcitriolo)	500-1000


25(OH)D by Race/Ethnicity for U.S. Women
Aged 18-45 Years (2005-2006 NHANES, N=1479)
<20 ng/ml
20-39 ng/ml
≥40 ng/ml
79% Black women <20 ng/ml
Only 7% Overall have levels recommended for pregnancy
% of Women Aged 18-45 Years
100%
75%
50%
25%
0%
79%
21%
0%
19%
71%
10%
59%
39%
1%
47%
50%
3%
35%
58%
7%
Black (N=458)
White (N=580)
Hispanic (N=351)
Other/Mixed (N=90)
Overall (N=1479)
Race/Ethnicity
© 2015 GrassrootsHealth
GrassrootsHealth
www.grassrootshealth.net

Osteoporos Int. 2015 Jan 30. [Epub ahead of print]

Vitamin D deficiency among physicians: a comparison between hospitalists and community-based physicians.

Munter G[1], Levi-Vineberg T, Sylvetsky N

- Studio condotto in Israele
- 43 ospedalieri, 38 MMG
- I livelli di Vit. D sono più bassi nei medici che lavorano in ospedale rispetto a chi fa l'attività più all'aperto

Table 1 Demographic and clinical characteristics of participating physicians

Variables	Hospital-based physicians, *N* (%)	Community-based physicians, *N* (%)	*p* value
Sex			
Male	31 (72)	17 (45)	<0.012
Female	12 (28)	21 (55)	
Age (mean±SD)	33±7.6	40±9.8	n.s.
Status			
Married	30 (70)	35 (92)	<0.01
Single	13 (30)	3 (8)	
Ethnic origin			
Jewish	34 (79)	35 (92)	0.10
Arab	9 (21)	3 (8)	
Religious appearance	21 (49)	16 (42)	n.s.
Using sunscreen	19 (44)	18 (47)	n.s.
Sun exposure time (min)			
<15	34 (79)	12 (32)	<0.001
>15	9 (21)	26 (68)	
Overnight shifts	34 (79)	3 (8)	<0.001
25(OH)D levels (ng/ml)	15.3±6.4	19.6±6.4	
≤10	9 (20.5)	2 (5)	<0.004
≤20	34 (77)	21 (57)	<0.049
≤30	42 (95)	33 (89)	<0.049
>30	4 (11)	2 (5)	n.s.

n.s. not significant

In order to control for ethnicity and thus verify that the difference in the vitamin D levels between the groups of physicians did not stem from ethnic differences, a subanalysis of vitamin D levels only among the Jewish hospital and family physicians was performed. The level of 25(OH)D in the Jewish hospital-based physicians (n=34) was 15.9±6 vs. 20.4±6 ng/ml in Jewish community-based family physicians (n=35) (p=0.004). After stratification based on general vitamin D level categories, there was still statistical significance (p=0.003).

Table 2 Categorical variables that were found significantly associated with lower levels of 25(OH)D levels among participating physicians

Variables	Number	25(OH)D (mean±SD, ng/ml)	*p* value
Average daily sun exposure (min)			
>15	35	19.4±6.7	0.007
<15	46	15.5±6.1	
Overnight shifts			
No	44	19.3±7.0	0.02
Yes	37	14.8±5.5	
Ethnic group			
Jewish	69	18.2±6.6	<0.001
Arab	12	11.4±2.7	

To determine whether there are additional variables that might affect vitamin D levels other than the workplace, further analysis was conducted of the subgroup of Jewish doctors. A multivariant analysis was performed using the variables that significantly affect the vitamin D levels among Jewish physicians: the workplace, orthodox appearance, and daily exposure to direct sun light. Using a two-way analysis of variance, there were no variables that significantly affect vitamin D levels other than the workplace (p=0.017).

Discussion

This study showed that physicians working in the hospital have significantly lower vitamin D levels compared to physicians working in the community. Although it is reasonable to assume that the main risk factor for vitamin D deficiency (limited sun exposure) exists in both groups, there was actually a significant disparity in vitamin D levels between these groups. The control group consisted of family doctors which is similar to the hospital-based physician population in terms of academic level and indoor work environment.

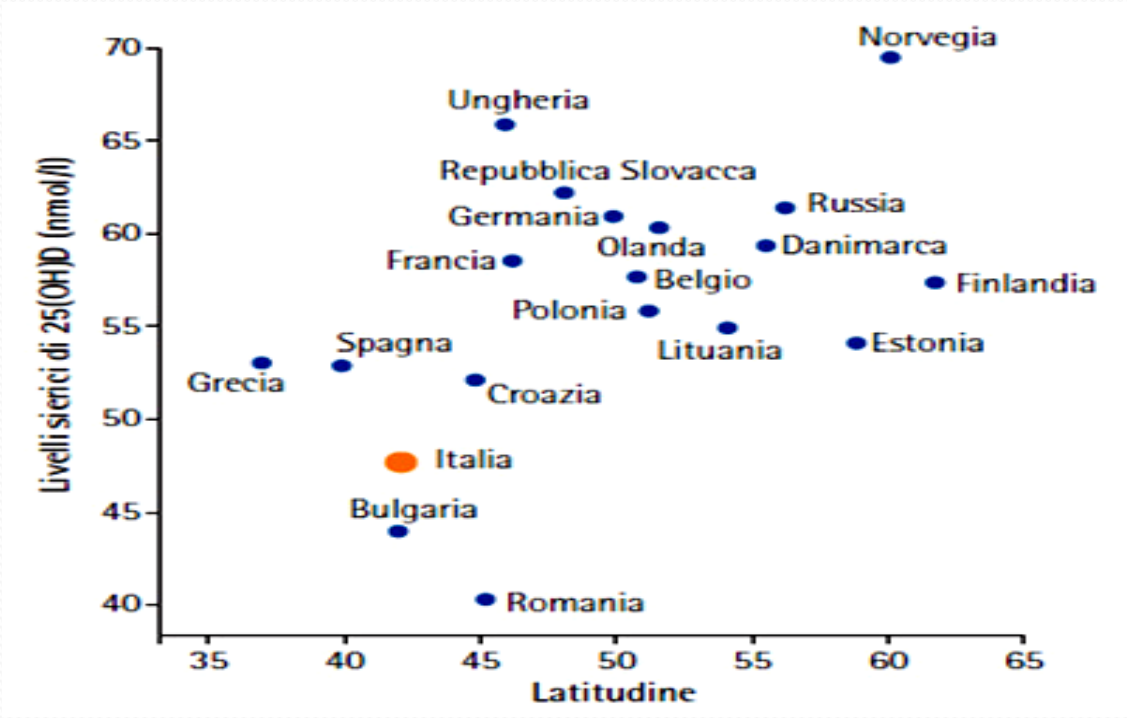
An interesting finding was that the vitamin D levels were higher among older physicians in both study populations as compared to younger physicians. Since there are no studies in the literature describing increases in vitamin D levels with age, it is unlikely that the age difference contributes to the lower vitamin D among hospital-based physicians.

Moreover, the hospital-based physicians report a significantly lower daily sun exposure compared to the community physicians. Daily sun exposure was found to be a significant variable only in the univariate analysis, possibly because it is self-reported and therefore subjective; we presume that if a larger population size is used in the future, a multivariate analysis will show this relationship is significant as well. However, it is possible that working weekend shifts in the hospital and more continuously during daylight hours, which does not allow for adequate sun exposure, is the primary factor differentiating the vitamin D levels between these two study populations.

Vitamin D deficiency has been reported in physicians. A study performed in Brazilian residents showed that 57 % of individuals have 25(OH)D levels less than 20 ng/ml [10]. Similar results were reported from internal medicine residents from Portland, Oregon [11], and a group of trainee doctors in Boston [12]. The frequency of vitamin insufficiency in our hospital-based physicians was 77 %. It is interesting to note that Oregon is located in northern latitude than Jerusalem (45.3° N vs. 31.4 N), and the frequency of vitamin D deficiency would be expected to be higher.

Vitamin D deficiency is frequent in Israel. The frequency of 25(OH)D less than 20 ng/ml in adults less than 40 years old in the winter is around 47 % [13, 14]. Bedouins and Orthodox

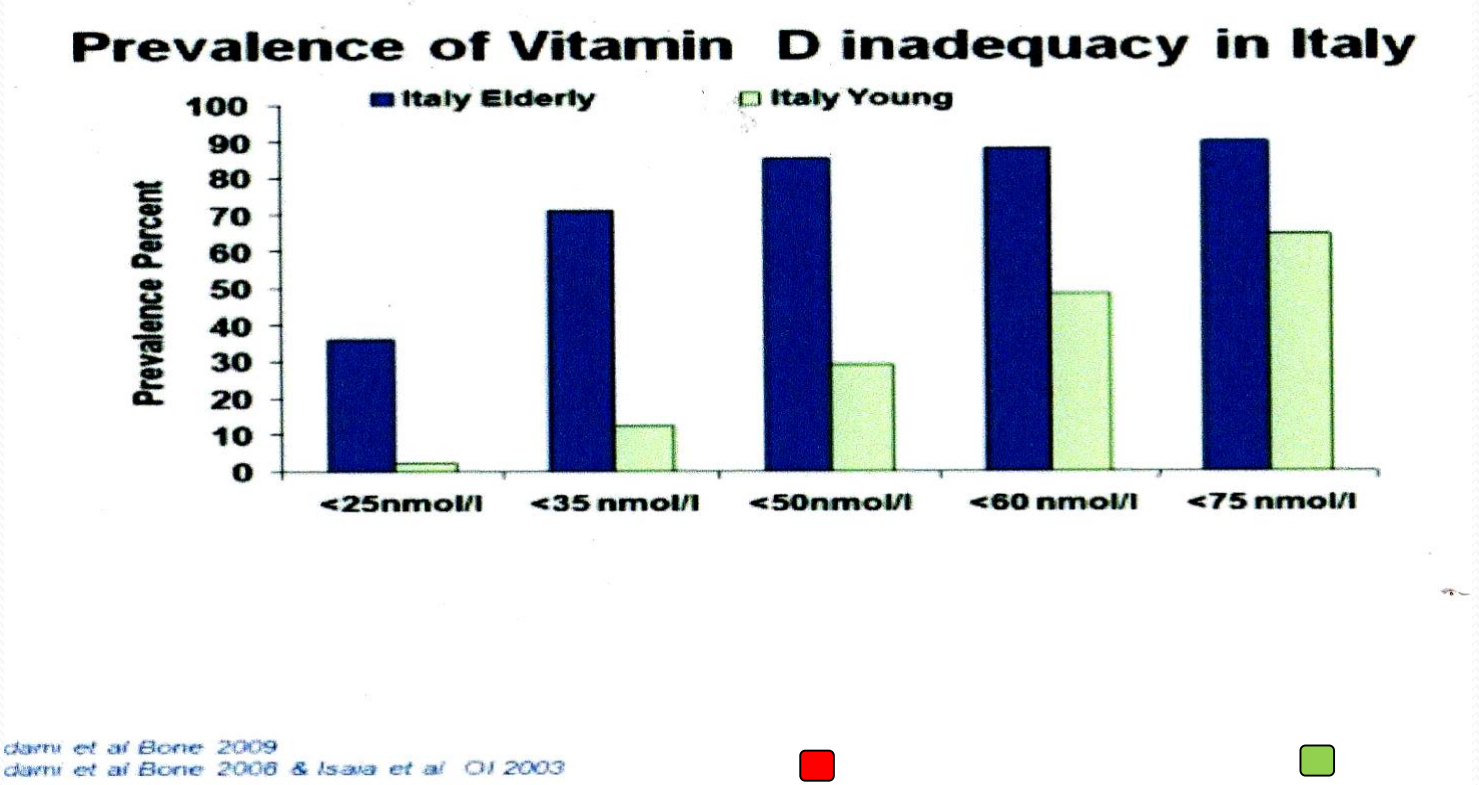
PREVALENZA DI IPOVITAMINOSI D IN EUROPA



Molteplici studi hanno dimostrato che la maggiore incidenza di ipovitaminosi D si verifica nei paesi Mediterranei quali Italia, Grecia e Spagna

studi policentrici internazionali che hanno inaspettatamente documentato una maggiore prevalenza di ipovitaminosi D nei paesi del Sud Europa (Italia, Grecia e Spagna) . **In Italia i cibi non vengono addizionati in vitamina D e di conseguenza la correzione del deficit è comunemente affidata alla supplementazione farmacologica**

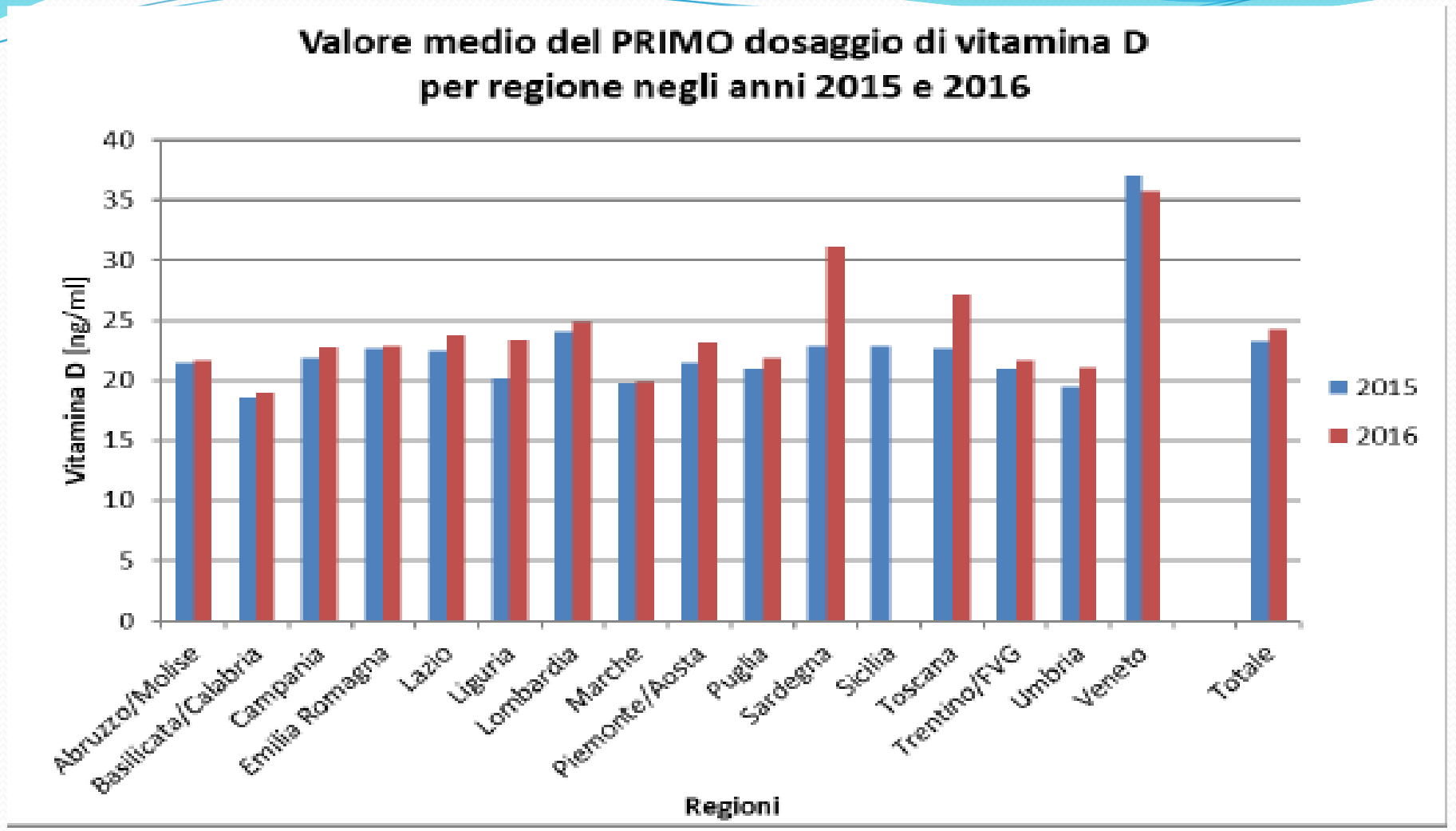
PREVALENZA DI IPOVITAMINOSI D IN ITALIA



Negli anziani uno stato di* carenza *di 25(OH)D è presente in 2 pazienti su 3;
livelli* insufficienti *di 25(OH)D in oltre il 95%.

Nei giovani sani livelli insufficienti di 25(OH)D è stato riscontrato in oltre il 60%

Adami et al…Bone 2009
Adami et al…Bone 2008
Isaia et al.. Ost Int 2003


Valore medio del PRIMO dosaggio di vitamina D per regione negli anni 2015 e 2016
Vitamina D [ng/ml]
40
35
30
25
20
15
10
5
0
Abruzzo/Molise
Basilicata/Calabria
Campania
Emilia Romagna
Lazio
Liguria
Lombardia
Marche
Piemonte/Aosta
Puglia
Sardegna
Sicilia
Toscana
Trentino/FVG
Umbria
Veneto
Totale
Regioni
2015
2016

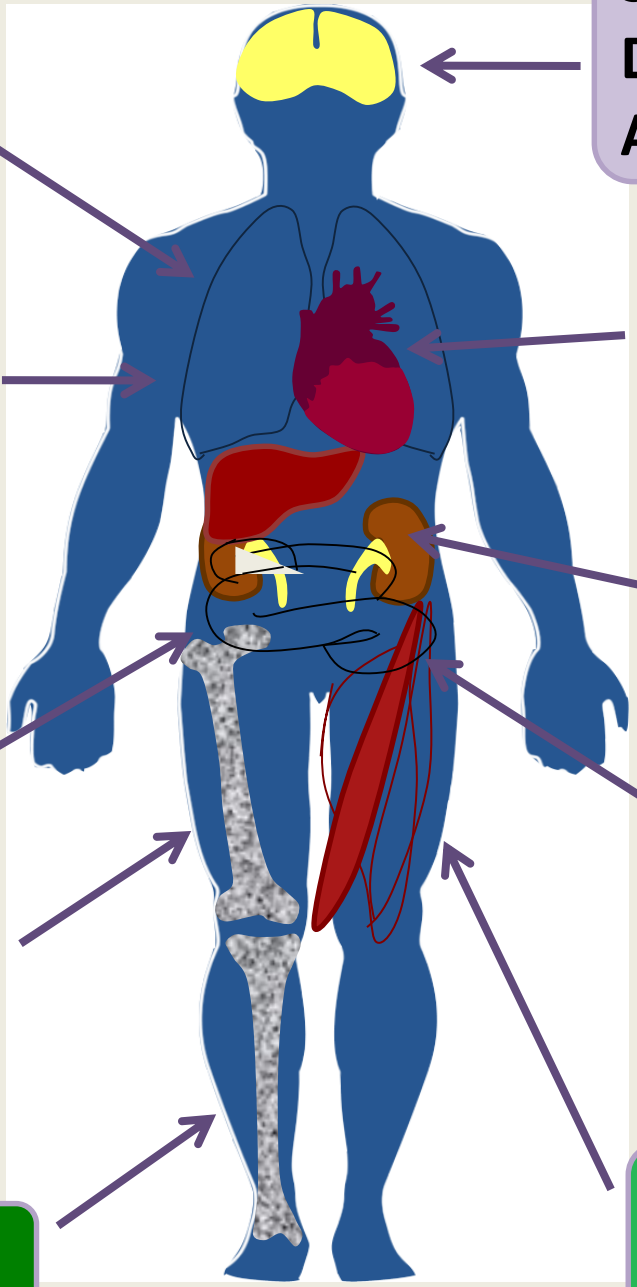
Hypovitaminosis D

INFECTIONS
TBC

Schizofrenia
Depression
Alzheimer's disease

AUTOIMMUNE DISORDERS
- **Type 1 diabetes**
- **Multiple sclerosis**
- **Reumatoid arthritis**

Cardiovascular diseases



Type II diabetes
Metabolic syndrome

Inflammatory Bowel Diseases
- **Chron's disease**
- **Ulcerative colitis**

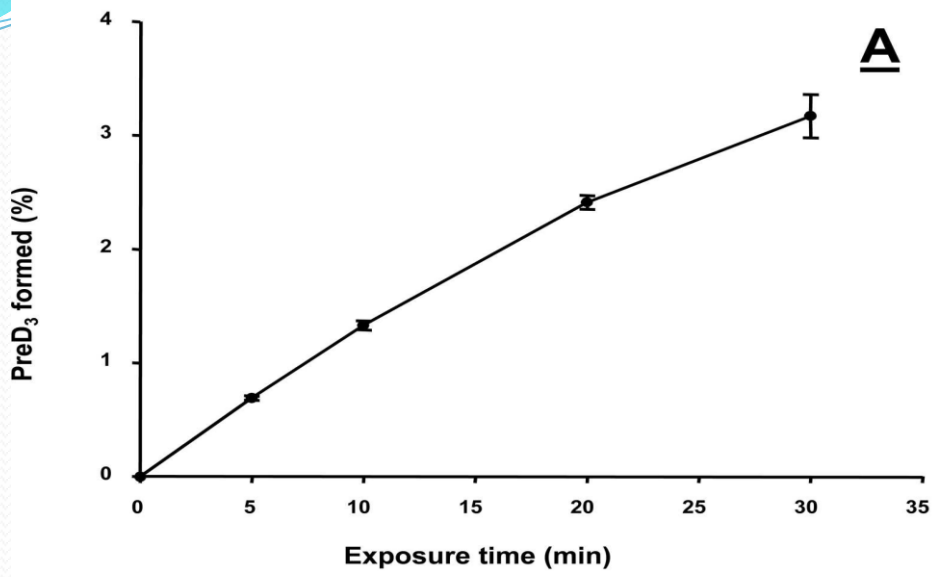
CANCER
- **Colon**
- **Prostate**
- **Breast**

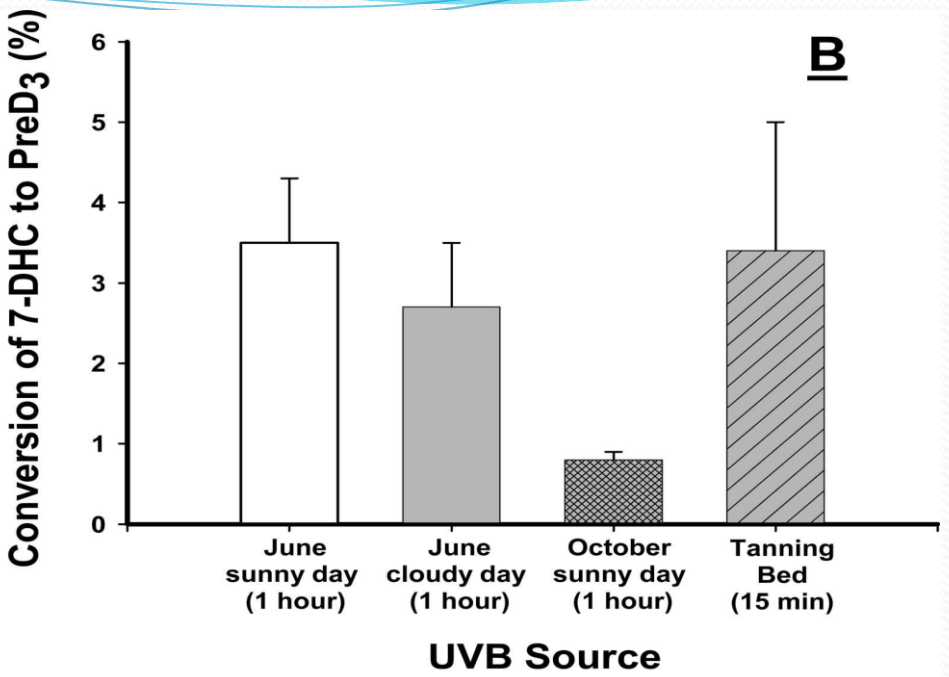
Osteomalacia
Osteoporosis

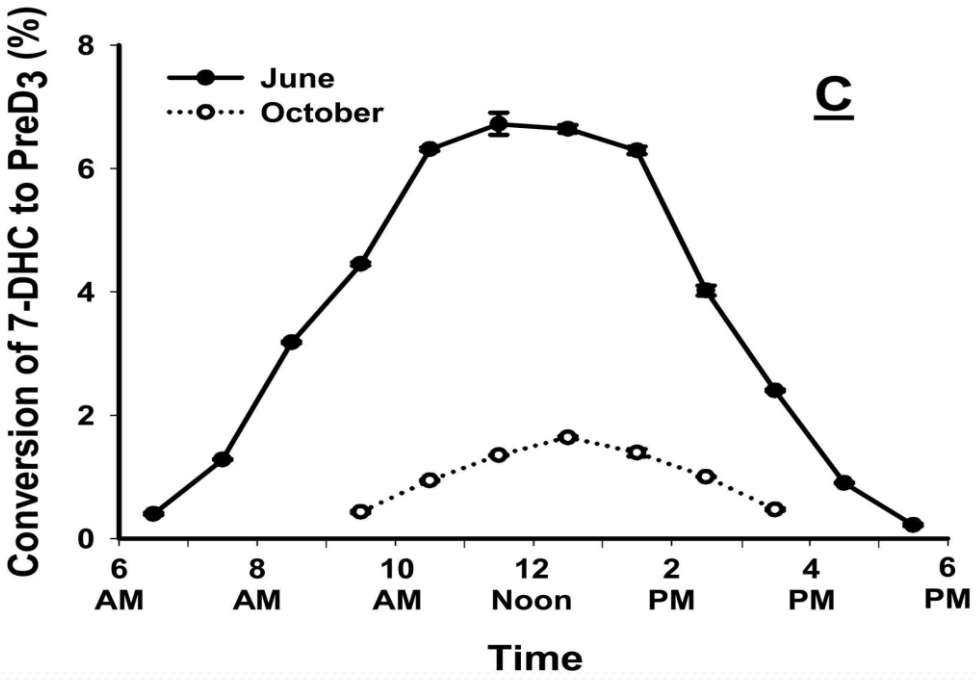
Rickets

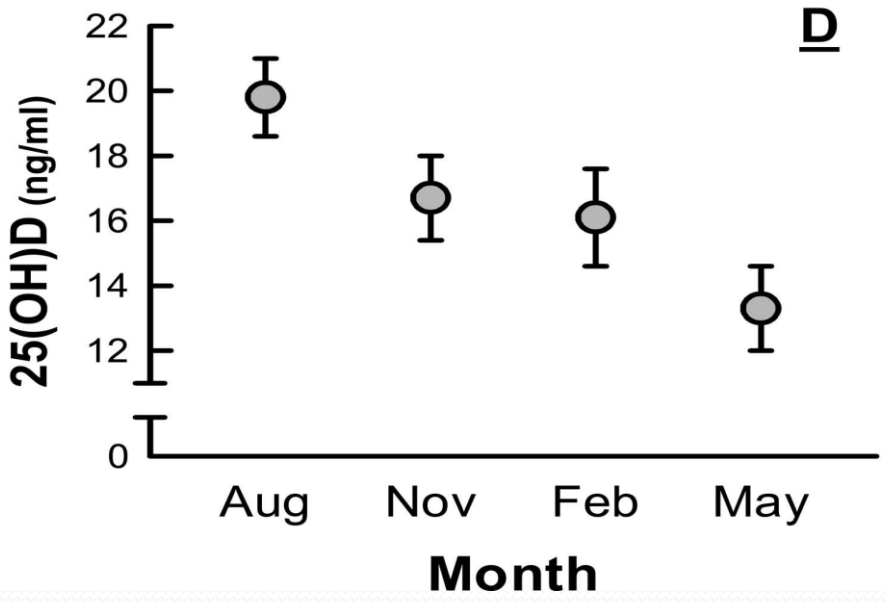
Myopathy

Vitamina D ed esposizione solare



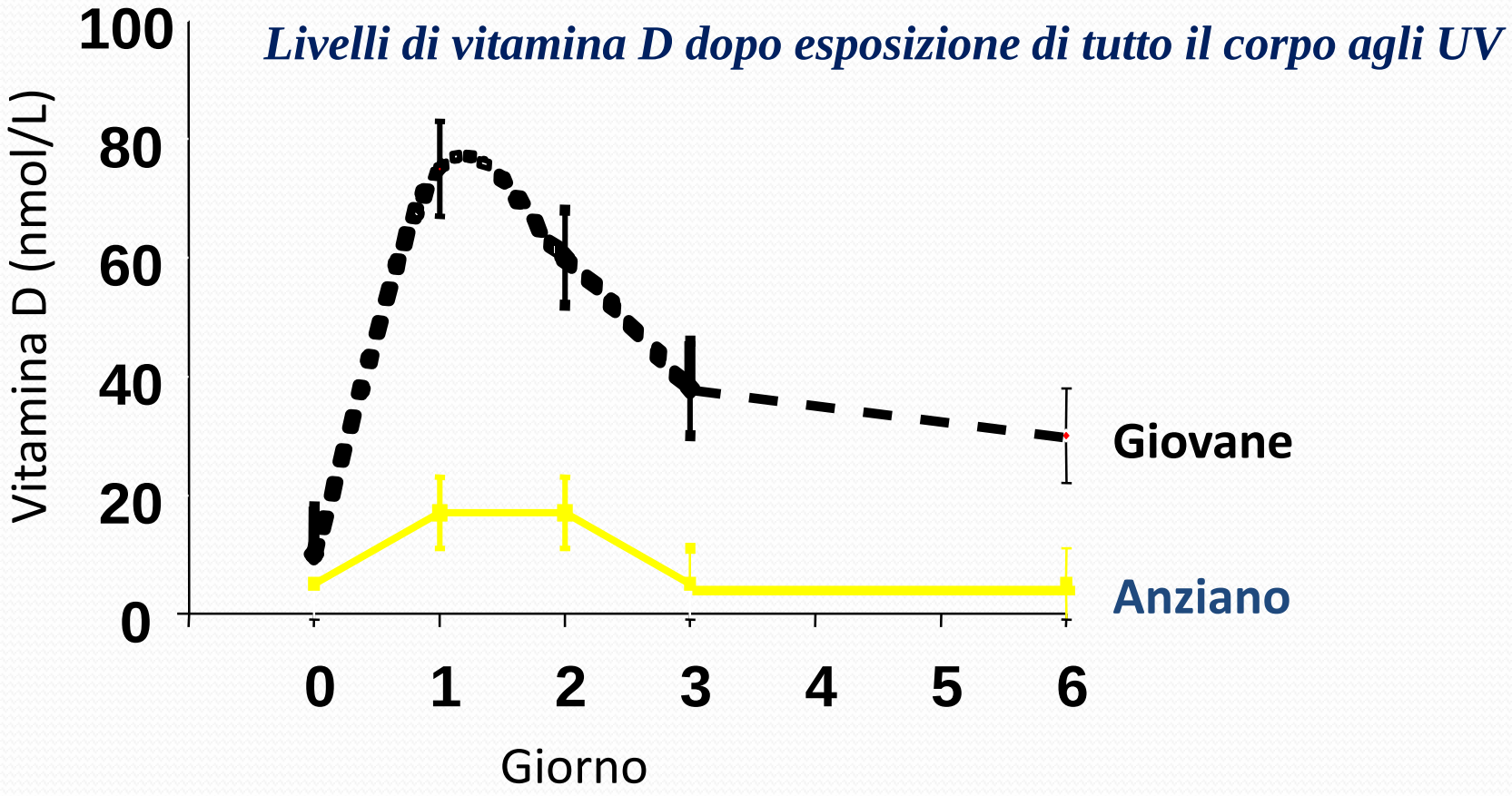






Cause di carenza di vitamina D nell'anziano

- basso consumo d'abitudine (120-200 UI/die)
- ridotta sintesi nella cute
- scarsa esposizione al sole



Holick et al. Lancet 1989

Scarsa PRODUZIONE endogena VITAMINA D

Ridotta esposizione al

ETA'

Dopo i 50 anni la pelle si ispessisce e perde sempre più la capacità di produrre vitamina D.

(anziani 4 volte in meno rispetto ai giovani)

FILTRI SOLARI

L'uso di creme solari con fattori di protezione oltre il 15 (SPF 15) ne riduce la sintesi del 97%.

N.B.: 15'di esposizione ideale producono c.a 10.000 U.I. di D3

UVB 280-315 nm di lunghezza d'onda ideale ;

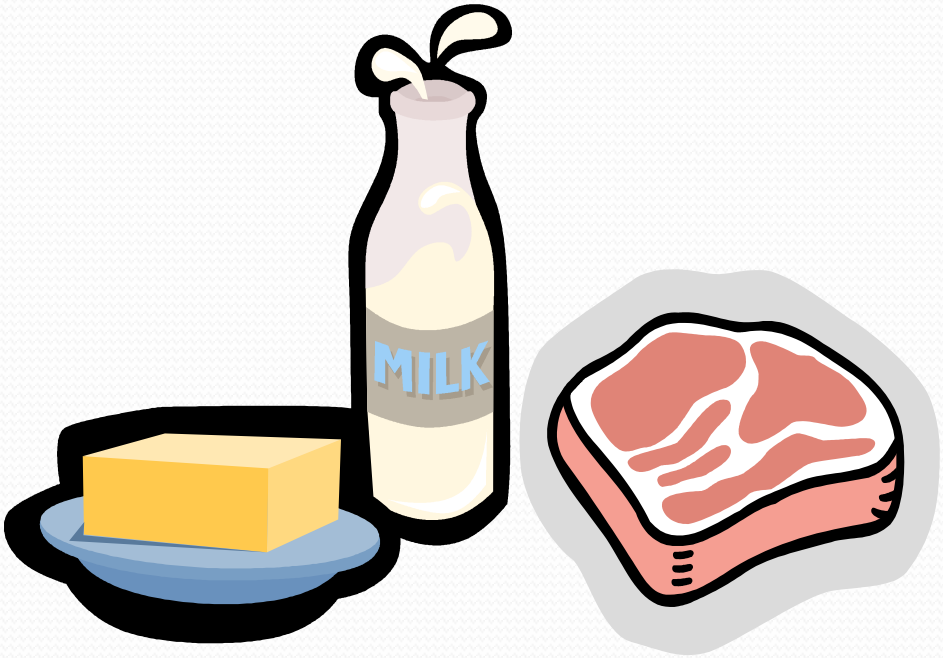
gli UVA non attivano la vit. D cutanea avendo una lunghezza d'onda superiore a 315 nm

L'esposizione efficace: alcuni esempi

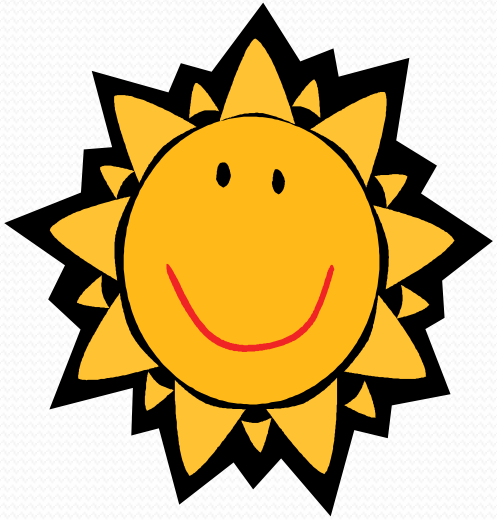
- nella stagione estiva l'esposizione di viso, collo e degli arti per 10-15 min. 2-3 volte/ settimana induce una produzione sufficiente di Vit.D.
- in primavera ed autunno (con esposizione limitata al viso e all'avambraccio-mano) sono necessari 20-30 min. per 3-4 volte/ settimana.
- "prendere il sole" in costume da bagno fino ad un lieve eritema equivale alla assunzione di circa 10.000-25.000 UI di Vit.D (pari a 40-100 gtt. dei preparati di colecalciferolo).
- trascorrere oltre 7 gg in soggiorno marino riduce il rischio di ipovitaminosi D nel corso dell'anno.

Con queste esposizioni non è stato registrato un incremento del rischio di tumori cutanei.

ALIMENTAZIONE
20%



LUCE SOLARE
80%



5-10 minuti di esposizione
di gambe e braccia
a primavera

3000 UI

100 g Salmone fresco

650 UI

100 g Olio di fegato di merluzzo

8500 UI

La vitamina D negli alimenti

Alimento	U.I. Vit D/100g
Latte umano	10
Salmone fresco	650
Olio di fegato di merluzzo	8500
Uova	200
Latte vaccino	4
Formaggio	100
Burro	40

La vitamina D (INRAN-SCAI 2006) LARN 2016

Alimento	Percentuale
Latte e caseari	7%
Pesce e prodotti pesca	38%
Uova	16%
Carne e derivati	**16%**
Supplementi	**54%**

Condizioni cliniche che interferiscono con il metabolismo della vitamina D

Diminuita biodisponibilità

A. Malassorbimento di grassi
- Fibrosi cistica
- Malattia celiaca
- Morbo di Whipple
- Morbo di Crohn
- Intervento di by-pass gastro-intestinale
- Farmaci che riducono l'assorbimento intestinale dei grassi

B. Ridotta disponibilità
- Obesità con sequestro della vitamina D nel tessuto adiposo

Condizioni cliniche che interferiscono con il metabolismo della vitamina D

Aumentato catabolismo/consumo

- Anticonvulsivanti
- Glucocorticoidi
- Farmaci per il trattamento dell'AIDS (antiretrovirali)
- Farmaci anti-rigetto
- Allattamento e gravidanza

Diminuita sintesi di 25(OH)D

- Grave insufficienza epatica

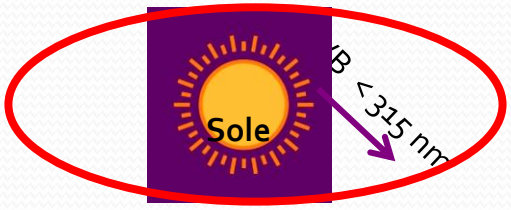
Perdite urinarie di 25(OH)D

- Sindrome nefrosica

Perdite urinarie di 25(OH)D

- Insufficienza renale cronica
- Iperfosforemia
- Deficit congeniti di 1-□ idrossilasi

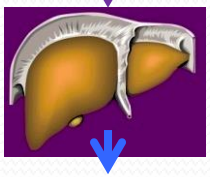
METABOLISMO DELLA VITAMINA D



$ProD_3$ → $PreD_3$ → Vitamina D_3

Cute (80- 90%)

Fegato

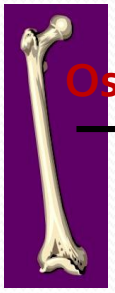


In primis s. linfatico,venoso e tessuti periferici

Dieta (10 - 20%)
Vitamina D_3
Vitamina D_2

25(OH)D 25(OH)D=25-idrossivitamina D

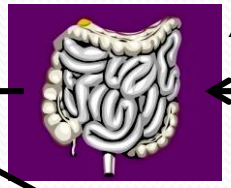
Rene



Osso

Mobilizza le riserve di calcio

Intestino



Alto PTH (+)

(+) Basso PO^{2-}

$1,25(OH)_2D$

$1,25(OH)_2D$=1,25-diidrossivitamina D

Garantisce un assorbimento ottimale di calcio (calbindina) e fosforo

Garantisce tramite osteoblasta sintesi osteocalcina e proteine fondamentali formazione dell'osso

Mantiene concentrazioni ottimali di calcio e fosforo sierici

Mineralizzazione ossea

Funzioni metaboliche extrascheletriche

Funzioni neuromuscolari

modificato da Holick MF *Osteoporos Int* 1998

Dove agisce la $1,25(OH)_2$ D3?

Intestino: aumenta l'assorbimento del calcio e del fosforo regolando l'espressione genica di una proteina che lega il calcio

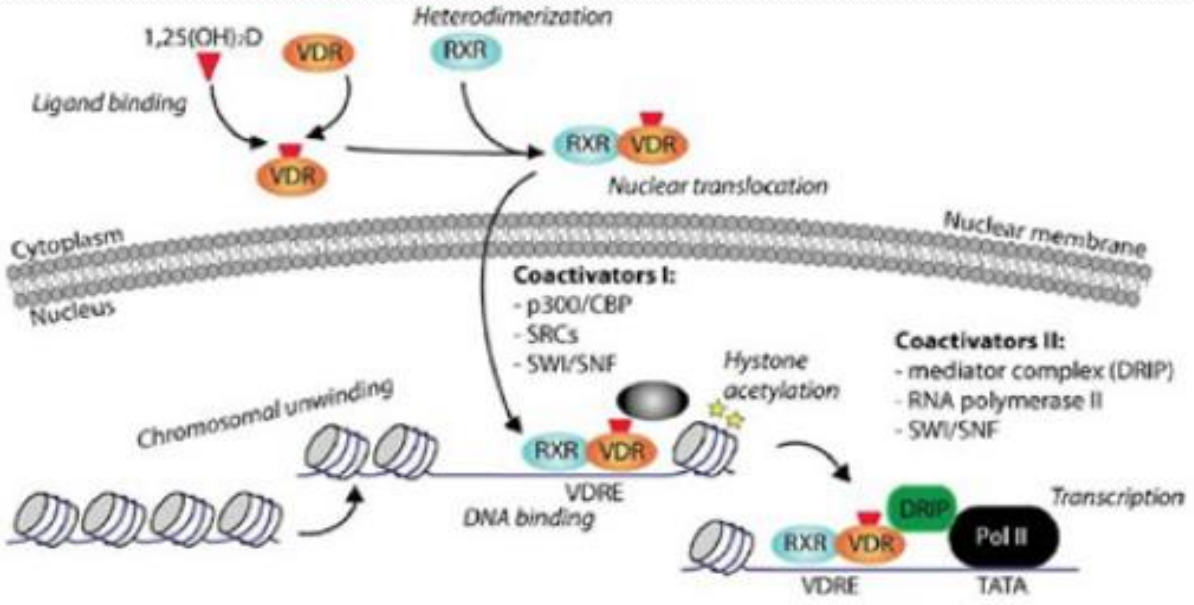
Ossa: mobilizza il calcio e il fosforo e permette la mineralizzazione del tessuto osteoide in associazione con il paratormone. Promuove la sintesi di proteine quali l'osteocalcina. Induce la produzione di RANKL promuovendo l'attivazione degli osteoclasti

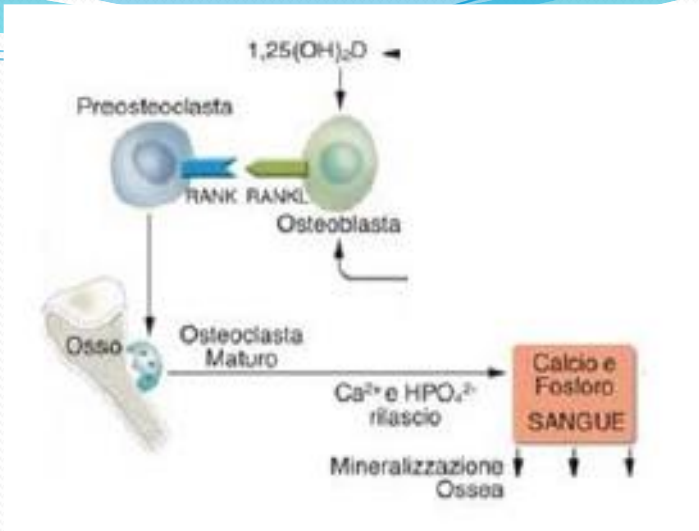
Muscolo: stimola la produzione di proteine muscolari e attiva meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, essenziali per la contrazione muscolare

Rene: aumenta il riassorbimento del fosforo e del calcio

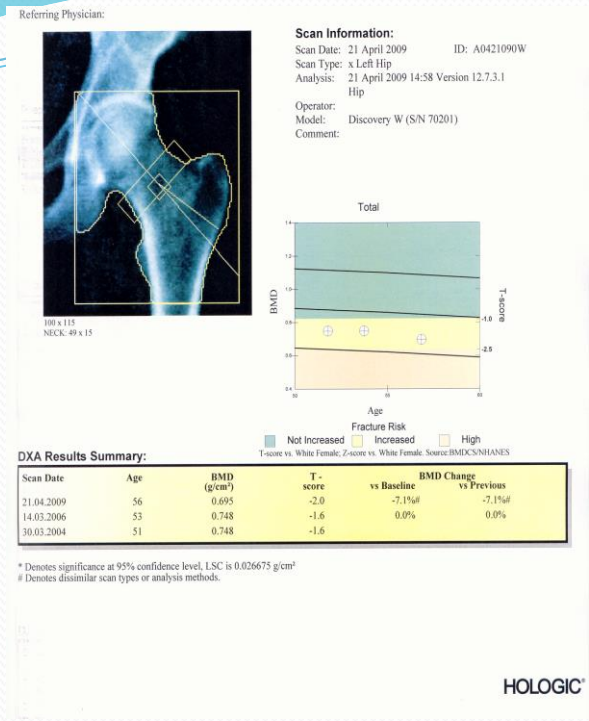
Una volta attivata a 1,25(OH)2D, la vitamina D si lega ad uno specifico recettore (VDR) che appartiene alla superfamiglia dei recettori per gli steroidi. In realtà sono stati identificati due tipi di recettori per la vitamina D.
Il primo, localizzato nel nucleo,è in grado di stimolare direttamente la trascrizione di geni e quindi la sintesi ex-novo di proteine (meccanismo genomico).
L'altro recettore è localizzato sulla membrana cellulare e agisce inducendo la formazione di secondi messaggeri cellulari

LG SIOMMMS 2017





L'1,25(OH)2D determina un **aumento dell'assorbimento intestinale di calcio** attraverso l'induzione della sintesi di una proteina espressa sull'orletto a spazzola delle cellule dell'epitelio intestinale, che lega lo ione e lo trasporta dal lume al citoplasma cellulare. Inoltre, l'1,25(OH)2D facilita anche l'assorbimento passivo del calcio, aumentando la permeabilità delle "tight junctions" intercellulari. L'a**zione della vitamina D sul tessuto osseo si esplica attraverso l'interazione con recettori per l'1,25(OH)2D espressi dagli osteoblasti**; è stato osservato che la vitamina D promuove la sintesi di alcune proteine, soprattutto l'osteocalcina, fondamentali per l'omeostasi del tessuto osseo. L'1,25(OH)2D inoltre induce la **produzione di RANKL** promuovendo così l'attivazione degli osteoclasti con liberazione di calcio.



Referring Physician:

100 x 115
NECK: 49 x 15

Scan Information:

Scan Date: 21 April 2009 ID: A0421090W
Scan Type: x Left Hip
Analysis: 21 April 2009 14:58 Version 12.7.3.1
Hip
Operator:
Model: Discovery W (S/N 70201)
Comment:

Total

BMD

T-score

Age

Fracture Risk

Not Increased Increased High

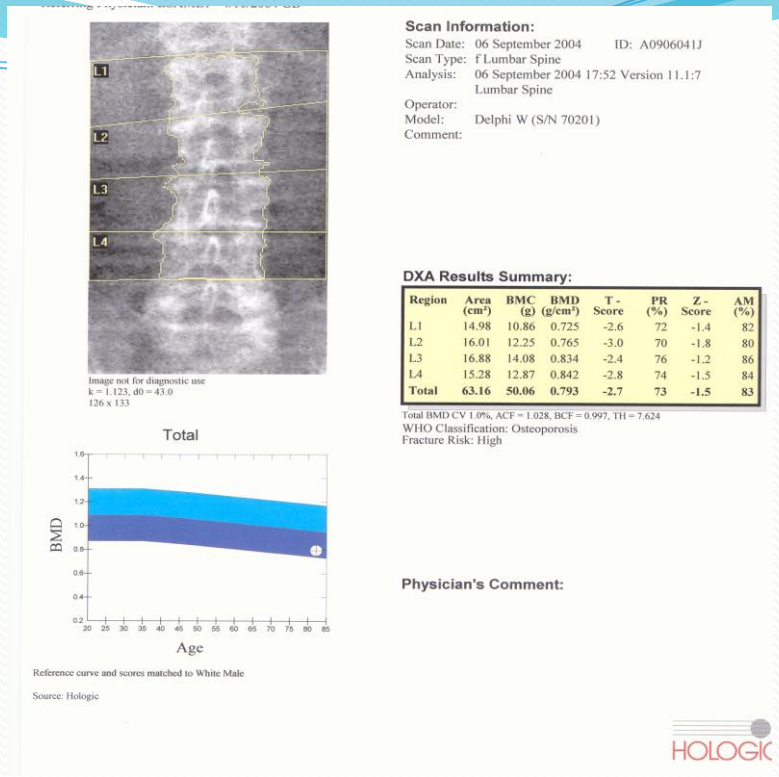
T-score vs. White Female, Z-score vs. White Female. Source:BMDCS/NHANES

DXA Results Summary:

Scan Date	Age	BMD (g/cm²)	T-score	BMD Change vs Baseline	BMD Change vs Previous
21.04.2009	56	0.695	-2.0	-7.1%#	-7.1%#
14.03.2006	53	0.748	-1.6	0.0%	0.0%
30.03.2004	51	0.748	-1.6		

* Denotes significance at 95% confidence level, LSC is 0.026675 g/cm²
# Denotes dissimilar scan types or analysis methods.

HOLOGIC



L1
L2
L3
L4

Image not for diagnostic use
k = 1.123, d0 = 43.0
126 x 133

Scan Information:

Scan Date: 06 September 2004 ID: A0906041J
Scan Type: f Lumbar Spine
Analysis: 06 September 2004 17:52 Version 11.1:7
Lumbar Spine
Operator:
Model: Delphi W (S/N 70201)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm²)	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
L1	14.98	10.86	0.725	-2.6	72	-1.4	82
L2	16.01	12.25	0.765	-3.0	70	-1.8	80
L3	16.88	14.08	0.834	-2.4	76	-1.2	86
L4	15.28	12.87	0.842	-2.8	74	-1.5	84
Total	**63.16**	**50.06**	**0.793**	**-2.7**	**73**	**-1.5**	**83**

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.028, BCF = 0.997, TH = 7.624
WHO Classification: Osteoporosis
Fracture Risk: High

Total

BMD

Age

Reference curve and scores matched to White Male

Source: Hologic

Physician's Comment:

HOLOGIC

Gli effetti densitometrici della supplementazione con vitamina D, documentati prevalentemente solo in sede femorale, sono relativamente modesti e proporzionali al grado di carenza. Vi sono in letteratura delle metanalisi di studi in donne in post-menopausa e uomini anziani che documentano una diminuzione del rischio di fratture di femore e di fratture non vertebrali ma non di quelle vertebrali, altre invece evidenziano un'efficacia anti-fratturativa solamente quando la vitamina D è associata al calcio.

In generale, un adeguato apporto di calcio e vitamina D rappresenta la premessa ineludibile per qualsiasi trattamento farmacologico specifico. La carenza di calcio e/o vitamina D è la causa più comune di mancata risposta alla terapia per l'osteoporosi.

LG SIOMMMS 2017

Types of Hyperparathyroidesm

	Primary Hyperparathyroidism	Secondary Hyperparathyroidism	Tertiary Hyperparathyroidism
Calcium	↑	↓/N	↑
PTH	↑	↑	↑↑
Phosphate	↓	↑/N	↑

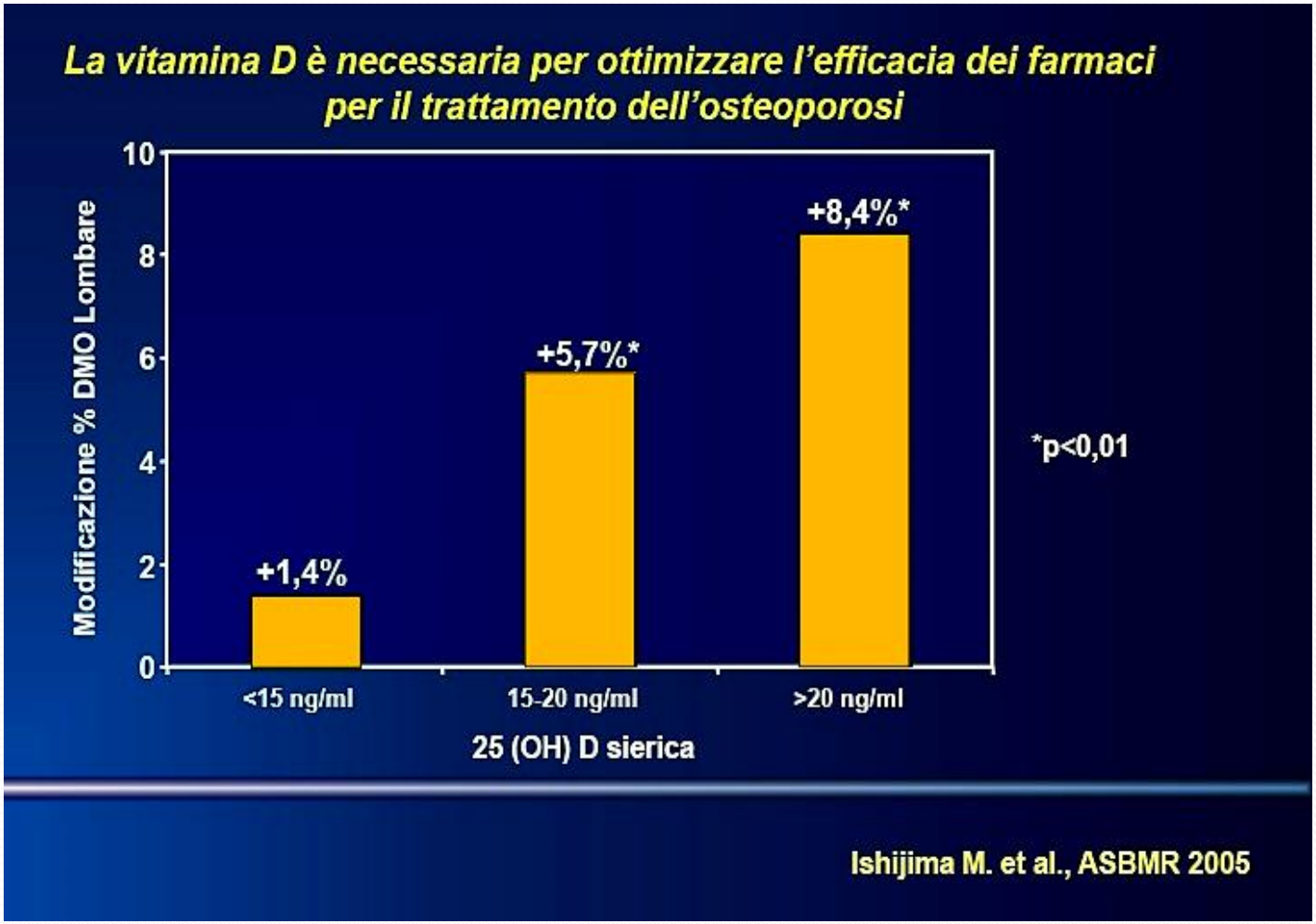
La carenza di vitamina D provoca anomalie nel metabolismo del calcio, del fosforo, e del metabolismo osseo. In particolare, la carenza di vitamina D provoca una diminuzione dell'efficienza nell'assorbimento intestinale di calcio e di fosforo, con un conseguente aumento dei livelli di PTH. **L'iperparatiroidismo secondario** mantiene la calcemia nell'intervallo normale a scapito della mobilitazione di calcio dallo scheletro ed aumenta il rilascio di fosforo a livello renale. **L'aumento di PTH-mediato dell'attività osteoclastica crea focolai locali di debolezza ossea e provoca una diminuzione generalizzata della densità minerale ossea (BMD), con conseguente osteopenia e osteoporosi.**
Nei bambini che hanno pochi minerali nel loro scheletro, questo difetto si traduce in una serie di deformità scheletriche conosciute classicamente come il rachitismo

VITAMINA D: LINEE GUIDA Endocrine Society

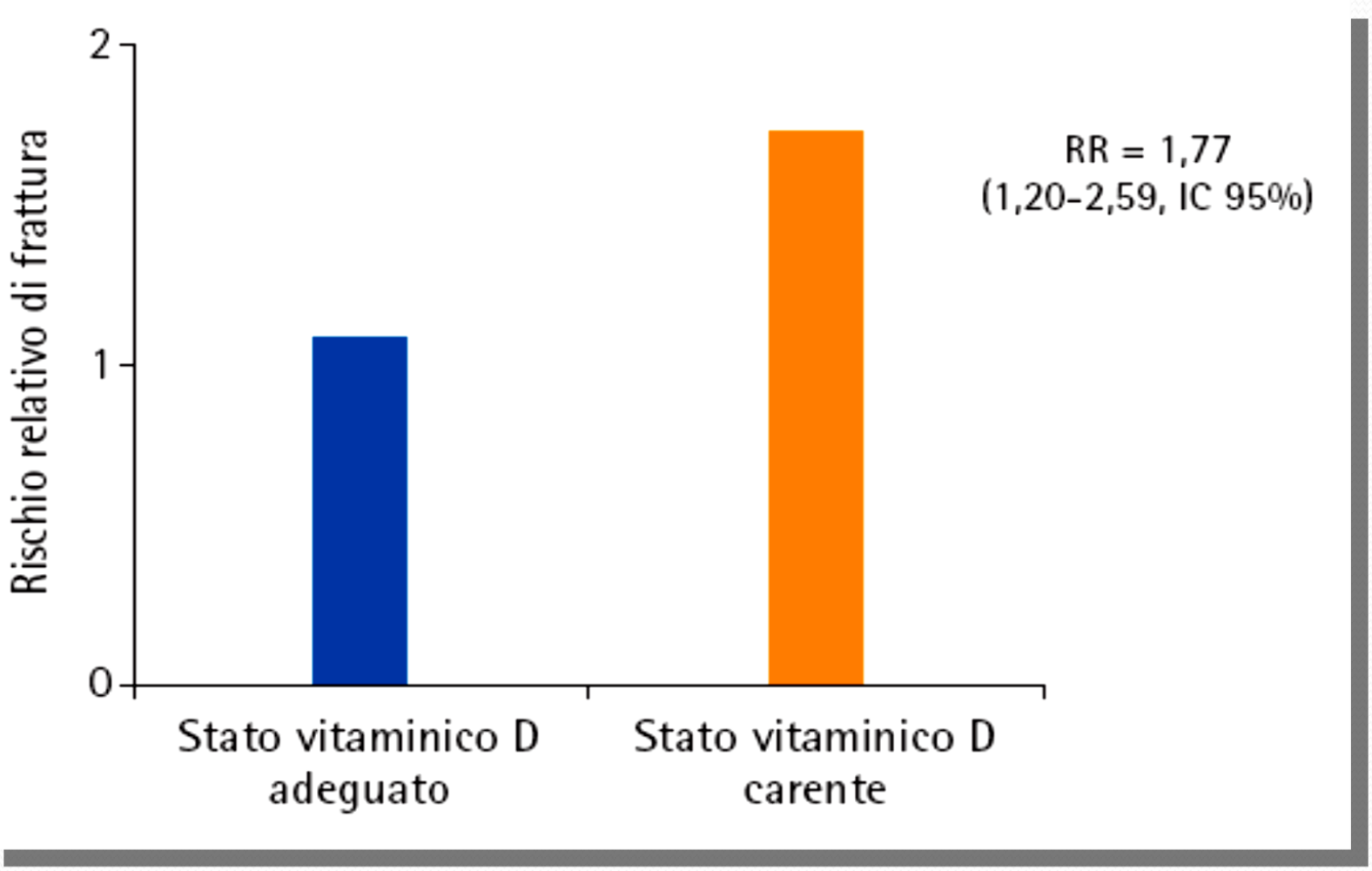
Bischoff-Ferrari H et al. **Fracture Prevention With Vitamin D Supplemetation. A Meta-analisys of Randomized Controlled Trial** *JAMA*

OBJECTIVE:
To estimate the effectiveness of vitamin D supplementation in preventing hip and nonvertebral fractures in older persons.
STUDY SELECTION:
Only double-blind RCTs of oral vitamin D supplementation (cholecalciferol, ergocalciferol) with or without calcium supplementation vs calcium supplementation or placebo in older persons (> or =60 years) that examined hip or nonvertebral fractures were included.
DATA SYNTHESIS:
All trials used cholecalciferol. A vitamin D dose of 700 to 800 IU/d reduced the relative risk (RR) **of hip fracture by 26%** (3 RCTs with 5572 persons; pooled RR, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.61-0.88) **and any nonvertebral fracture by 23%** (5 RCTs with 6098 persons; pooled RR, 0.77; 95% CI, 0.68-0.87) vs calcium or placebo. **No significant benefit was observed for RCTs with 400 IU/d vitamin D** (2 RCTs with 3722 persons; pooled RR for hip fracture, 1.15; 95% CI, 0.88-1.50; and pooled RR for any nonvertebral fracture, 1.03; 95% CI, 0.86-1.24).
CONCLUSIONS:
Oral vitamin D supplementation between 700 to 800 IU/d appears to reduce the risk of hip and any nonvertebral fractures in ambulatory or institutionalized elderly persons. An oral vitamin D dose of 400 IU/d is not sufficient for fracture prevention.

E’ stato documentato inoltre che la carenza di vitamina D può vanificare in gran parte l’effetto dei farmaci per il trattamento dell’osteoporosi (nota 79 AIFA 2017)



STATO VITAMINICO D E RISCHIO DI FRATTURA DI PAZIENTI OSTEOPOROTICI IN TRATTAMENTO CON ANTIRIASSORBITIVI

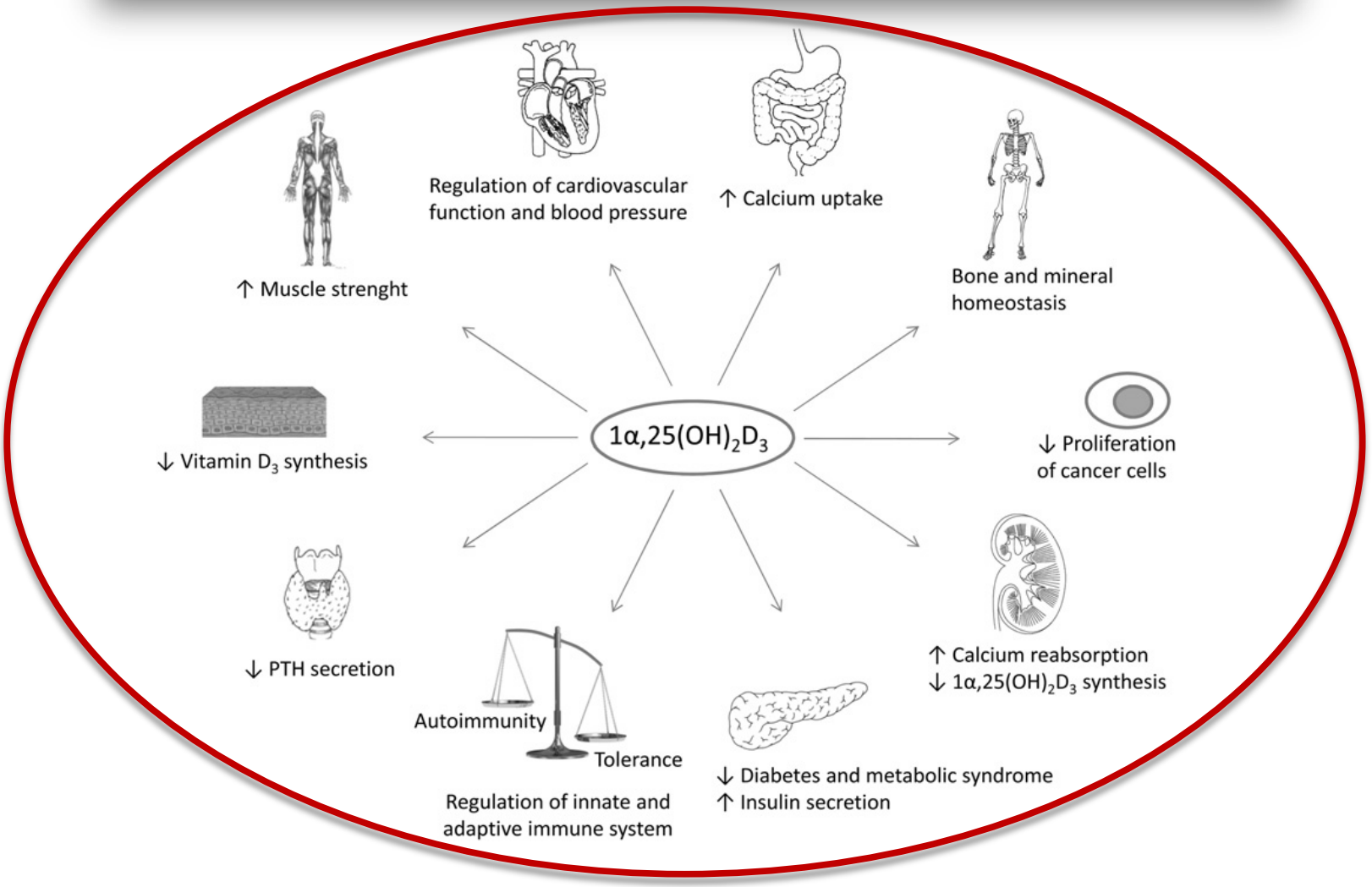


Adami S e coll. Osteoporos Int 2009

Extraskeletal Effects of Vitamin D

Heidi Wolden-Kirk, MSc, Conny Gysemans, PhD,
Annemieke Verstuyf, PhD, Chantal Mathieu, MD, PhD*

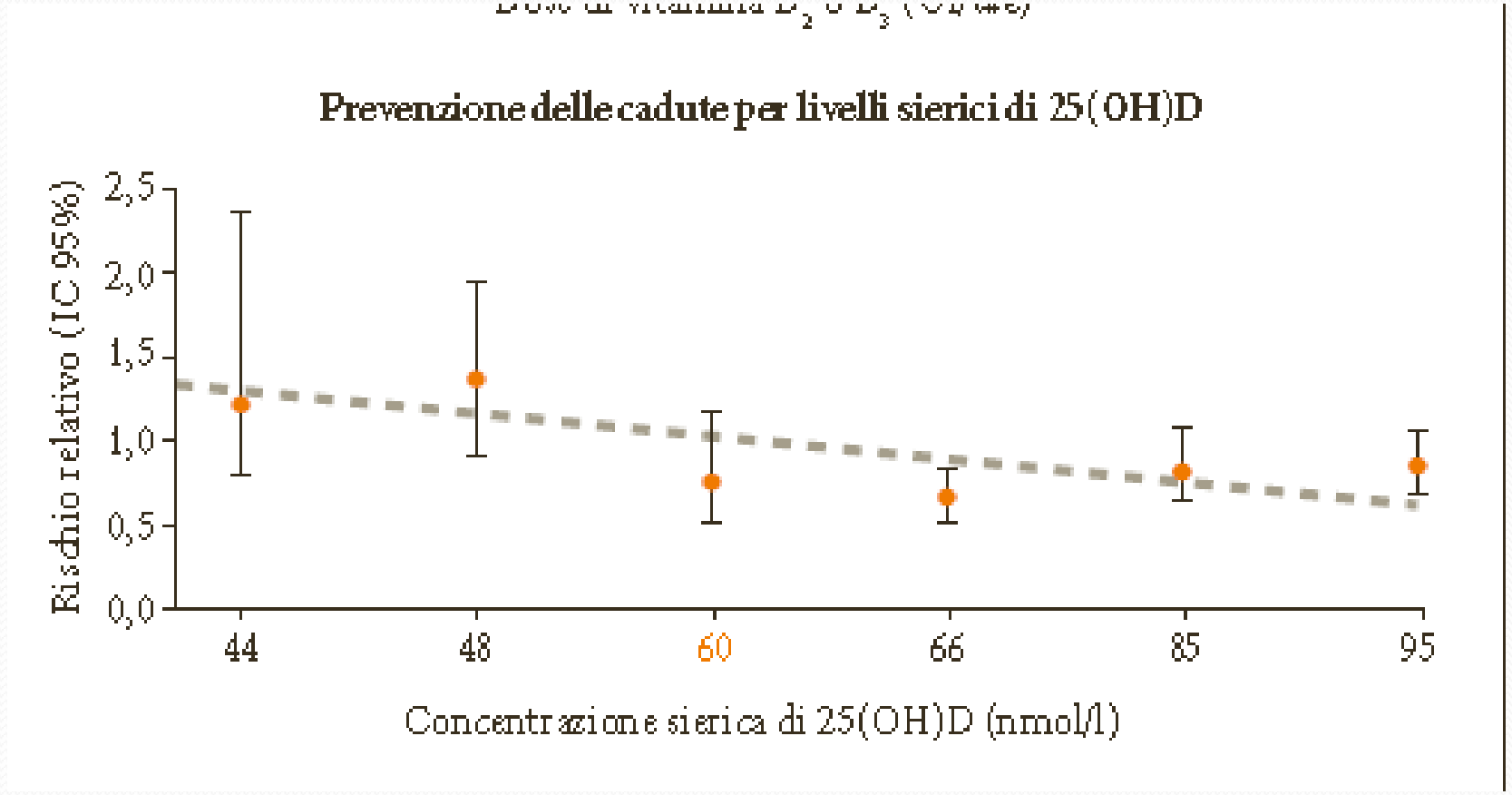
Endocrinol Metab Clin N Am 41 (2012) 571–594



VITAMINA D: EFFETTI MUSCOLO-SCHELETRICI

Maurizio Rossini, Clara Zambarda, Camilla Benini

U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona



VITAMINA D: EFFETTI MUSCOLO-SCHELETRICI

Maurizio Rossini, Clara Zambarda, Camilla Benini
U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona

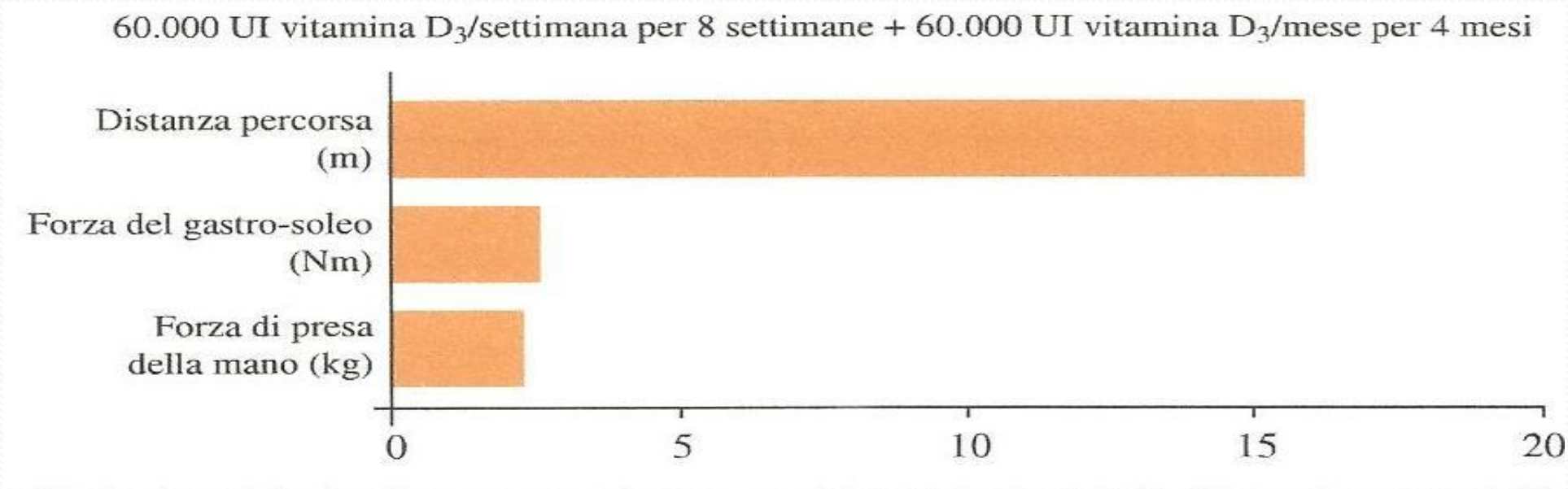
- recettori per la vitamina D sono presenti sulle cellule muscolari e la loro espressione tende a diminuire con l'avanzare dell'età
- **È noto da tempo che questa vitamina è in grado non solo di stimolare la produzione di proteine muscolari, ma soprattutto di attivare alcuni meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico essenziali nella contrazione muscolare.**

- In condizioni di **ipovitaminosi D sono stati spesso descritti quadri di miopatia dei muscoli prossimali degli arti** (che determinano, per esempio, difficoltà ad alzarsi dalla sedia o impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa), di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare, con disturbi dell'equilibrio e conseguente aumento del rischio di cadute e fratture.

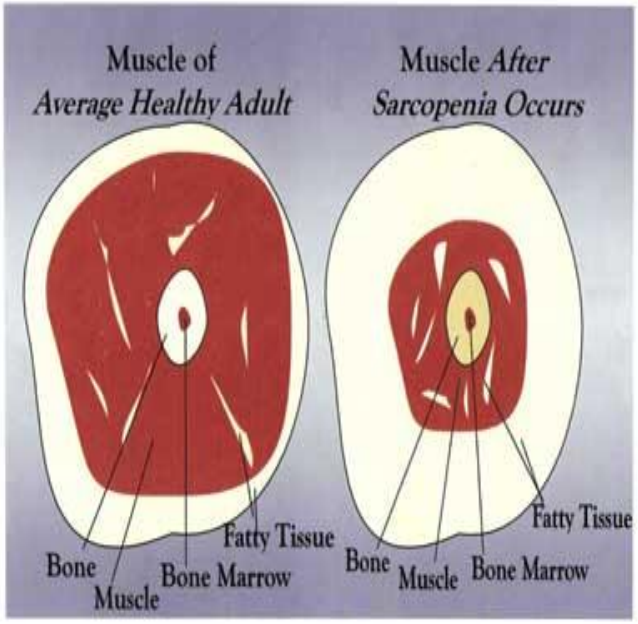
1. VITAMINA D: EFFETTI MUSCOLO-SCHELETRICI

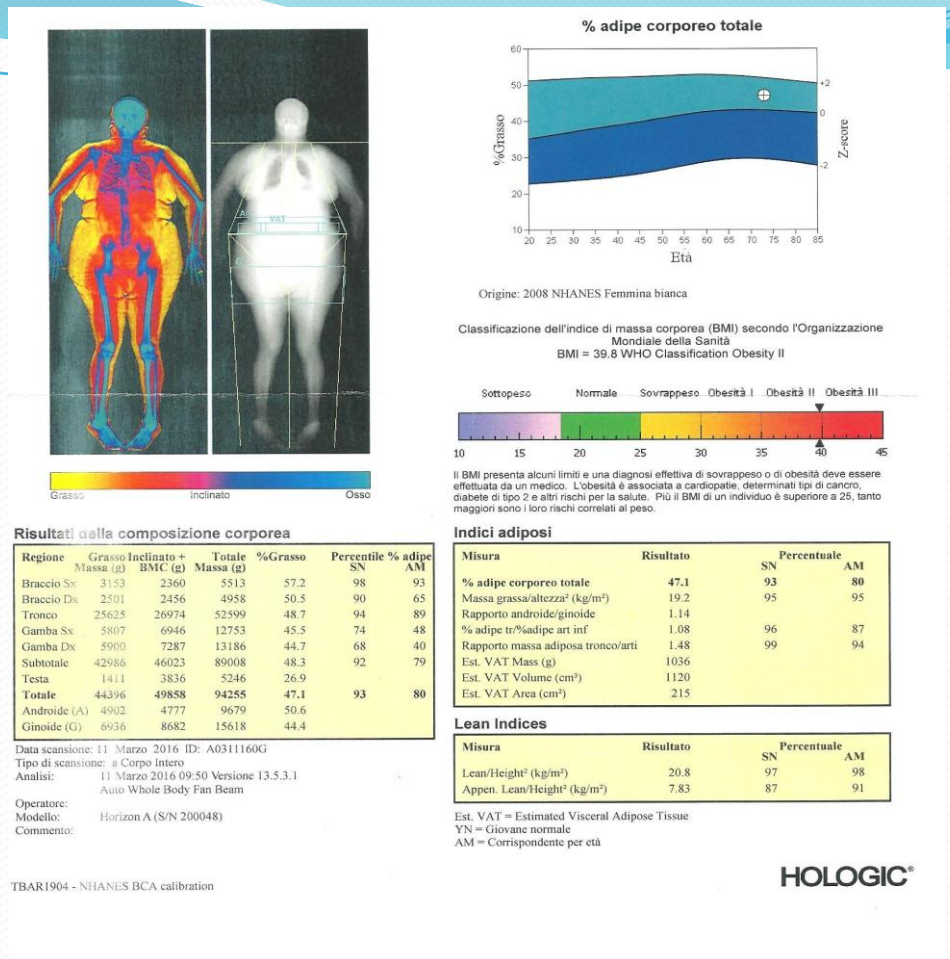
Maurizio Rossini, Clara Zambarda, Camilla Benini
U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona

Il miglioramento delle prestazioni muscolari in seguito alla somministrazione di vitamina D è stato documentato anche in indiani asiatici carenti



igura 2. Miglioramento dei test di *performance* muscolare in seguito alla supplementazione con vitamina





Skeletal Muscle Mass Measurements

Skeletal muscle mass was calculated using the BIA equation of Janssen et al.:[7]

$$\text{skeletal muscle mass (kg)} = [(\text{height}^2/\text{BIA-resistance} \times 0.401) + (\text{gender} \times 3.825) + (\text{age} \times -0.071)] + 5.102$$

where height is in cm; BIA-resistance is in ohms; for gender, men = 1 and women = 0; and age is in years. This

J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5766-72.

Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam.

Visser M[1], Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam.

The associations were similar in men and women. The results of this prospective, population-based study show that lower 25-OHD and higher PTH levels increase the risk of sarcopenia in older men and women.

VITAMINA D e OBESITA’

Vitamina D e obesità

recettori per la vitamina D sono espressi in numerosi altri organi e tessuti, incluso il tessuto adiposo viscerale e sottocutaneo, sia negli adipociti differenziati umani (bianchi e bruni), sia in colture cellulari di preadipociti.

Inoltre, una volta assorbita, la vitamina D viene sequestrata e immagazzinata in diversi tessuti, principalmente nel tessuto adiposo, oltre che in quello muscolare.

Vitamina D e obesità

Numerosi studi epidemiologici, tra i quali il National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III e lo studio Framingham, e trial clinici rilevano un aumento della prevalenza de**ll'ipovitaminosi D all'aumentare del BMI.** E' riportata una riduzione della concentrazione della 25(OH) vitamina D pari a 0.74 nmol/l (0.28 ng/ml) o pari all' **1.15% per ogni aumento del BMI di 1 Kg/m2.**

In una recente metanalisi la prevalenza dell'ipovitaminosi D negli obesi è risultata **superiore del 35% rispetto ai normopeso e del 24% rispetto ai sovrappeso**

La correzione dell'ipovitaminosi D richiede negli obesi dosi di colecalciferolo pari ad almeno 6000-10000 UI al giorno, **cioè 2-3 volte superiori rispetto alle dosi efficaci nei soggetti normopeso**, per raggiungere livelli della 25(OH) vitamina D > 30 ng/ml

Le linee guida elaborate da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Obesity Society (TOS) e American Society for Metabolic & Bariatric Surgery (ASMBS), aggiornate nel 2013, **raccomandano dosi elevate di colecalciferolo, almeno 3000 UI al giorno per i pazienti sottoposti a sleeve gastrectomy e 50000 UI 1-3 volte alla settimana (con l'eventuale associazione di calcitriolo) nei pazienti trattati con procedure chirurgiche malassorbitive, con la raccomandazione di un follow-up sistematico**, finalizzato a mantenere nel tempo uno stato vitaminico ottimale [

Vitamina D e obesità

Gillian E Walker ha identificato 53 proteine plasmatiche con differente espressione nei soggeti obesi deficitari di vitamina D rispetto a coloro che avevano valori normali di vitamin D.

L'adiponectina si è confermata ridotta nei soggetti con deficit di vitamina D con miglioramenti metabolico dopo 12 mesi di supplementazione con vitamina D.

E' stato rilevato un effetto diretto della vitamina D sulla sintesi dell'adiponectina a livello delle cellule adipose.

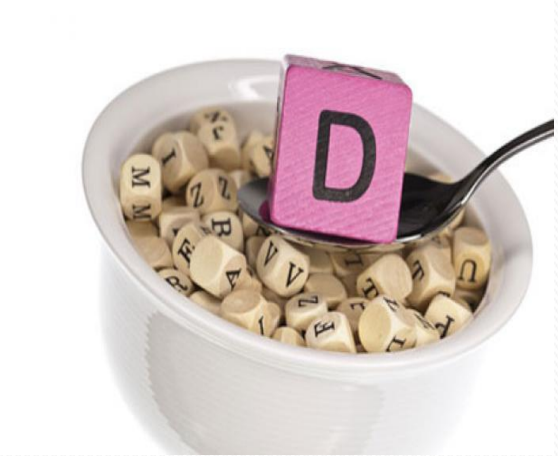
ADIPONECTINA

E' un peptide prodotto dagli adipociti che risulta basso nei soggetti obesi. Promuove l'ossidazione dei grassi nei muscoli, riduce l'apporto di grassi al fegato. Riduce i livelli basali di glicemia. La sua riduzione si associa a insulino-resistenza.

Agisce anche sul SNC dove favorisce la spesa energetica e favorisce il calo ponderale.

Vitamin D as changeable risk factor in relation with overweight and obesity

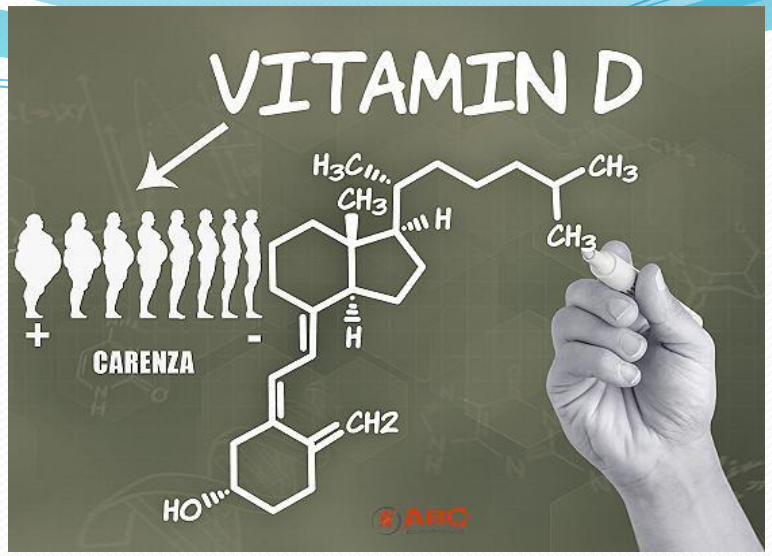
L. M. Cassinelli, D. Sommaruga, A. S. Tirelli, P. Rossi, L. Vigna
Fondazione IRCCS Ca' Granda- Ospedale Maggiore Policlinico



- there was a statistically significant correlation of vitamin D with HOMA and with ratio TG/HDL. Infact, within the group of patients in the study, as BMI values increase there is a progressive decrease in vitamin D plasma levels and a concomitant increase in HOMA index values or in ratio TG/HDL

Nutrients. 2019 Jun 27;11(7). pii: E1455. doi: 10.3390/nu11071455.

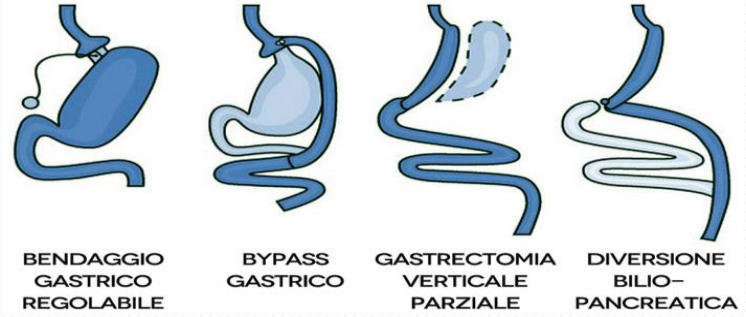
Vitamin D and Obesity: Two Interacting Players in the Field of Infertility.



Abstract

Obesity plays an important role in human fertility in both genders. The same is true for vitamin D, for which accumulating evidence from observational human studies suggests a key role for both male and female fertility. In the latter case, however, robust data from relevant interventional studies are currently lacking. It is also not clear whether obesity and vitamin D deficiency, besides their independent effect on human infertility, act in synergy. Several pathogenetic mechanisms may be proposed as a linkage between vitamin D deficiency and obesity, with respect to infertility. In any case, the independent contribution of vitamin D deficiency in obese infertile states needs to be proven in interventional studies focusing on either vitamin D supplementation in obese or weight loss strategies in vitamin D-deficient infertile patients.

Mechanick JI, Youdim A, Jones DB et al (2013) **Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery**



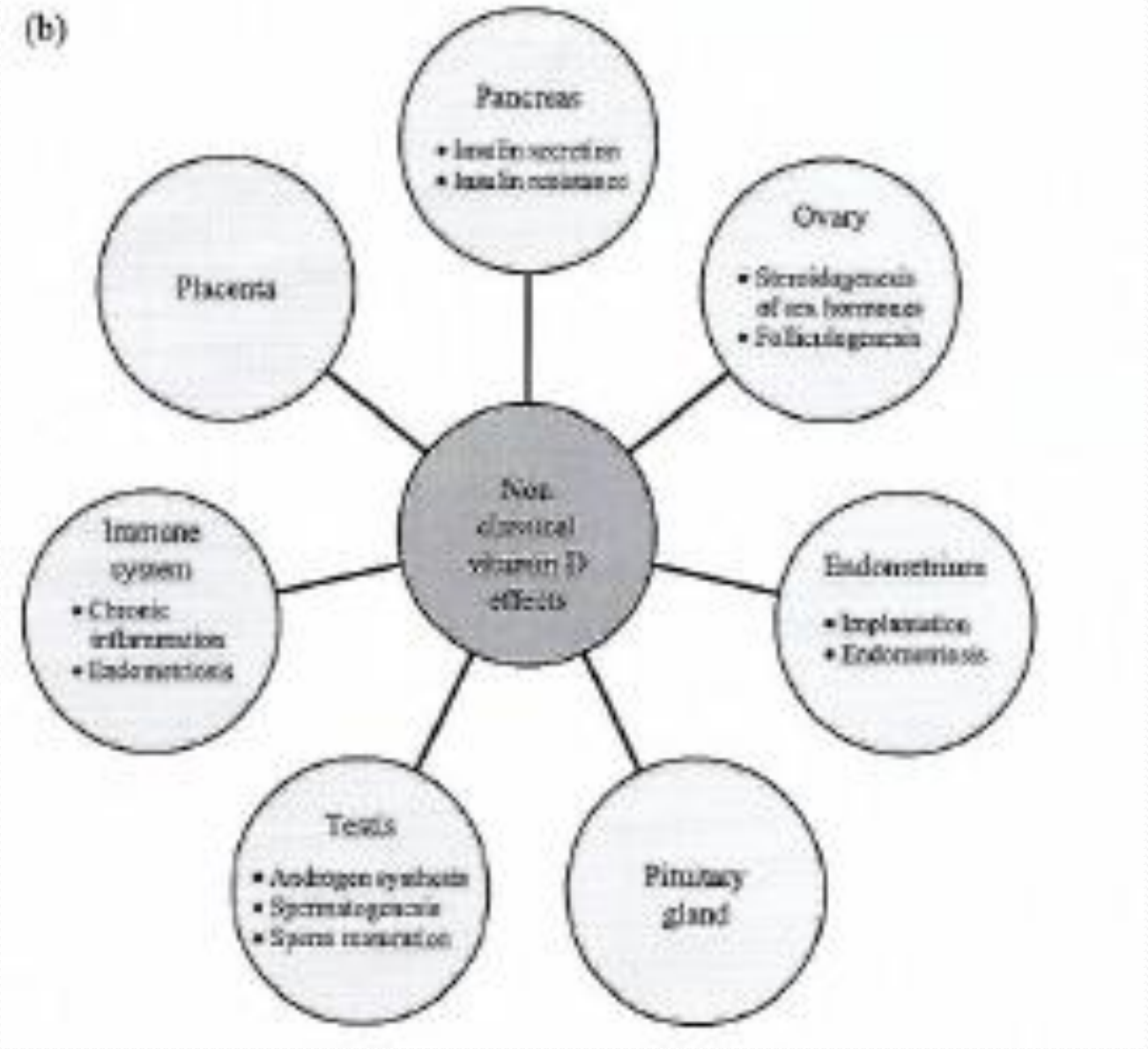
Nei grandi obesi trattati con chirurgia bariatrica, lo stato vitaminico nella fase post-operatoria può essere influenzato da un lato dal calo ponderale, dall'altro dalle variazioni delle condizioni di assorbimento per sovracrescita batterica intestinale, carenza di sali biliari, ritardata elaborazione dei nutrienti ingeriti da parte degli acidi biliari e degli enzimi pancreatici. Le procedure chirurgiche malassorbitive comportano maggiori rischi dal punto di vista nutrizionale, in relazione all'aumentata lunghezza del tratto di intestino tenue escluso

Le linee guida elaborate da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Obesity Society (TOS) e American Society for Metabolic & Bariatric Surgery (ASMBS), aggiornate nel 2013, raccomandano dosi elevate di colecalciferolo, almeno 3000 UI al giorno per i pazienti sottoposti a sleeve gastrectomy e 50000 UI 1-3 volte alla settimana (con l'eventuale associazione di calcitriolo) nei pazienti trattati con procedure chirurgiche malassorbitive, con **la raccomandazione di un follow-up sistematico, finalizzato a mantenere nel tempo uno stato vitaminico ottimale**

CAUSE DI IPOVITAMINOSI D NEL GRANDE OBESO

Comuni alla popolazione generale		Specifiche dell'obesità	
Fisiologiche	Ambientali	Fisiopatologiche	Abitudini personali
invecchiamento iperpigmentazione cutanea	latitudine geografica stagioni dell'anno condizioni meteorologiche • nuvolosità strato dell'ozono inquinamento atmosferico	ridotta biodisponibilità • sequestro nel tessuto adiposo • attivazione enzimatica e modulazione del metabolismo vitaminico nel tessuto adiposo diluizione volumetrica	limitata attività all'aperto abbigliamento coprente scarso introito di alimenti ricchi di vitamina D

VITAMINA D e FERTILITA’


(b)
Pancreas
Placenta
Ovary
Non
Immune
system
Endometrium
Testis
Pituitary
gland

MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and fertility: a systematic review

in European Journal of Endocrinology

Authors: Elisabeth Lerchbaum and Barbara Obermayer-Pietsch

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Austria

we present evidence that vitamin D is involved in female reproduction including IVF outcome (clinical pregnancy rates) and polycystic ovary syndrome (PCOS). In PCOS women, low 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels are associated with obesity, metabolic, and endocrine disturbances and vitamin D supplementation might improve menstrual frequency and metabolic disturbances in those women. Moreover, vitamin D might influence steroidogenesis of sex hormones (estradiol and progesterone) in healthy women and high 25(OH)D levels might be associated with endometriosis. In men, vitamin D is positively associated with semen quality and androgen status. Moreover, vitamin D treatment might increase testosterone levels.

MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and fertility: a systematic review
in European Journal of Endocrinology

VDR expression in reproductive tissues

Females
In women, *VDR* mRNA has been shown to be expressed in the ovaries , in mixed ovarian cells, and in purified granulosa cell cultures indicating a role in steroidogenesis of sex hormones . Likewise, the human placenta expresses *VDR* . Moreover, VDR has been found in the human pituitary gland as well as in human endometrium.

Males
In the genital tract VDR has been found in the smooth muscles of the epididymis, spermatogonia, and Sertoli cells, indicating a role of vitamin D in spermatogenesis and sperm maturation in rats . Moreover, the VDR was detected in human testicular tissue homogenates using itrated vitamin D. More recently, the VDR was detected in human sperm, with binding sites in the nucleus and the mid-piece of the sperm. An ultrastructural localization of VDR in human sperm showed that the VDR is largely located in the sperm nucleus

MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and fertility: a systematic review
in European Journal of Endocrinology

Vitamin D effects in reproductive tissues

Females
Vitamin D has a biologically plausible role in female reproduction. In human ovarian tissue, 1,25(OH)2D3 stimulated progesterone production by 13%, estradiol production by 9%, and estrone production by 21% . 1,25(OH)2D3 regulates human chorionic gonadotropin expression and secretion in human syncytiotrophoblasts and increases placental sex steroid production . Previous studies have demonstrated that calcitriol promotes calcium transport in the placenta , stimulates placenta lactogen expression

Males
The specific mechanisms by which vitamin D influences male reproduction remain unclear. Recently, it has been shown that vitamin D treatment upregulates certain testis-specific genes in mouse testis . In a study investigating human sperms at the molecular level, 1,25(OH)2D3 has effect increased sperm survival . Thus, vitamin D might play an important role in the extratesticular maturation of sperm by influencing capacitation and might modulate sperm survival. More recently, Aquila *et al*. demonstrated that 1,25(OH)2D3 revealing an effect of vitamin D in the acquisition of fertilizing ability in human sperm.

VITAMINA D_3

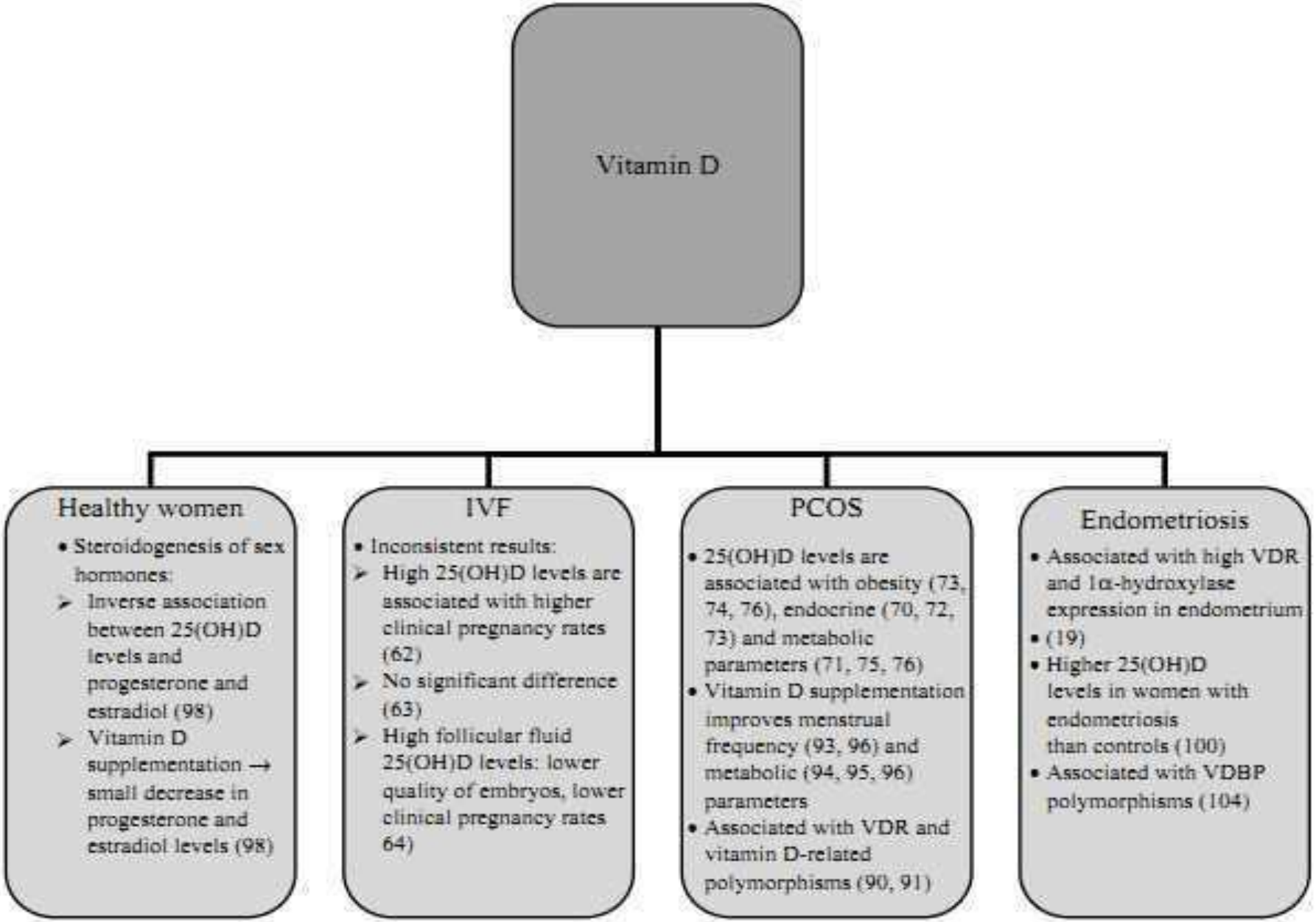
DONNE IN GRAVIDANZA

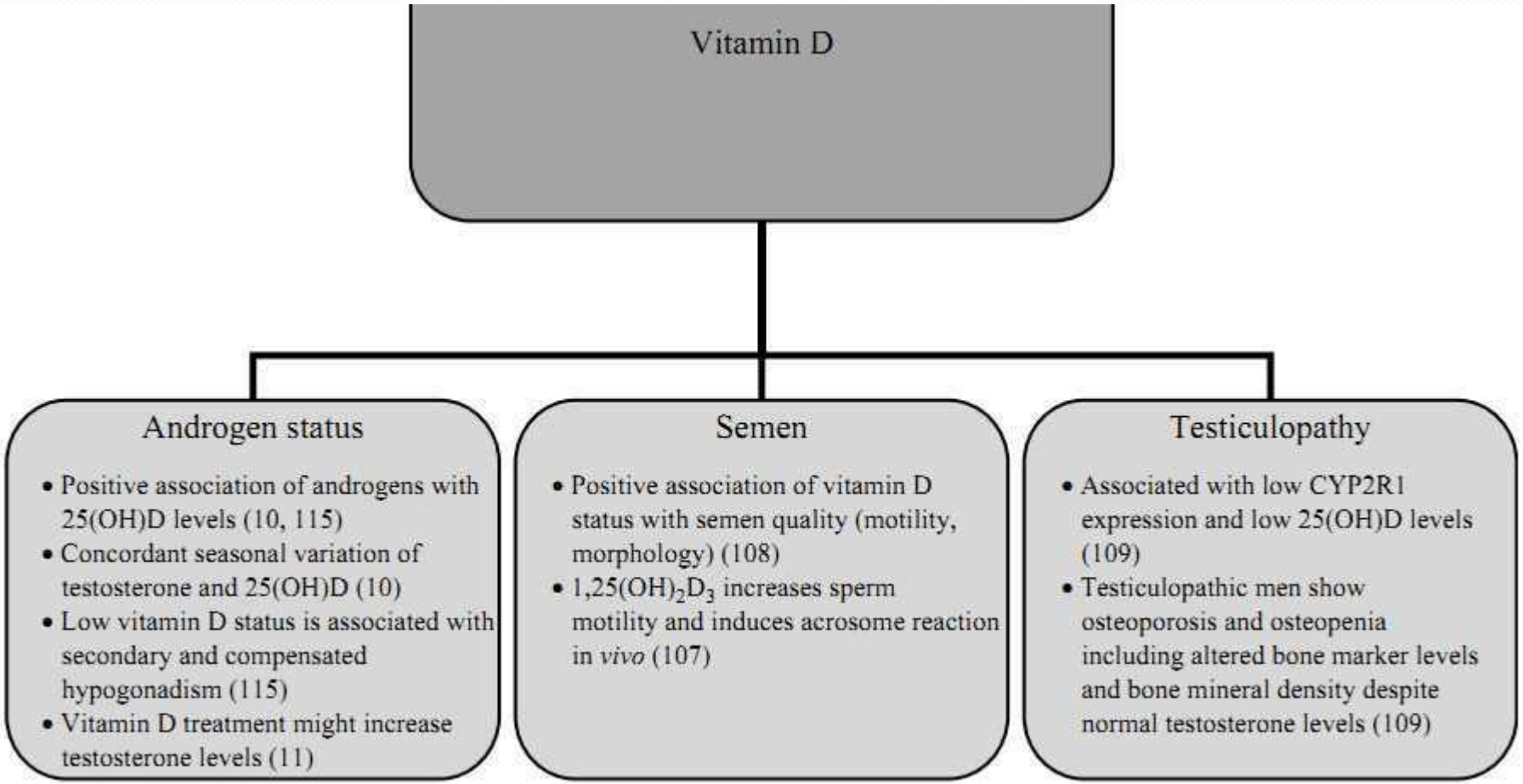
SCHEMI POSOLOGICI

(1 goccia = 250 UI)

Ultimo trimestre
2 – 4 gtt / die
14 – 28 gtt / sett.
Ultimo trimestre
1 flaconcino monodose / mese

Non usare boli


Vitamin D
Healthy women
• Steroidogenesis of sex hormones:
➢ Inverse association between 25(OH)D levels and progesterone and estradiol (98)
➢ Vitamin D supplementation → small decrease in progesterone and estradiol levels (98)
IVF
• Inconsistent results:
➢ High 25(OH)D levels are associated with higher clinical pregnancy rates (62)
➢ No significant difference (63)
➢ High follicular fluid 25(OH)D levels: lower quality of embryos, lower clinical pregnancy rates 64)
PCOS
• 25(OH)D levels are associated with obesity (73, 74, 76), endocrine (70, 72, 73) and metabolic parameters (71, 75, 76)
• Vitamin D supplementation improves menstrual frequency (93, 96) and metabolic (94, 95, 96) parameters
• Associated with VDR and vitamin D-related polymorphisms (90, 91)
Endometriosis
• Associated with high VDR and 1α-hydroxylase expression in endometrium
• (19)
• Higher 25(OH)D levels in women with endometriosis than controls (100)
• Associated with VDBP polymorphisms (104)


Vitamin D
Androgen status
• Positive association of androgens with 25(OH)D levels (10, 115)
• Concordant seasonal variation of testosterone and 25(OH)D (10)
• Low vitamin D status is associated with secondary and compensated hypogonadism (115)
• Vitamin D treatment might increase testosterone levels (11)
Semen
• Positive association of vitamin D status with semen quality (motility, morphology) (108)
• $1,25(OH)_2D_3$ increases sperm motility and induces acrosome reaction in *vivo* (107)
Testiculopathy
• Associated with low CYP2R1 expression and low 25(OH)D levels (109)
• Testiculopathic men show osteoporosis and osteopenia including altered bone marker levels and bone mineral density despite normal testosterone levels (109)

DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE PER L'IMPIEGO DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI (Documento licenziato nella seduta del 20.12.2016 dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013)

Dosaggio del 25(OH)D Il 25-idrossicolecalciferolo [25(OH)D] è il principale metabolita circolante della vitamina D e le sue concentrazioni ematiche costituiscono l'indice biochimico più attendibile dello stato di replezione vitaminica. La SIOMMMS raccomanda un livello di 25(OH)D tra 30-50 ng/ml e definisce i seguenti range di interpretazione ematici

25 (OH) vit D ng/ml	interpretazione
<25 <10	Grave carenza
10-20	Carenza
20-30	Insufficienza
30-50	Range ideale
50-150	Possibili effetti indesiderati?
>150	Intossicazione

La dose massima giornaliera oltre cui si ritiene alto il rischio di intossicazione è stata identificata in 4000 UI. La dose giornaliera raccomandata di vitamina D è pari ad almeno 800 UI al giorno.

Stima della dose terapeutica e di mantenimento in funzione dei livelli di vitamina D

Valore basale di 25(OH)D o presunto stato carenziale	Dose terapeutica cumulativa di vitamina D (UI)	Dose giornaliera di mantenimento (UI)
<10 ng/ml o 25 nmol/l	600.000#	2.000
10-20 ng/ml o 25- 50 nmol/l	400.000#	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	100.000	800

L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero; tuttavia ai fini di migliorare l'aderenza al trattamento si ritiene accettabile il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili. Qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda di **non superare le 100.000 UI, perché per boli superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo e con boli pari a 500.000 UI un aumento paradosso delle fratture e delle cadute**. Per ottenere livelli sierici adeguati di 25(OH)D va preferito il colecalciferolo (che è sottoposto a regolazione fisiologica dell'attivazione) per via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolo ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento.

CALCIFEDIOLO

- Forma già parzialmente attivata grazie all'idrossilazione in «posizione 25» e quindi non necessita del passaggio a livello epatico

- **E' da preferire, rispetto colecalciferolo, nel paziente decisamente obeso e in presenza di grave steatorrea**

- Ha minori effetti extrascheletrici

causa di una ridotta permeabilità cellula (forte legame con alfa-globulina)

- Più rapido nella correzione di un grave stato ipovitaminico e del PTH (3gg. Contro7-8 gg. del colecalciferolo variazione 25-OHD)

- E' bene controllare calcemia e calciuria

CALCIFEDIOLO

Molecola idrofila e pertanto va assunto preferibilmente a digiuno

Contraddistinto da variegate posologie, gestite dall'esperienza personale e dall'entità dello stato carenziale

Il limite è la breve emivita (6-8 ore) che costringe a **gestire,** non sempre facilmente, **la somministrazione** solo **giornaliera/settimanale, sconsigliato andare oltre i 10 gg.**

Mediamente si consiglia 20-30 gocce per settimana
(1 (1 goccia = 200 U.I.),

VITAMINA D: LINEE GUIDA Endocrine Society

Attualmente, la misurazione di 25 (OH) D è ragionevole in gruppi di persone ad alto rischio di carenza di vitamina D e in cui ci si può aspettare una pronta risposta con l'ottimizzazione dello stato della vitamina D

Rachitismo
Osteomalacia
Osteoporosi
Malattia renale cronica
Insufficienza epatica
Sindromi da malassorbimento
Fibrosi cistica
Malattie infiammatorie intestinali
Morbo di Crohn
Chirurgia bariatrica
Radiazioni enteriti
Iperparatiroidismo

Chi assume farmaci:
Antiepilettici
glucocorticoidi
Farmaci AIDS
Antimicotici, ad esempio ketoconazolo
Colestiramina
Bambini e adulti afro-americani e ispanici
Le donne in gravidanza e in allattamento
Gli anziani con storia di fratture
Gli anziani con storia di fratture non traumatiche
Bambini e adulti obesi (BMI> 30 kg / m2)
Sarcoidosi
Tubercolosi
Alcuni linfomi

GRAZIE

ADI ONLUS
Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica
SEZIONE TOSCANA

Società Italiana dell'Obesità
TOSCANA

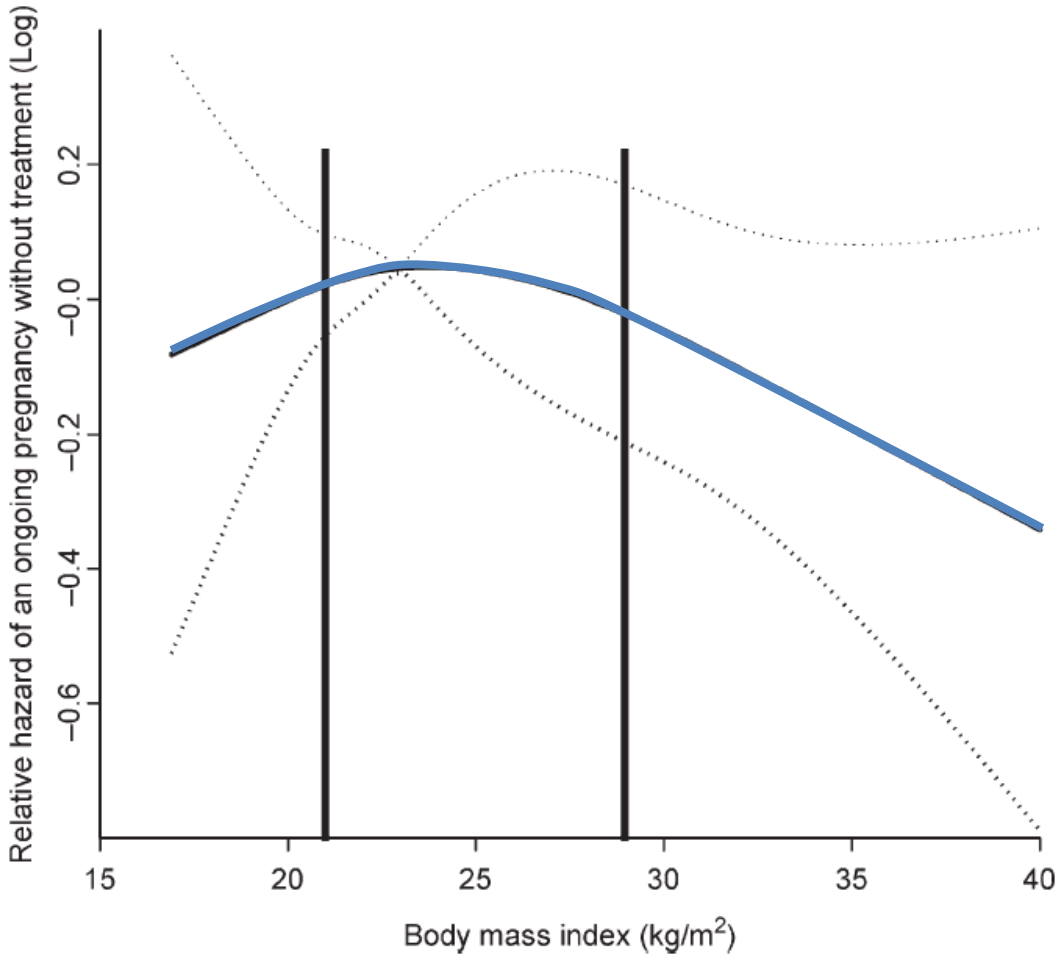
CONGRESSO REGIONALE CONGIUNTO **ADI SIO TOSCANA**

STILE DI VITA E FERTILITÀ

Cristina Bianchi, MD, PhD
U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Siena, 27 Settembre 2019

Obesity affects spontaneous pregnancy chances



van der Steeg JW. Hum Reprod 2008;23: 324-8

Subfecundity in overweight and obese couples

Odds ratios (ORs) for subfecundity (time to pregnancy of > 12 months) according to categories of men's and women's BMI

Women's BMI (kg/m^2)	Men's BMI (kg/m^2)				
	<18.50 OR (95% CI)	18.50–24.99 OR (95% CI)	25.00–29.99 OR (95% CI)	≥30 OR (95% CI)	Women[a] OR (95% CI)
<18.50	N/A	1.00 (0.82–1.22)	1.20 (0.94–1.53)	1.95 (1.06–3.58)	1.02 (0.88 to 1.18)
18.50–24.99	0.69 (0.34–1.38)	1.00 (Reference group)	1.18 (1.10–1.27)	1.53 (1.32–1.77)	1.00
25.00–29.99	1.63 (0.67–4.01)	1.36 (1.23–1.50)	1.41 (1.28–1.56)	1.79 (1.49–2.14)	1.27 (1.18–1.36)
≥30	3.79 (1.48–9.74)	1.74 (1.51–2.02)	2.07 (1.82–2.36)	2.74 (2.27–3.30)	1.78 (1.63–1.95)
Men[b]	0.97 (0.61–1.54)	1.00	1.15 (1.09–1.22)	1.49 (1.34–1.64)	—

N/A, too few observations.
All OR's are adjusted for men's and women's age, number of previous pregnancies, and socio-economic group. For the marginal values, we also adjusted for partners BMI.
[a]OR for trend$_{(\text{normal weight, overweight, obese})}$ = 1.32 (1.26–1.37), $P < 0.001$.
[b]OR for trend$_{(\text{normal weight, overweight, obese})}$ = 1.19 (1.14–1.24), $P < 0.001$.

Couples have a high risk of being subfecund if they are both obese.
Fecundity is a couple concept!

Ramlau-Hansen CH. Hum Reprod 2007;22:1634-7

Lifestyle, obesity and fertility

Unhealthy Lifestyle

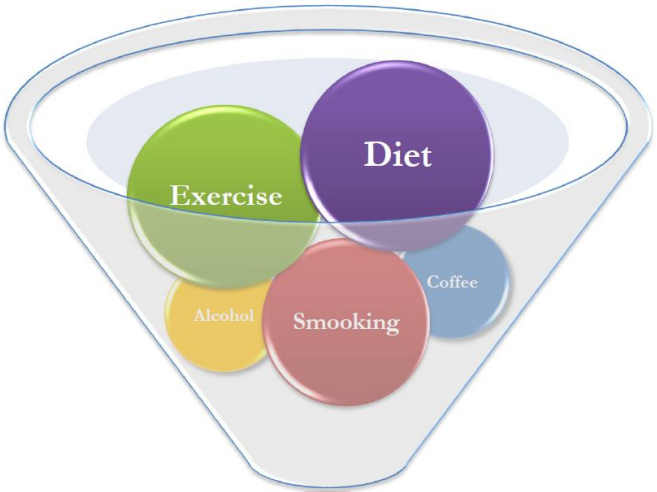
Obesity

Inferitility

Assesing fecundity

- ***Fecundity***
  - Time to pregnancy
  - Pregnancy loss or live birth
- ***Ovulatory function***
  - Reproductive hormonal profiles
  - Mestrual irregolarities
- ***Ovarian reserve***
  - Ovarian antral follicle counts
  - Serum levels of antimullerian hormone

- ***Serum reproductive hormons***
- ***Semen analyses***
  - Sperm motility
  - Sperm morphology
  - Sperm concentration
  - Sperm DNA damage



Lifestyle

Carbohydrates and female fecundity

	Quintile of intake					P trend[a]
	1	2	3	4	5	
Total carbohydrate						
Median intake (% of calories)	42	47	51	54	60	
Cases/non-cases	92/5302	90/5304	79/5316	90/5305	87/5306	
Substitution for fats and protein						
Age and energy adjusted RR[b]	1.00 (referent)	1.01 (0.76–1.36)	0.90 (0.66–1.22)	1.03 (0.77–1.38)	1.00 (0.74–1.35)	0.99
Multivariable adjusted RR 1[c]	1.00 (referent)	1.08 (0.80–1.46)	1.00 (0.73–1.37)	1.18 (0.87–1.61)	1.03 (0.74–1.41)	0.74
Substitution for naturally occurring fats						
Age and energy adjusted RR[d]	1.00 (referent)	1.16 (0.85–1.58)	1.11 (0.79–1.55)	1.37 (0.96–1.94)	1.54 (1.02–2.33)	0.03
Multivariable adjusted RR 2[e]	1.00 (referent)	1.28 (0.93–1.76)	1.30 (0.92–1.85)	1.69 (1.17–2.45)	1.78 (1.14–2.78)	0.005
Multivariable adjusted RR 3[f]	1.00 (referent)	1.30 (0.94–1.80)	1.35 (0.94–1.92)	1.78 (1.22–2.60)	1.91 (1.21–3.02)	0.003
Glycemic index						
Median intake	50	53	54	56	58	
Cases/non-cases	111/5285	79/5325	68/5329	82/5298	98/5296	
Age and energy adjusted RR[b]	1.00 (referent)	0.73 (0.54–0.97)	0.62 (0.46–0.84)	0.75 (0.56–1.00)	0.88 (0.67–1.16)	0.35
Multivariable adjusted RR 2[e]	1.00 (referent)	0.82 (0.61–1.10)	0.72 (0.52–0.99)	0.90 (0.66–1.22)	1.08 (0.79–1.48)	0.68
Multivariable adjusted RR 3[f]	1.00 (referent)	0.82 (0.61–1.10)	0.72 (0.52–0.99)	0.90 (0.66–1.23)	1.09 (0.79–1.48)	0.67
Glycemic load						
Median intake	100	114	123	133	149	
Cases/non-cases	94/5297	102/5298	69/5322	73/5320	100/5296	
Age and energy adjusted RR[b]	1.00 (referent)	1.10 (0.83–1.47)	0.74 (0.54–1.01)	0.77 (0.57–1.05)	1.04 (0.78–1.38)	0.65
Multivariable adjusted RR 2[e]	1.00 (referent)	1.44 (1.07–1.96)	1.02 (0.73–1.44)	1.25 (0.85–1.82)	1.82 (1.21–2.75)	0.02
Multivariable adjusted RR 3[f]	1.00 (referent)	1.47 (1.08–1.99)	1.05 (0.75–1.48)	1.29 (0.88–1.90)	1.92 (1.26–2.92)	0.01

Total carbohydrate intake and dietary glycemic load are positively related to ovulatory infertility.

Chavarro JE. Eur J Clin Nutr 2009;63:78–86.

Fatty acids and female fecundity

Fatty acid	Effects of fertility	Study
Trans ✗	↔ risk of anovulation	Biocycle study (regulary menstruating healthy women)
	↔ hormone concentrations	Biocycle study (regulary menstruating healthy women)
	↑ risk of ovulatory infertility	Nurse's Healthy Study-II (healthy women)
	↓ fecundability	PRESTO study (large North American preconception cohort)
ω-3 PUFA (DHA) ✓	↑ luteal progesterone and total E_2 concentration	Biocycle study (regulary menstruating healthy women)
	↓ risk of anovulation	Biocycle study (regulary menstruating healthy women)
	↔ risk of ovulatory infertility	Nurse's Healthy Study-II (healthy women)
	↑ fecundability	PRESTO study (large North American preconception cohort)
	↑ clinical pregnancy and live birth (ART)	EARTH study (prospective ART cohort in Boston)
ω-6 PUFA ?	↑ pregnancy rate (ART)	Small cohort of overweight and obese women undergoing ART
	↔ implantation, clinical pregnancy and live birth (ART)	EARTH study (prospective ART cohort in Boston)

Chiu YH. Fertil Steril. 2018;110(4):560-569

Protein and female fecundity

Protein	Effects of fertility	Study
Dairy ✓	↔ risk of ovulatory infertility	Nurse's Healthy Study-II (healthy women)
	↓ risk of anovulation infertility (high-fat dairy)	Nurse's Healthy Study-II (healthy women)
	↑ risk of anovulation infertility (low-fat dairy)	Nurse's Healthy Study-II (healthy women)
	↑ risk of sporadic anovulation	Biocycle study (regulary menstruating healthy women)
	↑ fecundability	PRESTO study (large North American preconception cohort)
	↑ live birth (ART)	Prospective cohort of women undergoing ART
Animal	↑ risk of anovulation infertility (meat) ✗	Nurse's Healthy Study-II (healthy women)
	↔ risk of ovulatory infertility (fish, egg) ✓	Nurse's Healthy Study-II (healthy women)
Vegetable ✓	↓ risk of anovulation infertility	Nurse's Healthy Study-II (healthy women)
	↑ live birth (ART) (soy)	EARTH study (prospective ART cohort in Boston)

Chiu YH. Fertil Steril. 2018;110(4):560-569

Micronutrient and female fecundity

Micronutrient	Effects of fertility	Study
Folic acid ✓	↓ risk of ovulatory infertility	Nurse's Healthy Study-II
	↓ frequency of spradic anovulation	Biocycle study
	↓ time to pregnancy	Lanrge Danish cohort
	↓ time to pregnancy	Lanrge Danish cohort
	↓spontaneous abortion	Nurse's Healthy Study-II
Vitamin D ?	↔ anaovulatory infertility	Nurse's Healthy Study-II
	↔ probability of conception	Lanrge Danish cohort
	↔ probability of conception in less than 1 year	Italian cohort

Chiu YH. Fertil Steril. 2018;110(4):560-569

Mediterranean diet and risk of infertility

Mediterranean diet : high consumption of fruits and vegetables, fish and poultry, low-fat products, and olive oil

Parameter	Q1	Q2	Q3	Q4	*P* value for trend
No. of events	141	134	116	94	
Matched OR	1 (ref.)	1.05 (0.83–1.34)	0.87 (0.68–1.11)	0.68 (0.52–0.89)	.002
Multivariable model 1	1 (ref.)	1.07 (0.84–1.37)	0.88 (0.67–1.14)	0.74 (0.55–1.00)	.03
Multivariable model 2	1 (ref.)	1.01 (0.78–1.32)	0.77 (0.56–1.06)	0.56 (0.35–0.90)	.01

Note: Abbreviations as in Table 3. Multivariable model 1: adjusted for body mass index (<25, 25 to <30, ≥30 kg/m^2), smoking (never, past, current), alcohol consumption (g/d), total energy intake, vitamin supplements (yes/no). Multivariable model 2: additionally adjusted for intake of plant proteins (g/d), intake of animal proteins (g/d), intake of trans fat (g/d), and intake of fiber (g/d).

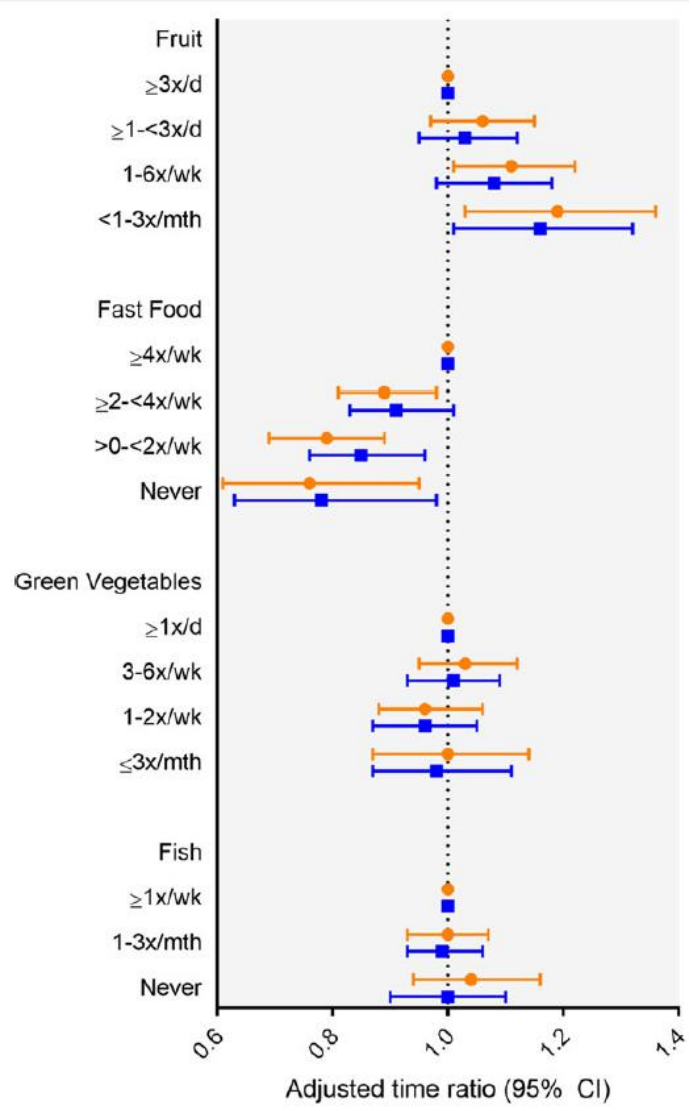
Toledo E. Fertil Steril 2011;96:1149–53

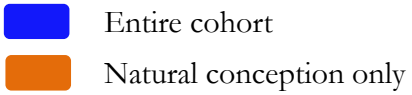
Fast food and fruit intake and fecundity

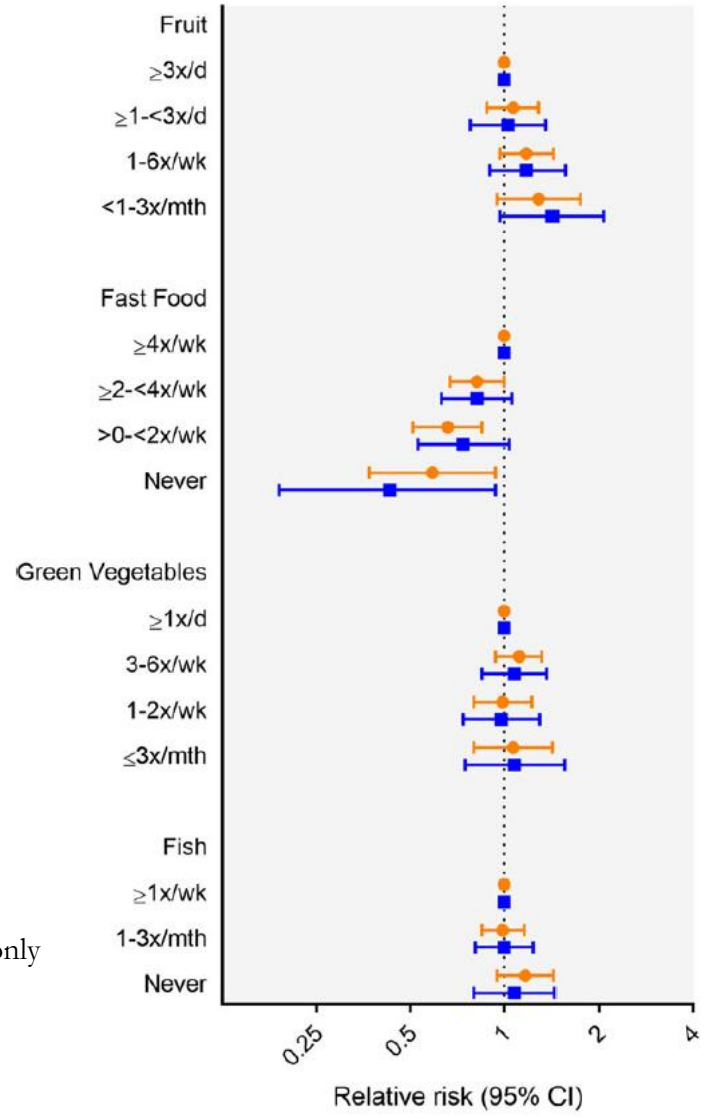
Time to pregnancy

5628 nulliparous women

Infertility (TTP >12 months)







Grieger JA. Hum Reprod 2018;33(6):1063-1070

Diet and female fertility: doctor, what should I eat?

- ✓ Current evidence, though limited, suggests that **a diet low in glycemic load and containing greater amounts of whole grains may benefit fecundity**.
- ✓ **Higher ω-3 PUFA and lower *trans* fatty acid intake may enhance female fertility**. The effect of other fatty acids, including ω -6 PUFA, SFA, and MUFA, on fertility is less clear.
- ✓ Despite concerns regarding environmental contaminants, studies of fish intake and fertility suggest that the **benefits of fish consumption** may outweigh any risks posed by the environmental contaminants they may carry. To date, there is little evidence on the relationship of red meat and white meat to female fertility, and most literature did not disentangle the associations between these foods and environmental contaminants with reproductive outcomes.
- ✓ **Greater adherence to healthy dietary patterns favoring whole grains, fish, fruits, vegetables, and olive oils may not only improve overall health but boost fecundity.**
- ✓ According to existing data, intake of a **folic acid supplement before and during pregnancy** not only prevents birth defects, but also **maintains pregnancy success**. On the other hand, despite encouraging data in animal studies, little evidence supports beneficial effects of vitamin D on human fertility.

Chiu YH. Fertil Steril. 2018;110(4):560-569

Fatty acids and and semen quality

Fatty acid	Effects of fertility	
Trans	Poor semen quality	✗
	↓ sperm counts	
Satured	↓ total sperm counts	✗
	↓ sperm concentration	
ω-3 PUFA (DHA)	↑ sperm motility	✓
	↑ sperm concentration	
	↑ normal sperm morphology	

Nassan FL. Fertil Steril. 2018;110(4):570-577

Protein and and semen quality

Protein	Effects of fertility	
Dairy	↑ sperm concentration (low-fat dairy)	?
	↑ sperm motility (low-fat dairy)	
	↓ sperm morphology (full-fat dairy)	
	↓ sperm motility (full-fat dairy)	
Animal	↓ total sperm count (meat)	✗
	↓ sperm motility (meat)	
Vegetable	↑ total sperm count (soy - isoflavones)	✓
	↑ sperm motility (soy - isoflavones)	
	↓ sperm DNA damage (soy - isoflavones)	

Nassan FL. Fertil Steril. 2018;110(4):570-577

Enviromental toxin and semen quality

Toxin	Effects of fertility	
Methylmercury	Impaired spermatogenesis	✗
	↓ sperm count	
	↓ sperm motility	
	↑ abnormal sperm morphology	
Pesticide residues	Poor semen quality	✗

Nassan FL. Fertil Steril. 2018;110(4):570-577

Micronutrient and and semen quality

Micronutrient	Effects of fertility	
Folic acid	↑ sperm concentration	✓
	↑ sperm motility	
Antioxidannts (Vitamin C Vitamin E)	↑ semen quality	✓
	↑ sperm motility	

Nassan FL. Fertil Steril. 2018;110(4):570-577

Mediterranean diet and semen quality

	Model 1		Model 2	
	0–3	4–5	0–3	4–5
MDS 6–9 (reference category)	AOR (95% CI)	AOR (95% CI)	AOR (95% CI)	AOR (95% CI)
Volume < 1.5 mL	0.87 (0.40–1.91)	0.71 (0.34–1.47)	0.95 (0.42–2.14)	0.75 (0.35–1.60)
	Chi-square for trend = 0.12, $p = 0.73$		Chi-square for trend = 0.02, $p = 0.89$	
By 1 MDS point	0.96 (0.81–1.15)		0.98 (0.82–1.19)	
Concentration <15*10^6 mil/mL	2.42 (1.21–4.83)	1.34 (0.69–2.50)	2.61 (1.26–5.42)	1.44 (0.72–2.88)
	Chi-square for trend = 6.44, $p = 0.011$		Chi-square for trend = 6.78, $p = 0.009$	
By 1 MDS point	1.20 (1.03–1.39)		1.24 (1.05–1.45)	
Total count <39*10^6 mil	2.08 (1.05–4.12)	1.26 (0.66–2.42)	2.24 (1.09–4.58)	1.46 (0.74–2.46)
	Chi-square for trend = 4.49, $p = 0.034$		Chi-square for trend = 4.91, $p = 0.027$	
By 1 MDS point	1.23 (1.06–1.43)		1.24 (1.06–1.46)	

AOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval. Model 1: included in the regression equations of semen volume: smoking habits (never, former, and current), leisure physical activity (<2, 2–4, ≥5 h/week), ROD history (No/Yes), and age (continuous variable); included in the regression equations of sperm concentration and total count: smoking habits (never, former, and current), leisure physical activity (<2, 2–4, ≥5 h/week), and ROD history (No/Yes). Model 2: included in the regression equations: age, BMI, daily calorie intake and days of abstinence (all continuous variables), smoking habits (never, former, and current), leisure physical activity (<2, 2–4, ≥5 h/week), and ROD history (No/Yes).

Adherence to Mediterranean Diet is associated with normal sperm concentration and total count, but not with semen volume.

Ricci E. Andrology 2019;7(2):156-162

Diet and men's fertility: does diet affect sperm quality?

- ✓ Increased **intake of omega-3 fatty acids**, either as supplements or from foods (from either nuts or fish) appears to have a positive effect on spermatogenesis.

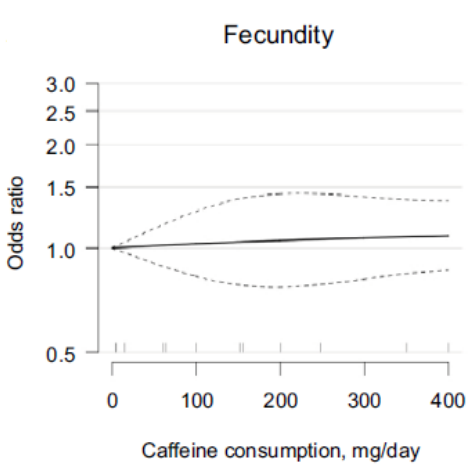
- ✓ A robust body of evidence from observational studies spanning the globe has emerged suggesting that a **healthy dietary pattern**, **such as the Mediterranean** pattern or patterns with high intakes of seafood, poultry, whole grains, legumes, skimmed milk, fruits, and vegetables, is associated with better semen quality.

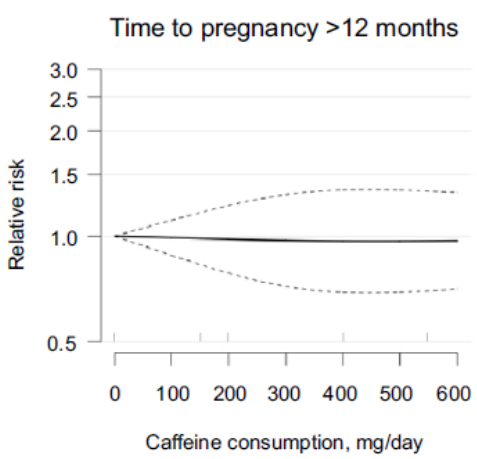
- ✓ Evidence to suggest that **environmental toxicants obtained through diet**, including xenoestrogens from soy, dairy products, and beef, **are harmful to men's reproductive potential** is, at best, questionable.

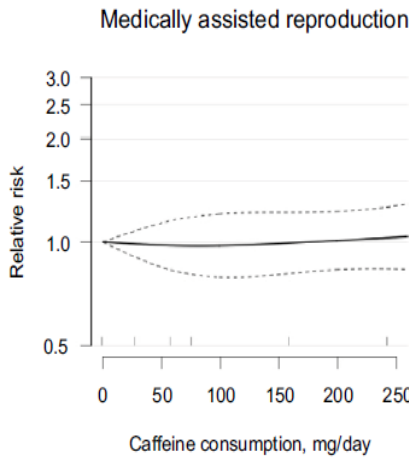
- ✓ **Supplementation with antioxidants** and nutrients involved in the one-carbon metabolism pathway (folate, vitamin B12, zinc) also **appears to be beneficial**.

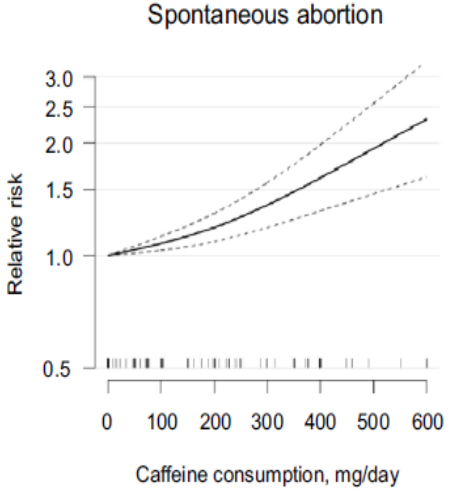
Nassan FL. Fertil Steril. 2018;110(4):570-577

Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility





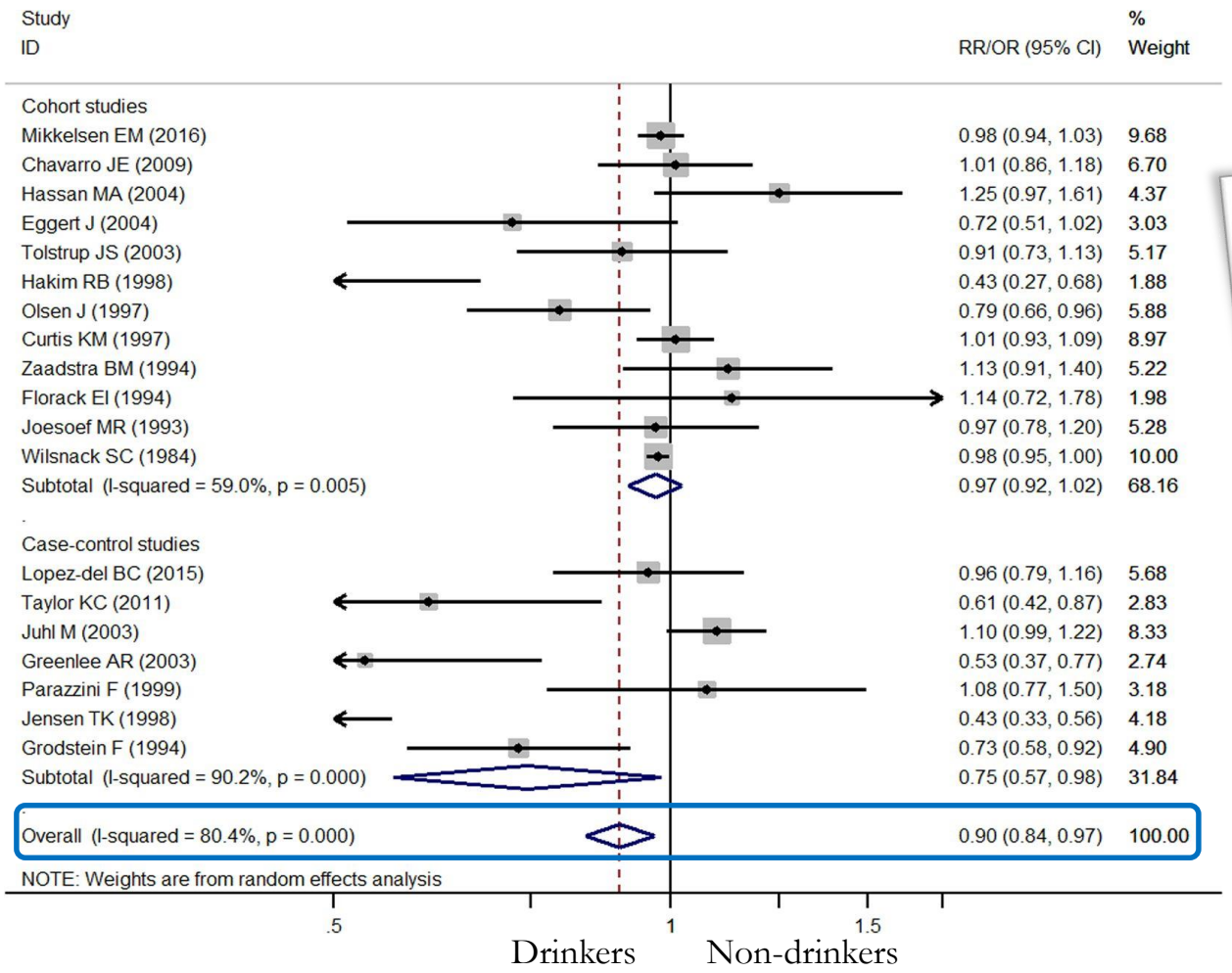




Results from this meta-analysis support the growing evidence of an association between coffee/caffeine intake and the risk of spontaneous abortion. However, there seems to be little, if any, association between coffee/caffeine consumption and fecundity.

Lyngsø L. Clinical Epidemiology 2017:9 699–719

Female alcohol drinking and fecundity

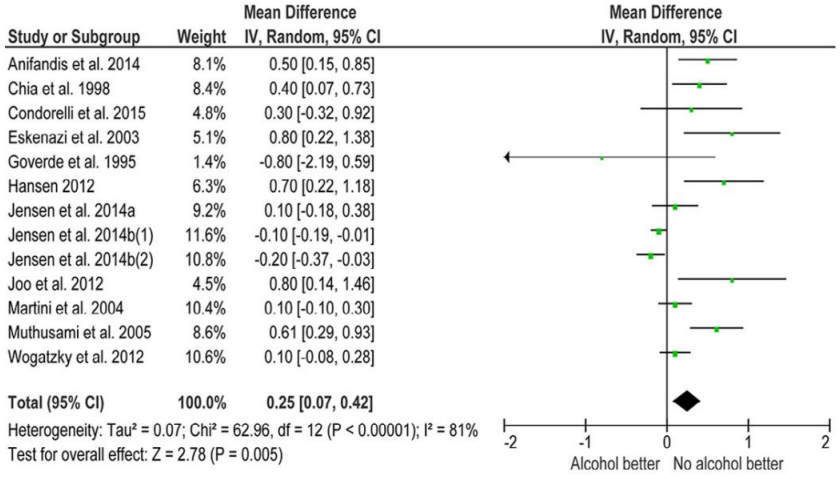


Female alcohol consumption is associated with a reduced fecundability.

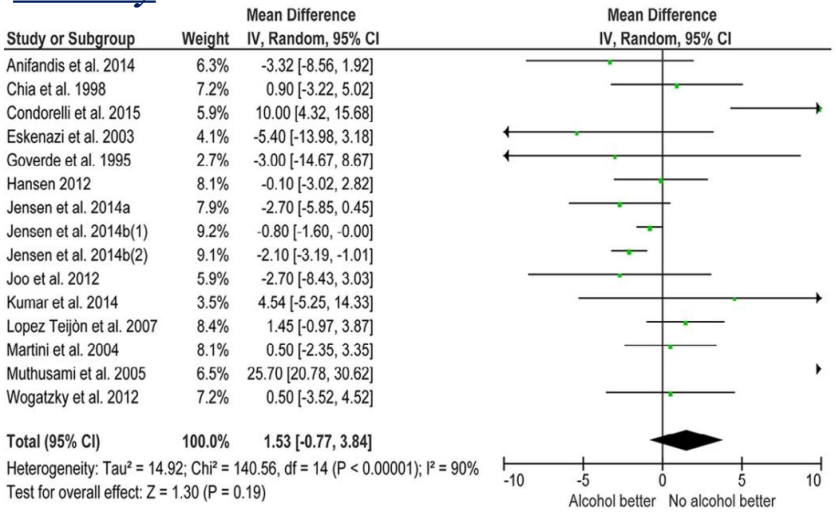
Fan D. Sci Rep 2017;7(1):13815

Semen quality and alcohol intake

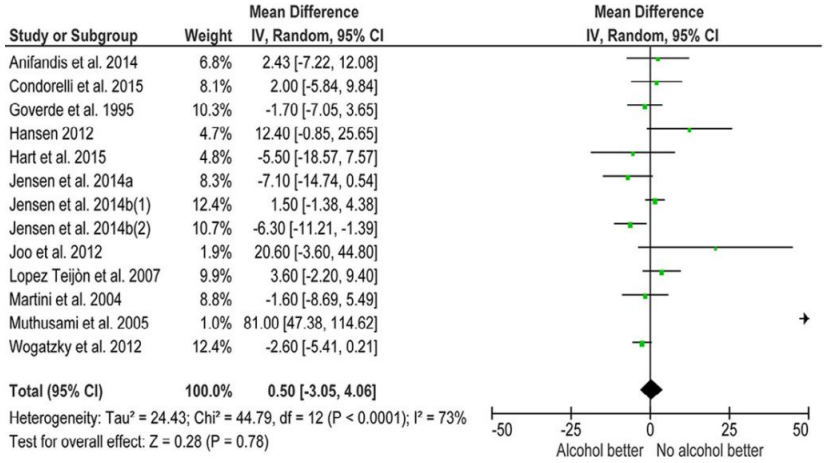
Volume



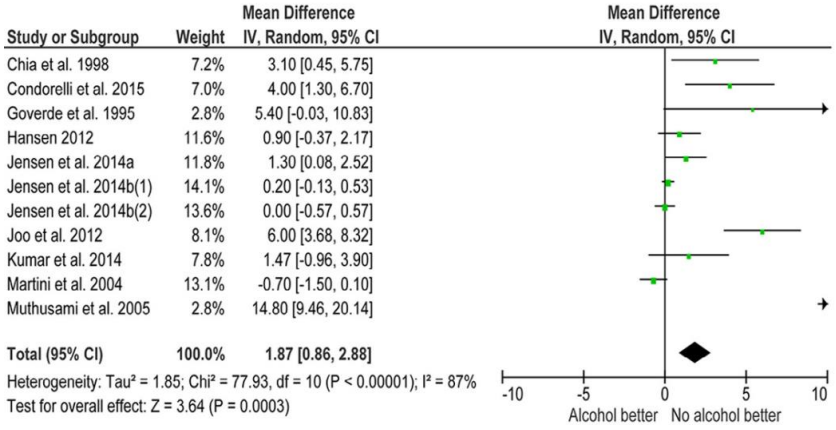
Motility



Concentration



Morphology



Alcohol intake has a detrimental effect on semen.

Ricci E. Reprod Biomed Online 2017;34(1):38-47

Smoking exposure and female infertility: a meta-analysis

Study	Infertility cases (n) in smokers (N) (n/N)	Infertility cases (n) in non-smokers (N) (n/N)	OR (95%CI)	Weight (%)	OR (95%CI)
Cohort studies					
Baird–Wilcox (1985)	11/135	13/543		3.3	3.62 (1.58, 8.26)
de Mouzon (1988)	8/387	31/1500		3.5	1.00 (0.46, 2.19)
Spinelli (1997)	29/203	41/419		5.9	1.54 (0.92, 2.55)
Alderete (1995)	51/554	66/787		7.4	1.11 (0.76, 1.62)
Suonio (1990)	96/521	198/1677		9.0	1.69 (1.29, 2.20)
Laurent (1992)	241/1179	242/1535		9.8	1.37 (1.13, 1.67)
Bolumar (1996a)	298/1341	312/1837		10.1	1.40 (1.17, 1.67)
Bolumar (1996b)	358/1347	592/2642		10.3	1.54 (1.32, 1.90)
Jolle (1994b)	331/1323	452/2129		10.2	1.24 (1.05, 1.46)
Subtotal (95%CI) Chi-square 12.97 (dl = 8), $Z = 6.13$	1423/6990	1857/13069		69.5	1.42 (1.27, 1.58)
Case–control studies					
Tzohou (1993)	24/64	14/188		3.9	4.40 (2.13, 9.07)
Daling (1985)	60/159	25/159		5.6	3.25 (1.90, 5.54)
Joesoef (1993)	509/1815	261/1760		10.2	2.24 (1.89, 2.54)
Cramer (1985)	900/1880	1833/4023		10.7	1.10 (0.98, 1.22)
Subtotal (95%CI) Chi-square 68.50 (df = 3), $Z = 2.82$	1493/3938	2133/6110		30.5	2.27 (1.28, 4.02)
Total (95%CI) Chi-square 81.47 (df = 12), $Z = 516$	2916/10928	3990/19179		100.0	1.60 (1.34, 1.91)

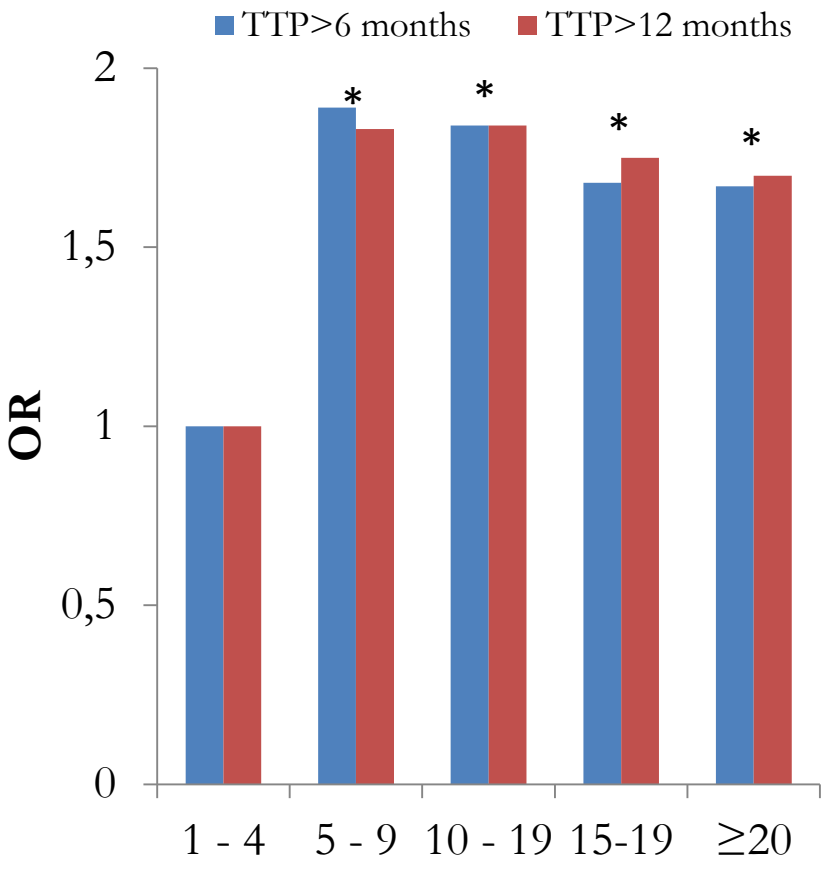
0.1 0.2 1 5 10

Female smooking is associated with a reduced fertility.

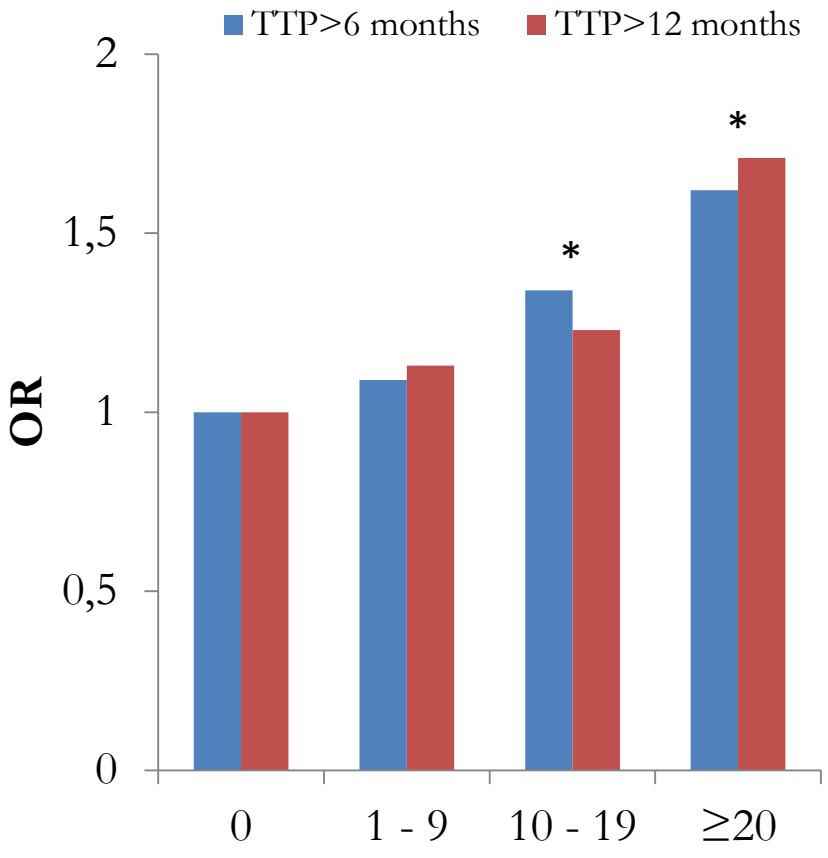
Augood C. Hum Reprod 1998; 13,1532–1539

Cigarette smoking and subfecundity

Women's smoking

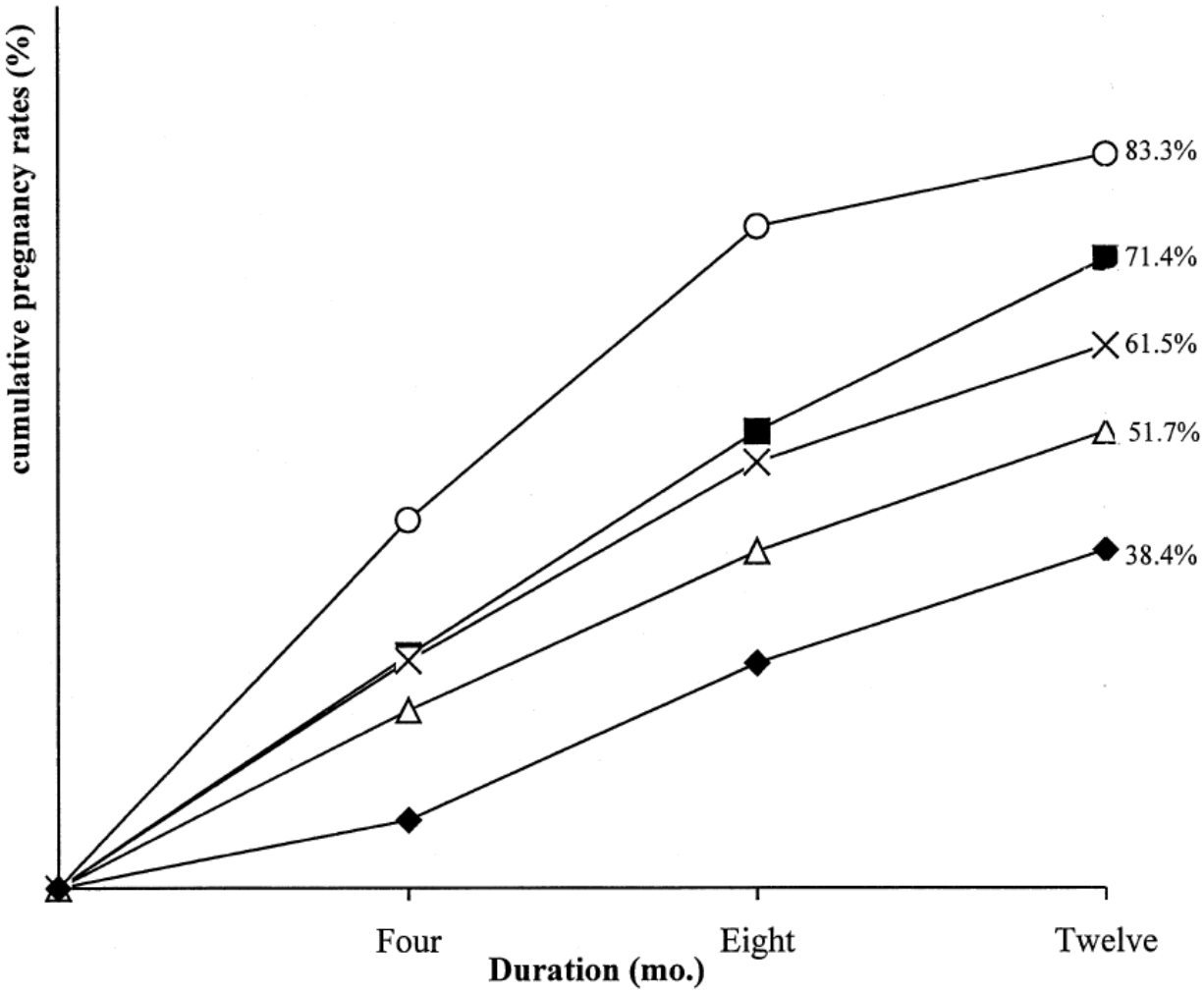


Men's smoking



Olsen J. Am J Epidemiol 1991;133(7):734-9

Negative lifestyle variables and conception rates



No negative variables

One negative variable

Two negative variables

Three negative variables

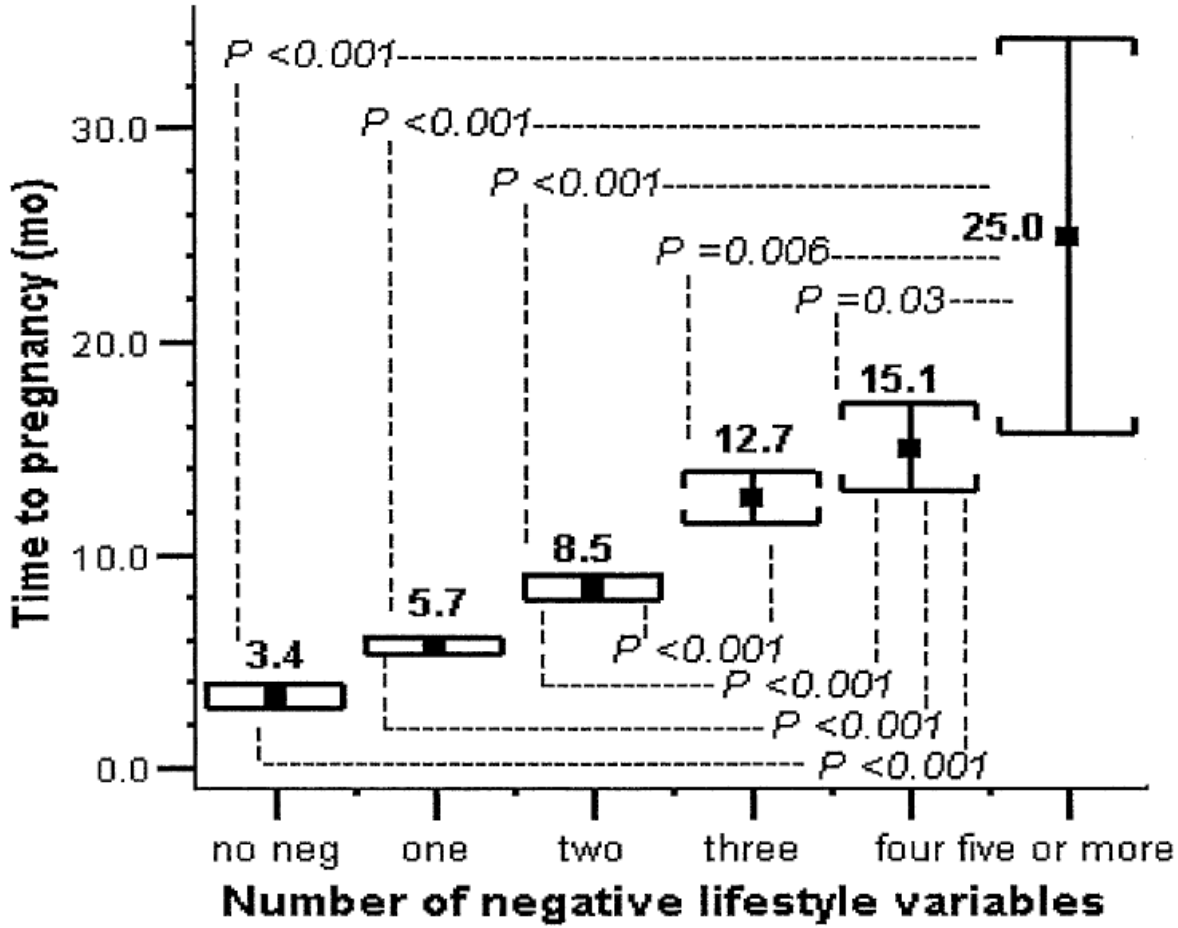
Four or more negative variables

Negative lifestyle variables

- Women's smoking (15 cigarettes/day)
- Men's smoking (15 cigarettes/day)
- Men's alcohol (20 units/week)
- Women's coffee/tea intake (7 cups/day)
- Women's weight (70 kg)
- Social deprivation
- Women's age 35 years, and/or partners' age 45 years at the time of discontinuing contraception

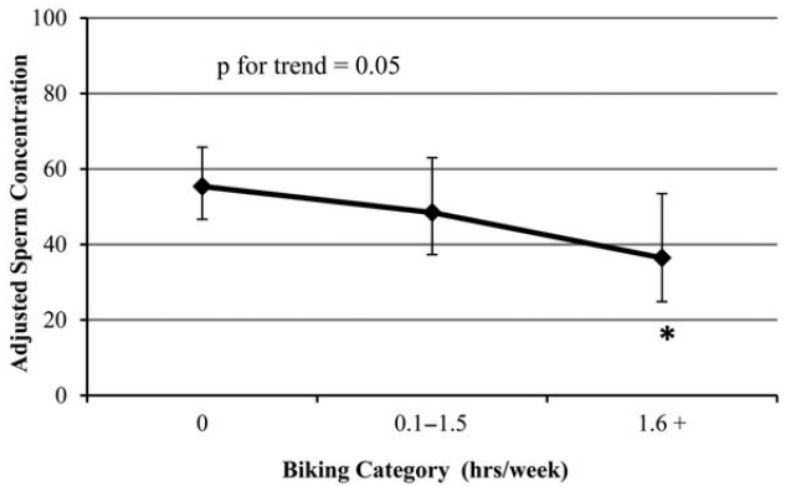
Hassan MA . Fertil Steril 2004;81(2):384-92

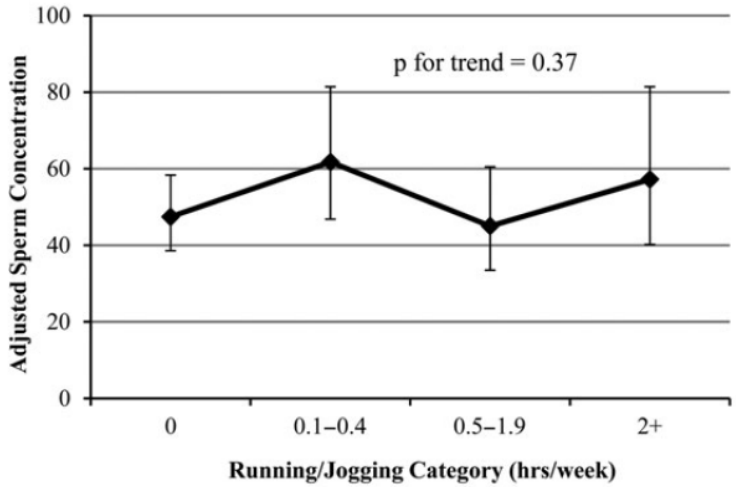
Cumulative effect of increasing numbers of negative lifestyle variables on time to pregnancy

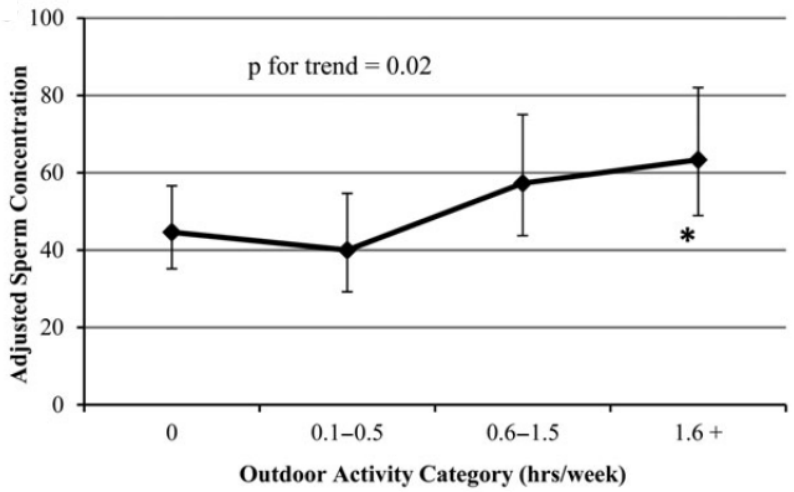


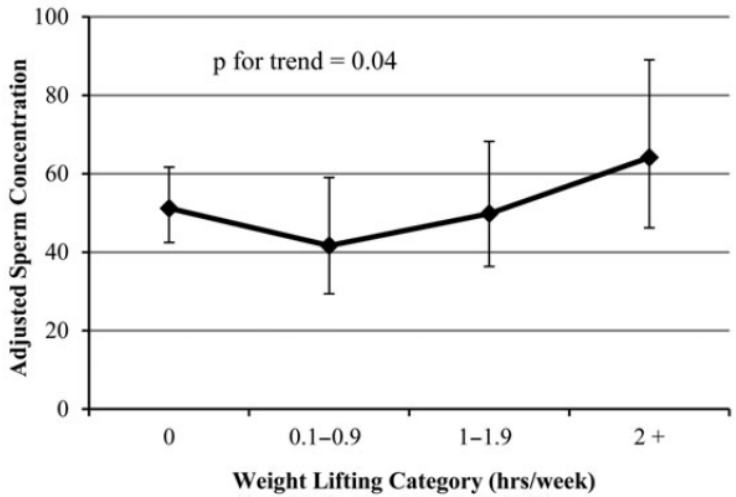
Hassan MA . Fertil Steril 2004;81(2):384-92

Physical activities and semen quality









Gaskins AJ. Hum Reprod 2014;29(11):2575-82

Physical activity and ovulatory disorder infertility

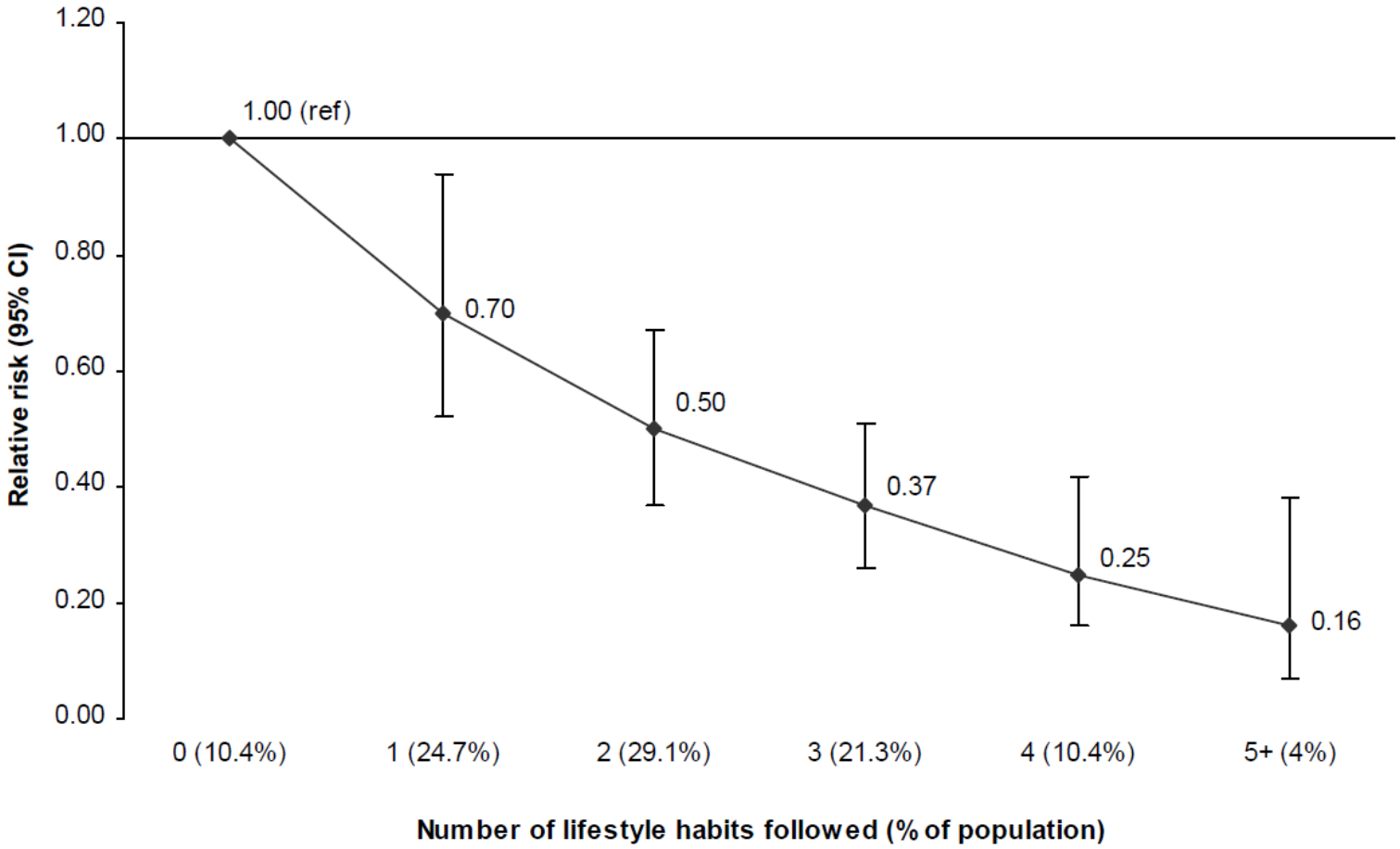
			OR for Ovulatory Infertility					
	Pregnancy Controls	Infertility Cases	Age-Adjusted		Full Model*		Full Model* + BMI	
Vigorous Activity (Hours/Week)	N	N	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
<0.5†	11,343	354	1.00		1.00		1.00	
0.5–0.99	2,598	90	1.11	0.87–1.40	0.98	0.77–1.24	1.01	0.80–1.29
1–1.99	4,207	132	1.00	0.82–1.23	0.84	0.68–1.03	0.87	0.70–1.07
2–4.99	5,121	176	1.10	0.91–1.32	0.87	0.72–1.05	0.94	0.77–1.13
5–6.99	1,647	43	0.84	0.61–1.15	0.60	0.43–0.83	0.66	0.48–0.92
7+	1,209	35	0.93	0.65–1.32	0.57	0.40–0.82	0.63	0.44–0.91
OR per hour/week			0.98	0.96–1.01	0.93	0.90–0.96	0.95	0.92–0.98

* The full model includes adjustment for age, time spent in moderate activity, parity, recency of oral contraceptive use, intake of alcohol, and cigarette smoking.
† Reference category.

Vigorous activity (but not moderate activity) was associated with reduced relative risk of ovulatory infertility.

Rich-Edwards JW. Epidemiology 2002; 13: 184-90

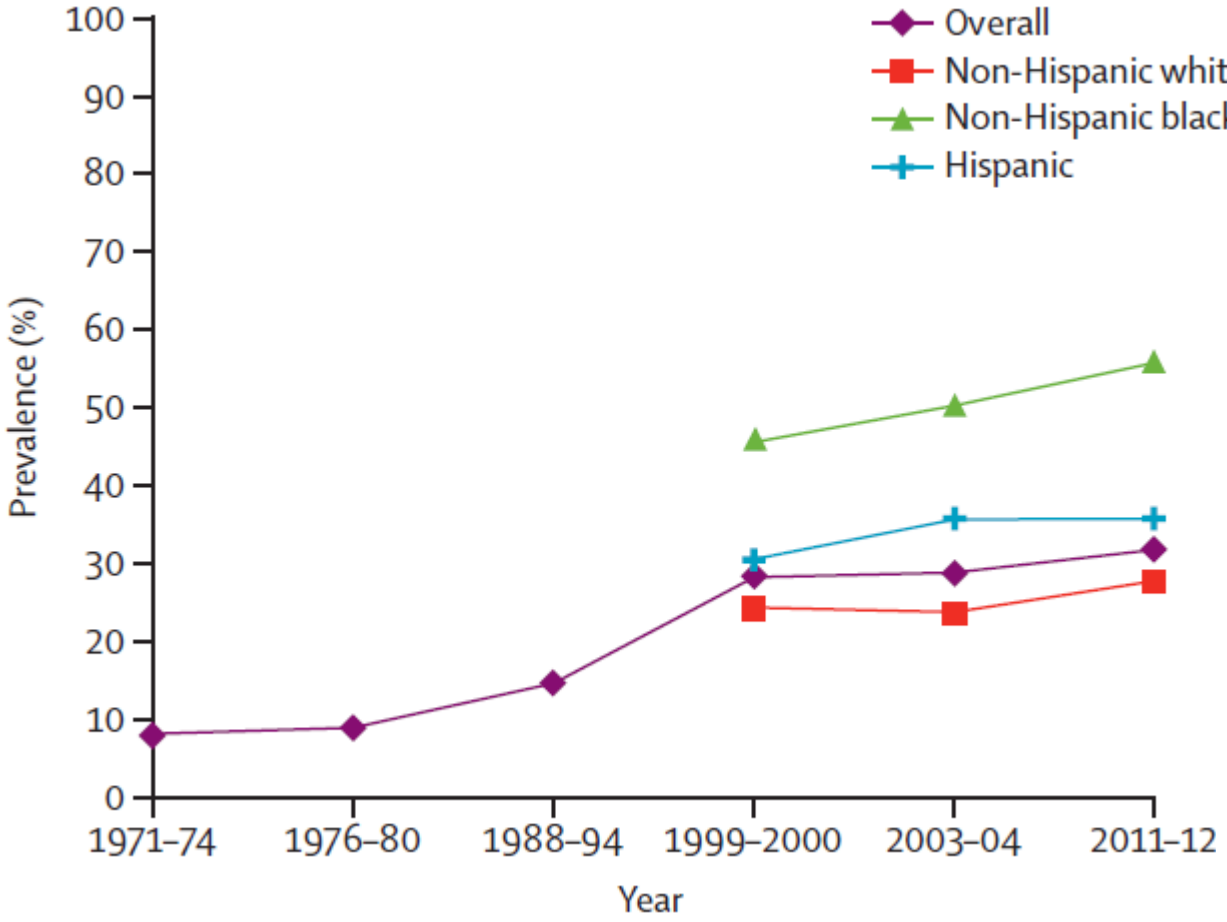
Lifestyle and risk of ovulatory infertility

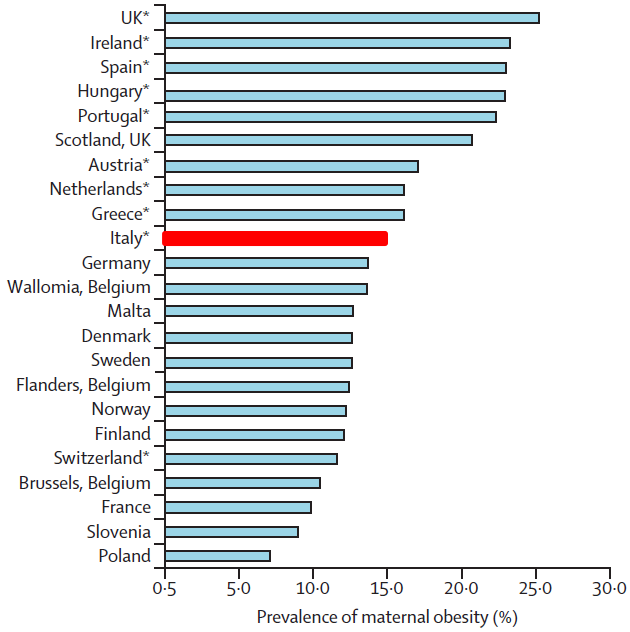


The risk of ovulatory disorder infertility decreased with increasing number of low-risk lifestyle habits (including diet, weight control, and physical activity).

Chavarro JE. Obstet Gynecol 2007;110:1050–8

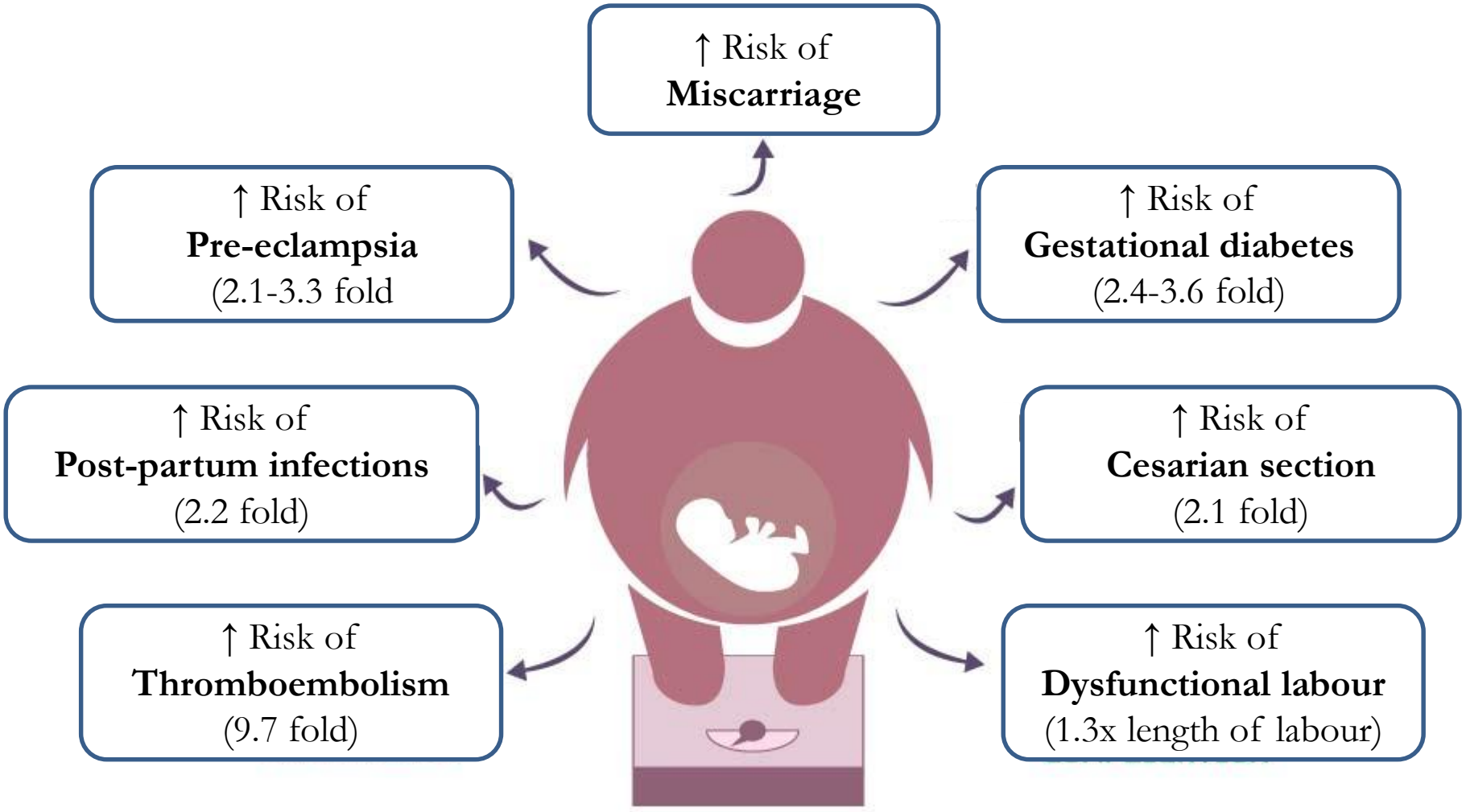
Prevalence of maternal obesity





Poston L. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 1025–36

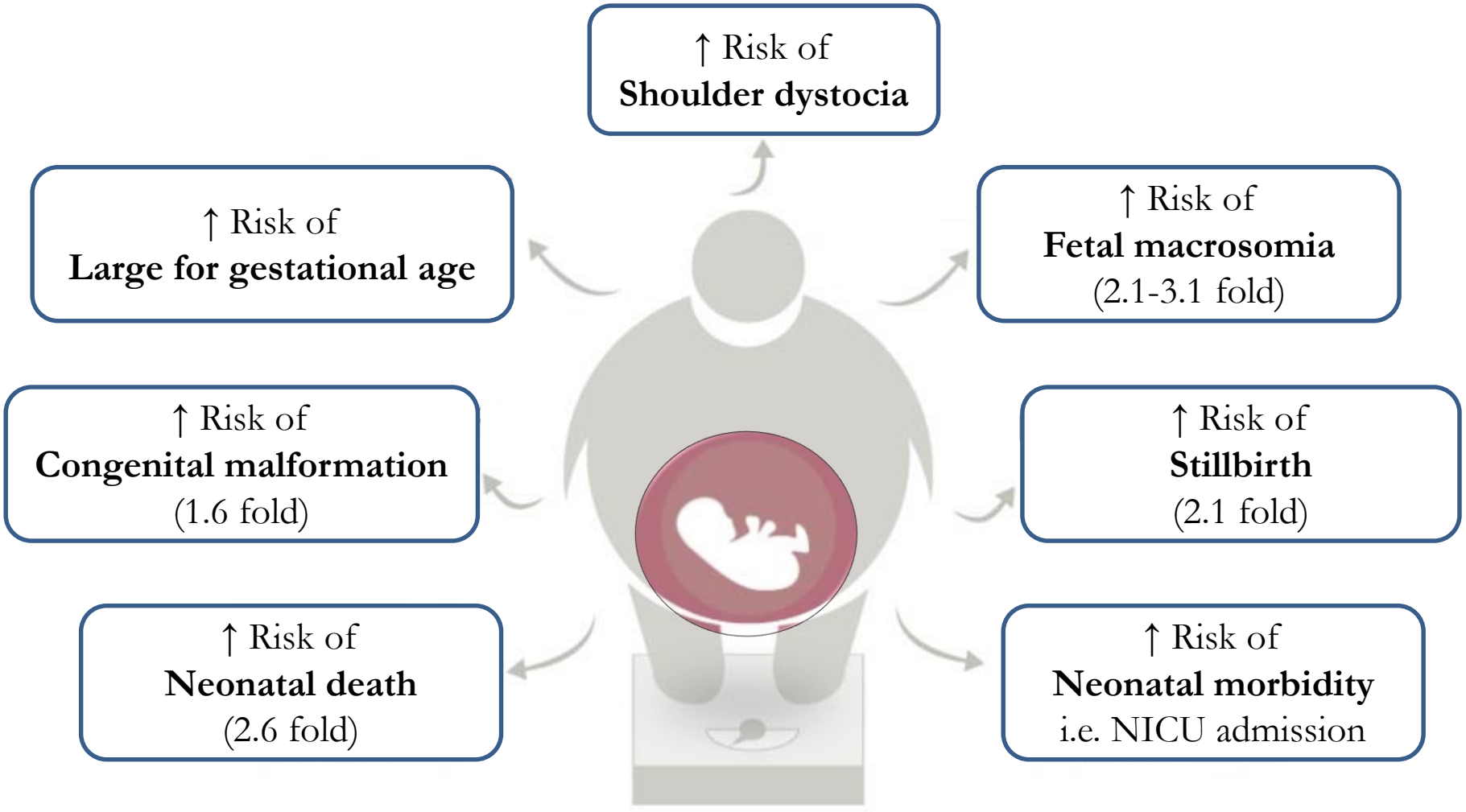
Maternal risks of obesity in pregnancy



Most studies demonstrate a linear relationship between risk and BMI

Poston L. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 1025–36

Fetal risks of maternal obesity in pregnancy

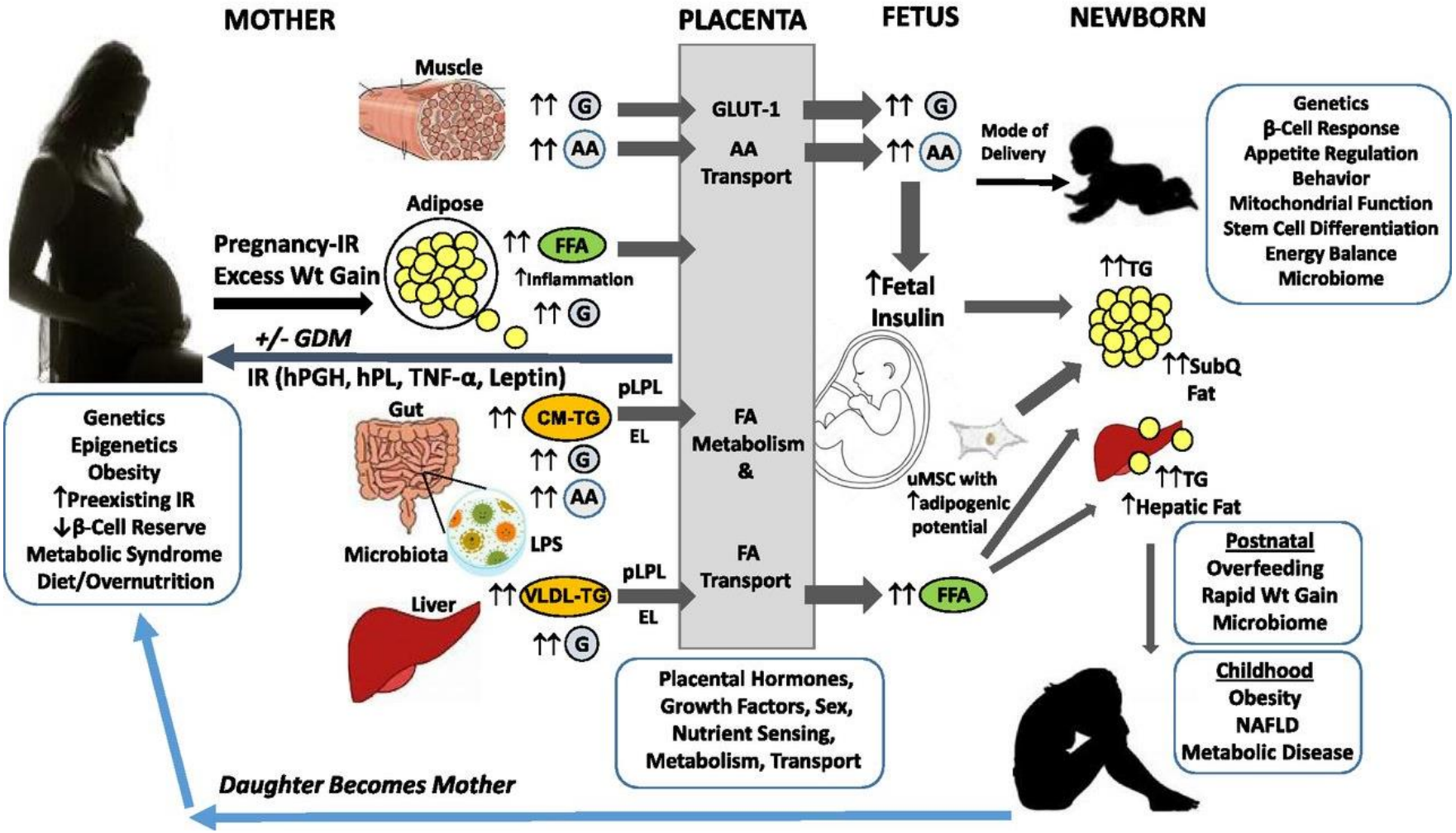


Poston L. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 1025–36

Weight gain in pregnancy: patient myths

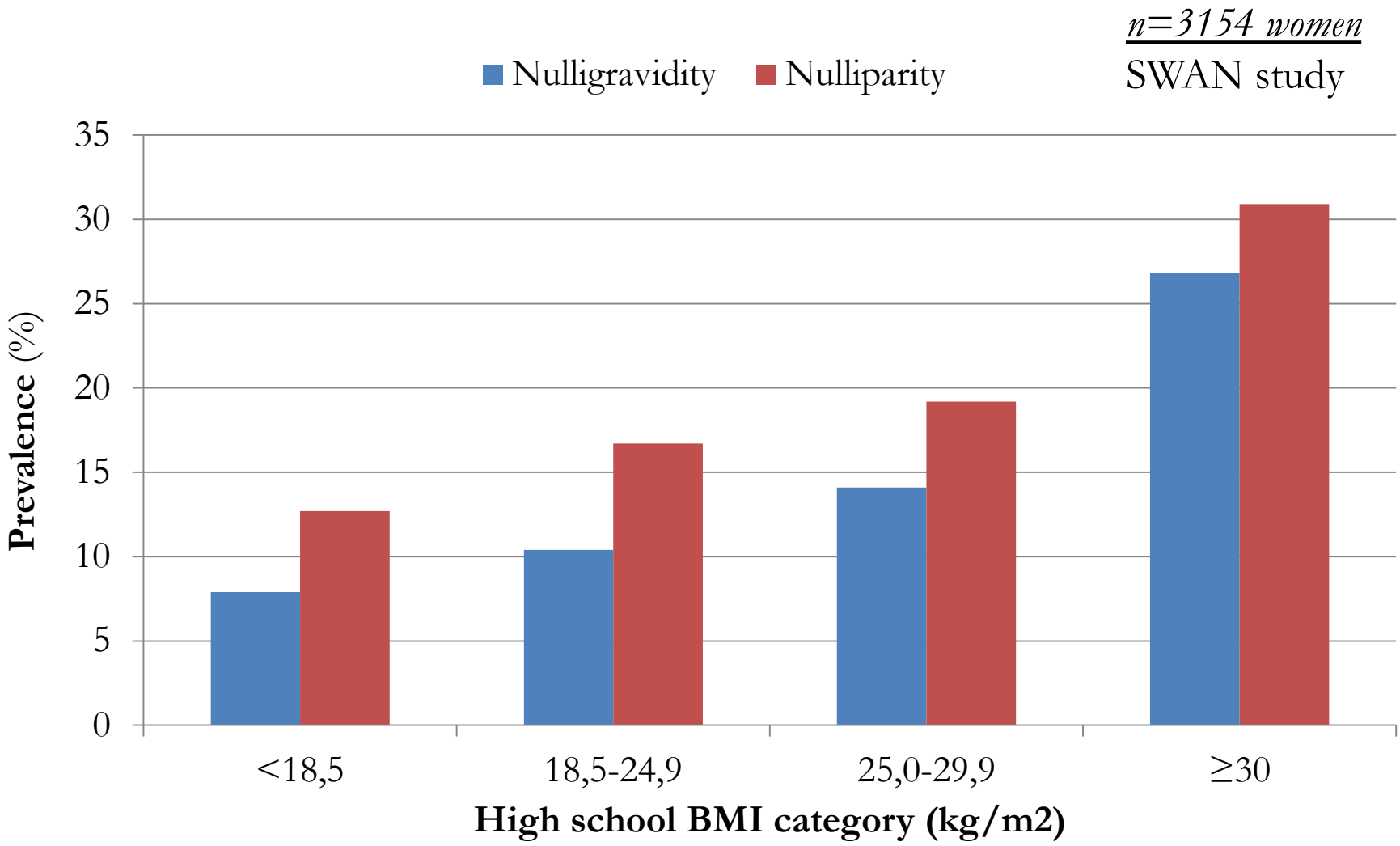
- More weight gain = healthier baby
- I'm eating for two.
- It will easily come off after delivery – Especially if I am breastfeeding
- Its Unavoidable: expected part of being a mom
- There is no risk to baby

Effects of overnutrition on offspring in pregnancies complicated by obesity, metabolic syndrome, or GDM and the potential life-cycle consequences



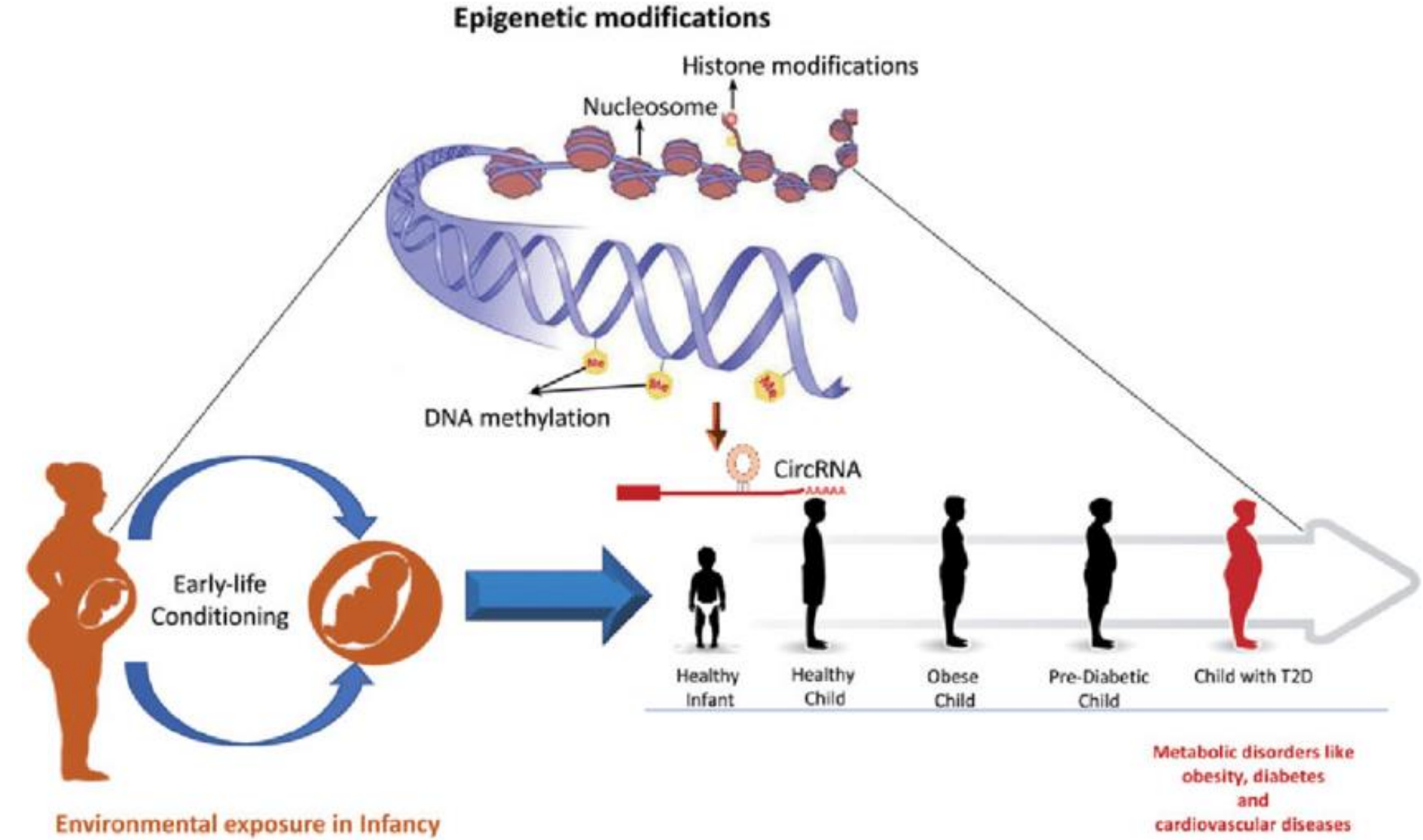
Barbour LA. Diabetes Care 2019;42:718–726

Adolescent obesity and lifetime nulliparity



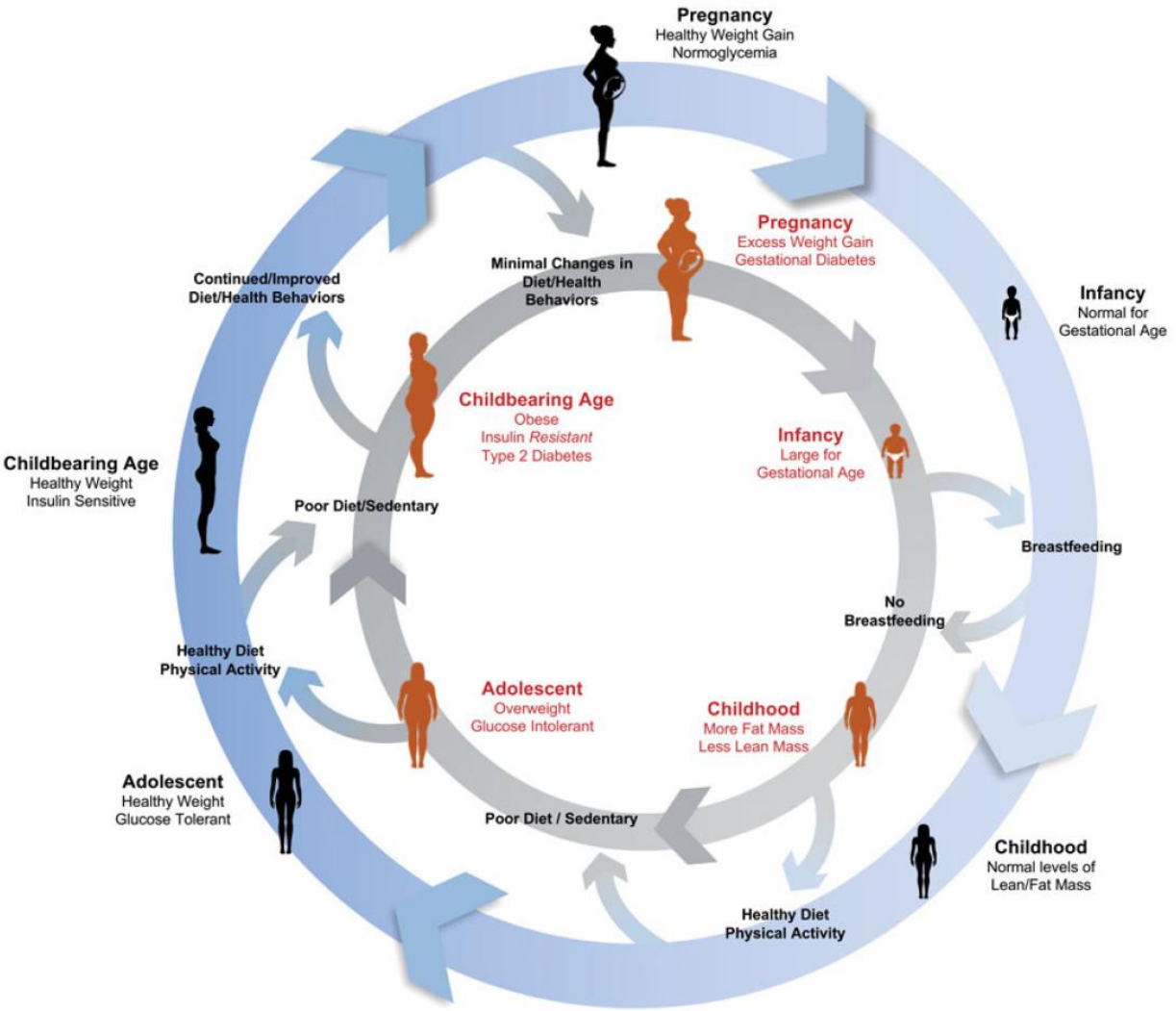
Polotsky AJ. Fertil Steril. 2010; 93(6): 2004–2011

Epigenetics and life-long consequences of an adverse intrauterine environment



Agarwal P. Crit Rev Clin Lab Sci 2018;55(2):71-101

The intergenerational risks associated with maternal obesity and diabetes during pregnancy



Agarwal P. Crit Rev Clin Lab Sci 2018;55(2):71-101

Conclusions

- ✓ All women of reproductive age can be encouraged to adopt lifestyle changes to promote health and to reach and maintain a healthy body weight. This practice should be incorporated across the continuum of care through inpatient, outpatient, wellness, and community health care settings.

- ✓ Pregnant women have the unique opportunity to positively impact health outcomes not only in the short term but in the long run, not just in one life but in twodand possibly, for the next generation.

unite for diabetes

CONGRESSO REGIONALE CONGIUNTO **ADI SIO TOSCANA**

OBESITÀ E FERTILITÀ:
PATOGENESI E STRATEGIE TERAPEUTICHE

27 SETTEMBRE 2019

LA DIETA CHETOGENICA HA UN RUOLO NEL MIGLIORARE LA FERTILITÀ?

Lorenza Caregaro Negrin

DIETA CHETOGENICA

PUO' MIGLIORARE LA FERTILITÀ?

1. Esiste un razionale?
2. Quali evidenze nella letteratura scientifica?
3. Conclusioni e implicazioni per la pratica clinica

Dieta chetogenica e fertilità

1 ESISTE UN RAZIONALE ?

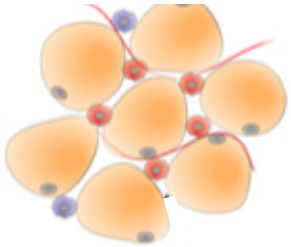
Rispetto a diete ipocaloriche convenzionali

- ✓ Maggior calo ponderale?
- ✓ Maggior effetto sulla resistenza insulinica e su altri mediatori dell'infertilità (leptina, adiponectina, etc)?
- ✓ Più efficace riduzione dello stato infiammatorio?

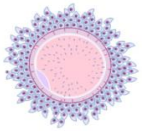
FEMALE OBESITY AND INFERTILITY

↓ Gonadotropins
↓ GH

↓ SHBG
↓ IGF-1 BP_S



↑ Insulin
↑ Insulin resistance
↑ Leptin
↑ Androgens & estrogens
↑ IL-6, TNF-α
↑ FFA



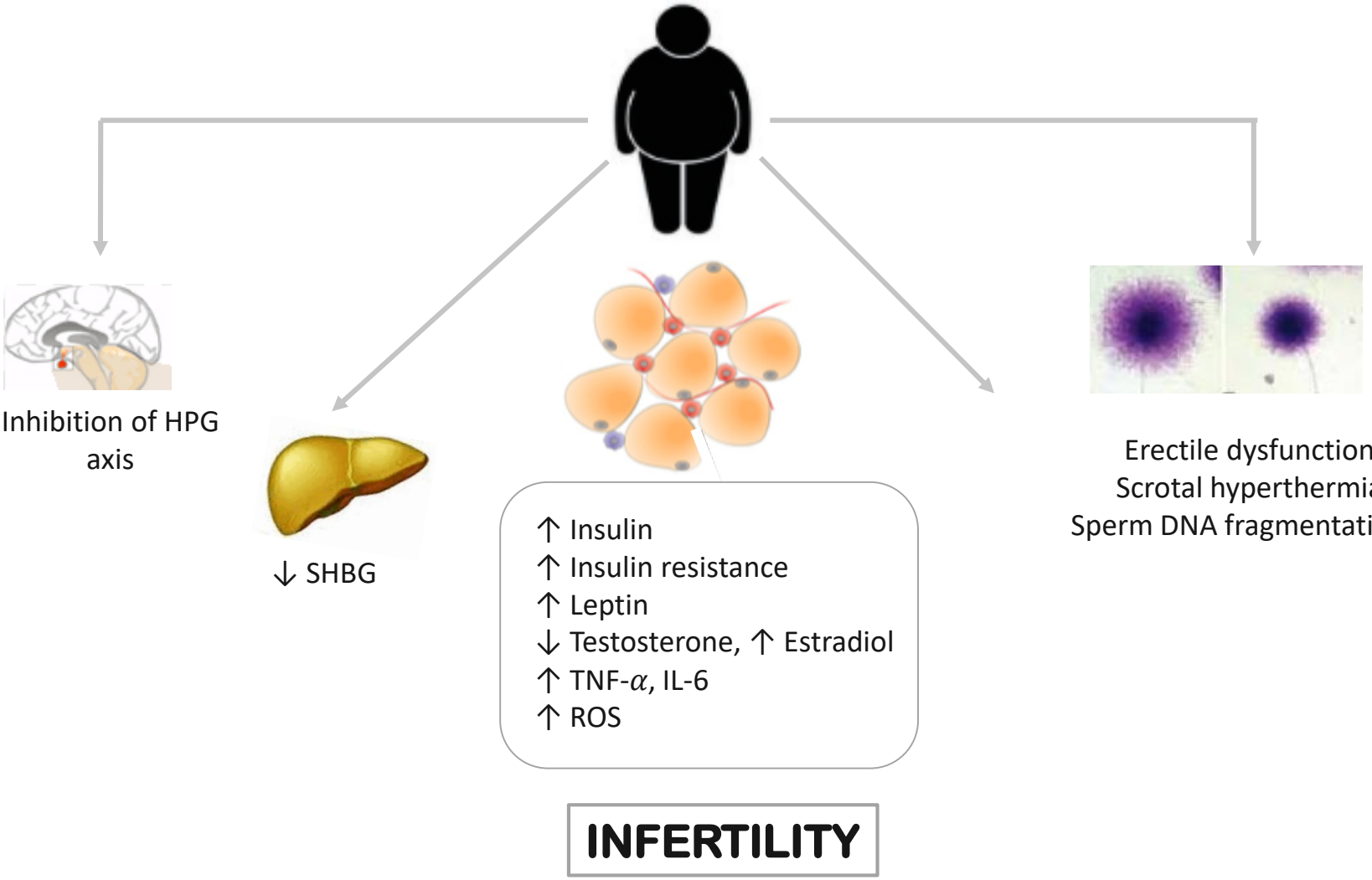
Alteration in oocyte maturation

↓ Endometrial receptivity
Stromal decidualization

INFERTILITY

Int J Obes Supplements, 12 April 2019 (modified)

MALE OBESITY AND INFERTILITY



Frontiers in Endocrinology, 18 december 2018 (doi: 10.3389/fendo.2018.00769) (modified)

Dieta chetogenica e fertilità

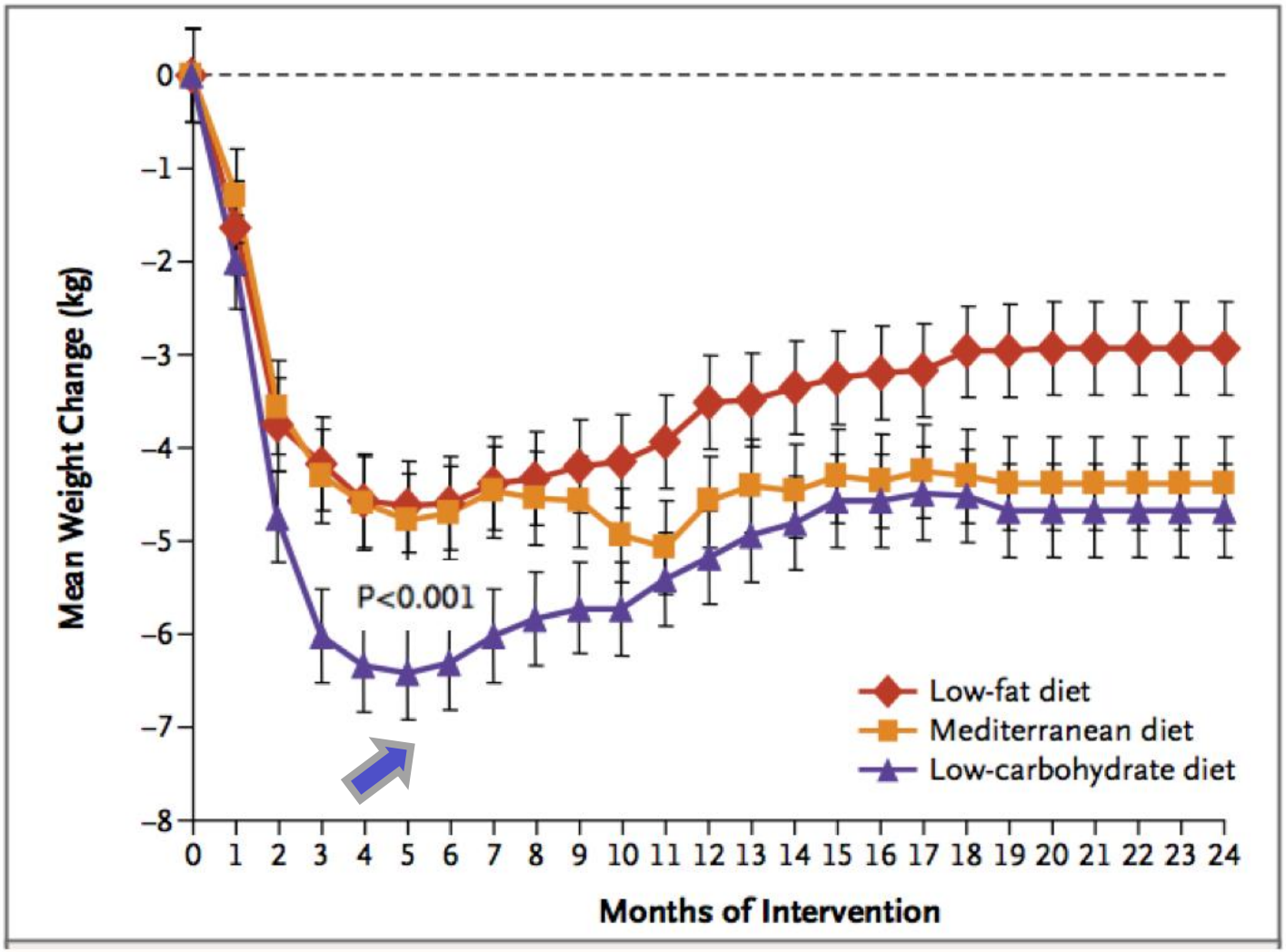
ESISTE UN RAZIONALE ?

Maggior calo ponderale

rispetto a una dieta convenzionale?

Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean or low-fat diet

N ENGL J MED 2008



Ad libitum ketogenic diet (CHO = 20 g/day)
2 months intervention, 22 months follow-up

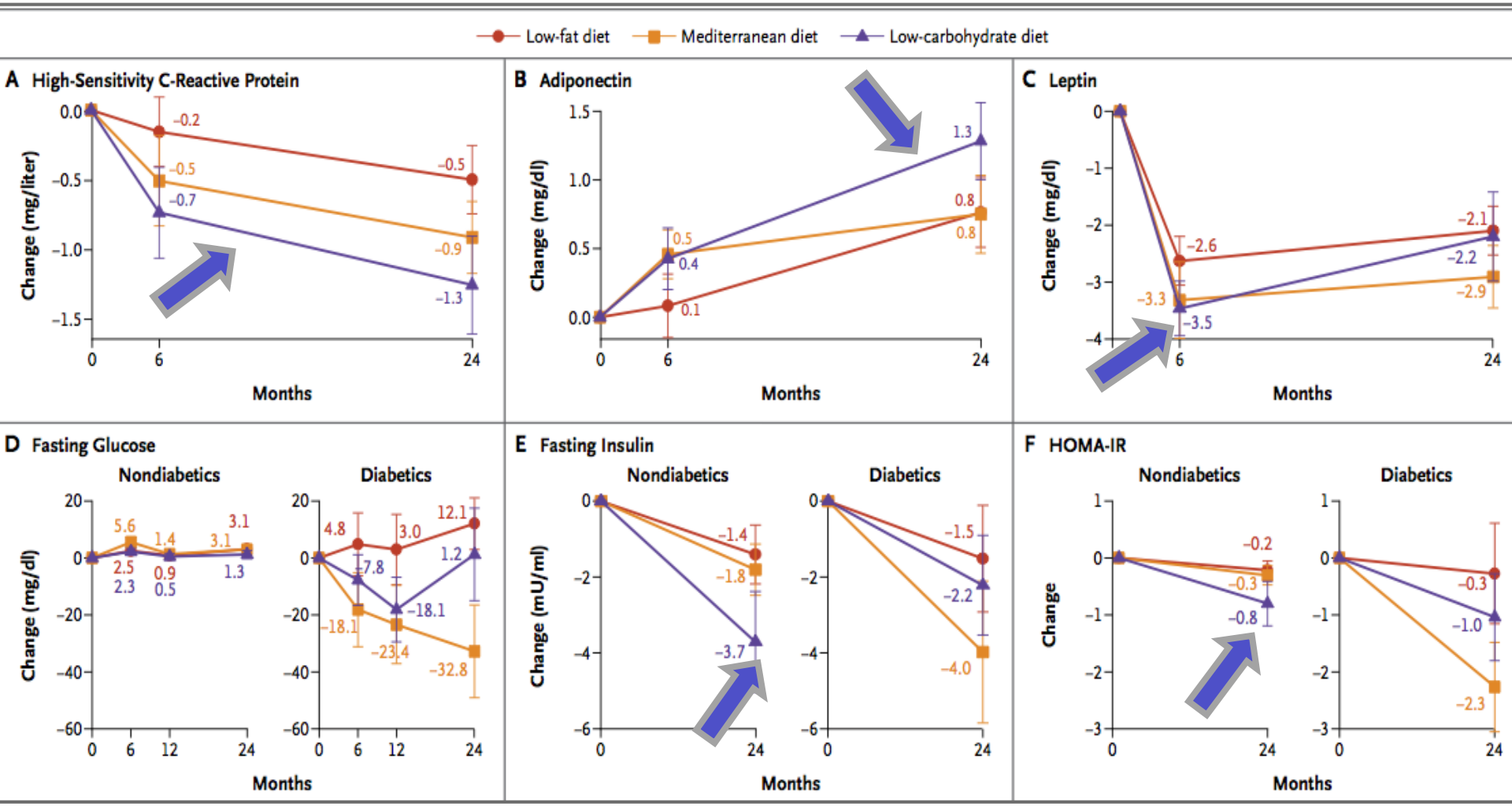
Dieta chetogenica e fertilità

ESISTE UN RAZIONALE ?

Maggior effetto sulla resistenza insulinica e sullo stato infiammatorio?

Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean or low-fat diet

N ENGL J MED 2008



Dieta chetogenica e fertilità

2 QUALI EVIDENZE NELLA LETTERATURA SCIENTIFICA?

The Effect of Low Carbohydrate Diets on Fertility Hormones and Outcomes in Overweight and Obese Women: A Systematic Review

Nutrients **2017**, *9*, 204; doi:10.3390/nu9030204

LOW-CARBOHYDRATE DIET AND FERTILITY

AUTHOR, JOURNAL, YEAR,	STUDY DESIGN	DURATION	SUBJECTS	CARBOHYDRATE & CALORIES
Mavropoulos JC, Nutr Metabol 2005	Non RCT	12 weeks	11 women with PCOS and BMI>27	CHO: < 20g/day Ad libitum kcal
Moran LJ, J Clin Endocrinol Metab 2003	RCT	12 weeks	45 women with PCOS	CHO 40% 1400 kcal/day
Stamets K et al, Fertil Steril 2004	Non RCT	1 month	35 women with PCOS	CHO 40% 1000 kcal deficit/day
Thomson RL, J Clin Endocrinol Metab 2008	RCT	20 weeks	94 overweight or obese women with PCOS	CHO 40% 1200-1400 kcal/day
Palomba S, Hum Reprod 2008	Non RCT	24 weeks	20 women with PCOS	CHO 45% 800 kcal deficit/day
Palomba S, Hum Reprod 2010	RCT	2 weeks diet, 4 weeks clomid	96 overwheight or obese women with PCOS, clomiphene, resistant	CHO 45% 1000 kcal deficit/day
Sim KA, Obes Rev 2014	RCT	12 weeks intervention, 12 months follow-up	49 obese women presenting for fertility treatment	CHO: 50 g/day 600 kcal/day

Nutrients 2017

Table 3. Fertility outcomes of included studies.

Study (Author, Year)	Intervention Group	Control Group	*p*-Value
Mavropoulos, 2005 [18]	Free testosterone ng/dL 1.7	Free testosterone ng/dL 2.19	0.04
	Luteinizing Hormone/Follicle Stimulating Hormone ratio 1.21	Luteinizing Hormone/Follicle Stimulating Hormone ratio 2.23	0.03
	Fasting serum insulin mcIU/mL 8.2	Fasting serum insulin mcIU/mL 23.5	0.002
Moran, 2003 [20]	Fasting glucose (mmol/L) 5.42 ± 0.13	Fasting glucose (mmol/L) 5.31 ± 0.17	NS
	Fasting insulin (mU/L) 16.6 ± 2.4	Fasting insulin (mU/L) 12.8 ± 2.0	<0.01
	Sex Hormone Binding Globule (nmol/L) 25 ± 2.5	Sex Hormone Binding Globule (nmol/L) 35 ± 5	0.027
	Testosterone (nmol/L) 1.45 ± 0.2	Testosterone (nmol/L) 1.3 ± 0.1	0.01
	Free Androgen Index (nmol/L) 7 ± 1.5	Free Androgen Index (nmol/L) 4.5 ± 1	0.004
Palomba, 2008 [19]	Follicle Stimulating Hormone (mIU/mL) 4.2 ± 13.2	Follicle Stimulating Hormone (mIU/mL) −1.2 ± 3.2	NS
	Testosterone (nmol/L) −28.7 ± 11.7	Testosterone (nmol/L) −33.4 ± 14.3	<0.05
	Sex Hormone Binding Globule (nmol/L) 41.9 ± 19.1	Sex Hormone Binding Globule (nmol/L) 82.5 ± 30.6	<0.05
	Free Androgen Index (%) −18.1 ± 9.7	Free Androgen Index (%) −27.2 ± 9.2	<0.05
	Fasting glucose (mmol/L) 1.2 ± 8.6	Fasting glucose (mmol/L) 0.4 ± 4.1	NS
	Fasting insulin (pmol/L) −13.1 ± 8.6	Fasting insulin (pmol/L) −23.4 ± 10.0	<0.05
Palomba, 2010 [22]	Follicle Stimulating Hormone (mIU/mL) 4.9 ± 3.1	Follicle Stimulating Hormone (mIU/mL) 4.2 ± 1.2	NS
	Testosterone (nmol/L) 2.2 ± 0.6	Testosterone (nmol/L) 2.51 ± 0.9	<0.05
	Sex Hormone Binding Globule (nmol/L) 25.3 ± 3.2	Sex Hormone Binding Globule (nmol/L) 17.4 ± 3.1	<0.05
	Free Androgen Index (%) 10.8 ± 3.5	Free Androgen Index (%) 11.6 ± 3.7	<0.05
	Fasting glucose (mmol/L) 4.0 ± 1.7	Fasting glucose (mmol/L) 4.0 ± 1.5	NS
	Fasting insulin (pmol/L) 15.8 ± 3.9	Fasting insulin (pmol/L) 17.9 ± 4.2	<0.05
Stamets, 2004 [21]	Testosterone (ng/dL) −9 ± 21	Testosterone (ng/dL) −9 ± 18	0.96
	Luteinizing hormone (mIU/mL) 7 ± 30	Luteinizing hormone (mIU/mL) 2 ± 11	0.59
	Follicle Stimulating Hormone (mIU/mL) −1 ± 5	Follicle Stimulating Hormone (mIU/mL) 2 ± 4	0.12
	Area under Curve Insulin 3 h Oral Glucose Tolerance Test −2912 ± 13,562	Area Under Curve Insulin 3 h Oral Glucose Tolerance Test −8734 ± 12,218	0.26
	Area Under Curve Glucose 3 h Oral Glucose Tolerance Test −87 ± 2803	Area Under Curve Glucose 3 h Oral Glucose Tolerance Test −93 ± 2049	0.99
Thomson, 2008 [23]	Glucose (mmol/L) 4.96 ± 0.6	Glucose (mmol/L)5.32 ± 0.49	<0.01
	Insulin (mU/L) 13.5 ± 9.9	Insulin (mU/L) 17.7 ± 8.2	<0.01
	Testosterone (nmol/L) 2.09 ± 0.98	Testosterone (nmol/L) 2.36 ± 0.71	NS
	Sex Hormone Binding Globule (nmol/L) 31.5 ± 17.5	Sex Hormone Binding Globule (nmol/L) 27.4 ± 15.9	NS
	Free Androgen Index (%) 8.4 ± 6.6	Free Androgen Index (%) 11.2 ± 5.5	<0.01

Table 3. Fertility outcomes of included studies.

Ovulation rates			
Moran, 2003 [20]	Improved menstrual cyclicity 6/14 42%	Improved menstrual cyclicity 5/14 35%	NR
Palomba, 2008 [19]	Menses frequency (# observed menses/no expected cycles, %) 18/118 15.3%	Menses frequency (# observed menses/no expected cycles, %) 28/107 26.2%	0.043
	Ovulation rate (# ovulatory cycles/# observed cycles, %) 18/119 15.1%	Ovulation rate (# ovulatory cycles/# observed cycles, %) 28/113 24.8%	0.032
Palomba, 2010 [22]	Ovulation rate 12/32 37.5%	Ovulation rate 3/32 9.4%	0.020
Thomson, 2008 [23]	Improved menstrual cyclicity 3/14 21.4%	Improved menstrual cyclicity 0/14 0%	NR
Pregnancy rates			
Mavropoulos, 2005 [18]	Pregnancy 2/5 40%	Pregnancy 0/5 0%	NR
Moran, 2003 [20]	Pregnancy (# pregnancies/# patients, %) 2/14 14%	Pregnancy (# pregnancies/# patients, %) 1/14 7%	NR
Palomba, 2008 [19]	Pregnancy (# pregnancies/# patients, %) 2/20 10%	Pregnancy (# pregnancies/# patients, %) 7/20 35%	0.058
Sim, 2014 [3]	Natural conception 3/27 0.1%	Natural conception 0/22 0%	0.11
	Pregnancy rate 13/27 48.1%	Pregnancy rate 3/22 13.6%	0.007

The Effect of Low Carbohydrate Diets on Fertility Hormones and Outcomes in Overweight and Obese Women: A Systematic Review

Nutrients **2017**, *9*, 204; doi:10.3390/nu9030204

Conclusions

This review found that reducing carbohydrate load can reduce circulating insulin levels, improve hormonal imbalance and resume ovulation to improve pregnancy rates compared to usual diet.

However, there has been a lack of research on the benefit of low carbohydrate diets for non-PCOS related infertile women.

There is need for further research in this area.

Dieta chetogenica e fertilità

The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: A pilot study

John C Mavropoulos[1], William S Yancy[1,2], Juanita Hepburn[1] and Eric C Westman*[1]

Nutrition & Metabolism 2005, 2:35
doi:10.1186/1743-7075-2-35

11 women with PCOS, BMI >27 kg/m^2
KD diet, CHO = 20g/day for 24 weeks

In the 5 women who completed the study there were significant reductions from baseline to 24 weeks in:

- body weight (-12%)
- percent free testosterone (-22%)
- LH/FSH ratio (-36%)
- fasting insulin (-54%)

Two women became pregnant despite previous infertility problems.

Body weight change = -12.1%

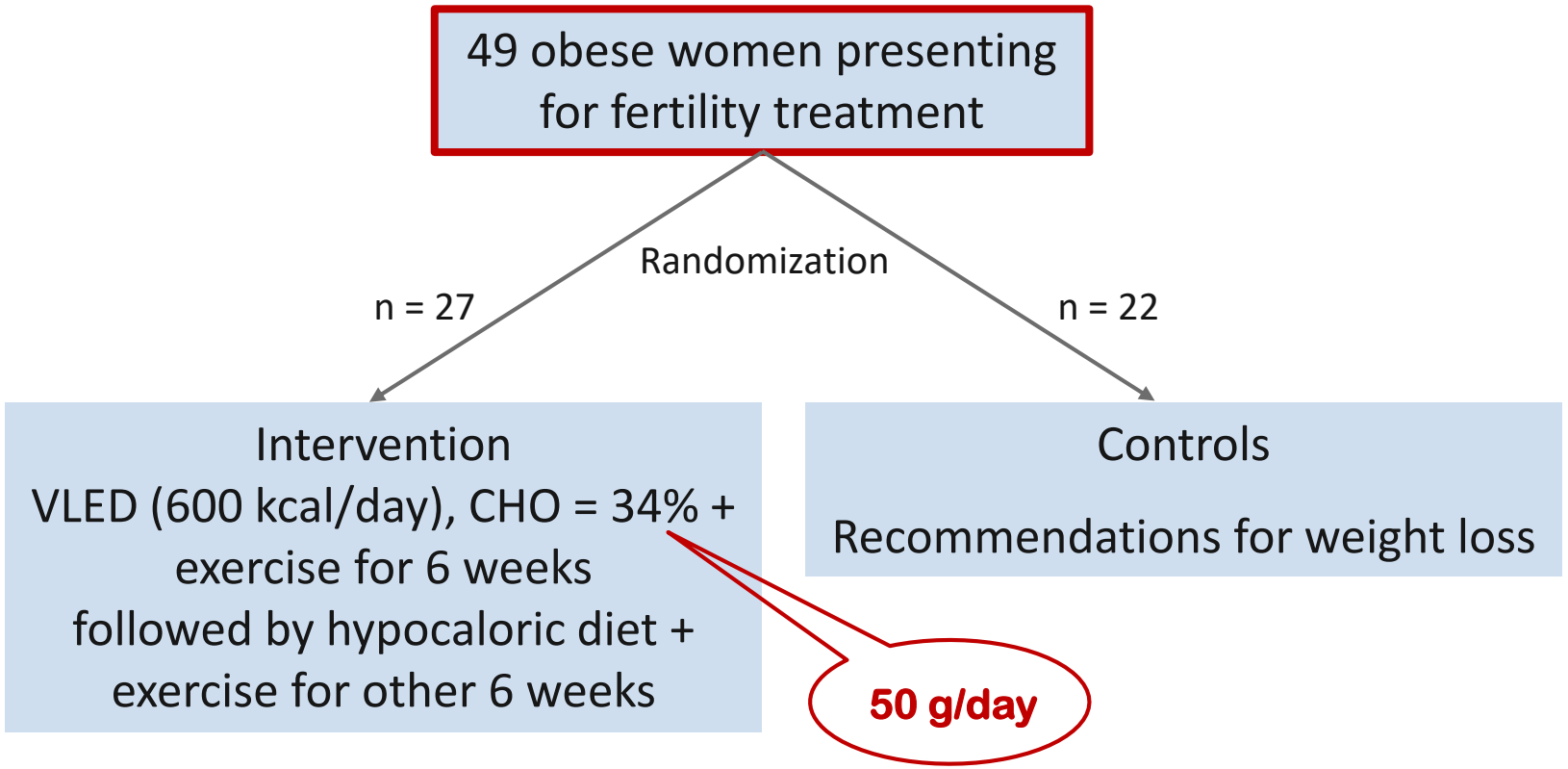
Table 1: Effect of Diet on Individual Weight and Serum Metabolic Parameters

ID	Week	Weight	TChol	Trig	HDL-C	LDL-C	Glucose	HgbA1c	Insulin	Test	Free Test	Pct Free Test	LH/FSH	Became Pregnant
		lbs	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	%	µIU/ml	ng/dl	ng/dl	%		
1	1	267	229	99	62	147	89	5	11	41	0.61	1.49	1.7	
	10	242	196	83	50	129	83	5.2	6.3	43	0.67	1.57	0.4	
	24	226	237	87	57	162	69	5.0	4.5	47	0.57	0.57	0.9	
2	1	228	195	131	39	129	83	4.7	7.2	61	0.78	1.29	0.9	
	10	215	178	87	43	117	92	4.9	9.8	47	0.45	0.97	0.7	
	24	219	198	93	47	132	79	4.9	5.3	52	0.65	1.25	0.7	
3	1	168	183	95	66	98	82	5.2	10.9	41	0.84	2.06	3.3	
	10	155	234	59	50	172	87	5.3	5.3	38	0.66	1.76	2.5	*
	24	151	199	44	63	127	82	4.9	5.6	58	0.66	1.15	1.3	
4	1	277	231	108	48	161	131	8.6	72.7	85	3.23	3.8	2.0	
	10	252	193	75	40	138	86	6.8	24.2	21	0.62	2.97	0.4	
	24	237	190	54	41	138	75	6.5	19.5	41	0.77	2.97	1.0	
5	1	177	117	76	36	65	102	6.3	15.7	31	0.71	2.31	2.5	
	10	158	147	115	36	88	97	5.5	9.4	34	0.60	1.79	3.3	*
	24	148	153	88	35	100	91	5.8	6.1	42	0.78	1.88	2.5	

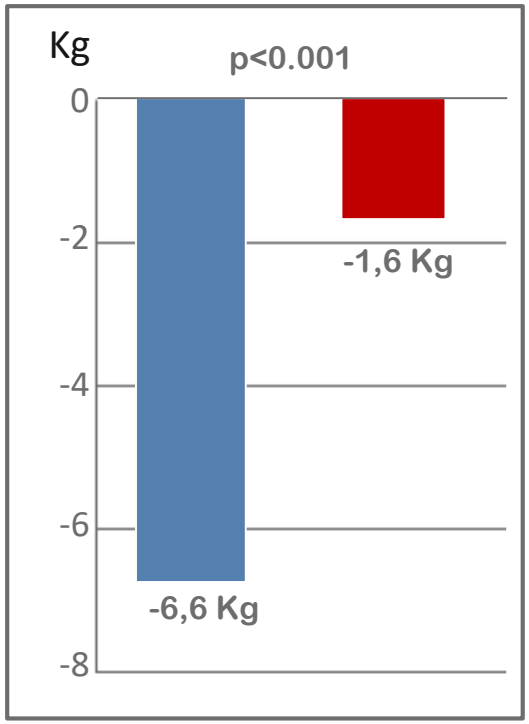
Mavropoulos JC, Nutrition & Metabolism 2005, 2:35, doi:10.1186/1743-7075-2-35

Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial.

Sim KA et al. Clin Obes 2014; 4: 61-68

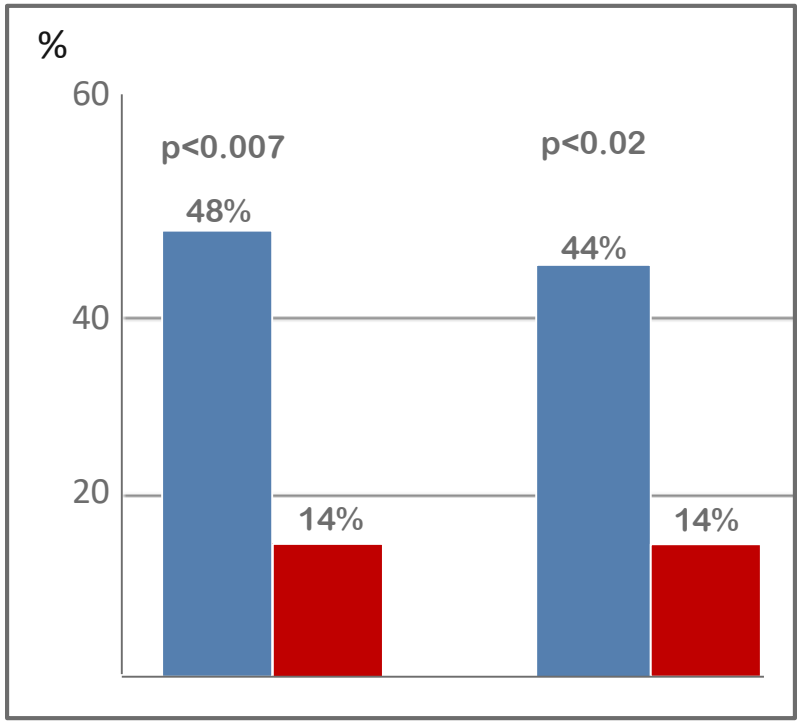


Weight loss



Pregnancy

Live birth



Intervention (22 completers)

Controls (17 completers)

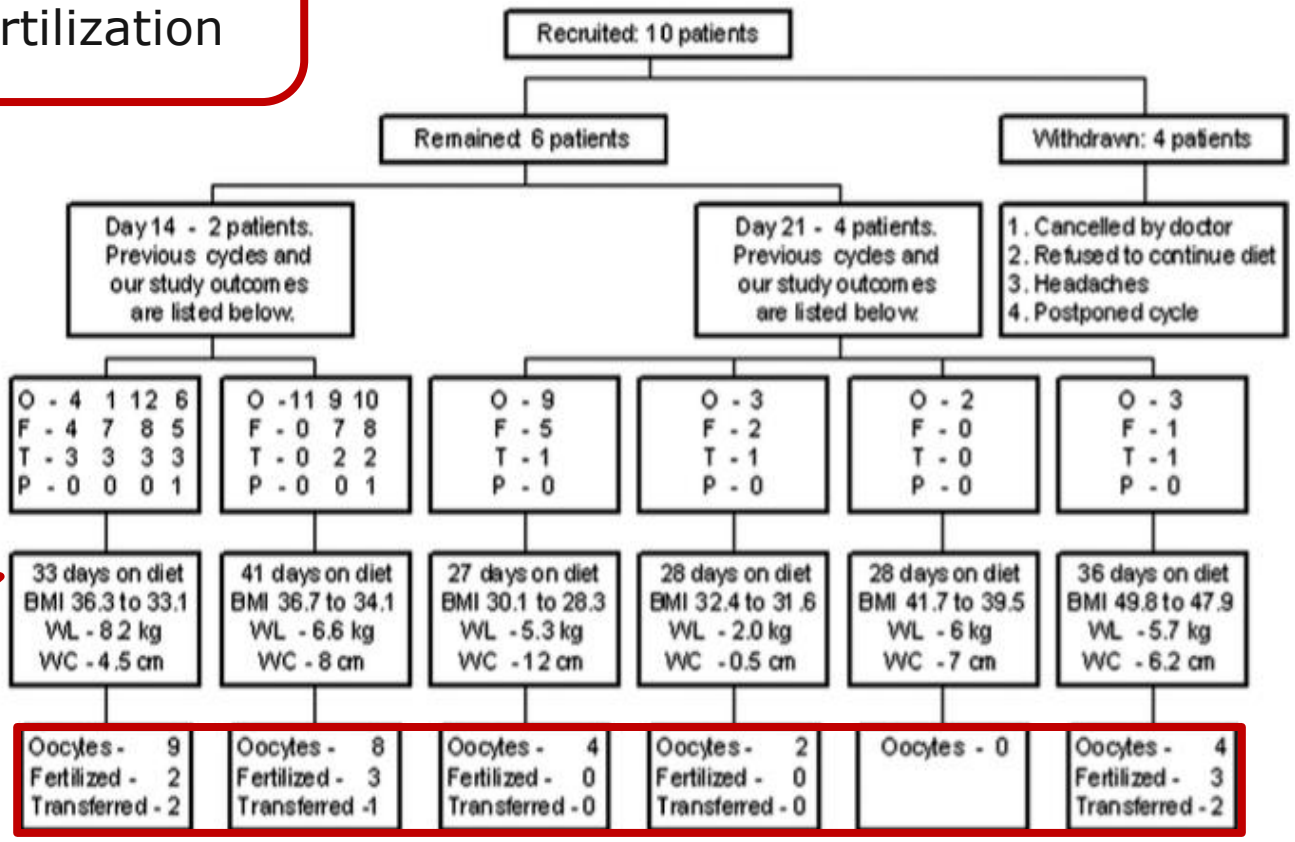
Sim KA et al. Clin Obes 2014; 4: 61-68

Effect of a very-low-calorie diet on in vitro fertilization outcomes

Tsagareli et al. Fertil & SterilVol. 86, No. 1, July 2006

Conclusion
Less oocytes collected at the time of in vitro fertilization

Diet (Optifast):
- Kcal = 450/day
- CHO = 52 g/day



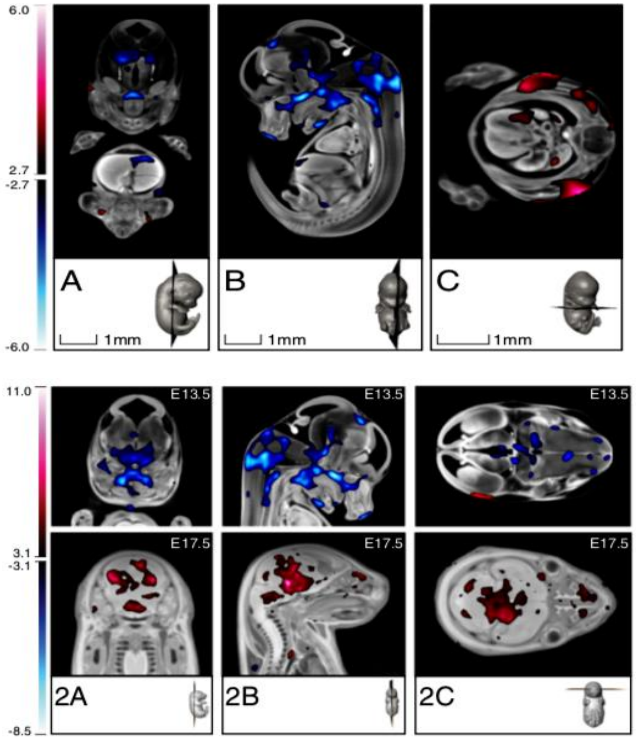
Sussman *et al. BMC Pregnancy and Childbirth* 2013, **13**:109
http://www.biomedcentral.com/1471-2393/13/109

BMC
Pregnancy & Childbirth

Effects of a ketogenic diet during pregnancy on embryonic growth in the mouse

Results: at day 13 KD embryo was volumetrically larger, possessed a relatively larger heart but smaller brain, and had a smaller pharynx, cervical spinal cord, hypothalamus, midbrain, and pons, compared with the average SD embryo. At day 17 KD embryo was found to be volumetrically smaller with a relatively smaller heart and thymus, but with enlarged cervical spine, thalamus, midbrain and pons.

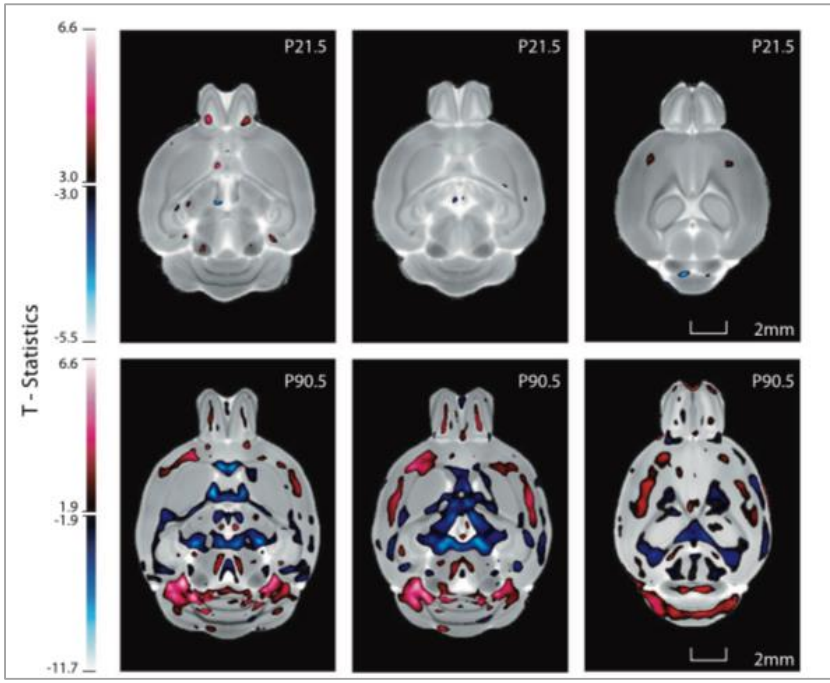
Conclusions: a ketogenic diet during gestation results in alterations in embryonic organ growth. Such alterations may be associated with organ dysfunction and potentially behavioural changes in postnatal life.



Gestational ketogenic diet programs brain structure and susceptibility to depression & anxiety in the adult mouse offspring

Brain and Behavior, 2015; 5(2), e00300, doi: 10.1002/brb3.300

Results: The adult KD off- spring exhibit reduced susceptibility to anxiety and depression, and elevated physical activity level when compared with controls exposed to the SD both in utero and postnatally. Many neuro-anatomical differences exist between the KD offspring and controls, including, for example, a cerebellar volumetric enlargement by 4.8%, a hypothalamic reduction by 1.39%, and a corpus callosum reduction by 4.77%, as computed relative to total brain volume.



Conclusions: These results suggest that prenatal exposure to the KD programs the offspring neuro-anatomy and influences their behavior in adulthood.

Dieta a basso contenuto di carboidrati e fertilità

The Effect of Low Carbohydrate Diets on Fertility Hormones and Outcomes in Overweight and Obese Women: A Systematic Review

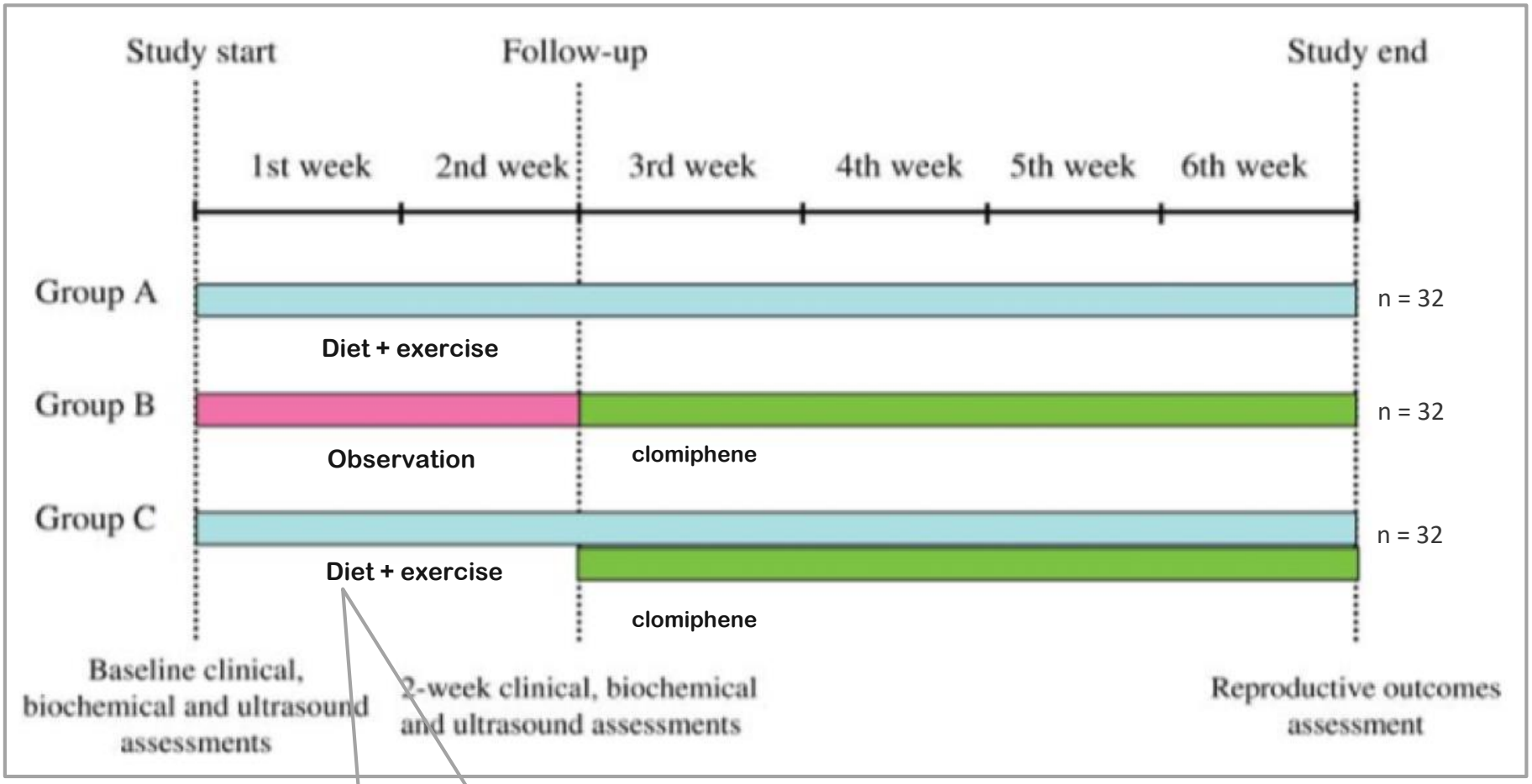
Nutrients **2017**, *9*, 204; doi:10.3390/nu9030204

LOW-CARBOHYDRATE DIET AND FERTILITY

AUTHOR, JOURNAL, YEAR	STUDY DESIGN	DURATION	SUBJECTS	CARBOHYDRATE & CALORIES
Mavropoulos JC, Nutr Metabol 2005	Non RCT	12 weeks	11 women with PCOS and BMI>27	CHO: < 20g/day Ad libitum kcal
Moran LJ, J Clin Endocrinol Metab 2003	RCT	12 weeks	45 women with PCOS	CHO 40% 1400 kcal/day
Stamets K et al, Fertil Steril 2004	Non RCT	1 month	35 women with PCOS	CHO 40% 1000 kcal deficit/day
Thomson RL, J Clin Endocrinol Metab 2008	RCT	20 weeks	94 overweight or obese women with PCOS	CHO 40% 1200-1400 kcal/day
Palomba S, Hum Reprod 2008	Non RCT	24 weeks	20 women with PCOS	CHO 45% 800 kcal deficit/day
Palomba S, Hum Reprod 2010	RCT	2 weeks diet, 4 weeks clomid	96 overwheight or obese women with PCOS, clomiphene resistant	CHO 45% 1000 kcal deficit/day
Sim KA, Obes Rev 2014	RCT	12 weeks intervention, 12 months follow-up	49 obese women presenting for fertility treatment	CHO: 50 g/day (34%) 600 kcal/day

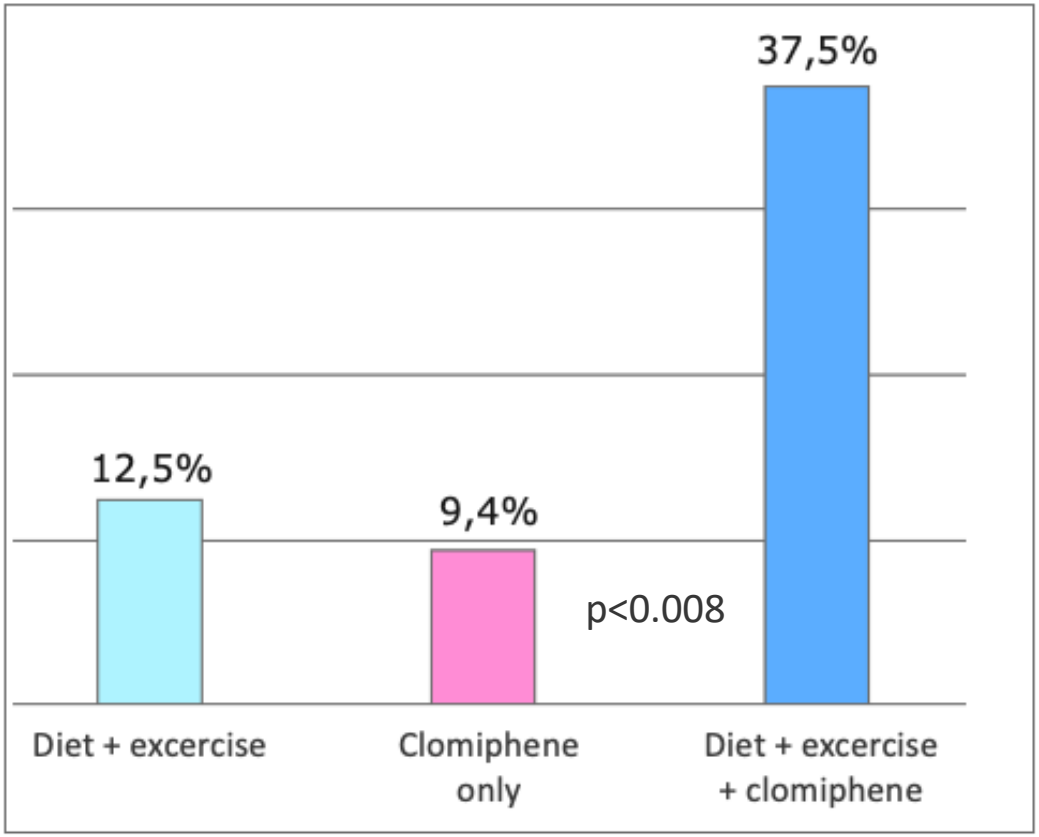
Six weeks of structured exercise training and hypocaloric diet increases the probability of ovulation after clomiphene citrate in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial

Fatemeh Seifati-Uliaei et al. 2012; 97:2783-2791



Diet: 1000 kcal/day deficit, CHO 45%

Ovulation rate

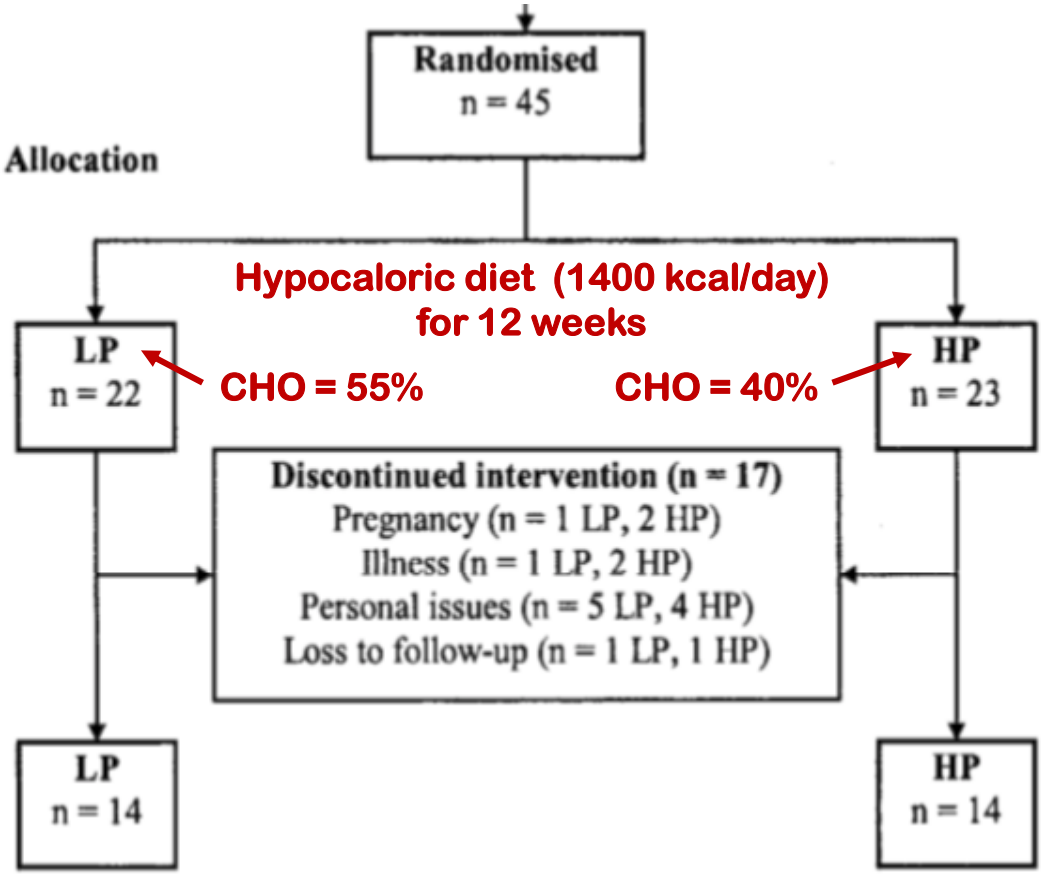


In overweight/obese clomiphene-resistant women with PCOS, a 6-week intervention of hypocaloric diet plus exercise increased the probability of ovulation under clomiphene treatment

Palomba S et al. Hum Reprod 2010; 25: 2783-2791

Dietary Composition in Restoring Reproductive and Metabolic Physiology in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome

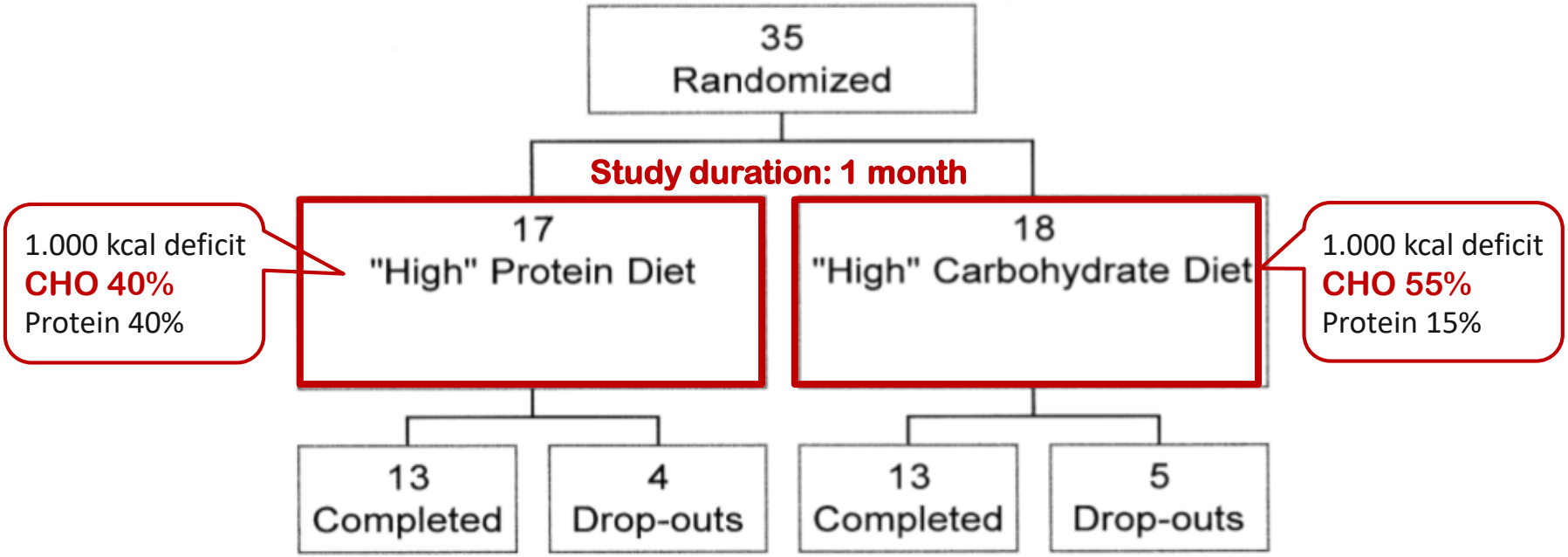
Moran LJ et al. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 812-819

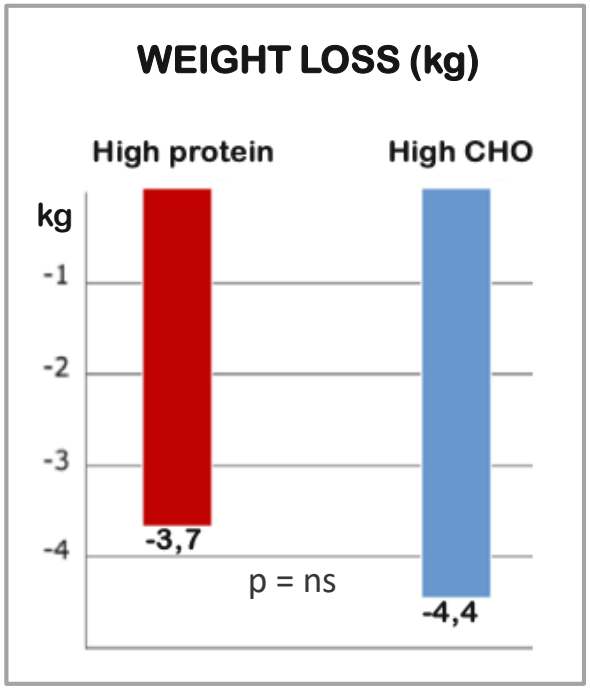


Decreases in weight (7.5%), improvements in menstrual cyclicity, insulin resistance, reproductive parameters, and pregnancy occurred independently of diet composition.

A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome

Stamets k et al. Fertil Steril 2004, 81: 630-637





Stamets k et al. 2004

There was no increased benefit to a low-carb diet

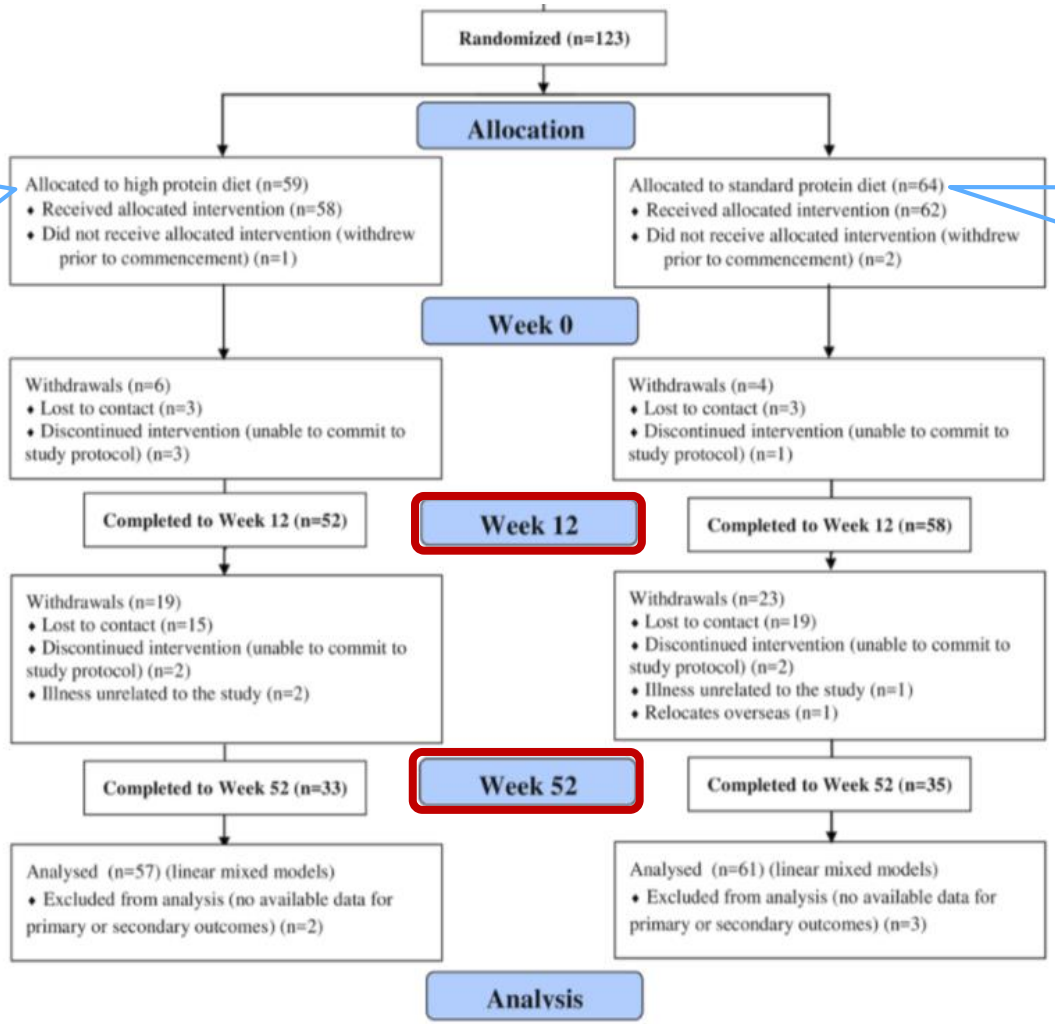
Variable	Hi-protein group (n = 13)	Hi-carbohydrate group (n = 13)	*P* value between treatment groups
Hormones			
DHEAS (ng/mL)	100 ± 390	220 ± 185	.33
Testosterone (ng/dL)	−9 ± 21	−9 ± 18	.96
Bioavailable testosterone (ng/dL)	−3 ± 7	−3 ± 6	.98
LH (mIU/mL)	7 ± 30	2 ± 11	.59
FSH (mIU/mL)	−1 ± 5	2 ± 4	.12
Glucose homeostasis			
Fasting glucose to insulin ratio	1 ± 2	1 ± 2	.70
AUC insulin 3-h OGTT	−2,912 ± 13,562	−8,734 ± 12,218	.26
AUC glucose 3-h OGTT	−87 ± 2,803	−93 ± 2,049	.99
Fasting leptin (ng/mL)	−11 ± 14	−10 ± 5	.83
AUC leptin 3-h OGTT	−1,660 ± 2,298	−2,048 ± 629	.56
Lipid			
Total cholesterol (mg/dL)	−27 ± 46	−18 ± 15	.51
HDL-C (mg/dL)	7 ± 31	−3 ± 5	.29
LDL-C (mg/dL)	−13 ± 18	−12 ± 14	.90
Triglycerides (mg/dL)	−29 ± 88	−21 ± 52	.78

PLOS ONE

September 1, 2016

Long-Term Effects of a Randomised Controlled Trial Comparing High Protein or High Carbohydrate Weight Loss Diets on Testosterone, SHBG, Erectile and Urinary Function in Overweight and Obese Men

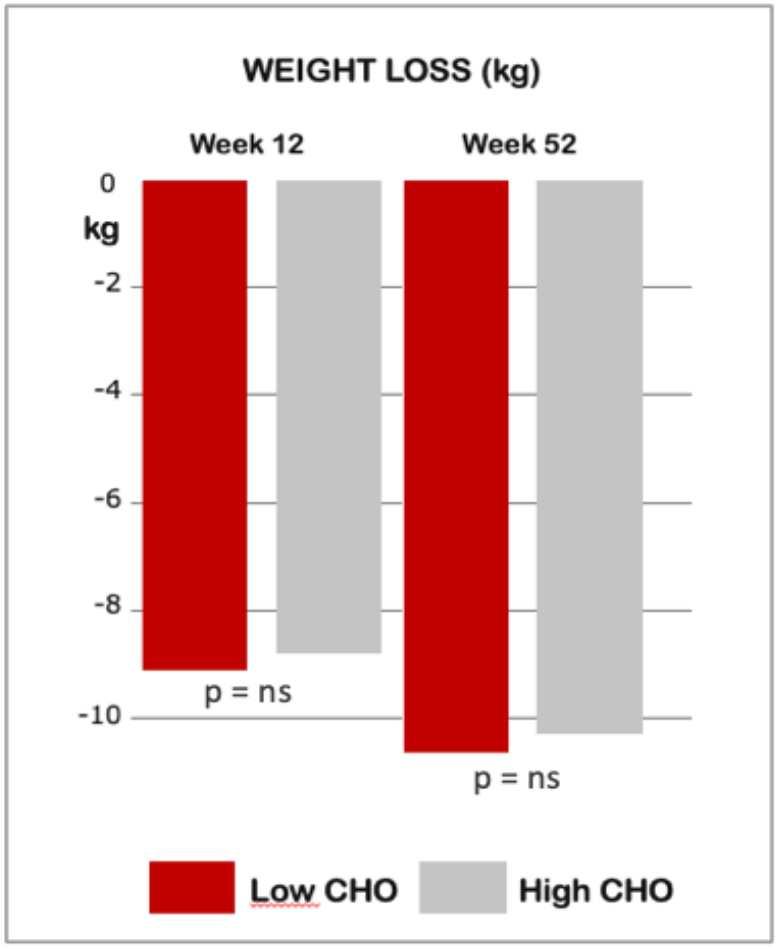
1.600 kcal/day
CHO 40%
Protein 35%



1.600 kcal/day
CHO 58%
Protein 17%

In overweight and obese men, weight loss with both low-carbohydrate (40%) high protein and high carbohydrate (58%) hypocaloric diets improve testosterone, sex hormone binding globulin and overall sexual function.

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0161297 September 1, 2016



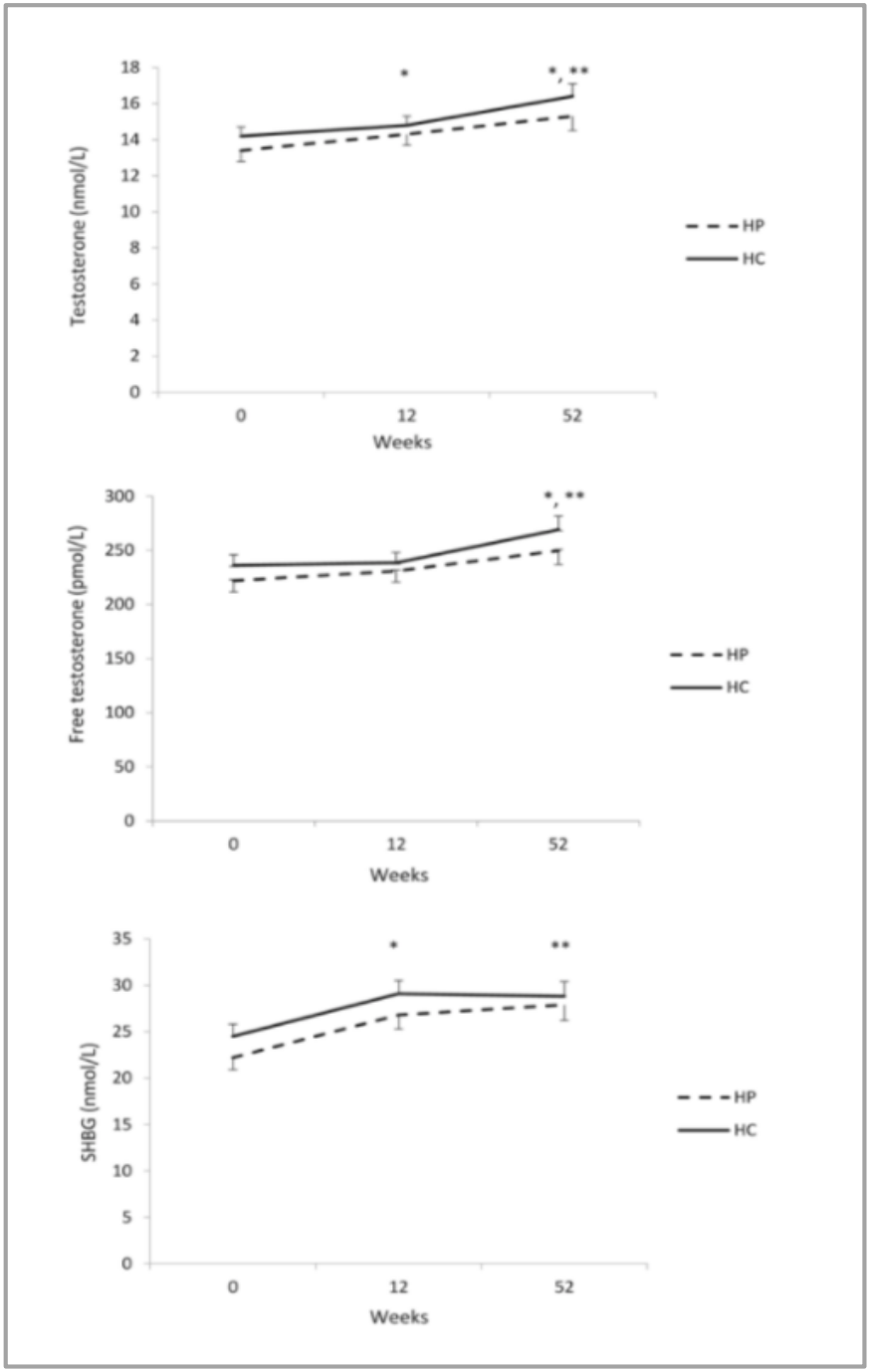


Table 3. Change in erectile function, lower urinary tract symptoms or sexual desire with a high protein or high carbohydrate diet.

Outcome measures		Week			P-value		
		0	12	52	Time	Diet	Time-by-diet
IIEF Total	HP	48.2±2.1	51.4±1.9*	49.4±2.2	0.017	0.760	0.285
	HC	48.5±2.0	50.0±1.8*	52.2±2.1			
IIEF-EF	HP	20.9±0.9	22.6±0.9	21.8±1.0	0.126	0.780	0.329
	HC	21.5±0.9	22.0±0.8	22.8±1.0			
IPSS Storage	HP	3.2±0.4	2.9±0.4	3.1±0.5	0.649	0.041	0.871
	HC	4.0±0.3	4.0±0.3	4.1±0.4			
IPSS Voiding	HP	1.8±0.4	2.1±0.5	1.8±0.6	0.363	0.055	0.356
	HC	2.8±0.4	3.0±0.5	3.6±0.6			
SDI Total	HP	56.2±2.0	55.6±2.1	55.8±2.2	0.806	0.701	0.794
	HC	54.5±2.0	54.5±2.0	55.6±2.1			

IIEF = International Index of Erectile Dysfunction

3 CONCLUSIONI E IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

DIETA CHETOGENICA E FERTILITÀ

Conclusioni

- ✓ Nonostante i risultati promettenti di alcuni studi non ci sono solide evidenze a supporto dell'utilizzo di una dieta chetogenica nel trattamento dell'infertilità legata all'obesità
- ✓ Necessari trials clinici controllati che ne confermino efficacia e sicurezza

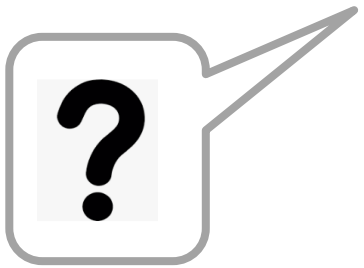
DIETA CHETOGENICA E FERTILITÀ

Principali quesiti aperti

- ✓ I risultati positivi riportati in letteratura sono attribuibili alla dieta chetogenica o al calo ponderale?
- ✓ Timing della dieta in relazione agli interventi di PMA?
- ✓ Contraccezione durante la dieta chetogenica? (la chetosi può avere effetti negativi sul feto in caso di gravidanza?)

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

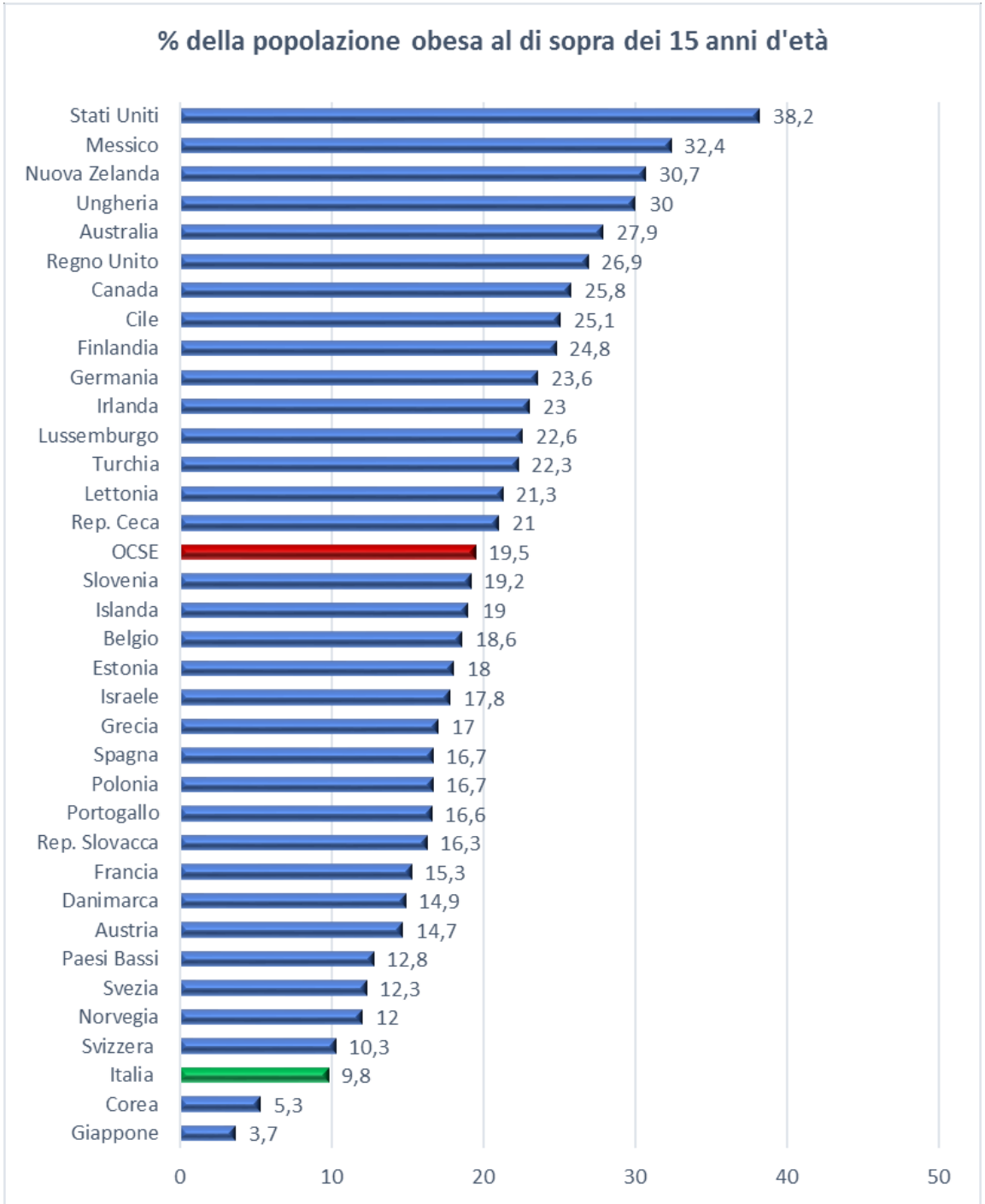
La dieta chetogenica può essere utilizzata come strategia per il trattamento dell'infertilità associata a obesità?



- In assenza di controindicazioni, in soggetti motivati
- Stretto monitoraggio medico da parte di personale esperto
- Associata a contraccezione
- Seguita da dieta equilibrata prima di programmare il concepimento o interventi di PMA

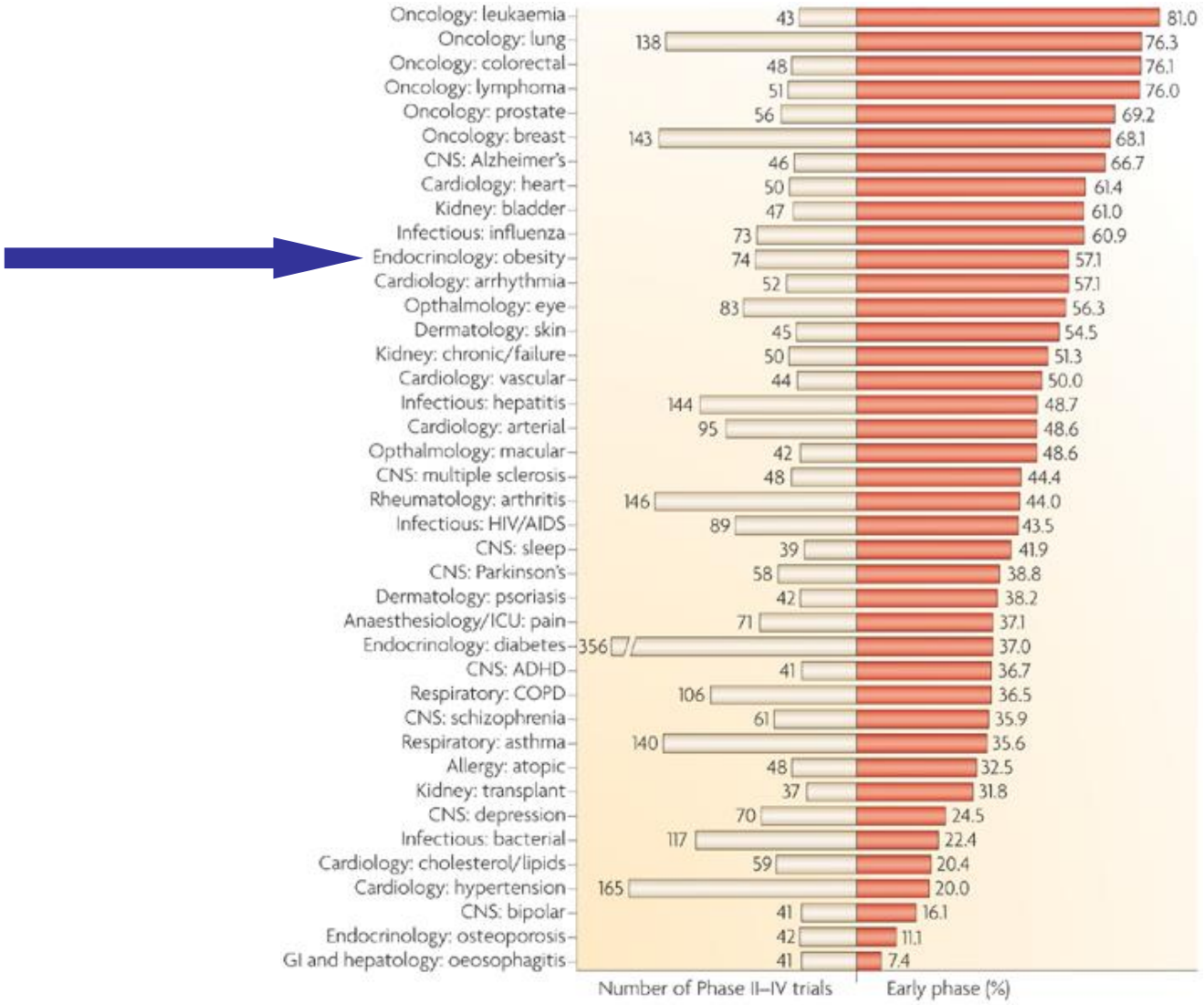
Mancanza di solide evidenze e raccomandazioni

Grazie per l’attenzione


% della popolazione obesa al di sopra dei 15 anni d'età
Stati Uniti 38,2
Messico 32,4
Nuova Zelanda 30,7
Ungheria 30
Australia 27,9
Regno Unito 26,9
Canada 25,8
Cile 25,1
Finlandia 24,8
Germania 23,6
Irlanda 23
Lussemburgo 22,6
Turchia 22,3
Lettonia 21,3
Rep. Ceca 21
OCSE 19,5
Slovenia 19,2
Islanda 19
Belgio 18,6
Estonia 18
Israele 17,8
Grecia 17
Spagna 16,7
Polonia 16,7
Portogallo 16,6
Rep. Slovacca 16,3
Francia 15,3
Danimarca 14,9
Austria 14,7
Paesi Bassi 12,8
Svezia 12,3
Norvegia 12
Svizzera 10,3
Italia 9,8
Corea 5,3
Giappone 3,7
0
10
20
30
40
50

OCSE 2017

The top 40 therapeutic/disease areas ranked by the number of trials registered with ClinicalTrials.gov from October 2005 to September 2007



•Karlberg *JPE*, ***Nature Reviews, Drug Discovery*** **2008**

one
man
band

ADI ONLUS
Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica

Congresso congiunto ADI SIO Toscana
«Obesità e fertilità: patogenesi e strategie terapeutiche»

Società Italiana dell'Obesità TOSCANA

LA GESTIONE DELLE CARENZE NUTRIZIONALI NELLA GRAVIDANZA DOPO CHIRURGIA BARIATRICA

Dott.ssa Irene Del Ciondolo

Specialista in Scienza dell'Alimentazione
Dipartimento di Prevenzione, Grosseto
UF Igiene Pubblica e Nutrizione
Asl Toscana Sud Est

Siena
27/09/2019

Chirurgia bariatrica e gravidanza

- ✓ La maggior parte dei pz sottoposti a chirurgia bariatrica sono **donne** e fino all'80% di loro sono in **età fertile**
- ✓ La **perdita di peso dopo chirurgia bariatrica** porta a migliorare i profili ormonali e il miglioramento dei cambiamenti metabolici e ormonali associati alla PCOS, aumentando così la fertilità anche in caso di PMA
- ✓ Dopo la chirurgia bariatrica, la **fertilità può migliorare** rapidamente anche nelle donne precedentemente anovulatorie
- ✓ Uno studio condotto su PCOS dopo RYGB ha dimostrato miglioramenti nell'irsutismo, nel diabete mellito di tipo 2 e nella fertilità

Jamal M, Surg Obes Relat Dis. 2012

Johansson K, Sven Cnattingius MD et al.
Outcome of Pregnancy after Bariatric Surgery.
N.Engl J Med 371;9 February 26, 2015.

Bariatric Surgery and Preterm Birth.
The New England Journal of Medicine 375:8 August 25, 2016

Edison E., White M., et al.
Bariatric Surgery in Obese Women of Reproductive Age Improve Condition That Underline Fertility and Pregnancy Outcome: Retrospective Cohort Stydy of UK National Baritric Surgery Registry (NBSR).
Obes Surg. 2016 26:2837-2842

Obesità e gravidanza

Maggior frequenza di complicanze ostetriche e metaboliche con effetti avversi per la madre e il neonato

Complicanze materne	Complicanze fetali
Diabete gestazionale	Distocia di spalla
Ipertensione gravidica	Distress respiratorio
Pre-eclampsia	LGA, macrosomia
Parto pretermine	Difetti congeniti
Parto cesareo	Morte fetale e perinatale

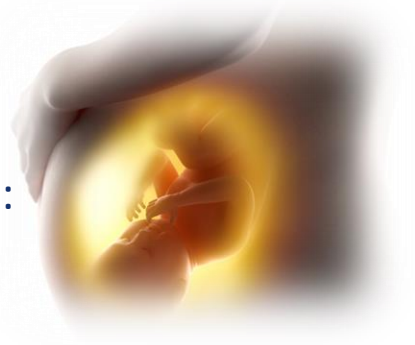
Negli ultimi anni sono stati condotti vari studi di coorte osservazionali retrospettivi per studiare il rapporto tra procedure di chirurgia bariatrica e gravidanza

- Diabete gestazionale
- Ipertensione gravidica
- Preeclampsia
- Feto macrosomico LGA

- Parto pretermine
- Aborti
- Morte fetale
- Malformazioni fetali
- Feto SGA

La perdita di almeno il 10% del peso corporeo dopo chirurgia, migliora la fertilità femminile, le linee guida raccomandano di non intraprendere una gravidanza prima dei 12-18 mesi post intervento

Principali carenze nutrizionali



La gravidanza ed il post-parto, associati a gravi carenze nutrizionali:

- cambiamenti fisiologici
- aumentati fabbisogni gravidici
- modificazioni iatrogene dovute al cambiamento dell'assorbimento e del metabolismo dei nutrienti
- principali sono quelle relative alla vitamina B_{12}, folati, vitamina A, vitamina D, vitamina K, Calcio, Ferro, Zinco
- più frequenti negli interventi malassorbitivi
- **Non esistono delle vere e proprie linee guida di supplementazione**

Un corretto stato nutrizionale materno è importante per garantire un outcome fetale positivo. Evitare carenze nutrizionali durante la gravidanza è uno dei punti chiave del concetto dei **"primi 1000 giorni"** del bambino l'importanza che alla base di un buono stato presente e futuro del bambino vi sia un corretto stato nutrizionale il quale deve iniziare dalla gravidanza e protrarsi fino al 3° anno di vita

Fabbisogni nella gravidanza fisiologica

	AR (fabbisogno medio)	PRI (livelli raccomandati per popolazione)
Proteine		
• **I° trimestre**	+ 0,5 g	+1 g
• **II° trimestre**	+7 g	+8 g
• **III° trimestre**	+21 g	+ 26 g
Folati	520 µg/die	600 µg/die
Tiamina	1,2 mg/die	1,4 mg/die
Riboflavina	1,4 mg/die	1,7 mg/die
Niacina	17 mg/die	22 mg/die
Vitamina B_6	1,6 mg/die	1,9 mg/die
Vitamina B_{12}	2,2 µg/die	2,6 µg/die
Vitamina C	70 mg/die	100 mg/die
Vitamina A	500 µg/die	700 µg/die
Vitamina D	10 µg/die	15 µg/die
Calcio	1000 mg/die	1200 mg/die
Ferro	22 mg/die	27 mg/die

Principali carenze nutrizionali

Ferro

- Anemia da carenza di ferro
- Un'insufficiente intake di ferro- eme con la dieta causa una ridotta conversione di ferro ferroso in forma ferrica
- **Aumentato fabbisogno di ferro in gravidanza**

Vitamina B12

- Ridotta formazione del complesso fattore intrinseco-v. B12
- Aumento dei livelli plasmatici di omocisteina
- Nel neonato disordini neurocomportamentali e severa anemia

Vitamina B9

- Difetti del tubo neurale nel feto e nel neonato

Zinco

- Durante gravidanza fisiologica riduzione dei livelli ematici del 30%
- Bassi livelli sono correlati a spina bifida, parto pretermine, basso peso fetale, disordini dello sviluppo.

Principali carenze nutrizionali

Vitamina D

Calcio

- Miglior assorbimento in ambiente acido e in presenza di vitamina D
- Osteopenia materna, ridotta escrezione di calcio nel latte materno e inadeguata mineralizzazione delle ossa fetali

Vitamina K

- Carenza causa emorragie intracraniche fetali

Vitamina A

- Importante nel II° e nel III° trimestre, influenza la maturazione polmonare fetale e una sua carenza può associarsi a disordini visivi
- Importante un frequente monitoraggio

Carenze e supplementazioni

Nutriente	Complicanza	Supplementazione
Ferro	Anemia	65 mg
Calcio /Vitamina D	Osteopenia materna, alterazioni scheletriche fetali	1200-2000 mg Ca/400-800 UI Vit D
Vitamina B12	Iperomocisteinemia, anemia, deficit neuro-comportamentali	3-10 µg/die sublinguale 1000 µg/mese i.m.
Acido folico	Difetti tubo neurale	4 mg/die
Vitamina A	Maturazione polmonare, disturbi visivi	Monitorare il dosaggio
Vitamina K	Emorragie intracraniche	INR >1,4
Zinco	Parto pretermine, basso peso alla nascita,Spina bifida	15 mg

PROTEINE

- La malnutrizione proteica rappresenta la più grave complicanza post-chirurgica in tutti i tipi di intervento
- Ridotto intake per diminuito apporto calorico totale. Studi riportano che l'intake nel primo anno non supera 0,5g/kg/die (v.r. 1,2-1,5g/kg/die).
- Difficoltà ad ingerire alimenti carnei (intolleranza che tende a diminuire dopo il primo anno)
- Intolleranza secondaria ai latticini
- Aumentato apporto in gravidanza variabile nei trimestri (I° + 1g, II° + 8g, III°+ 26g)
- Difficile mantenere l'apporto proteico con la sola alimentazione
- **Si raccomanda in media un'assunzione di 60-120g di proteine al giorno (30 g a pasto)**

Intolleranza verso determinati cibi e vomito

- Interventi bariatrici che prevedono una riduzione anatomica o funzionale dello stomaco possono causare **intolleranza verso alcuni alimenti**
- Più frequenti: **pasta, pane, riso e carne**
- Tendono a risolversi col tempo ma in alcuni casi possono persistere
- Vomito spesso scatenato da errori comportamentali
- Importanza **counseling nutrizionale**

Dumping syndrome

Più frequente dopo **Bypass gastrico** (70-75% dei pazienti nel primo anno dopo chirurgia)
Ma anche dopo **Sleeve** (40% dei pz 6 mesi dopo chirurgia)

Legato al rapido aumento dell'osmolarità del contenuto intestinale, flusso di liquido nel lume intestinale, ridotto volume intravascolare e ipotensione, probabile ruolo di ormoni GI (GPL-1)

- **PRECOCE**: sintomi 10-30 minuti dopo il pasto
- **TARDIVA**: 1-3 h dopo, legata all'ipoglicemia e alle variazioni negli ormoni GI e alla secrezione insulinica

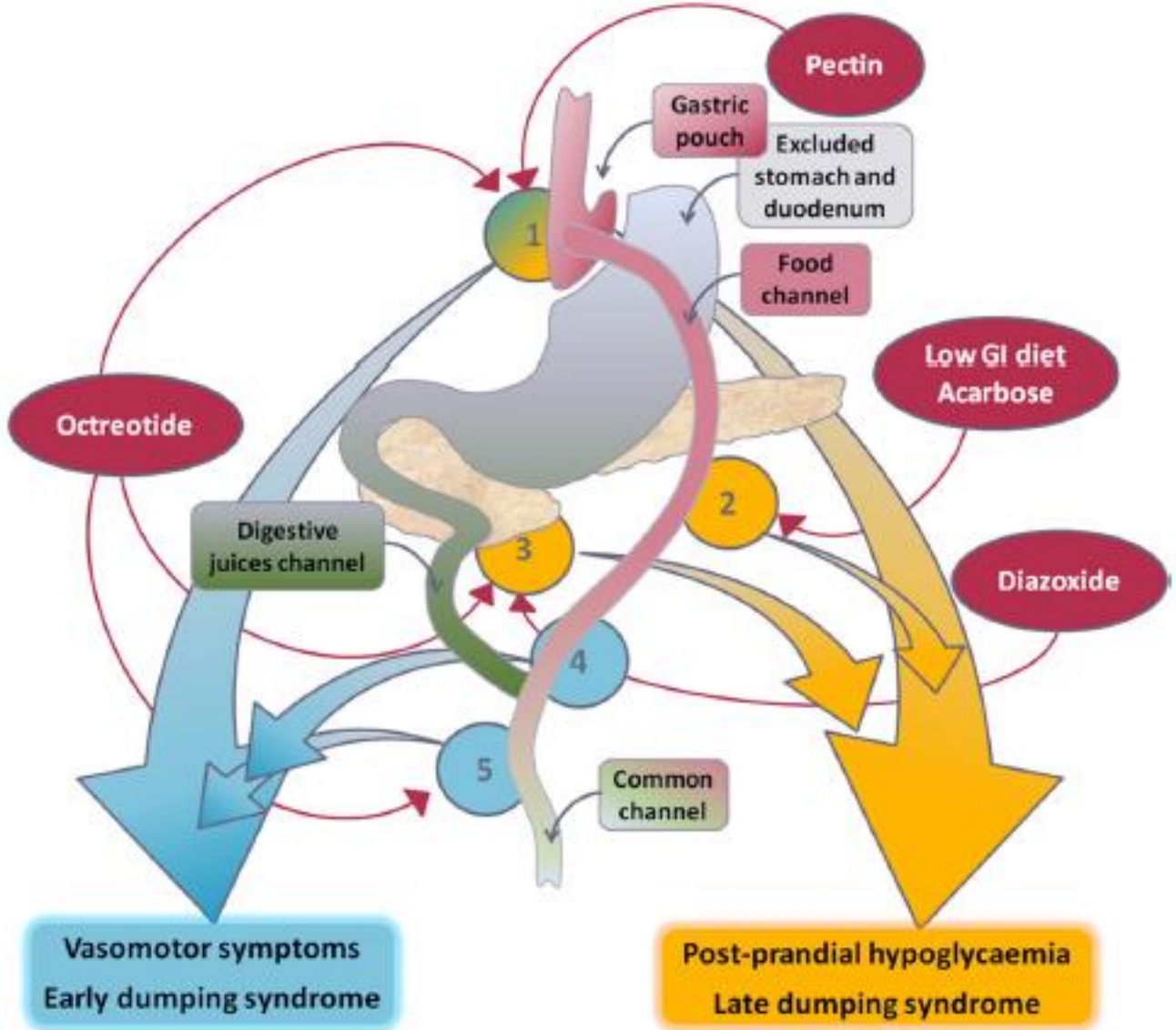
Consigli nutrizionali per prevenire la dumping

- Pasti piccoli e frequenti
- Evitare l'ingestione di liquidi entro 30 minuti da un pasto solido
- Evitare zuccheri semplici
- Aumentare l'intake di fibra, carboidrati complessi e proteine

Prevenzione ipoglicemia e dumping tardiva
1 ora dopo il pasto: spremuta di succo di frutta

Considerare eventuali altre cause di ipoglicemia

Terapia farmacologica: Octreotide 25-50 g 2-3 volte al giorno 15-30 minuti prima del pasto



- Pectina e gomma di guar possono aiutare a rallentare lo svuotamento gastrico
- Terapia farmacologica: Diazoxide (attenua la risposta insulinemica), Octreotide (riduce secrezione peptidi vasoattivi)

Complicanze gravidiche post chirurgia bariatrica

Complicanze chirurgiche:

- dovute all'aumento della pressione addominale con relativo riposizionamento degli organi dato dall'ingombro uterino
- diagnosi di tali complicanze potrebbe risultare difficoltosa visto che **nausea**, **vomito** e **dolori epigastrici** possono essere comuni in tutte le gravidanze
- particolare attenzione e non sottovalutare il sintomo considerando sempre tali gravidanze come gravidanze ad alto rischio
- **Complicanze più frequenti :**
  - ✓migrazione del bendaggio, tasca gastrica, ulcere gastriche, ernia intestinale, ostruzione e perforazione intestinale

Cosa fare?

Prima di programmare la gravidanza

- Valutare lo stato nutrizionale, le condizioni di salute e la funzionalità dei vari organi ed apparati, soprattutto in quelle che hanno perso peso, ma sono rimaste in sovrappeso

- Importante comunque intraprendere una gravidanza quando il peso è stabile (di solito 1 anno dopo SG e GBP 2 anni dopo AGB)

- Monitorare i deficit di micronutrienti, determinare l'omocisteina

- Consigliare di posticipare la gravidanza 12-18 mesi dopo l'intervento

- Consigliare l'assunzione periconcezionale di acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale

Cosa fare?

Fase pre concezionale

- Integrare **400 µg di acido folico**
- Dosi inferiori a 300 µg sono insufficienti per la carenza di diidrofolato reduttasi nelle cellule intestinali
- **Primo trimestre** di gravidanza aumentare la dose a **4-5mg/die**
- Evitare multivitaminici che contengono vitamina A sotto forma **di retinolo** (rischio teratogeno)
- Sostituire il multivitaminico assunto dopo chirurgia con un prodotto specifico per la gravidanza per ridurre l'intake di **vitamina A** che non dovrebbe eccedere 5000 UI/die (meglio in forma di **β-carotene**)

Cosa fare?

Fase pre concezionale

TABLE 4 Daily dose recommendations for (pre)pregnancy supplementation

Daily Dose Recommendations for (Pre)pregnancy Supplementation (Level 4)
Thiamine >12 mg
Folic acid 0.4 mg daily, during preconception and first trimester, 4-5 mg if obese or diabetic
Calcium 1200-1500 mg in divided doses (includes dietary intake)
Vitamin D >40 mcg (1000 IU)
Iron 45-60 mg elemental iron (AGB >18 mg)
Copper 2 mg (AGB >1 mg)
Zinc 8-15 mg per 1 mg copper
Vitamin K 90-120 µg
Vitamin E 15 mg
Vitamin A 5000 IU, should be in B carotene form in pregnancy
Selenium 50 µg daily

Cosa fare?

Fase pre concezionale

Monitorare almeno ogni 3 mesi i parametri:

- folati sierici
- vitamina B12 o transcobalamina
- ferritina
- assetto marziale (inclusa la saturazione della transferrina)
- emocromo
- livelli di vitamina A

Ogni 6 mesi monitorare:
Protrombina, INR, 25 OH vitamina D sierica, fosfato, magnesio, PTH, proteine totali, albumina, funzionalità epatica e renale, vitamina E, zinco, rame, selenio.
Vitamina K1 se si riscontrano anomalie negli esami della coagulazione

Cosa fare?

In gravidanza

- Considerare la **gravidanza ad alto rischio**
- Fare riferimento all'**equipe pluridisciplinare**
- Verificare il tipo di chirurgia bariatrica, l'entità della perdita di peso e l'aderenza al programma nutrizionale ed ai controlli prescritti
- Rendere consapevole la gravida e la coppia delle complicanze legate alla chirurgia
- Definire lo stato nutrizionale
- Correggere i deficit in relazione alle carenze pre-intervento

Cosa fare?

In gravidanza

Programmazione del parto: CB non è un'indicazione per parto cesareo, seguire le LG generali

Gestione del bendaggio gastrico durante gravidanza

Non ci sono indicazioni generali

- **Gonfiare il bendaggio** porta a minori complicanze materne ma questo può andare a spese della crescita fetale
- **Sgonfiamento del bendaggio**: riduce le complicanze chirurgiche legate al bendaggio, ma può portare a eccessivo aumento di peso nella gestante, maggior rischio di macrosomia e diabete gestazionale

Valutare ogni singola gestante, in presenza di vomito o scarso aumento ponderale utile valutare sgonfiamento

Cosa fare?

In gravidanza

- Importante controllo del peso in gravidanza, incremento ponderale ottimale (probabilmente >7 Kg)
- Aumento di peso in Gravidanza dopo BS: non ci sono linee guida specifiche, in generale si nota un **ridotto aumento di peso** rispetto alle donne non sottoposte a chirurgia, soprattutto nel terzo trimestre.
- Minor aumento ponderale **in donne con concepimento prima dei 18 mesi** dopo CB

Cosa fare?

In gravidanza

Screening per diabete gestazionale:

- Rischio < in donne incinte sottoposte a CB rispetto a donne non operate con uguale BMI, ma se le donne rimangono obese dopo l'intervento hanno comunque un rischio > di donne normopeso
- Screening anche prima del concepimento o in presenza di altri fattori di rischio (HBA1c e glicemia)
- Fare riferimento a LG ADA (American Diabetes Association)

- **Donne con bendaggio** OGTT tra le 24 e le 28 settimane
- Ridotte evidenze e minore tollerabilità in donne con SG, GBP e BPD (dumping), meglio monitoraggio quotidiano della glicemia per 1 settimana tra la 24° e 28° settimana
- Programmare controlli + frequenti per donne con anamnesi di DM pre chirurgico o in caso di sospetto clinico (macrosomia ai controlli eco)

- **Se Diabete**: partire con terapia dietetica, se non c'è remissione dopo 1-2 settimane considerare terapia farmacologica

Cosa fare?

Dopo il parto e allattamento

- Valutare lo stato emotivo della gravida e eventuale consulenza psicologica/psichiatrica
- Particolare attenzione all’anemia
- Raccomandare e supportare l’allattamento materno dopo la nascita: CB non rappresenta una controindicazione all'allattamento, incoraggiare le donne all'allattamento al seno

Cosa fare?

Dopo il parto

- Maggior rischio di carenze nutrizionali nel neonato se la madre ha subito intervento malassorbitivo, continuare monitoraggio e supplementazioni

- Informare il pediatra sul tipo di chirurgia bariatrica, sul decorso della gravidanza e sulle carenze nutrizionali riscontrate e corrette. Il pediatra valuterà lo stato nutrizionale del neonato e tratterà le patologie possibili legate a basso peso, ipocalcemia o rachitismo e deficit vitamina K con follow-up a lungo termine

- Programmare il follow-up materno a lungo termine

Allattamento al seno per almeno 6 mesi: minor rischio di obesità e (+ bassi valori di massa grassa e glicemici)

LA NOSTRA ESPERIENZA

Pazienti del Centro Interdisciplinare per la Grave Obesità dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese (CIGO) che hanno intrapreso una gravidanza dopo l'intervento di chirurgia bariatrica e confronto con un gruppo controllo di donne obese con simili comorbidità in gravidanza.

VALUTAZIONE OUTCOME MATERNO-FETALI

Gruppo studio

31 pazienti

- Età media 36 (range 26-46)
- Peso medio (kg) pre intervento 124,09 Kg ± 22,75 DS
- BMI medio (kg/h²) pre intervento 45,49 ± 7,05 DS

- 2 gravidanze ancora in corso
- 2 pazienti hanno avuto 2 gravidanze post chir
- 4 aborti
- TOT: 27 Gravidanze a termine

LA NOSTRA ESPERIENZA

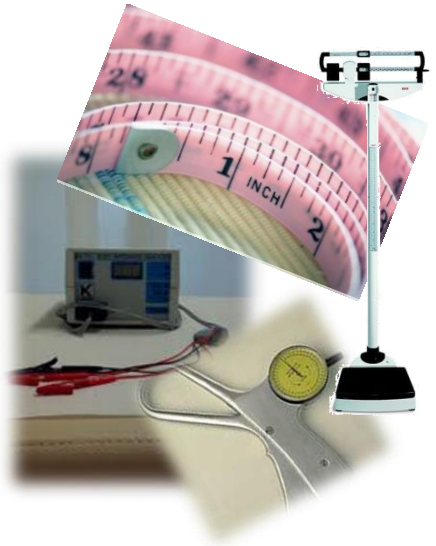
Gruppo controllo

30 pazienti

- Età media 34,5 (range 26-44)
- Peso medio (kg) pre intervento 92,06 Kg ± 14,67 DS
- BMI medio (kg/h^2) prima della gravidanza 35,01 ± 4,47 DS

- 1 gravidanza ancora in corso
- 1 IVG
- TOT: 28 gravidanze a termine

Valutazione dietologica



Pre chirurgia e pre- gravidica e ai follow up:

- Anamnesi fisiopatologica
- Recall delle 24 h
- Misure antropometriche
- Analisi bioimpedenziometrica

❖ Descrizione del percorso nutrizionale
❖ Al dimissione consegna schema dietetico in più fasi
❖ Alla prima visita consegna schema dietetico specifico per gravidanza

✓ 3 controlli aggiuntivi durante la gravidanza e uno durante allattamento
✓ Elaborazione dieta specifica per gravidanza con supplementazione proteica e vitaminica
✓ Esami ematochimici: proteine, Hb, prealbumina, vitamina B12, acido folico, ferro, ferritina, transferrina, elettroliti
✓ Composizione corporea
✓ Counseling nutrizionale
✓ Storia pre-concezionale
✓ Parametri fetali e del arto nelle eventuali gravidanze precedenti (tipo di parto, complicazioni fetali, peso, indice di Apgar)

Risultati

2 fasi dello studio:

1) 31 pazienti+ 30 gruppo controllo: valutazione preconcezionale

- Valutazione pre gravidica
- Follow up durante la gravidanza

2) Valutazione degli outcome gravidici materno fetali sulle gravidanze a termine

Tipo di procedura chirurgica	N. pazienti	Frequenza
Bypass Gastrico	11	35,84
Mini bypass	8	25,80
Sleeve gastrectomy	6	19,35
Bendaggio gastrico	5	16,13
Diversione Biliopancreatica	1	3,22

- ✓ 9 pz: gravidanza prima dei 12 mesi post intervento (range 1°-12° mese)
- ✓ 18 pazienti: dopo 12 mesi

Media	Dev. std.
23 MESI	20,774

Problemi di fertilità e PCOS nei 2 gruppi

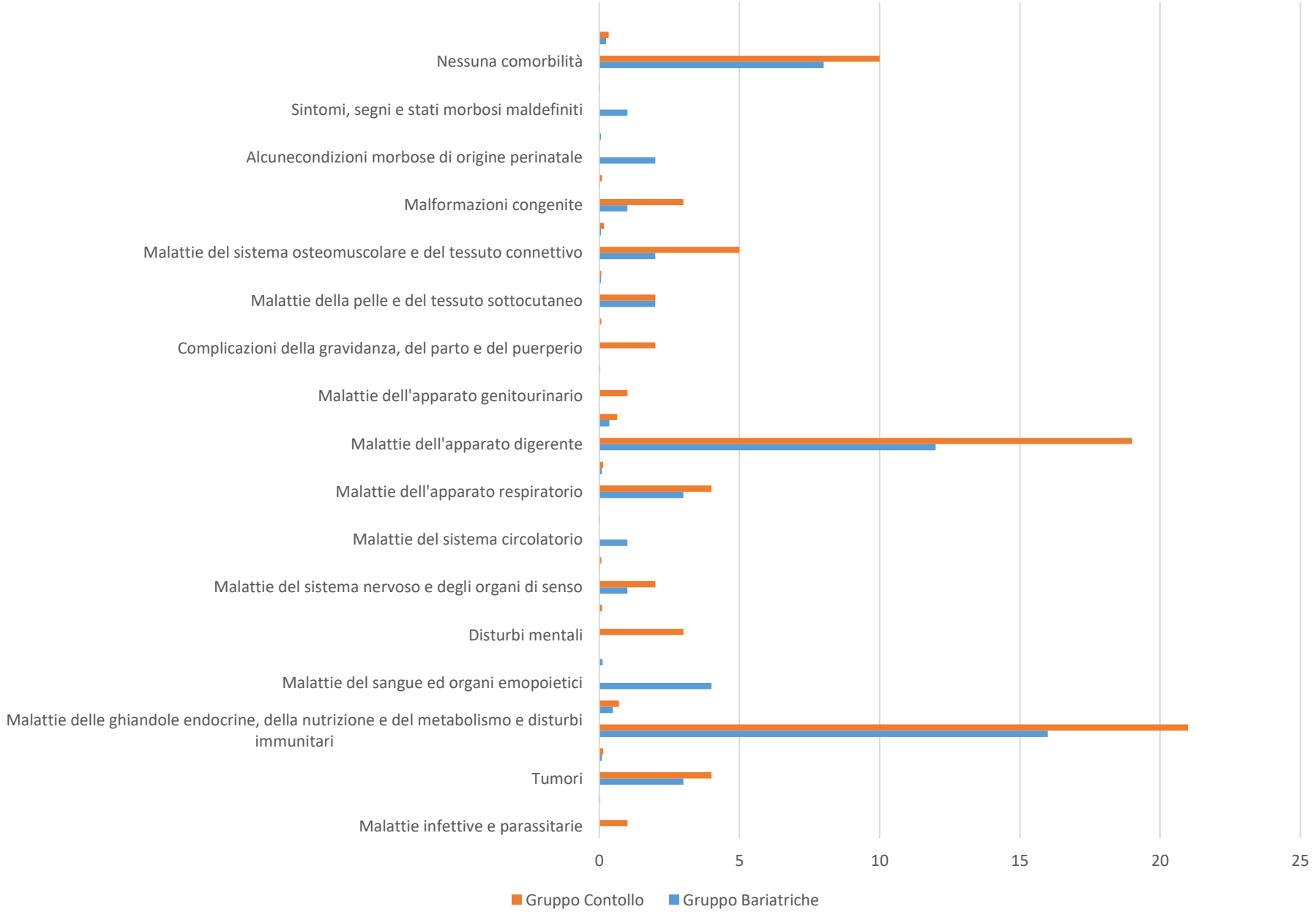
- 8 pz del gruppo studio hanno avuto problemi di fertilità
- 1 pz del gruppo controllo ha avuto problemi di fertilità

Gruppo	
Bariatriche	Controllo
8	1
24,2%	3,30%

- 8 Pz del gruppo studio con PCOS
- 3 pz del gruppo controllo con PCOS

Gruppo	
Bariatriche	Controllo
8	3
25,8%	10%

Comorbidità



Complicanze durante la gestazione nel gruppo studio

Complicanze materne		Complicazioni fetali	
Tipo di complicanza	n. pz	Tipo di complicanza	n. pz
Dilatazione cervicale prematura	3	Ridotta crescita fetale	3
Ricovero	3	Aritmia	1
Distacco di placenta	1	Stenosi pilorica	1
Contrazioni uterine premature	1	Distress fetale durante travaglio	1
Trombosi venosa profonda	1	Pseudociste da meconio	1
Cardiomiopatia dilatativa	1		
Polidramnios	1		
Arteria ombelicale unica	1		
Anemia	1		
Anomalie alla OGTT	1		

Parto a termine, post termine e pretermine nel gruppo studio e nel gruppo controllo

		Bariatriche	Controlli
Pretermine	Conteggio	11	8
	% in Gruppo	40,7%	28,57%
Termine	Conteggio	16	12
	% in Gruppo	59,2%	42,85%
Postermine	Conteggio	0	8
	% in Gruppo	0,0%	28,57%

Tipo di parto nel gruppo studio e nel gruppo controllo

		Bariatriche	Controlli
Cesareo	Conteggio	9	11
	% in Gruppo	33,3%	39,28%
Eutocico	Conteggio	18	17
	% in Gruppo	66,6%	60,71%

ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica ha valutato possibili variazioni tra i 2 gruppi riguardo:

- ✓ variazione ponderale in gravidanza
- ✓ tipo di parto
- ✓ outcome gravidico
- ✓ correlazioni tra assunzione di integrazione vitaminica e insorgenza di complicanze
- ✓ correlazioni tra assunzione di integrazione proteica e complicanze

ANALISI STATISTICA

✓ Tipo di parto

Confronto attraverso il **test esatto di Fisher**, che mostra una differenza tra i 2 gruppi con prevalenza di parti eutocici nel gruppo controllo, ma non statisticamente significativa (**p=0,269**)

✓ Problemi di fertilità

Confronto attraverso il **test esatto di Fisher**, anche in questo caso è emersa una differenza tra i 2 gruppi (17,2% donne con problemi di fertilità nel gruppo studio e 6,7% nel gruppo controllo) ma non statisticamente significativa (**p=0,254**)

ANALISI STATISTICA

- ✓ Differenze tra gli outcome gravidici pre-chirurgici

Abbiamo valutato se ci fossero delle differenze tra i 2 gruppi nelle combinazioni tra nessuna gravidanza/nessun aborto, gravidanza senza aborto, gravidanza e aborto, aborto senza gravidanza a termine, utilizzando il **test chi-quadrato di Pearson** e non sono emerse differenze significative (**p=0,623**)

- ✓ Correlazioni tra assunzione regolare di integrazione vitaminica e proteica ed insorgenza di complicanze

Confronto attraverso il **test esatto di Fisher**, i risultati non sono risultati significativi (**p=0,529 e p=0,375**)

CONCLUSIONI

- Aumento della fertilità in relazione al calo ponderale
- Maggiore rischio di sviluppare deficit nutrizionali negli interventi di tipo malassorbitivo/misto
- Presenza di possibili carenze vitaminiche in fase pre gravidica in particolare negli interventi di tipo malassorbitivo/misto
- Minore rischio di diabete gestazionale, ipertensione arteriosa e preeclampsia
- Minore frequenza di neonati LGA e macrosomici
- Maggiore frequenza di rallentamento della crescita fetale
- Aumento del rischio di parto pretermine
- Maggiori complicanze gravidiche e fetali negli interventi malassorbitivo/misti
- Nel complesso i risultati sono buoni, anche se il campione analizzato è piccolo

CONCLUSIONI

- Gravidanze ad alto rischio, monitoraggio durante la gravidanza, nella fase pre concezionale, durante il parto e nel post parto
- Programmare le gravidanze
- Monitoraggio nutrizionale
- Monitoraggio regolare dei parametri ematochimici
- Monitoraggio ginecologico materno e fetale
- Attenta gestione nella fase post parto
- Adeguamento dello schema nutrizionale nelle fase di allattamento
- Nelle donne obese non sottoposte a chirurgia il profilo di rischio è simile, necessario ampliare il campione

Grazie per l'attenzione

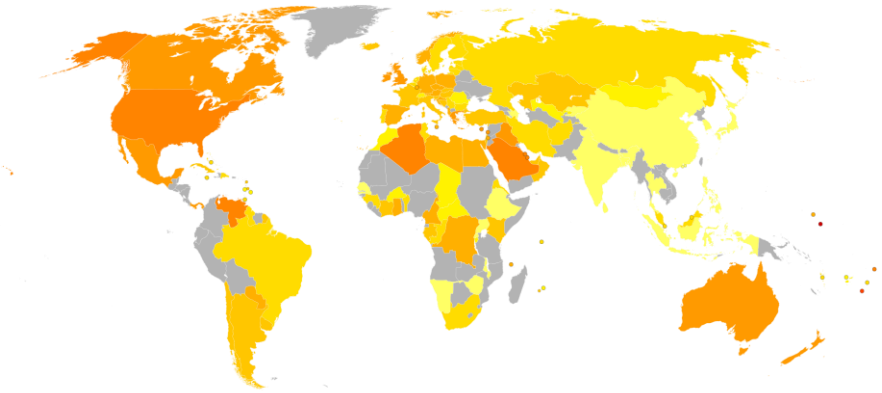
LA FERTILITÀ DOPO CHIRURGIA BARIATRICA

Dott.ssa Caterina Formichi
UOC Diabetologia – Università degli Studi di Siena

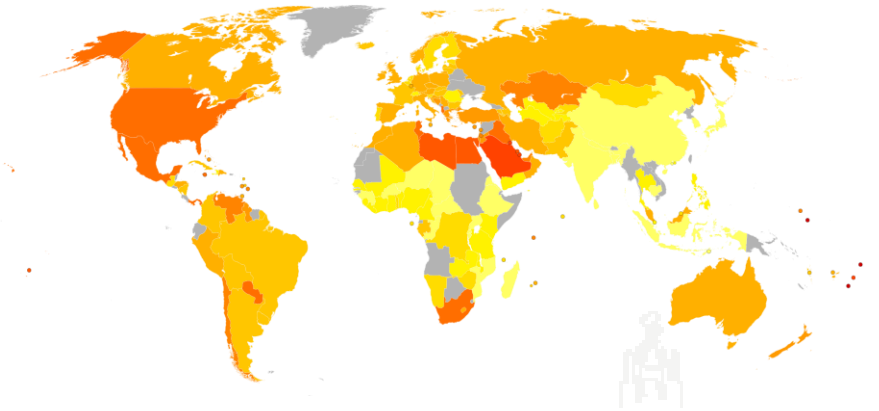
Obesità/Sovrappeso = anomalo o eccessivo accumulo di tessuto adiposo che determina un rischio per la salute.

L'obesità è un fattore di rischio maggiore per malattie croniche, tra cui il diabete mellito, le malattie cardiovascolari e neoplastiche.

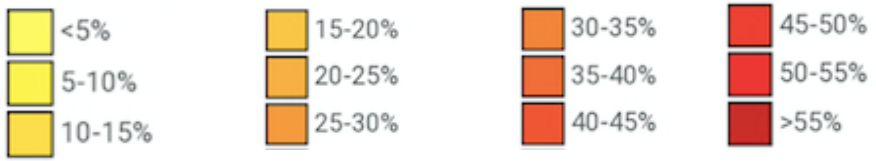
(WHO)



World obesity prevalence among males.



World obesity prevalence among females.



Secondo recenti stime (WHO), circa il 39% della popolazione adulta mondiale è affetto da sovrappeso (BMI ≥ 25 kg/m2) ed il 13% è affetto da obesità (BMI ≥30kg/m2).

Impaired follicular environment and oocytes quality, impaired spermatogenesis

ROS

Lipotoxicity

OSA

Hypothalamic Dysfunction

Increased FFAs

Increased Androgens (PCOS)

♀ ♂

Increased Estrogen

Aromatase

Obesity

Inflammation

Increased Thecal cell LH Stimulation

Increased Free Testosterone

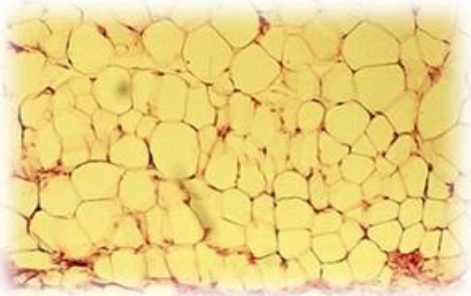
DM

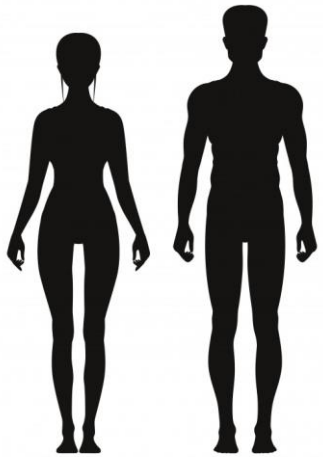
Increased Insulin
- PCOS
- Visceral Fat Adiposity

SHBG

Decreased SHBG Bound Steroids

Reduced Total Testosterone





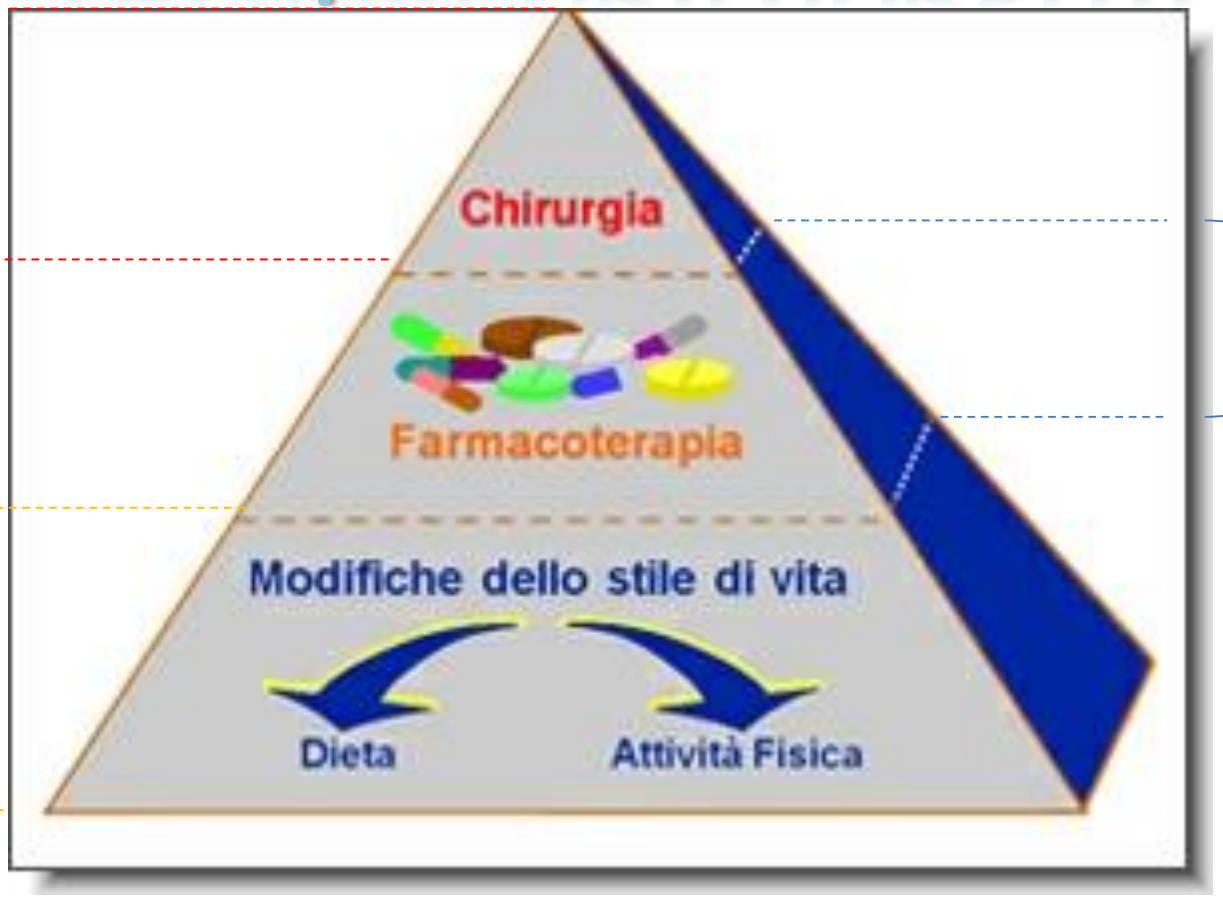
Casimiro et al. (2019) - Physiol Rep., 7 (10),2019

Broughton et al. (2017); Craig et al. (2017) - Fertility and Sterility, Vol 107, No. 4, April 2017

La perdita di peso, ottenuta mediante modifica dello stile di vita, terapia farmacologica o chirurgica, sembra indurre un miglioramento delle alterazioni ormonali e delle comorbidità obesità-correlate, responsabili di infertilità.

Terapia dell'obesità

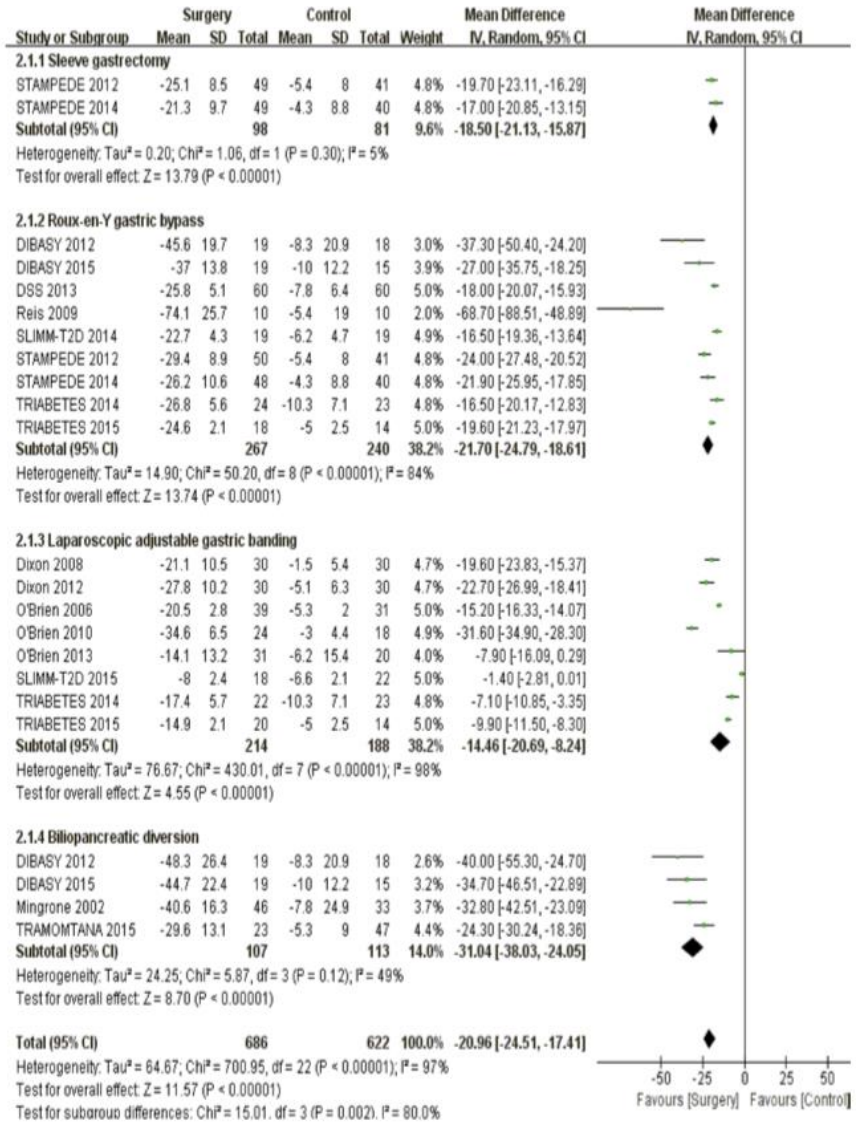
Fallimento di dieta/ farmacoterapia e/o in soggetti con BMI ≥ 40 kg/m2 o BMI ≥ 35 kg/m2 in presenza di comorbidità

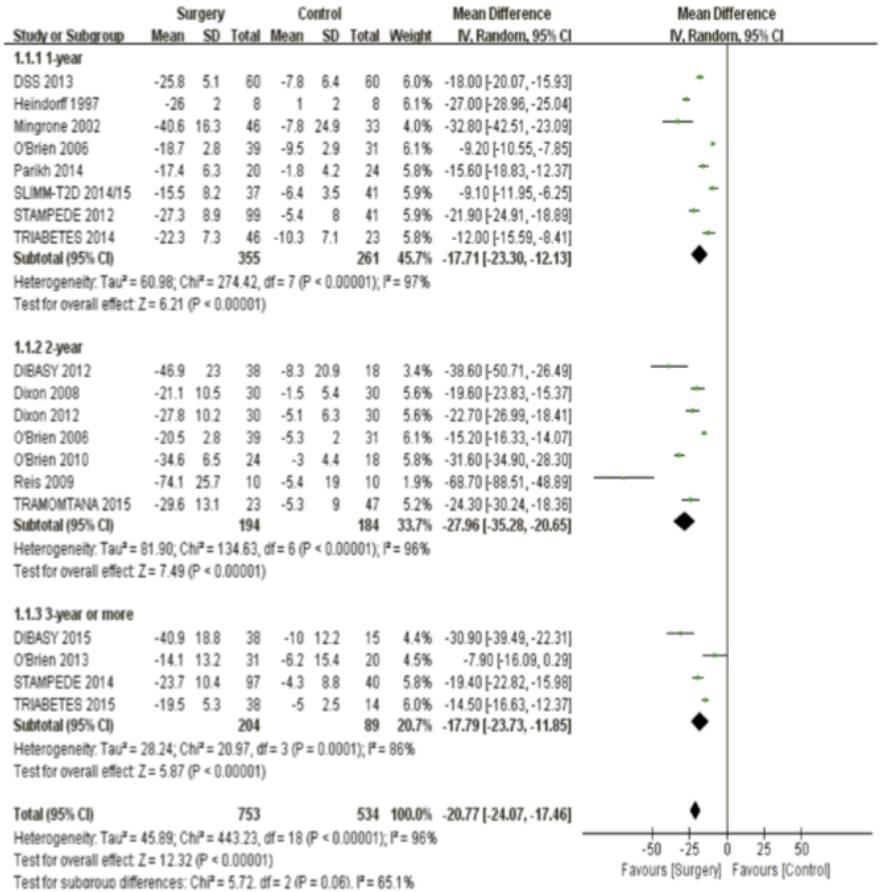


Fallimento della dieta e/o presenza di comorbidità

In tutti i pazienti *con BMI ≥ 25 kg/m2*

La chirurgia bariatrica è una disciplina codificata che si è dimostrata efficace nel trattamento dell'obesità, determinando una perdita di peso mantenuta a lungo termine, con miglioramento o risoluzione delle comorbilità associate.





Cheng et al. 2016 (Oncotarget)

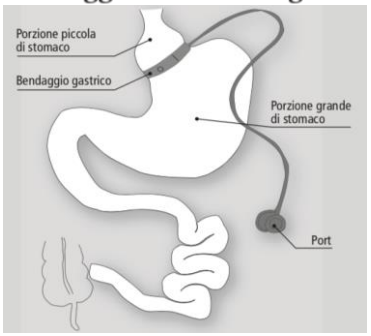
LINEE GUIDA
***DI* CHIRURGIA DELL'OBESITÀ**
EDIZIONE 2016

Classificazione degli interventi chirurgici

S.I.C.OB. Società Italiana di Chirurgia dell'Obesità e delle malattie metaboliche

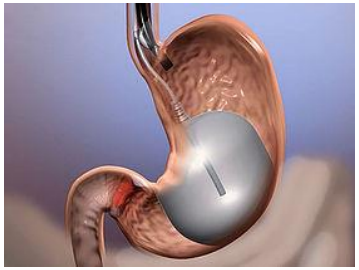
Interventi restrittivi meccanici
(ostacolo meccanico al transito del cibo)

Bendaggio Gastrico Regolabile



Procedure endoscopiche.

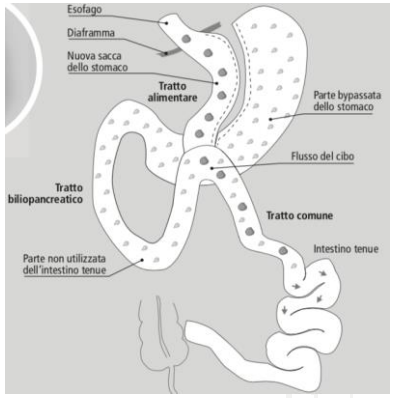
Pallone endogastrico confezionato in silicone



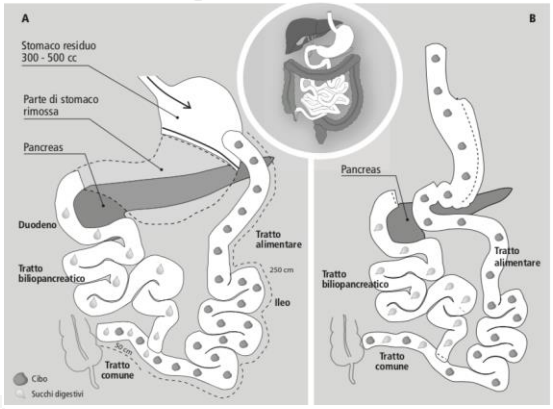
Endobarrier

Interventi ad azione malassorbitiva.

Mini Gastric By-pass (MGB)



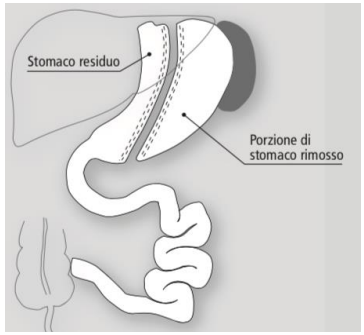
Diversione Biliopancreatica (BPD)



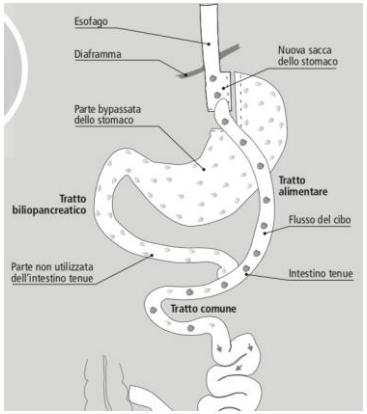
A: *Diversione Biliopancreatica.* **B:** *Duodenal-switch.*

Interventi ad azione sia restrittiva (meccanica) sia funzionale (anoressizzante)

Sleeve Gastrectomy



By-pass Gastrico



Cibo
Succhi digestivi

Nuovi interventi malassorbitivi · Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass with Sleeve gastrectomy (SADI-S)
Trasposizione ileale associata alla SG

Surgical indication should consider the severity of obesity and the likelihood of metabolic impairment remission.

Surgical rearrangement and restriction lead to a rise in incretin hormones that result in increased satiety, improved insulin sensitivity, and profound weight loss which leads to the reduction of T2DM, obstructive sleep apnea, hepatic steatosis, inflammation and improved fertility

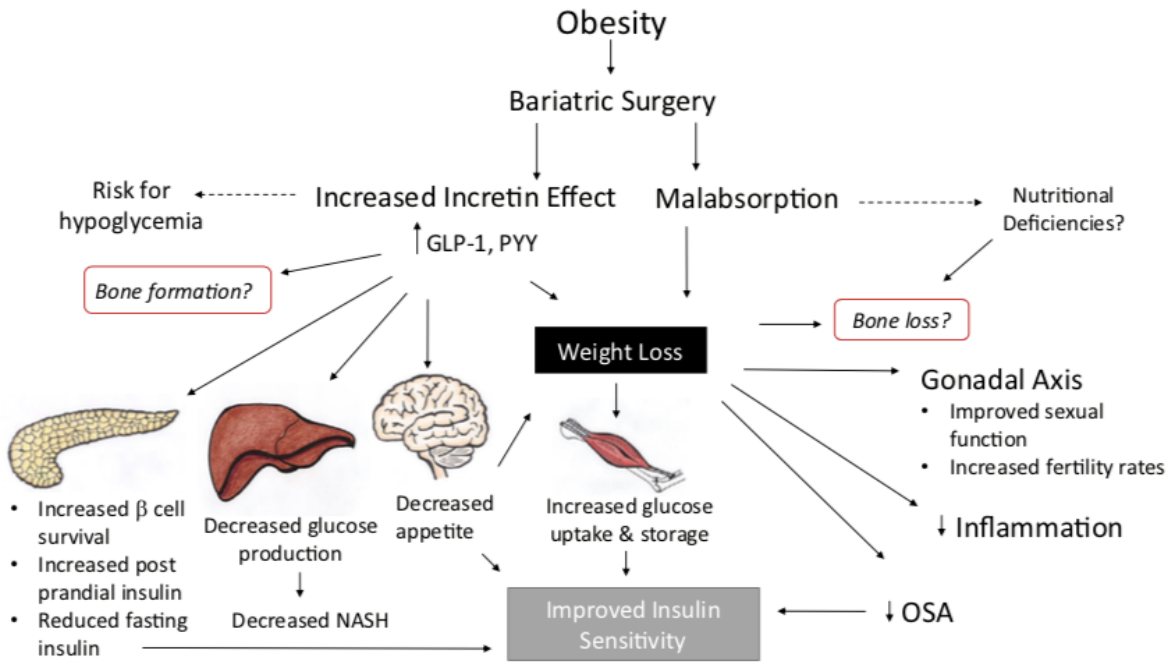


Figure 3. Combined effects after bariatric surgery on incretins, metabolic parameters, and bone health. Bariatric surgery is the most effective treatment for sustained weight loss in morbid obesity. The anatomical rearrangements lead to an increase in incretins which ultimately result in improved metabolic parameters associated with weight loss and improved insulin sensitivity.

Physiol Rep., 7 (10),2019, e14111, https://doi.org/10.14814/phy2.14111

Endocrine changes (beyond diabetes) after bariatric surgery in adult life

J. Endocrinol. Invest. 36: 267-279, 2013

Summary of relevant data on bariatric surgery and reproduction

Authors and cohort	Study design	Bariatric procedure	Reproductive hormone profile	Quality of life	Fertility	Sperm quality	Testosterone levels	SHBG levels	Estradiol levels
Hammoud et al, 2009 (130)	Prospective controlled study	RYGB	Restored	↑			↑	↑	↓
Rao et al, 2011 (129)	Systematic review (Medline)	Malabsorptive and restrictive	Restored	↑			↑		
Pellitero et al, 2012 (131)	Prospective	RYGB Sleeve gastrectomy	Restored (including Sertoli function)	↑					
Botella-Carretero et al, 2012 (132)	Prospective	Malabsorptive and restrictive	Restored						
Facchiano et al, 2012 (133)	Prospective	Malabsorptive and restrictive	Restored						
Di Frega et al, 2005 (134)	Case report (6 patients)	RYGB				Secondary azoospermia			
Lazaros et al, 2012 (135)	Case report (2 patients)	BPD				Secondary azoospermia			
Sermondade et al, 2012 (136)	Case report (3 patients)	BPD				Oligo-astheno teratozoospermia			
Reis et al, 2012 (137)	Prospective controlled study	RYGB	Restored	↑	↑	Unchanged			

Authors and cohort	Study design	Bariatric procedure	Reproductive hormone profile	Fertility	Miscarriage	Adverse fetal outcomes	Adverse maternal outcomes	Cesarian section
Maggard et al, 2008 (88)	Systematic review (Medline, EMBASE, Controlled Clinical Trials Register Database, and the Cochrane Database of Reviews of Effectiveness)	Malabsorptive and restrictive		Unclear	↑	↓ macrosomia ≡ congenital malformation	≡,↓ obstetrical complications ↑ nutritional deficiency	Unclear
Guelinckx et al, 2009 (78)	Systematic review (PubMed)	Malabsorptive and restrictive		↑	≡,↑	↓	↓ obstetrical complications ↑ nutritional deficiency	≡
Brewer et al, 2010 (75)	Current literature	Malabsorptive and restrictive	Restored	↑		↓	↓ obstetrical complications ↑ nutritional defeciency	
Escobar-Morreale, 2012 (107)	Current literature	Malabsorptive and restrictive	↓ Androgen excess	↑		↓	↓ obstetrical complications	
Maqdaleno et al, 2012 (83)	Systematic review (PubMed)	Malabsorptive and restrictive		↑		↓ macrosomia ↑ IUGR ↑ SGA	↓ obstetrical complications ↑ nutritional defeciency	unclear

S. Savastano[1], C. Di Somma[2], R. Pivonello[1], G. Tarantino[3], F. Orio[4], V. Nedi[1], and A. Colao[1]

The impact of surgical treatment of obesity on the female fertility

Radoslaw Slopien[a]*, Nikodem Horst[b], Jesse D. Jeremek[c], Demelza Chinniah[c] and Robert Spaczynski[d]

As obesity is considered to be a pandemic of the twenty-first century, the bariatric surgery becomes more common through the global population. The adverse effects of obesity on fertility can be reversed through the bariatric surgery procedures. In this review, we presented the effects of bariatric surgery on hypothalamic-pituitary-ovarian axis and fertility, ovarian reserve, and contraception efficacy.

EFFECTS ON HPO AXIS

Performing bariatric surgery leads to improvements in the profile of sex hormone secretion.

Bastounis et al., 1998	**↓ estradiol, Free-T and total T (12 months after BS)** **↑SHBG and FSH (12 months after BS)** **5/38 patients have regular menstrual cycle**
Victor et al., 1987	**↑fasting serum SHBG (7 patients)**
Gerritis et al., 2003	**↓ fasting T, DHEAS** **↑SHBG, FSH, LH (40 patients after BPD with DS)**
Rochester et al., 2009	**↑pregnanediol glucuronide in the daily luteal phase, LH** **↓conjugated estrone**
Merhi et al., 2009	**↓follicular BDNF after 3 months from BS**

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY
https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1500536

EFFECTS ON FERTILITY

Data on the impact of bariatric surgery on fertility are inconsistent.

Eid et al., 2005	**spontaneous return of ovulation in 5/24 women with PCOS after 3 months from BS**
Deitel et al., 1988	**spontaneous pregnancies in 9/30 women, after a WL of 45kg on average**
Bilenka et al., 1995	**spontaneous pregnancies in 5/6 women, after a WLof 36kg o n average**
Martin et al., 2000	**beneficial effect of weight loss on the frequency of conception**
Marceau et al., 2004	**spontaneous pregnancies in 15 women after bariatric surgery**
Milone et al., 2016	**up to 58% spontaneous conception rates in patients trying to conceive after BS**
Sheiner et al., 2006	**women who have been surgically treated for obesity are more likely to be treated later on because of infertility.**

EFFECTS ON THE EFFECTIVENESS OF HORMONAL CONTRACEPTION

Currently, it is recommended that caution should be used in patients undergoing bariatric surgery when tablets containing less than 35ug of ethinyl estradiol are used. In addition, it is important to remember that the risk of thromboembolic complications is higher in this group of women.

Victor et al., 1987	**↓fasting serum hormone levels 8h after oral administration of 3mg norethisterone and 0.25mg of levonorgestrel in post-operative women than in non-obese healthy women. However, efficacy was maintained.**
Gerritis et al., 2003	**2/9 pregnancies in women on OC after BDP/DS** **0 pregnacies in women using im contraceptives or OC+condoms or IUD** **(40 women after BDP/DS)**

EFFECTS ON OVARIAN RESERVE

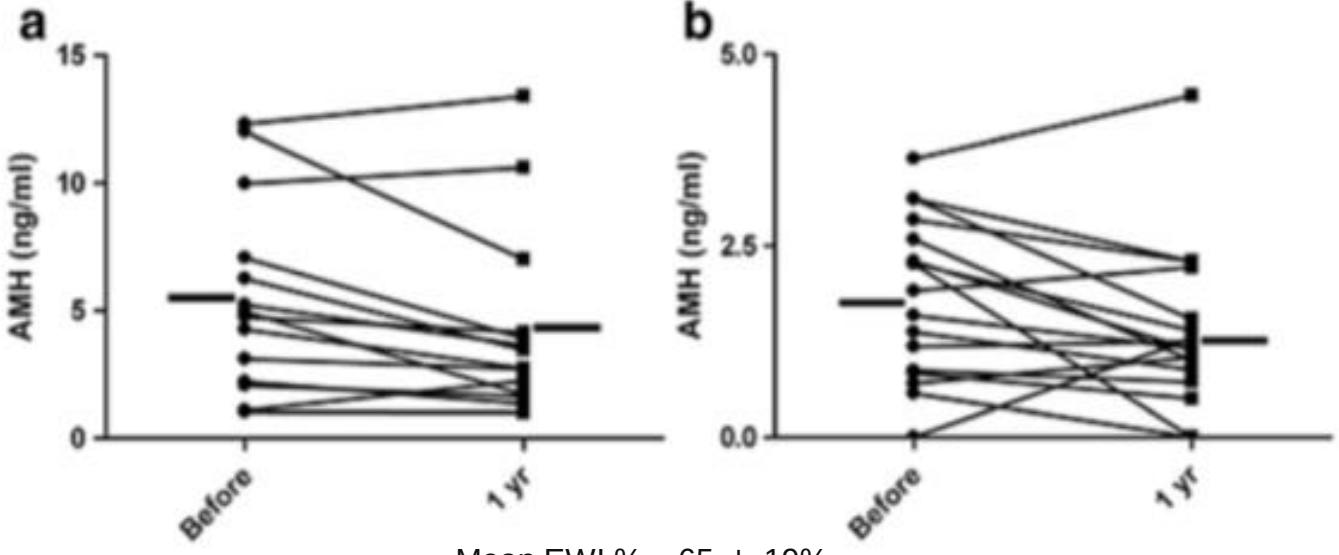
Su et al., 2008	*AMH (77% difference) and inhibin B (24% difference) significantly lower in obese women aged 40-52 years without PCOS*
Freeman et al., 2007	*AMH 65% lower in obese women vs normal-weight* *Negative correlation between BMI and AMH*
Merhi et al., 2008	↓AMH after BS in women<35 y (no effect in women>35y)

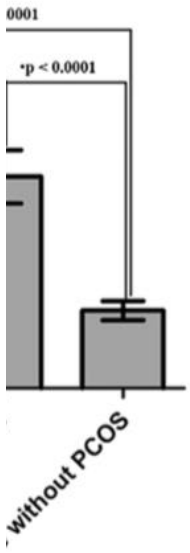
Bariatric Surgery Reduces Serum Anti-mullerian Hormone Levels in Obese Women With and Without Polycystic Ovarian Syndrome.

ed online: 05 April 2017

14 PCOS
(5 SG / 9 RYGB)

18 non-PCOS
(5 SG/ 12 RYGB / 1 Banding)





Mean EWL% = 65 ± 19%

Pregnancy after bariatric surgery: a narrative literature review and discussion of impact on pregnancy management and outcome

Falcone *et al. BMC Pregnancy and Childbirth* (2018) 18:507
https://doi.org/10.1186/s12884-018-2124-3

- ✓ Even though BS seems to reduce obesity-related fertility issues and adverse pregnancy outcomes, obstetricians have to consider pregnancy related complications possibly caused by BS.
- ✓ The standard recommendation of the ACOG for women wishing to conceive after BS is to delay pregnancy for at least 1 to 1.5 years after surgery, which is also supported by the obesity management task force of the European Association for the Study of Obesity.
- ✓ History of BS is associated with several risks for the mother and the fetus. Women who want to conceive should have a preconception counseling to be informed about the risks of pregnancy after BS

Glucose metabolism and gestational diabetes

Preeclampsia and hypertensive disorders

Pregnant obese women show an increased risk for gestational diabetes, pre-eclampsia, spontaneous miscarriage, LGA and even fetal (neurological and cardiovascular) malformations. BS before pregnancy seems to reduce the risk for developing GDM, however, results vary depending on control group and diagnostic criteria.

Table 1 Results of meta-analysis of studies comparing the risk for the development of GDM in women after BS with different subgroups, adapted from Galazis et al. [52]

Control Group	No. of Studies	Participants		OR (95% CI)	*p*-Value
		BS	Control		
Overall	15	2724	136,075	0.47 (0.40–0.56)	< 0.001
Women after BS vs. obese controls	6	1292	133,777	0.34 (0.18–0.67)	< 0.001
Women after BS vs. same women before BS	5	377	343	0.71 (0.45–1.11)	0.14
Women after BS vs. other women before BS	3	1171	916	0.42 (0.22–0,79)	0.007
Women after BS vs. pre-pregnancy BMI matched obese women without BS	3	433	1537	0.77 (0.22–2.65)	0.68
Women after BS vs. pre-surgery BMI matched obese women without BS	6	864	133,388	0.24 (0.10–0.54)	< 0.001

Almost 15% of women who delivered before BS had PE compared to only 3% of those who delivered after BS. Rates of PIH were also lower in the post-surgery group (2.5% versus 13.0%), resulting in a 75% lower odds to be diagnosed with a hypertensive disorder for women after surgery.

Surgical complications → Pregnancy may expose women after BS to a higher risk of developing internal herniation due to the fact that the enlarged uterus lifts up the bowel, resulting in increased intra-abdominal pressure.
(RYGB = herniation incidence of up to 10%)

Nutritional aspects →
Iron-deficiency anemia
Vitamin D and calcium deficiency
Protein deficiency
Other vitamins deficiency

Fetal and neonatal complications

Several studies found an increased risk of SGA infants born to mothers after malabsorptive or mixed bariatric surgeries, but not after solely restrictive procedures.

Table 2 Overview on the SGA risk after bariatric surgery, comparing malabsorptive to restrictive surgery, adapted from Johansson [29] Gascoin [63] Chevrot [139] Sheiner [101] and Ducarme [118]

Control Group	Study	Participants	SGA	SGA after malabsorptive surgery	SGA after restrictive surgery	*p*-Value
Women after BS vs obese controls	Johansson	670/2356	15.6% vs 7.6%	n.d.	n.d.	< 0.001
Women after BS vs lean pregnant women	Gascoin	56/56		n.d	n.d.	NS
Women after malabsorptive surgery vs women with restrictive surgery	Chevrot	58/81	n.d.	17	7	< 0.001
Women after restrictive vs women after malabsorptive surgery	Sheiner	394/55	n.d.	7.3	12.8	NS
Women after RYGB vs women after LAGB	Ducarme	31/63	n.d.	32.3%	17.1%	NS

Falcone *et al. BMC Pregnancy and Childbirth* (2018) 18:507
https://doi.org/10.1186/s12884-018-2124-3

Obesity, Male Reproductive Function and Bariatric Surgery

Angelo Di Vincenzo, Luca Busetto, Roberto Vettor and Marco Rossato*

Male-obesity secondary hypogonadism (**MOSH**) represents an endocrine dysfunction with a reported prevalence of about 45% in moderate-severe obesity.

Obesity has a relevant negative impact not only on sex hormones levels but also on the overall sexual performance.

ROLE OF SURGICAL WEIGHT LOSS ON REPRODUCTIVE FUNCTION IN MALE OBESITY

Bariatric Surgery and Sex Hormones Plasma Levels

- ✓ Weight loss has a great role in increasing testosterone levels. Extensive literature has shown the positive effect of bariatric surgery on MOSH and this effect is irrespective of the type of surgery.
- ✓ The effects of bariatric surgery on gonadal function may be directly linked to body weight loss and, in particular, to visceral fat mass reduction
- ✓ A limitation of these studies is represented by the heterogeneity of surgical procedures.

Bariatric Surgery and Erectile Function

- ✓ Bariatric surgery leads to a significant improvement of ED as assessed by IIEF, probably through a modification in sex hormones plasma levels
- ✓ Nonetheless it is also possible that bariatric surgery acts with a more complex mechanism.
- ✓ However, there are no univocal data about long term effects of surgical weight loss, and bariatric surgery does not always guarantee a complete normalization of erectile function (weight regain, persistence of metabolic abnormalities, psychological issues).

Bariatric Surgery and Semen Quality

- ✓ Bariatric surgery may potentially be associated not only with the improvement of reproductive hormones and related clinical symptoms but also with amelioration of semen parameters possibly resulting in improved fertility.
- ✓ Some reports have described the possibility that bariatric surgery may negatively influence sperm parameters.

Abnormalities of Reproductive Function in Male Obesity Before and After Bariatric Surgery—A Comprehensive Review

OBES SURG (2015) 25:1281–1292
DOI 10.1007/s11695-015-1663-1

Alberto Rosenblatt[1] · Joel Faintuch[1] · Ivan Cecconello[1]

Young males represent one of the populations with the highest increases in the incidence of obesity. They are also prone to significant derangements in sexual health and fertility.

Bariatric intervention was more effective when compared with low-calorie diet, because of its superior effects on excess body weight.

WC decrease in males after bariatric treatment correlated with androgens, and a significant improvement in TT, FT, and SHBG levels, coupled with a reduction in E2 levels, was observed in subjects both with and without HH.

Conflicting results remain concerning semen quality, at least in the first 1–2 years after surgery .

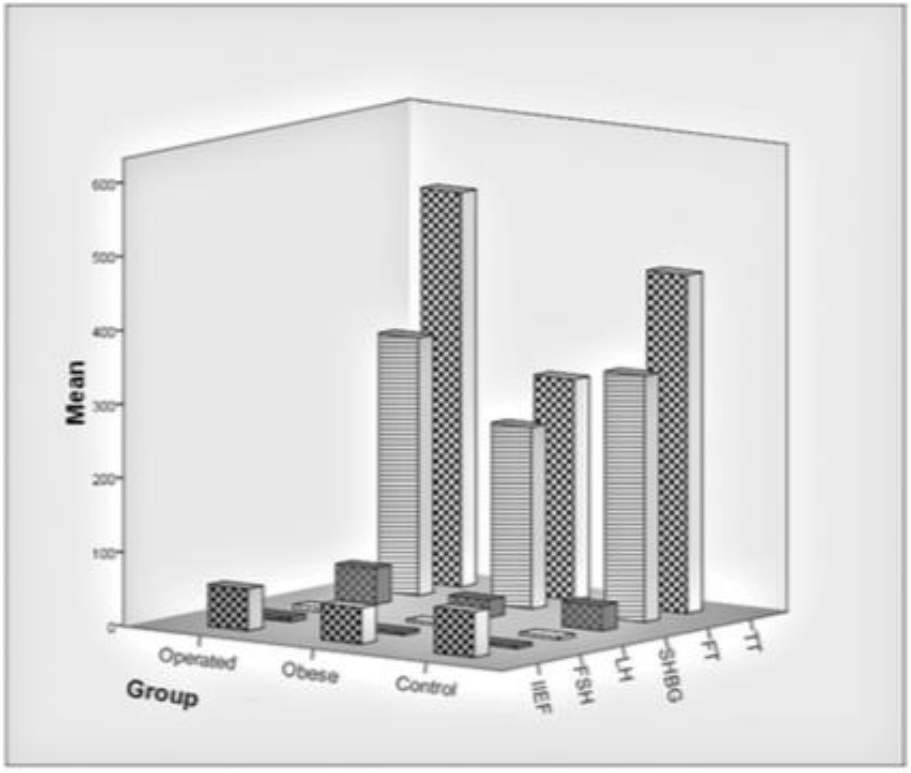


Fig. 1 Mean levels of total testosterone (TT), free testosterone (FT), sex hormone-binding globulin (SHBG), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), and International Index of Erectile Function (IIEF) questionnaire score among the three groups

Impact of Bariatric Surgery
a Systematic Review and M

Yung Lee [1] · Jerry T. Dang [2] · Noah Swi

Total testosterone (nM)

Study or Subgroup	PreOp Mean	PreOp SD	PreOp Total	PostOp Mean	PostOp SD
Aarts 2014	9.6	0.8	24	17.3	1.
Alagna 2016	9.74	3.74	20	31.62	4.7
Bastounis 1998	12.24	6.24	19	16.3	6.5
Bekaert 2015	8.99	4.7	14	14.62	6.6
BoonchayaAnant 2016	8.38	4.67	29	15.81	5.9
BotellaCarretero 2013	10.13	3.48	20	18.37	7.2
El Bardisi 2016	16.4	2	46	22.4	
Facchiano 2013	8.18	0.68	20	13.83	1.9
Gao 2018	8.32	4.16	30	15.6	6.2
Globerman 2005	13.4	1.8	17	21.2	1.
Hammoud 2009	10.93	6.97	22	21.72	6.5
Ippersiel 2013	9.6	2.1	17	13.1	2.
Kun 2015	13.2	2.6	39	16.4	3.
Legro 2015	15	6	6	20	
Liu 2018	10.95	4.24	45	16.86	5.
Mihalca 2014	8.31	3.24	28	12.7	3.
Mora 2013	8.89	4.19	39	17.62	5.6
Pellitero 2012	8.61	3.17	33	18.93	5.7
Reis 2010	11.79	4.51	10	24.27	2.7
Samavat 2014	9.02	4.71	55	14.6	
Samavat 2018	9	4	23	15.24	4.2
Sarwer 2015	11	3.89	32	17.19	6.4
Woodard 2012	8.99	0.52	64	18.04	1.3
Total (95% CI)			**652**		

Heterogeneity: Tau² = 6.39; Chi² = 109.17, df = 22 (P <
Test for overall effect: Z = 12.69 (P < 0.00001)

Free testosterone (nM)

Study or Subgroup	PreOp Mean	PreOp SD	PreOp Total	PostOp Mean	PostOp SD
Aarts 2014	0.21	0.02	24	0.35	0.
Bastounis 1998	0.42	0.21	19	0.49	0.
Bekaert 2015	0.19	0.11	14	0.23	0.
BoonchayaAnant 2016	0.21	0.11	29	0.31	0.
BotellaCarretero 2013	0.26	0.1	20	0.34	0.
Globerman 2005	0.05	0.01	17	0.06	0.
Hammoud 2009	0.2	0.07	22	0.36	0.
Ippersiel 2013	0.18	0.05	17	0.19	0.
Liu 2018	0.26	0.08	45	0.29	0.
Mora 2013	0.19	0.09	39	0.27	0.
Pellitero 2012	0.23	0.08	33	0.36	0.
Reis 2010	0.35	0.16	10	0.44	0.
Samavat 2014	0.22	0.13	55	0.27	0
Samavat 2018	0.23	0.09	23	0.3	0.
Sarwer 2015	0.27	0.09	32	0.35	0.
Total (95% CI)			**399**		

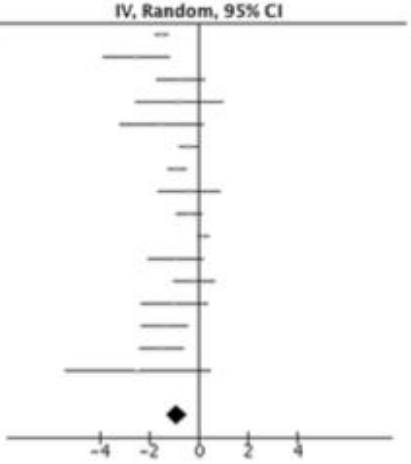
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 351.09, df = 14 (P
Test for overall effect: Z = 3.86 (P = 0.0001)

LH (IU/l)

Study or Subgroup	PreOp Mean	PreOp SD	PreOp Total	PostOp Mean	PostOp SD	PostOp Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Aarts 2014	3.6	0.3	24	5.1	0.6	24	9.0%	-1.50 [-1.77, -1.23]
Alagna 2016	2.42	1.59	20	4.97	2.6	20	4.9%	-2.55 [-3.89, -1.21]
Bastounis 1998	2.37	1.57	19	3.12	1.43	19	6.4%	-0.75 [-1.70, 0.20]
Bekaert 2015	5.68	1.82	14	6.48	2.86	14	3.6%	-0.80 [-2.58, 0.98]
BotellaCarretero 2013	3.23	2.18	20	4.74	3.1	20	3.9%	-1.51 [-3.17, 0.15]
El Bardisi 2016	2	1	46	2.4	1	46	8.6%	-0.40 [-0.81, 0.01]
Facchiano 2013	2.79	0.76	20	3.69	0.4	20	8.7%	-0.90 [-1.28, -0.52]
Gao 2018	5.2	2.5	30	5.6	2.5	30	5.2%	-0.40 [-1.67, 0.87]
Globerman 2005	4.9	0.8	17	5.3	0.7	17	8.2%	-0.40 [-0.91, 0.11]
Ippersiel 2013	3	0.4	21	2.85	0.35	21	9.1%	0.15 [-0.08, 0.38]
Mihalca 2014	3.83	1.76	28	4.76	2.49	28	5.7%	-0.93 [-2.06, 0.20]
Mora 2013	3.69	1.87	39	3.88	1.79	39	7.0%	-0.19 [-1.00, 0.62]
Reis 2010	4.8	1.7	10	5.8	1.3	10	4.9%	-1.00 [-2.33, 0.33]
Samavat 2014	3.09	1.96	55	4.47	2.6	42	6.4%	-1.38 [-2.32, -0.44]
Samavat 2018	2.54	1.69	23	4.06	1.33	23	6.7%	-1.52 [-2.40, -0.64]
Sarwer 2015	3.8	3.2	32	6.3	7.7	31	1.8%	-2.50 [-5.43, 0.43]
Total (95% CI)			**418**			**404**	**100.0%**	**-0.90 [-1.33, -0.47]**

Heterogeneity: Tau² = 0.52; Chi² = 108.46, df = 15 (P < 0.00001); I² = 86%
Test for overall effect: Z = 4.09 (P < 0.0001)

Mean Difference IV, Random, 95% CI

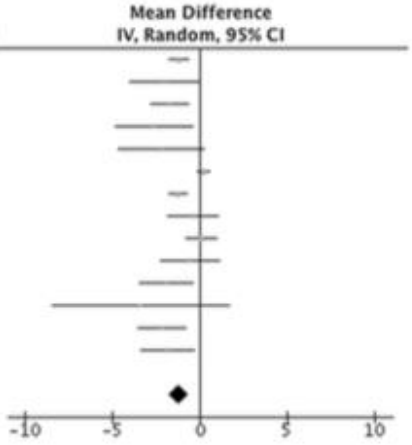


FSH (IU/l)

Study or Subgroup	PreOp Mean	PreOp SD	PreOp Total	PostOp Mean	PostOp SD	PostOp Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Aarts 2014	5.2	0.8	24	6.4	1.2	24	11.0%	-1.20 [-1.78, -0.62]
Alagna 2016	2.85	1.85	20	4.9	4.2	20	5.0%	-2.05 [-4.06, -0.04]
Bastounis 1998	2.87	1.95	19	4.62	1.46	19	8.6%	-1.75 [-2.85, -0.65]
Bekaert 2015	7.1	2.02	14	9.73	3.67	14	4.4%	-2.63 [-4.82, -0.44]
BotellaCarretero 2013	4.18	2.18	20	6.4	5.15	20	3.8%	-2.22 [-4.67, 0.23]
El Bardisi 2016	1.3	1	46	1.1	0.8	46	11.7%	0.20 [-0.17, 0.57]
Facchiano 2013	3.39	0.78	20	4.66	0.84	20	11.3%	-1.27 [-1.77, -0.77]
Gao 2018	4.3	2.6	30	4.7	3	30	7.1%	-0.40 [-1.82, 1.02]
Globerman 2005	8	1.4	17	7.9	1.2	17	9.6%	0.10 [-0.78, 0.98]
Ippersiel 2013	4.38	0.68	21	4.95	4	21	5.8%	-0.57 [-2.31, 1.17]
Mora 2013	3.97	2.52	28	5.9	3.31	28	6.6%	-1.93 [-3.47, -0.39]
Reis 2010	4	3.4	10	7.4	7.5	10	1.2%	-3.40 [-8.50, 1.70]
Samavat 2014	4.03	2.56	55	6.21	3.9	42	7.3%	-2.18 [-3.54, -0.82]
Samavat 2018	3.74	2.25	23	5.59	3.02	23	6.6%	-1.85 [-3.39, -0.31]
Total (95% CI)			**347**			**334**	**100.0%**	**-1.21 [-1.78, -0.63]**

Heterogeneity: Tau² = 0.71; Chi² = 53.86, df = 13 (P < 0.00001); I² = 76%
Test for overall effect: Z = 4.08 (P < 0.0001)

Mean Difference IV, Random, 95% CI

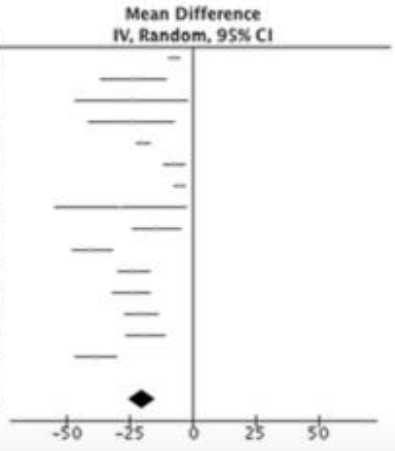


SHBG (nM)

Study or Subgroup	PreOp Mean	PreOp SD	PreOp Total	PostOp Mean	PostOp SD	PostOp Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Aarts 2014	28.2	2.6	24	35.7	4	24	8.4%	-7.50 [-9.41, -5.59]
Bastounis 1998	28.3	16.18	19	51.94	23.98	19	5.6%	-23.64 [-36.65, -10.63]
Bekaert 2015	27.9	17	14	52.4	39.6	14	3.3%	-24.50 [-47.07, -1.93]
BotellaCarretero 2013	20.98	9.54	20	45.51	37.16	20	4.6%	-24.53 [-41.34, -7.72]
Facchiano 2013	18.88	2.18	20	38.65	5.8	20	8.3%	-19.77 [-22.49, -17.05]
Gao 2018	12.7	8.7	30	20.1	8.4	30	8.1%	-7.40 [-11.73, -3.07]
Ippersiel 2013	29.83	2.68	17	35.05	3.95	17	8.4%	-5.22 [-7.49, -2.95]
Legro 2015	30	15	6	59	29	6	2.8%	-29.00 [-55.12, -2.88]
Mihalca 2014	23.37	17.47	28	37.81	18.95	28	6.7%	-14.44 [-23.99, -4.89]
Mingrone 2002	13.2	6.5	15	53.3	14.4	15	7.1%	-40.10 [-48.10, -32.10]
Mora 2013	25	12.32	39	48.46	16.06	39	7.6%	-23.46 [-29.81, -17.11]
Pellitero 2012	18.3	11.8	33	42.7	18.1	33	7.3%	-24.40 [-31.77, -17.03]
Samavat 2014	21.7	8.9	55	42.2	20	42	7.5%	-20.50 [-26.99, -14.01]
Samavat 2018	20	8.8	23	39	16.7	23	7.2%	-19.00 [-26.71, -11.29]
Sarwer 2015	21.6	8.1	32	60.3	22.3	31	7.0%	-38.70 [-47.04, -30.36]
Total (95% CI)			**375**			**361**	**100.0%**	**-20.41 [-25.71, -15.12]**

Heterogeneity: Tau² = 85.87; Chi² = 219.63, df = 14 (P < 0.00001); I² = 94%
Test for overall effect: Z = 7.55 (P < 0.00001)

Mean Difference IV, Random, 95% CI



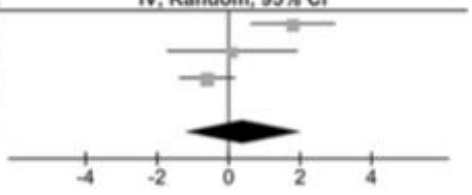
Obesity Surgery
https://doi.org/10.1007/s11695-018-3557-5

Published online: 31 October 2018

A

Study or Subgroup	PreOp Mean	PreOp SD	PreOp Total	PostOp Mean	PostOp SD	PostOp Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
El Bardisi 2016	5.13	3.63	46	3.33	1.93	46	34.3%	1.80 [0.61, 2.99]
Legro 2015	2.1	1.1	6	2	2	6	27.5%	0.10 [-1.73, 1.93]
Samavat 2018	2.2	1.3	23	2.8	1.4	23	38.2%	-0.60 [-1.38, 0.18]
Total (95% CI)			**75**			**75**	**100.0%**	**0.42 [-1.22, 2.05]**

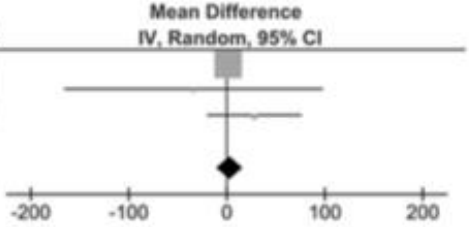
Heterogeneity: $Tau^2 = 1.65$; $Chi^2 = 10.95$, df = 2 (P = 0.004); $I^2 = 82\%$
Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)



B

Study or Subgroup	PreOp Mean	PreOp SD	PreOp Total	PostOp Mean	PostOp SD	PostOp Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
El Bardisi 2016	37	35.75	46	35.6	32	46	91.5%	1.40 [-12.47, 15.27]
Legro 2015	65	73	6	99	148	6	1.0%	-34.00 [-166.04, 98.04]
Samavat 2018	83	100	23	55	63	23	7.5%	28.00 [-20.30, 76.30]
Total (95% CI)			**75**			**75**	**100.0%**	**3.05 [-10.21, 16.31]**

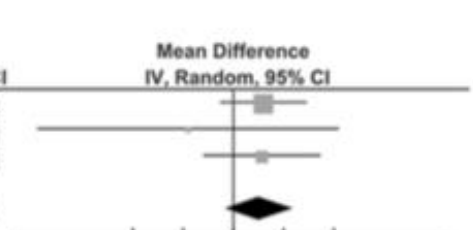
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 1.38$, df = 2 (P = 0.50); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.45 (P = 0.65)



C

Study or Subgroup	PreOp Mean	PreOp SD	PreOp Total	PostOp Mean	PostOp SD	PostOp Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
El Bardisi 2016	40.25	23.75	46	34.25	18.25	46	61.3%	6.00 [-2.66, 14.66]
Legro 2015	46	25	6	55	28	6	5.1%	-9.00 [-39.04, 21.04]
Samavat 2018	48.7	19.3	23	43	21.1	23	33.6%	5.70 [-5.99, 17.39]
Total (95% CI)			**75**			**75**	**100.0%**	**5.14 [-1.64, 11.91]**

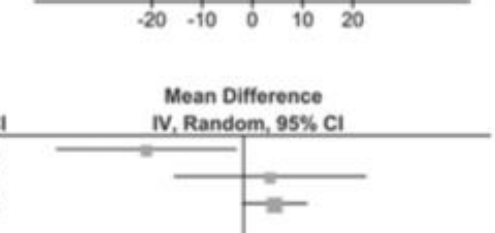
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.90$, df = 2 (P = 0.64); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 1.49 (P = 0.14)



D

Study or Subgroup	PreOp Mean	PreOp SD	PreOp Total	PostOp Mean	PostOp SD	PostOp Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
El Bardisi 2016	56.5	25	46	67.5	25	46	28.8%	-11.00 [-21.22, -0.78]
Legro 2015	10	8	6	7	11	6	27.3%	3.00 [-7.88, 13.88]
Samavat 2018	8.5	7.8	23	5	4.6	23	43.9%	3.50 [-0.20, 7.20]
Total (95% CI)			**75**			**75**	**100.0%**	**-0.81 [-9.52, 7.90]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 41.41$; $Chi^2 = 6.88$, df = 2 (P = 0.03); $I^2 = 71\%$
Test for overall effect: Z = 0.18 (P = 0.86)



E

Study or Subgroup	PreOp Mean	PreOp SD	PreOp Total	PostOp Mean	PostOp SD	PostOp Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
El Bardisi 2016	22.5	17.5	46	23.25	16.75	46	74.0%	-0.75 [-7.75, 6.25]
Samavat 2018	38.9	19.7	23	43	21.1	23	26.0%	-4.10 [-15.90, 7.70]
Total (95% CI)			**69**			**69**	**100.0%**	**-1.62 [-7.64, 4.40]**

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.23$, df = 1 (P = 0.63); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.60)

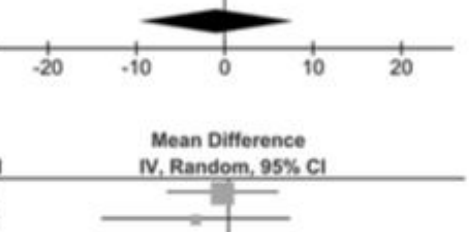


Fig. 4 Forest plot of sperm quality. **a** Volume (ml). **b** Concentration (mill/ml). **c** % Total motility. **d** % Normal morphology. **e** % Progressive motility

Take Home Messages

- ✓ La significativa e duratura perdita di peso indotta da chirurgia bariatrica si associa a miglioramento delle alterazioni metaboliche e della qualità di vita dei pazienti.
- ✓ Dopo chirurgia bariatrica, si assiste a miglioramento delle alterazioni ormonali (iperandrogenismo, ipogonadismo) e della funzione sessuale in entrambi i sessi.
- ✓ I dati relativi alla fertilità restano da confermare (non miglioramento riserva ovarica e liquido seminale).
- ✓ Dopo chirurgia bariatrica si riducono le complicanze obesità-correlate in gravidanza; tuttavia, è importante valutare le pazienti per i possibili deficit nutrizionali e per le complicanze chirurgiche.
- ✓ La gravidanza è sconsigliata durante il primo anno dall'intervento.

Grazie per l'attenzione

CONGRESSO REGIONALE CONGIUNTO ADI SIO TOSCANA

OBESITÀ E FERTILITÀ:
PATOGENESI E STRATEGIE TERAPEUTICHE

27 SETTEMBRE 2019
HOTEL GARDEN
SIENA

CASI CLINICI INTERATTIVI

Immagine corporea

Chita Lippi

Centro Obesità e Lipodistrofie
U.O. Endocrinologia 1

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Che cos'è l'immagine corporea?

" … la rappresentazione che ogni individuo ha del proprio corpo"

"*l'immagine che abbiamo nella nostra* mente *della forma, dimensione, taglia del nostro corpo e i sentimenti che proviamo rispetto a queste caratteristiche e rispetto alle singole parti del nostro corpo*" (Slade, 1988)

Da cos'è costituita l'immagine corporea?

a) Da elementi percettivi, cognitivi, affettivi e comportamentali
b) Solo da elementi percettivi
c) Solo da elementi emotivi relativi alla percezione e alla dimensione del corpo

COMPONENTI DELL'IMMAGINE CORPOREA

- **Percettiva** (come la persona visualizza la taglia e la forma del proprio corpo; sono comprese le percezioni cenestesiche, tattili e olfattive)

- **Cognitiva** (quello che la persona "pensa" del proprio corpo e con quali parole si descrive);

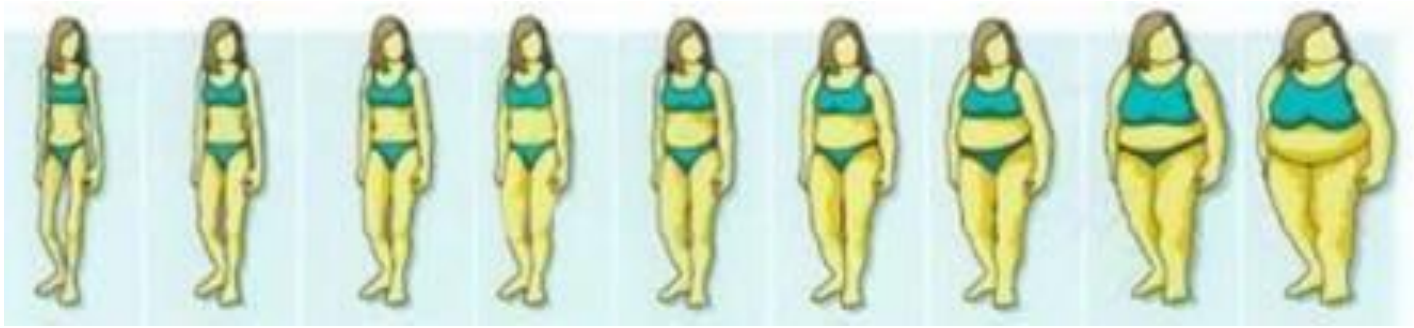
- **Affettiva** (le emozioni e i sentimenti verso il proprio corpo);

- **Comportamentale** (evitamento, controllo e ricontrollo, la ricerca di rassicurazioni, il movimento, attività fisica).

Slade (1994)

FATTORI DI RISCHIO PER L'INSORGENZA DELL'INSODDISFAZIONE CORPOREA . . .

NEL CASO DELL'OBESITÀ DOVREMMO QUINDI ASPETTARCI . . .



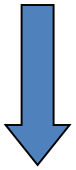
INSODDISFAZIONE CORPOREA

ATTENZIONE ALL'ASPETTO FISICO

OSSESSIONI RELATIVE AL CORPO

L'insoddisfazione relativa all'immagine corporea si può collocare lungo un continuum… *

Insoddisfazione — **Disturbo**



(Non implica patologia)

Anoressia nervosa

Bulimia nervosa

Disturbo da Binge eating

Obesità

** Kearney-Cooke & Striegel-Moore, Handbook of Treatment for ED, 1997*

Caso clinico: Anna

41 anni
Laureata,
Lavora come funzionaria, è soddisfatta della vita lavorativa

Coniugata, 2 figli

Buona relazione coniugale
Buone relazioni interpersonali e familiari

Aspetto fisico: ben vestita, senza trucco, capelli lunghi fermati con un cerchietto

Caso clinico: Anna

Storia del peso: normopeso fino all'inizio dell'Università, ovvero fino a quando ha praticato sport regolarmente.
Alla cessazione dello sport (a causa delle molte ore di studio) aumento ponderale graduale.

Inizia diversi percorsi dietetici, all'inizio con successo, che poi tende a terminare precocemente perché le diete sono vissute come eccessivamente restrittive o "complicate".

La motivazione alle diete ripetute era soprattutto l'insoddisfazione corporea più che l'obesità.

A 31 aa dieta proteica e ricomincia attività fisica. Ottiene un calo ponderale di 22 kg in 7 mesi, ritorna al normopeso.

Ricorda una diminuzione dell'insoddisfazione corporea.

Caso clinico: Anna

All’età di 33 aa due tentativi di procreazione assistita, con aumento di peso fino a 90 kg, con esito positivo al 2° tentativo.
Il peso arriva a 100 kg (IMC=33,8) al termine della gravidanza.

Dopo 2 anni la seconda gravidanza al termine della quale il peso resta stabile intorno ai 90 kg.

Aumento ponderale graduale successivo che Anna ritiene dovuto al distress causato dall’inversione di ruolo con la madre che subisce un incidente e di cui Anna diventa il caregiver negli ultimi anni fino al decesso. Peso odierno kg 107 (IMC=36,2)

Caso clinico: Anna

Comportamento alimentare: mangia voracemente, ricerca il senso di pienezza ai pasti. Mangia piccole porzioni di cibo in continuazione dal pomeriggio in poi e specialmente alla sera dopo cena.
Sono presenti abbuffate compulsive tipo disturbo da binge eating, molto più rare dopo la morte della madre, con frequenza di circa 1 al mese.

Anamnesi psicologica : gli episodi di discontrollo alimentare, seppur rari, sono presenti fin dalla prima età adulta, associati a periodi di distress e/o episodi di flessione timica che ricorda come dipendenti dall'insoddisfazione corporea.
Alcuni anni fa ha tentato una psicoterapia per DCA che non ha concluso.
Attualmente è in fase avanzata di elaborazione del lutto.

Caso clinico: Anna

Quali approfondimenti diagnostici sono opportuni?

a) test sull'immagine corporea
b) test sui disturbi del comportamento alimentare
c) test di personalità
d) almeno a e b

Caso clinico: Anna

APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI: RISULTATI

EDE -12.0D

RESTRAINT	EATING CONCERN	WEIGHT CONCERN	SHAPE CONCERN
1,4	4,25	4,8	5,22

BUT

SCALES	AVERAGE
GLOBAL SEVERITY INDEX	1,67
WEIGHT PHOBIA	2,25
BODY IMAGE CONCERN	3,22
AVOIDANCE	1,66
COMPULSIVE SELF- MONITORING	0
DEPERSONALIZATION	0

Caso clinico: Anna

APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI: RISULTATI (2)

FCQ-T

SCALE	Punteggi
INTENT	12
ANT+	10
ANT-	5
CONTROL	25
Thoughts	22
Hunger/physio	11
emotion/neg affect	17
cues/environ	11
guilt	10

EES

SCALE	Punteggi
rabbia	11
ansia	14
depressione	10

Caso clinico: Anna

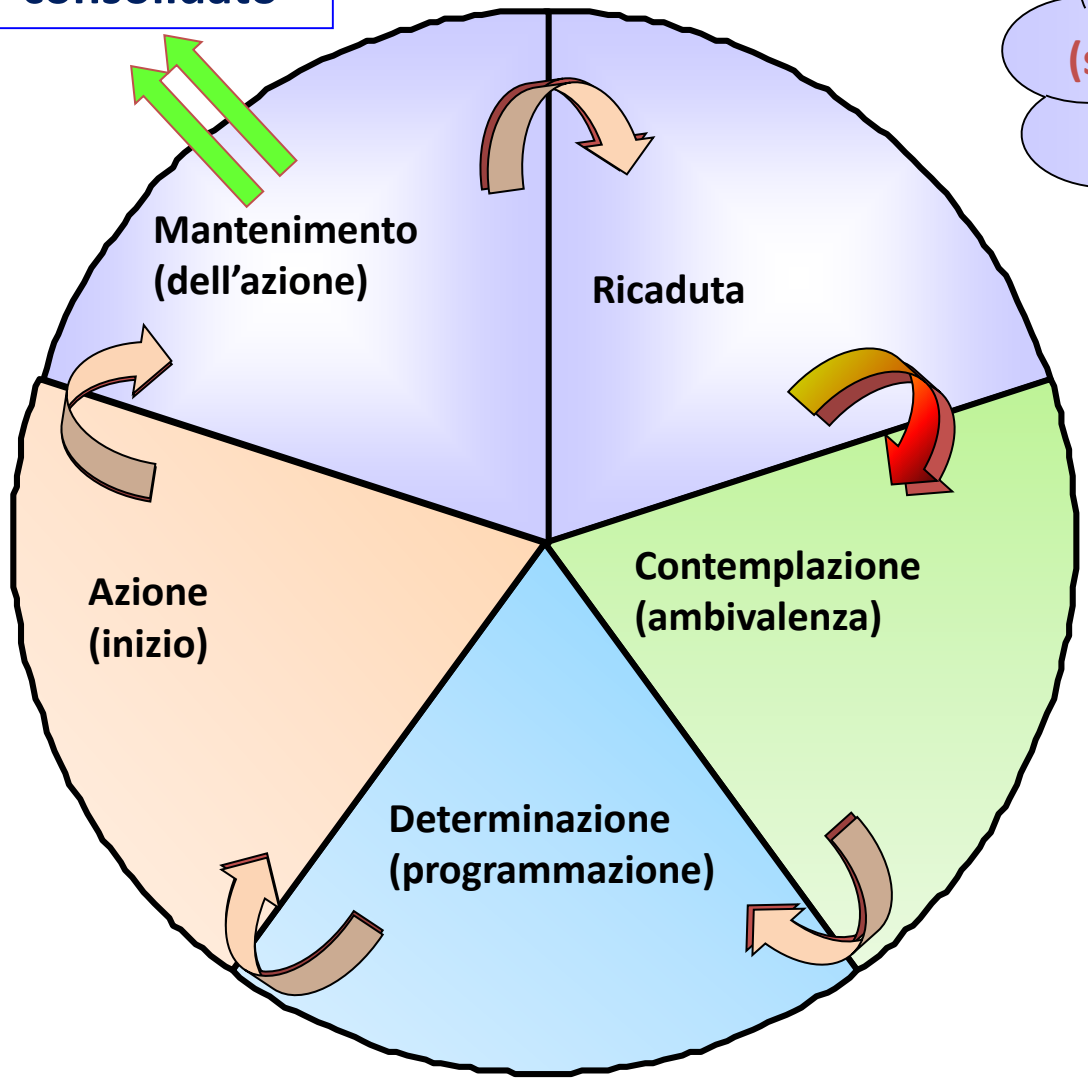
Qual è la strategia terapeutica più opportuna?

a) dieta rigida
b) educazione alimentare e psicoterapia focalizzata sul disturbo da binge eating
c) educazione alimentare e psicoterapia focalizzata sul disturbo da binge eating e sull'immagine corporea
d) dieta più terapia farmacologica per l'obesità

Caso clinico: Anna

La motivazione

Cambiamento consolidato



PRECONTEMPLAZIONE

(scarsa consapevolezza- non pensa di dover cambiare)

Caso clinico: Anna

LE TECNICHE TERAPEUTICHE

Alimentazione

Automonitoraggio

regolarizzazione dei pasti (dietista)

Tecniche comportamentali (controllo degli stimoli)

Tecniche cognitive

Insoddisfazione corporea

Assessment delle situazioni di evitamento (evitamento nel prendersi cura di sé, fobia dello specchio)

Migliorare la cura di sé

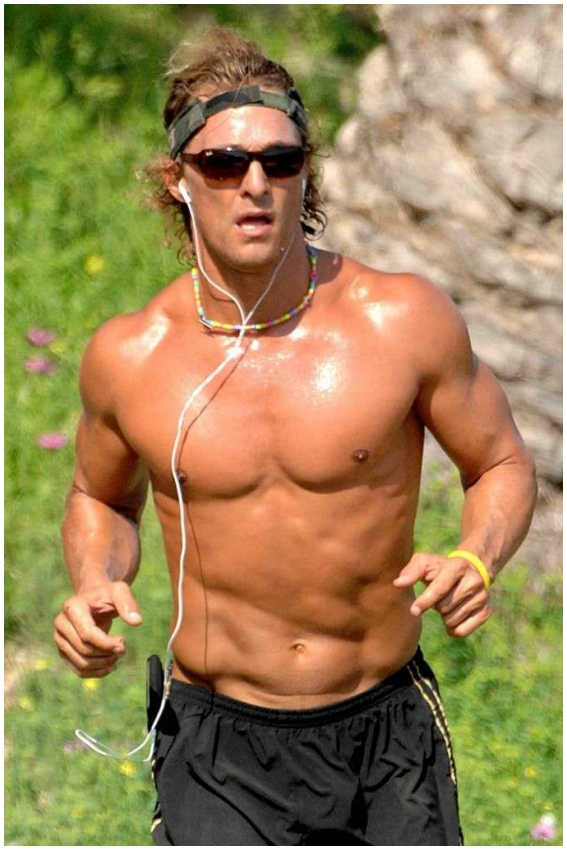
Esposizione in vivo allo specchio

Tecniche cognitive

L’insoddisfazione corporea è comune a tutti i disturbi del comportamento alimentare e all’obesità ma da cosa deriva?

a) Dal peso corporeo
b) Dalle forme corporee
c) Dal confronto tra un ideale di magrezza e il proprio corpo

Il prototipo di bellezza femminile prevalente nella cultura occidentale è quella della donna magra



Quello maschile, nella cultura occidentale, è quella dell'uomo muscoloso

Published in final edited form as:
Behav Res Ther. 2018 June ; 105: 52–62. doi:10.1016/j.brat.2018.03.005.

Interactions Between Risk Factors in the Prediction of Onset of Eating Disorders: Exploratory Hypothesis Generating Analyses

Eric Stice and Christopher D. Desjardins

Sono stati identificati quattro fattori di rischio importanti in grado di predire lo sviluppo del disturbo da BED:

a) **Insoddisfazione corporea,**
b) iperfagia
c) dieting,
d) **Internalizzazione dell'ideale di magrezza**

. . . Una bassa internalizzazione dell'ideale di magrezza mitiga il rischio trasmesso dalla combinazione dell'eccesso di cibo, dell'insoddisfazione corporea e della dieta, riducendo l'incidenza dell'insorgenza del BED al 24% rispetto al **64% osservato nelle persone con elevata interiorizzazione dell'ideale di magrezza**

Grazie dell'attenzione

ADI ONLUS
Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica
SEZIONE TOSCANA

CONGRESSO REGIONALE CONGIUNTO **ADI SIO TOSCANA**

OBESITÀ E FERTILITÀ:
PATOGENESI E STRATEGIE TERAPEUTICHE

Società Italiana dell'Obesità TOSCANA

27 SETTEMBRE 2019

L'IMPORTANZA DEL COUNSELLING NUTRIZIONALE

Dott.ssa Barbara Martinelli
Dietista
LM scienze dell'alimentazione
UOSA Dietetica e Nutrizione Clinica AOUS

COSA È IL COUNSELLING?

- Processo relazionale che coinvolge un operatore (***sanitario***) e una persona che sente il bisogno di essere aiutata a risolvere un problema o a prendere una decisione;

- Intervento basato sull'ascolto e il supporto;

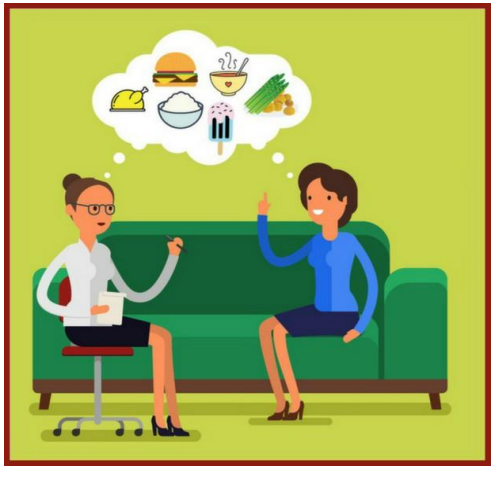
- Intervento caratterizzato dall'utilizzo da parte dell'operatore di qualità personali, di conoscenze specifiche, di abilità e strategie comunicative e relazionali finalizzate all'attivazione e alla riorganizzazione delle risorse personali dell'individuo al fine di rendere possibili scelte e cambiamenti in situazioni percepite come difficili dalla persona stessa.

(Amadori et al.,2002)

COME PUÒ ESSERCI UTILE?

→ È un approccio ausiliare per rendere più completa ed efficace la dietoterapia prescrittiva e ridurne i limiti (*mantenere i risultati a lungo termine*)

→ Il paziente non si limita ad aderire alle indicazioni dietetiche consegnate, ma è coinvolto in un percorso di apprendimento attivo di regole alimentari corrette



CON CHI PUÒ ESSERCI UTILE?

Il counselling nutrizionale è applicabile a soggetti sani e con patologie.

Attività di counselling nutrizionale svolta dall'UOSA Dietetica e Nutrizione clinica:

- Pazienti esterni
- Pazienti inviati da altre unità (*UOC cardiologia, UOC chirurgia generale, UOC ostetrica e ginecologia, UOC pediatria, UOC reumatologia, UOC oncologia medica e radioterapia, UOC nefrologia dialisi e trapianti, UOC neurologia e neurofisiologia clinica, ecc.)*
- Pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica

CHI SI OCCUPA DI QUESTI PAZIENTI?

Anestesista

Endocrinologo-
Diabetologo

Dietologo-
Dietista

Psichiatra-
Psicologo

Chirurgo bariatrico

Infermiere

Primi passi...

Valutazione pre-operatoria: di cosa ci occupiamo?

⟶ Raccolta dei dati anagrafici del candidato a chirurgia bariatrica (*stato civile, livello di istruzione, occupazione, ecc.)*;

→ Il medico dietologo rileva l'anamnesi patologica e il trattamento farmacologico in atto (se presente);

→ Il dietista rileva l'anamnesi alimentare per capire quali sono le abitudini del candidato, se sono presenti comportamenti alimentari disfunzionali (*emotional eating, grazing, ecc.*.) e - attraverso un colloquio approfondito- cerca di ricostruire la storia alimentare del paziente e l'andamento ponderale nel tempo;

Primi passi...

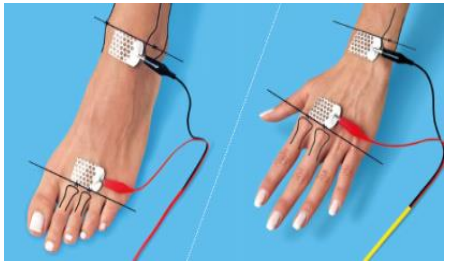
→ Monitoraggio dello stato nutrizionale:

Rilevazione misure antropometriche:

peso, altezza, circonferenza vita e fianchi, MUAC, plica tricipitale, forza muscolare tramite hand grip

Il medico valuta gli esami ematochimici e rileva la pressione arteriosa;

Valutazione della composizione corporea e dello stato di idratazione tramite bioimpedenziometria



Primi passi...

⟶ Si informa il paziente riguardo la procedura di rialimentazione post-intervento (*suddivisione fasi, aumento graduale delle consistenze assunte e dell'apporto calorico,ecc.)* e della necessità e importanza delle supplementazioni prescritte alla dimissione.

→ Nel caso in cui il paziente presenti un peso corporeo eccessivo che lo esponga a rischio operatorio elevato si provvede – in accordo con i chirurghi- all'elaborazione e alla spiegazione di schema dietetico ipocalorico personalizzato (1000-1200kcal)

Il paziente che decide di intraprendere il percorso di chirurgia bariatrica deve essere informato e prendere coscienza dell'importanza delle modifiche delle abitudini alimentari e dello stile di vita per:

- Ridurre le complicanze cliniche, chirurgiche e nutrizionali;
- Migliorare la compliance all'intervento
- Ridurre le comorbilità

Il cambiamento sarà graduale e acquisito durante il percorso multidisciplinare per questo l'aderenza ai controlli è condizione fondamentale

Post-intervento

Consegna prescrizione integrazioni (maltodestrine, vitamine e minerali, proteine) e spiegazione delle modalità di assunzione

Consegna schema dietetico:

4 fasi (liquida, semiliquida, semisolida, solida-di proseguimento)

Personalizzazione in base all'intervento, al sesso,
(variazione apporto calorico 4° fase) e ad eventuali patologie associate
(allergie/intolleranze, DM, ecc.)

Norme comportamentali post-intervento

Mangiare piano e masticare lentamente: pianificare almeno 30-40 minuti di tempo libero per ogni pasto principale per imparare ad assaporare i cibi facendo attenzione a gusto e consistenza;

Bere lontano dai pasti: assumere almeno 1,5 l di acqua/die a piccoli sorsi e a distanza di almeno 45 minuti dal pasto (evitare bevande dolci e gassate);

Sospendere il pasto non appena si avverte senso di sazietà: l'eccesso di cibo può causare nausea e vomito (una delle cause più frequenti) o dilatazione della tasca gastrica;

Norme comportamentali post-intervento

Individuare gli alimenti poco "tollerati" per individuare sostituti qualitativamente adeguati;

Evitare l'assunzione di alimenti a base di zuccheri semplici (marmellate, dolci, caramelle, gelati, frutta secca, succhi di frutta, ecc.) per l'elevata densità calorica, il basso indice di sazietà e il rischio DS;

Evitare di coricarsi immediatamente dopo il pasto;

Evitare il consumo eccessivo di alimenti ad elevato contenuto in grassi per il loro elevato apporto calorico e per il rallentamento dello svuotamento gastrico da loro causato.

Programmazione follow-up

Periodicità dei controlli previsti nel nostro protocollo: 1-3-6-12-18-24-30-36 a seguire annualmente;

→ <u>Durante il follow-up:</u>

- Rilevazione misure antropometriche;
- Bioimpedenziometria;
- Rilevazione abitudini alimentari.

Metodi di valutazione delle abitudini alimentari

→ Rilevazione anamnesi alimentare per ricostruire le abitudini alimentari del paziente , indagando sulle caratteristiche quali-quantitative dei pasti assunti, sulle modalità di preparazione delle pietanze e sull'apporto quali-quantitativo dei liquidi assunti.

Metodi retrospettivi → Storia dietetica
Recall delle 24 h
Questionario di frequenza degli alimenti

Metodi longitudinali → Diario alimentare

Perchè è importante “assistere” e seguire il paziente nel percorso post-operatorio?

- Regolarità nell'assunzione dei pasti
- Composizione di pasti nutrizionalmente completi, tenendo conto di esigenze lavorative/familiari, religione, eventuali alterazioni del gusto
- Adeguato apporto proteico: 60-120g/die, apporto proteico quotidiano consigliabile **90g**

[livello di evidenza: 1, grado di raccomandazione: A]

(“Linee guida di chirurgia dell'obesità”. Sicob, 2016)

- *Assenza di restrizioni caloriche immotivate ed eccessive*
- *Adeguata idratazione (prevenzione disidratazione e litiasi renale)*
- *Aderenza alla prescrizione delle integrazioni previste.*

Perché è importante “assistere” e seguire il paziente nel percorso post-operatorio?

- Controllo del comportamento alimentare: valutazione della presenza -o meno- di comportamenti alimentari disfunzionali (***grazing, soft eating, sweet eating***)

- Educazione alimentare preventiva per la Dumping Syndrome: una delle complicanze più frequenti post BYP e M-BYP, si verifica nel 70-75% dei pazienti nel primo anno dall'intervento. Si rende fondamentale l'educazione al paziente nel riconoscerla (forma precoce/tardiva) e nel modificare le abitudini alimentari per evitarne la comparsa

Perché è importante “assistere” e seguire il paziente nel percorso post-operatorio?

- Trattamento di nausea e vomito: spesso causati da errori comportamentali (*assunzione di liquidi durante il pasto, superamento senso di sazietà, assunzione di alimenti non tollerati, ecc.*)

- N.B. Nel caso in cui gli episodi di vomito si verifichino frequentemente è necessario indagare la presenza di eventuali alterazioni organiche (stenosi, ostruzioni, ecc.)

- Diarrea e steatorrea: spesso causate dalle alterazioni del microbiota intestinale in seguito a overgrowth batterico caratteristico degli interventi con componente malassorbitiva con comparsa di meteorismo, diarrea, gonfiore addominale, feci maleodoranti, ecc.

- La steatorrea è presente prevalentemente negli interventi malassorbitivi e può causare deficit di vitamine liposolubili. **Una riduzione dei sintomi può verificarsi in seguito educazione del paziente ad un'adeguata alimentazione (dolci e alimenti grassi)**

Perché è importante “assistere” e seguire il paziente nel percorso post-operatorio?

PREVENZIONE DEL WEIGHT REGAIN (WR)

Il counselling nutrizionale eseguito durante il follow-up, può aiutare il paziente a massimizzare i risultati dell'intervento chirurgico e a mantenere nel tempo le modifiche dello stile alimentare, riducendo il rischio di WR. Il paziente viene motivato alla gestione del cambiamento dello stile di vita, fino al raggiungimento di una corretta autogestione alimentare e obiettivi di salute sostenibili e duraturi.

ASMBS Clinical Issues Committee. Bariatric surgery in class I obesity (BMI 30-35 kg/m2). Surg Obes Relat Dis 2013; 9: el-e 10.

Table 2: A detailed analysis of the differences in the dietary and lifestyle behaviors practiced between the weight maintainers and regainers.

	Weight maintainers ($n = 29$)	Weight regainers ($n = 21$)	P
Healthy dietary habits	44%	10%	<0.001
Meal pattern behaviors			
Breakfast consumption	23 (80%)	4 (19%)	0.001
Having three structured meals daily (breakfast, lunch, and dinner)	23 (80%)	5 (24%)	<0.001
Consuming more than five meals daily, including snacks	14 (48%)	0	<0.001
Daily consumption of foods and food groups			
Carbohydrates (1–5 Ex.)	18 (62%)	8 (38%)	0.094
Fat (3–5 Ex.)	17 (59%)	4 (19%)	0.005
Vegetables (3–5 Ex.)	18 (62%)	3 (14%)	0.001
Fruits (3–5 Ex.)	17 (59%)	1 (0.5%)	<0.001
Water (6–11 Cups)	23 (79%)	8 (38%)	<0.001
Weekly consumption of foods and food groups			
Ready-to-eat foods (0-1 time)	23 (79%)	13 (62%)	0.304
Fast foods (0-1 time)	24 (83%)	14 (67%)	0.189
Healthy lifestyle practices	30%	4%	0.002
Grocery shopping behaviors			
Consideration of healthy foods while shopping	27 (93%)	3 (14%)	<0.001
Selection of whole-grain over refined-grain products	17 (59%)	6 (29%)	0.035
Selection of low-fat products over full-fat products	20 (69%)	7 (33%)	0.013
Selection of foods based on nutritional facts	17 (59%)	2 (10%)	0.002
Reading the nutritional label of food products	22 (76%)	3 (14%)	<0.001
Pace of eating			
Stoppage of eating when feeling full	25 (86%)	12 (57%)	0.021
Taking pauses between bites	21 (72%)	5 (24%)	0.001
Taking >20–30 minutes for a meal	21 (72%)	4 (19%)	<0.001
Practicing sufficient chewing while eating	26 (90%)	10 (48%)	0.001
Self-assessment behaviors			
Regular body weight measuring	25 (86%)	6 (29%)	<0.001
Monitoring the daily consumed and burned calories	25 (86%)	4 (19%)	<0.001
Regular nutritional follow-up visits	15 (52%)	0	<0.001
Negative eating behaviors			
Emotional binge eating	7 (24%)	7 (33%	
Distracted eating	6 (21%)	11 (52%	
Late-night snacking	5 (17%)	12 (57%	
Physical activity			
Physically active	17 (59%)	4 (19%	
Daily exercise for ≥30 minutes	9 (31%)	1 (5%)	

Research Article

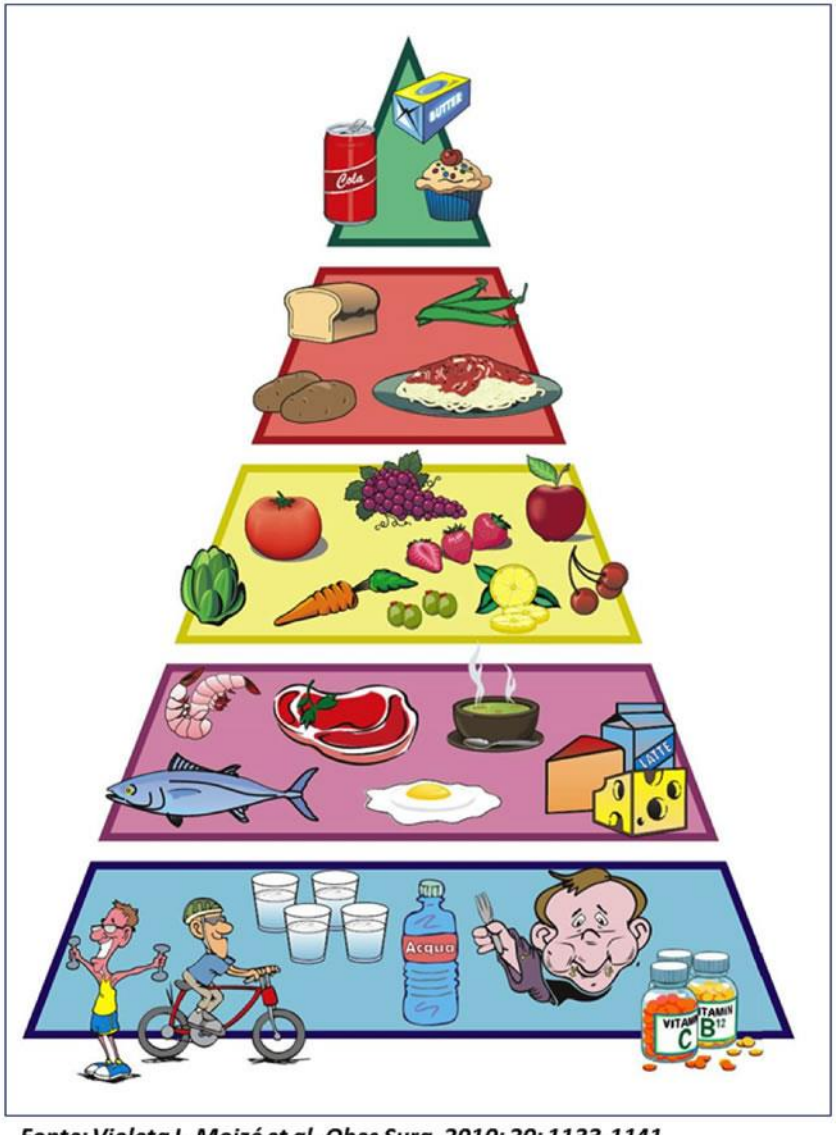
Dietary and Lifestyle Factors Serve as Predictors of Successful Weight Loss Maintenance Postbariatric Surgery

Afshan Masood,[1] Lujain Alsheddi,[2] Loura Alfayadh,[2] Bushra Bukhari,[2] Ruba Elawad,[1] and Assim A. Alfadda[1,3]

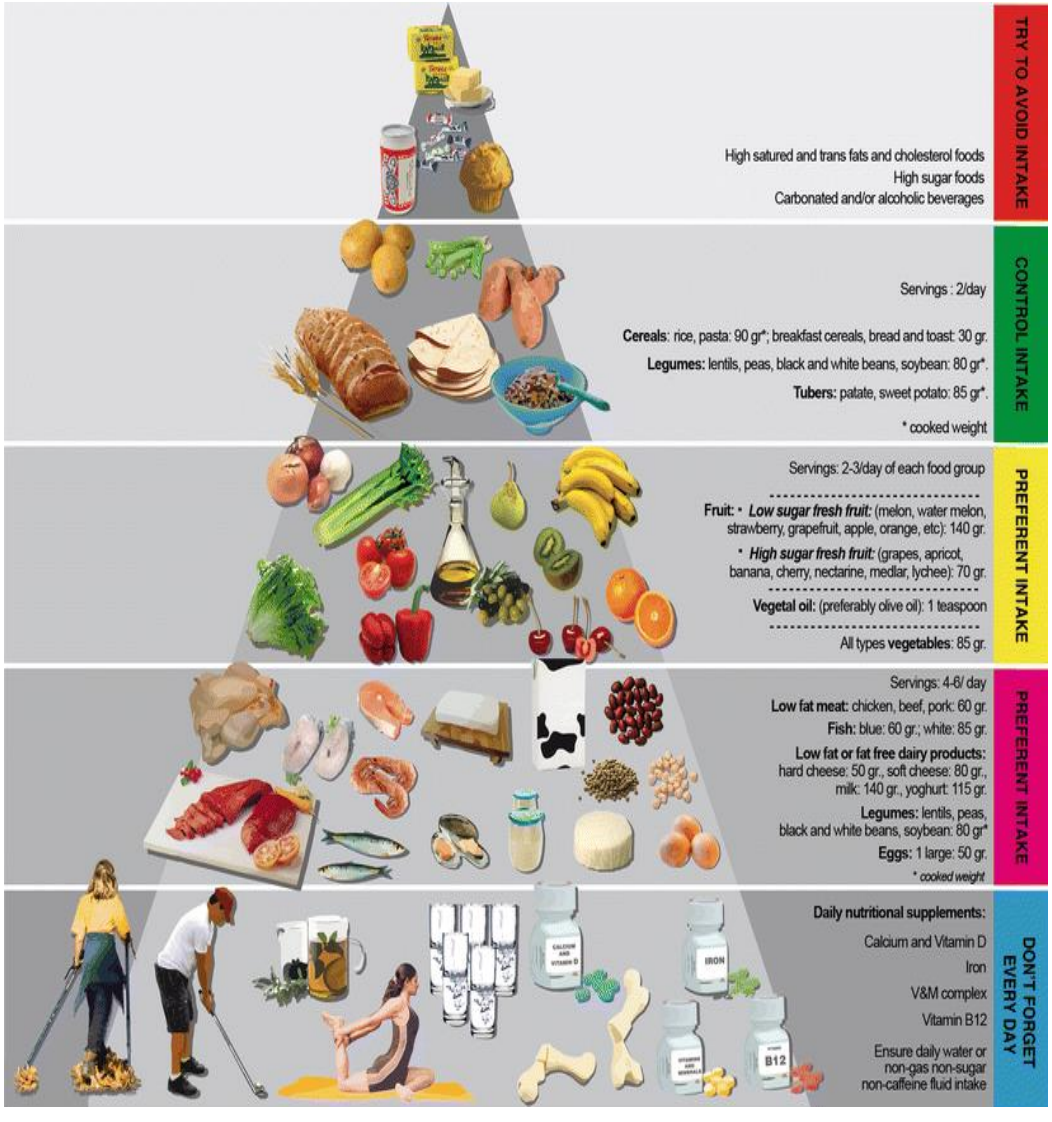
Perché è importante “assistere” e seguire il paziente nel percorso post-operatorio?

- Svolgimento di regolare attività motoria: l'attività fisica favorisce il miglioramento della funzione cardiaca, respiratoria e il metabolismo del glucosio.
- Consigliato >30 minuti/die per 3-5 volte alla settimana (150-300 minuti/settimana)
- (livello di evidenza:1;grad di raccomandazione:A)
- *(“Linee guida di chirurgia dell'obesità”. Sicob, 2016)*

LA PIRAMIDE ALIMENTARE DOPO GLI INTERVENTI BARIATRICI



Fonte: Violeta L. Moizé et al, Obes Surg. 2010; 20: 1133-1141



Perché è importante “assistere” e seguire il paziente nel percorso post-operatorio?

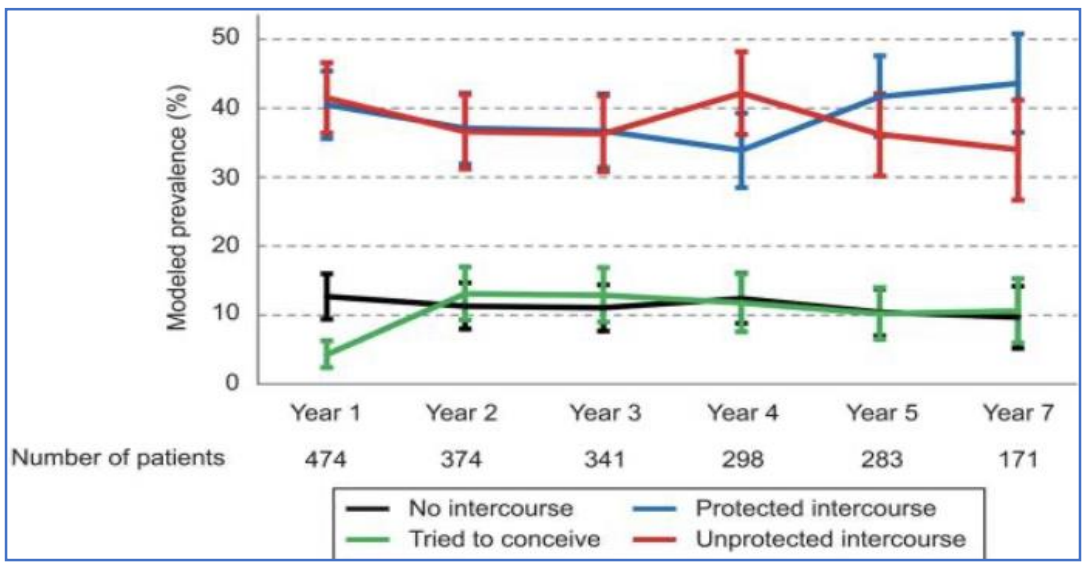
- Raggiungere gli obiettivi ponderali auspicati **mantenendo uno stato di salute accettabile**

PROGRAMMAZIONE E OBIETTIVI DEL PERCORSO MULTIDISCIPLINARE NELLA GRAVIDANZA POST CHIRURGIA BARIATRICA

- Informare le pazienti sottoposte a chirurgia bariatrica che, con il calo ponderale aumenta la fertilità e di conseguenza il rischio gravidanza;

- Le linee guida indicano come tempo “accettabile”, per intraprendere una gravidanza in seguito a chirurgia bariatrica, 12-18 mesi dall'intervento;

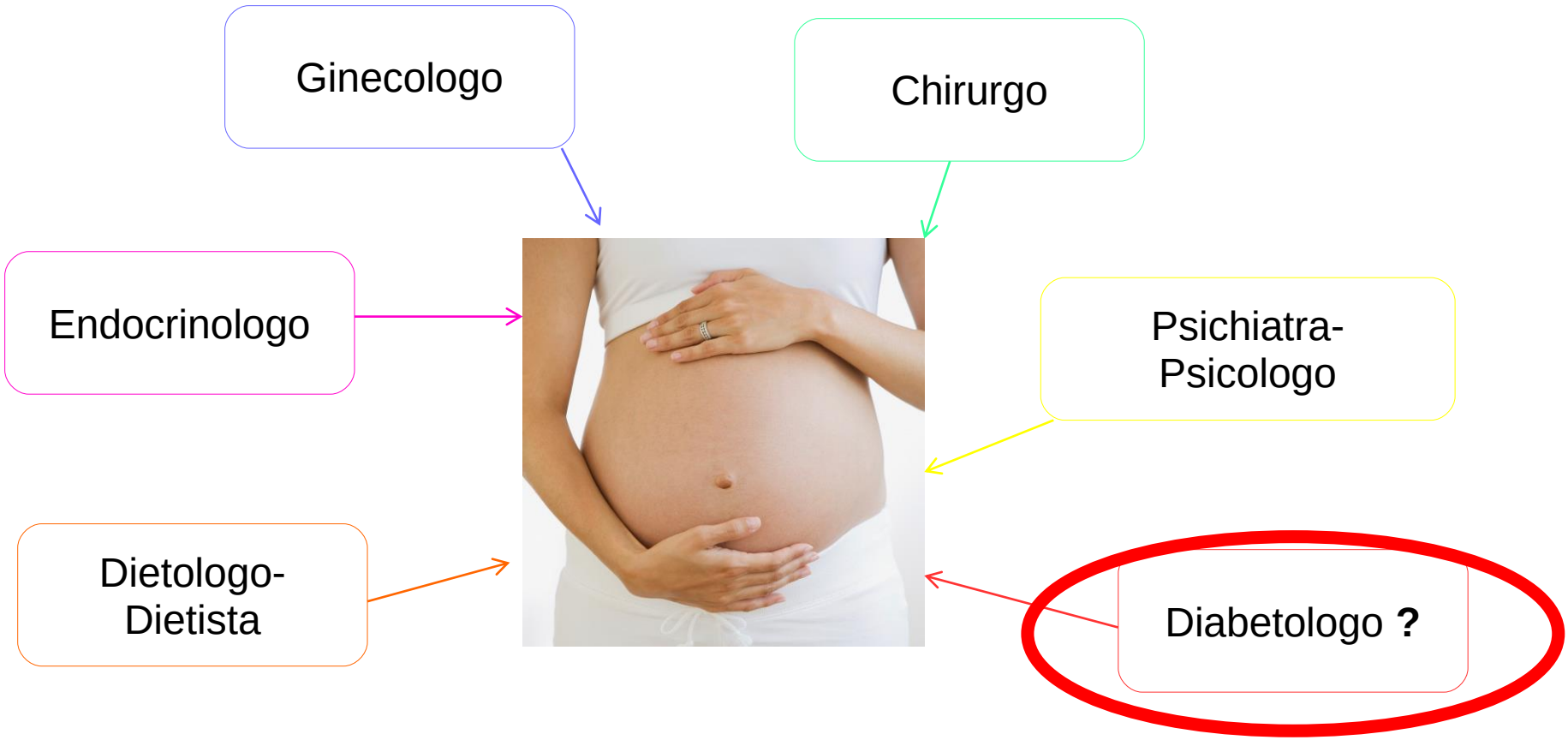
- In caso la gravidanza sia desiderata è necessario “programmarla”. Spesso si verifica a causa di metodi contraccettivi inadeguati (malassorbimento), talvolta assenti.



M. N. Menke, W. C. King, G. E. White et al., “Contraception and conception after bariatric surgery” Obstetrics & Gynecology, vol. 130, no. 5, pp. 979-987, 2017.

PROGRAMMAZIONE E OBIETTIVI DEL PERCORSO MULTIDISCIPLINARE NELLA GRAVIDANZA POST CHIRURGIA BARIATRICA

- Controlli periodici multidisciplinari



PROGRAMMAZIONE E OBIETTIVI DEL PERCORSO MULTIDISCIPLINARE NELLA GRAVIDANZA POST CHIRURGIA BARIATRICA

- Numerosi studi hanno dimostrato che la prevalenza di diabete gestazionale (GDM) diminuisce in seguito a chirurgia bariatrica del 40% rispetto a donne obese (con elevata incidenza già nelle prime settimane di gravidanza).

- “*Outcomes of pregnancy after bariatric surgery”, New England Journal of Medicine,vol. 372, no.9, pp. 814-824, 2015*.

PROGRAMMAZIONE E OBIETTIVI DEL PERCORSO MULTIDISCIPLINARE NELLA GRAVIDANZA POST CHIRURGIA BARIATRICA

- Intervenire precocemente con dieta personalizzata per gravidanza (*ed eventuali condizioni patologiche presenti nella gestante all'inizio della gravidanza o che possono manifestarsi nel corso delle 40 settimane*), sostenuta da counselling durante i controlli periodici previsti

- Supplementazione vitaminica adeguata e se necessaria supplementazione proteica.

TERAPIA DIETETICA NELLA GESTANTE POST CHIRURGIA BARIATRICA

→ Apporto calorico stabilito in base al peso pre-gravidico e all'incremento ponderale massimo previsto;

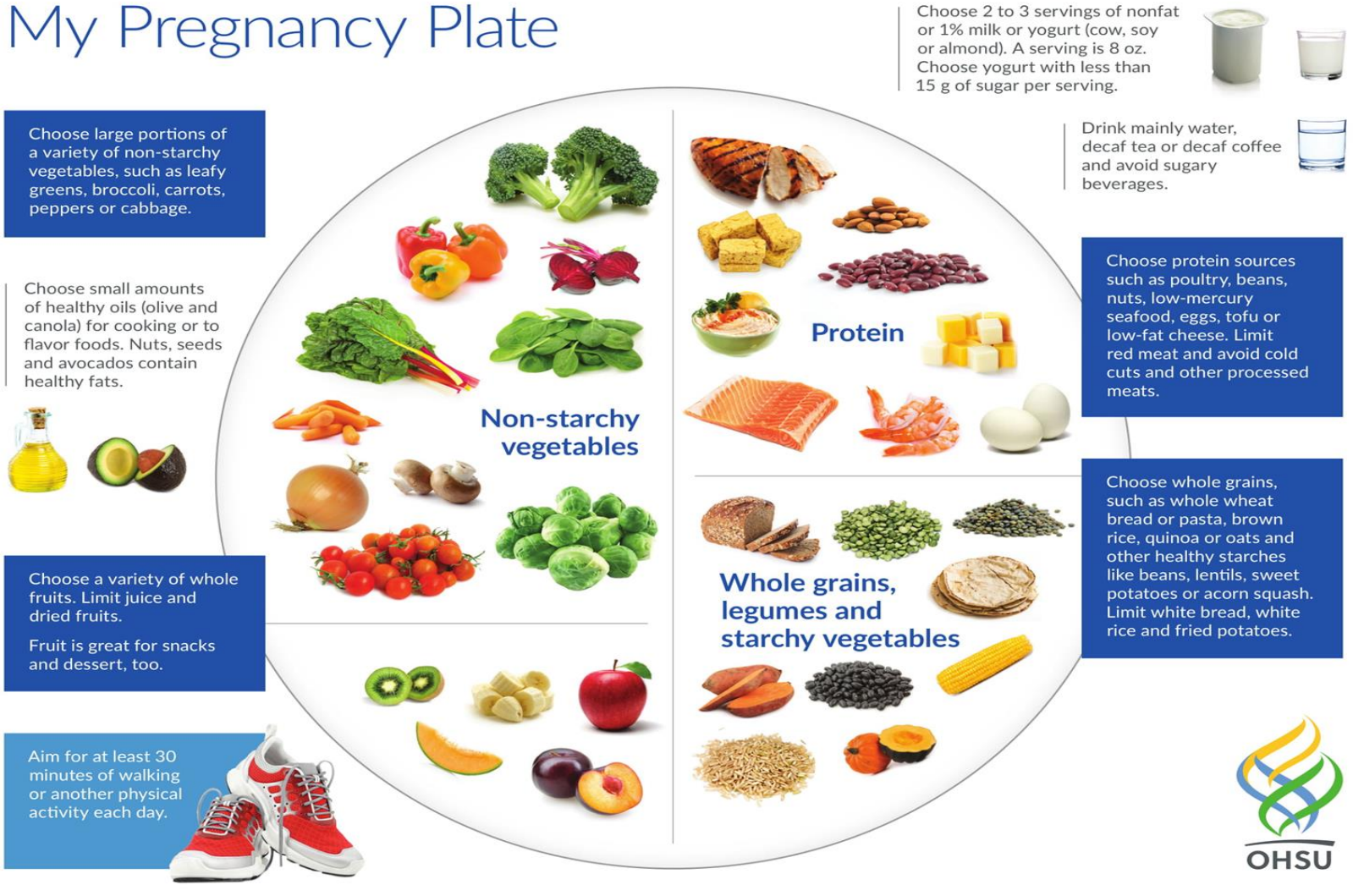
→ Suddivisione delle kcal giornaliere in almeno 5-6 pasti;

→ Quota proteica presente ad ogni pasto principale (+ integrazione)

→ Adeguato apporto di carboidrati complessi e controindicazione al consumo di zuccheri semplici;

→ Vegetali presenti ad ogni pasto utili per apporto di fibra, vitamine e sali minerali;

→ Adeguata idratazione (acqua consigliata iposodica e calcica).



My Pregnancy Plate. Suggerimenti dietetici per un'alimentazione sana durante la gravidanza. © 2014 Oregon Health & Science University.

TERAPIA DIETETICA NELLA GESTANTE POST CHIRURGIA BARIATRICA

- Terapia nutrizionale personalizzata, tenendo conto delle abitudini alimentari, culturali, etniche e dello stato economico della gestante;

- Necessario evitare la chetosi durante la gravidanza, raccomandati controlli frequenti della chetonuria/chetonemia al risveglio o in presenza di iperglicemia persistente (>180 mg/dl);

Struttura	BMI (kg/m^2)	Fabbisogno energetico kcal/kg/die	Aumento ponderale totale (kg)	Aumento ponderale kg/ sett. nel 2°-3° trimestre
Sottopeso	<18.5	40	12.5-18	0.51 (0.44-0.58)
Normopeso	18.5-24.9	30	11.5-16	0.42 (0.35-0.50)
Sovrappeso	25-29.9	24	7-11.5	0.28 (0.23-0.33)
Obese	≥30	12-24	5-7 (9)	0.22 (0.17-0.27)

Da: IOM (Institute of Medicine) and NRC (National Research Council). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.

II trimestre +340 kcal/die

III trimestre +450 kcal/die

Suddivisione calorie totali nei vari pasti:

- colazione: 10-15%
- pranzo: 20-30%
- cena: 30-40%
- 3 spuntini: 5-10%

Spuntino serale: 25 g carboidrati + 10g proteine

"Standard italiani per la cura del diabete mellito"; AMD, SID. 2018

OBIETTIVI DEL COUNSELLING NUTRIZIONALE NELLA GESTANTE POST CHIRURGIA BARIATRICA

- Adeguato apporto calorico*-proteico
- Assunzione quotidiana (ad ogni pasto principale) di fonti di proteine ad alto valore biologico
- Privilegiare prodotti freschi
- Interruzione abitudine al fumo
- Esclusione di alcolici
- Riduzione consumo thè/caffè;
- Esclusione di alimenti ricchi in zuccheri semplici*;
- Adeguata assunzione di frutta e verdura;
- * Rischio eccessivo incremento ponderale e Dumpyng Syndrome

OBIETTIVI DEL COUNSELLING NUTRIZIONALE NELLA GESTANTE POST CHIRURGIA BARIATRICA

- Assunzione degli alimenti secondo le frequenze settimanali indicate;
- Adeguato apporto idrico;
- Incremento biodisponibilità di ferro in caso di carenza;
- Istruzione delle pazienti con toxo-test negativo ad una corretta igiene degli alimenti assunti;
- Esclusione di alimenti light contenenti aspartame e saccarina;
- Svolgimento di regolare attività motoria di intensità lieve (camminate), in assenza di controindicazioni.

OBIETTIVI DEL COUNSELLING NUTRIZIONALE NELLA GESTANTE POST CHIRURGIA BARIATRICA

- Educazione della paziente per la riduzione di nausea e vomito (rischio ↓ kcal e ↑ carenze nutrizionali)

- - 80% delle donne in gravidanza
- - In gestanti sottoposte a chirurgia bariatrica spesso sono causati da errori comportamentali (assunzione liquidi ai pasti, assunzione rapida di pasti e in quantità maggiori, ecc.)

- Zenzero (aiuto efficace con alcune pazienti)
- Esclusione di alimenti che inducono nausea (trovare sostituzioni qualitativamente simili)
- Evitare la preparazione di alimenti che liberano odori forti (o non cucinarli in prima persona)
- Masticare accuratamente e lentamente
- Fare una breve camminata prima del pasto
- Sospendere l'assunzione di alimenti se è avvertito il senso di sazietà
- Viste le alterazioni del gusto spesso presenti dopo chirurgia bariatrica è utile la sperimentazione di cibi diversi per valutarne la tollerabilità

"The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Huperemesis Gravidarum"; Royal College of Obstetricians And Gynaecologists: London, UK, 2016.

Table 1: Parameters and aspects recommended to control in women planning a pregnancy and during pregnancies after bariatric surgery.

History of preexisting comorbidities such as diabetes mellitus, retinopathy, nephropathy, neuropathy, or hypertension
Regular follow-up visits after bariatric surgery are recommended when planning a pregnancy: (i) Nutritional counselling and monitoring of food intake, and exclusion of acute nutritional deficiencies (ii) Half-yearly internal medicine and nutritional controls until two years postsurgical, thereafter 12-month intervals (iii) Gynaecological/obstetric provision is strongly recommended (iv) In case of nutritional deficiencies, controls have to be intensified, especially when pregnancy is planned (v) Surgical controls if necessary or any complications occur (as well as recommended three months after surgery)
Pregnancy control interval: (i) Obstetric examination at regular intervals at least every 4–6 weeks with control of weight, urine, and blood pressure, and narrower control intervals if complications occur, decided on individual basis (ii) Regular fetal growth control (check for SGA and LGA) every 4–6 weeks starting from 24th week of pregnancy. Further Doppler ultrasound examinations might be necessary (iii) Internal medicine and nutritional controls every trimester (iv) Explore nutrient uptake, and check full blood count, clinical chemistry, coagulation, vitamins A, D, E, K, B12, iron status, folic acid, parathyroid hormone and protein, albumin, A1c, glucose, and TSH at least every trimester (v) Additional laboratory controls if possible: thiamine and zinc (vi) If necessary, closer intervals have to be considered on an individual basis (2–4 weeks in case of deficiencies, which need to be corrected).
Immediate contact with an experienced surgeon in case of unexpected symptoms (especially gastrointestinal)
Immediate consultation in case of emergencies: (i) Acute persistent abdominal pain → consult: gynaecologist/obstetrician and surgeon (ii) Persistent vomiting (consider thiamine deficiency; see below sections) → consult gynaecologist/obstetrician, internal specialist, and surgeon
A close interdisciplinary cooperation is highly necessary to provide optimal pregnancy outcomes
Specialized centres with experience in the care of pregnant women after bariatric surgery need to be contacted or should fully take care of pregnancies after bariatric surgery
Drugs not allowed in pregnancy should be discontinued before pregnancy if possible or switched to drugs allowed in pregnancy (e.g., ACE inhibitors, statins, several glucose-lowering drugs). If this is not possible, risk assessment has to be performed in agreement with the patient

Review Article

Management of Pregnant Women after Bariatric Surgery

Jürgen Harreiter,[1] Karin Schindler,[2] Dagmar Bancher-Todesca,[3] Christian Göbl,[3] Felix Langer,[4] Gerhard Prager,[4] Alois Gessl,[2] Michael Leutner,[2] Bernhard Ludvik,[2,5] Anton Luger,[2] Alexandra Kautzky-Willer,[1] and Michael Krebs[2]

Pregnancy after bariatric surgery: Consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care

Jill Shawe[1] | Dries Ceulemans[2,3] | Zainab Akhter[4] | Karl Neff[5] | Kathryn Hart[6] | Nicola Heslehurst[4] | Iztok Štotl[7] | Sanjay Agrawal[8] | Regine Steegers-Theunissen[9] | Shahrad Taheri[10] | Beth Greenslade[11] | Judith Rankin[4] | Bobby Huda[12] | Isy Douek[11] | Sander Galjaard[9] | Orit Blumenfeld[13] | Ann Robinson[14] | Martin Whyte[15] | Elaine Mathews[16] | Roland Devlieger[2,3,17]

VALUTAZIONE ADERENZA ALLE INDICAZIONI DIETETICHE CONSEGNATE

LA NOSTRA ESPERIENZA..

C.I.G.O. (Centro di Studio Multidisciplinare per la Terapia della Grande Obesità) AOUS

Tavola di contingenza Compliance alla dieta * Gruppo

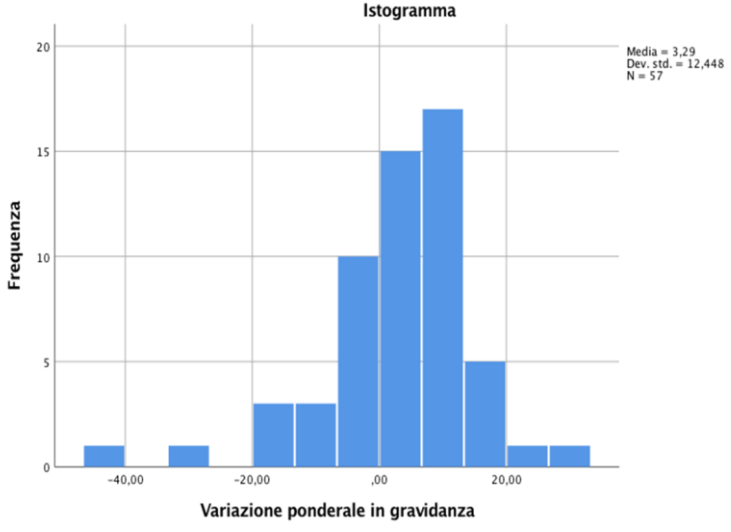
			Gruppo Bariatriche		Gruppo Controllo
Compliance alla dieta	No	Conteggio	12		11
		% in Gruppo	44,4%		39,20%
	Sì	Conteggio	15		19
		% in Gruppo	55,5%		67,80%
Totale		Conteggio	27		30
		% in Gruppo	100,0%		100,0%

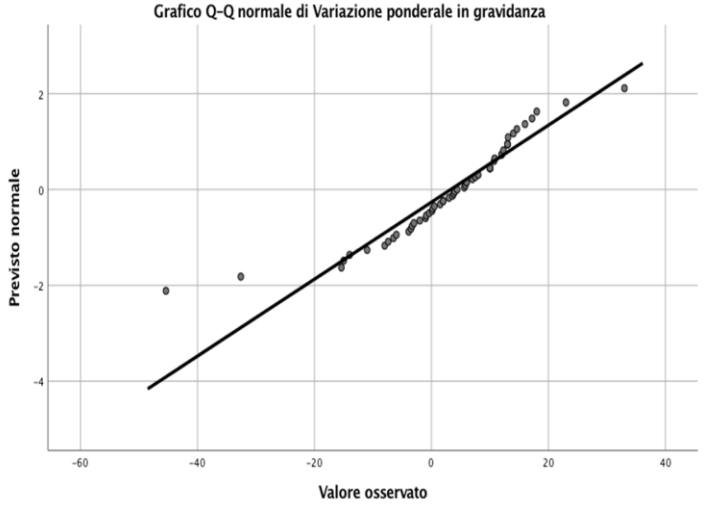
LA NOSTRA ESPERIENZA..

C.I.G.O. (Centro di Studio Multidisciplinare per la Terapia della Grande Obesità) AOUS

ANALISI STATISTICA DELLE VARIAZIONI PONDERALI IN GRAVIDANZA TRA IL GRUPPO STUDIO E IL GRUPPO CONTROLLO

- Analisi attraverso test non parametrico di Mann Whitney
- *(il test di normalità mostrava dati con distribuzione di tipo "non normale")*





Si evidenzia incremento ponderale maggiore nel gruppo controllo ma la differenza non è statisticamente significativa (p=0,609)

Riassumendo:

- Il counselling nutrizionale è uno strumento fondamentale per garantire cambiamenti nello stile di vita accettabili e duraturi nel tempo;
- Strumento necessario nella programmazione della gravidanza;
- Efficace nella prevenzione delle complicanze nutrizionali verificabili nelle gestanti sottoposte a chirurgia bariatrica:
  - -*GDM*
  - *- Dumpyng Syndrome*
  - *- Preeclampsia e ipertensione arteriosa gravidica*
  - *- Carenze nutrizionali*
  - *- Inadeguato apporto calorico (per eccesso e per difetto)*
- *Utile se vi è aderenza ai controlli periodici fissati;*
- Necessario in ogni fase della gravidanza (programmazione, gravidanza, allattamento)

Grazie per l’attenzione

CONGRESSO REGIONALE CONGIUNTO **ADI SIO TOSCANA**
OBESITÀ E FERTILITÀ:
PATOGENESI E STRATEGIE TERAPEUTICHE
27 SETTEMBRE 2019

CASO CLINICO:
Dieta chetogenica e fertilità

Dott.ssa ELISA PASQUINI
Specialista in Scienza dell'Alimentazione
AOUS, Policlinico le Scotte
UOSA Dietetica e Nutrizione Clinica

Donna 24 anni, baby sitter, menarca a 13 anni, ciclo mestruale irregolare, nessuna gravidanza, alvo e diuresi fisiologiche, attività motoria lieve (camminate 20’/die)

In sovrappeso dall’età dello sviluppo, vari tentativi dietetici negli anni passati, tutti con scarsi risultati.

PERCORSO CLINICO

Esami ematochimici e strumentali per la coppia al fine di comprendere la causa della ridotta fertilità

Alla fine del percorso diagnosi di **PCOS**

Cicli irregolari da sempre
Segni di iperandrogenismo (acne/irsutismo)
Cisti ovariche all'ecografia pelvica
Obesità di tipo androgenico

Criteri di Rotterdam ESHRE 2003 e ARSM

Prima visita dietologica:

- Valutazione dell'anamnesi fisiopatologica ed alimentare
- Terapia farmacologica: ipotiroidismo in trattamento con levotiroxina
- Valutazione gli esami ematochimici
- Valutata la composizione corporea tramite rilevazione delle misure antropometriche ed esecuzione della Bioimpedenziometria
- Somministazione DIETA CHETOGENICA

Anamnesi alimentare:
Alimentazione non equilibrata caratterizzata da eccesivo consumo di carboidrati semplici, complessi e grassi, i pasti non risultano nutrizionalmente bilanciati, appare ridotta la quota proteica, spesso vengono consumati prodotti ipercalorici e riulta molto rilevante l'utilizzo di bibite dolci e gassate.

Esami ematochimici:
Tutti nella norma eccetto
Eccetto un quadro di IPERINSULISMO

Terapia con metformina 850 mg x3

1° STEP

Valutazioni antropometriche:
Peso: 107,1 kg
H: 168 cm
BMI: 37,9

BIA: PA° 5,7°, idratazione interna la 50° ptc, FM 51,5 kg, BCM 28,9

Prescrizione dieta chetogenica per 2 settimane
Integrazione proteica con di integratore proteico suddiviso in due pasti (colazione e pranzo) più un pasto proteico con alimenti naturali a cena

- 600 kcal
- 25 g CHO

Importante idratazione maggiore di 2 litri

Controllo alla fine della 2° settimana

2° STEP

Peso: 101,2 kg (decremento ponderale 5,9 kg)
BMI: 35,9
BIA: PA° 6,1, idratazione interna al 50 ptc, riduzione di FM 48,3, lieve incremento del BCM 29,5
La paziente riferisce senso di nausea e diarrea nei primi giorni

750 Kcal
31 g CHO

Fase 2 durata 2 settimane
Sospensione dell'integrazione ed introduzione del secondo pasto proteico

Controllo alla fine della 2° settimana

3° STEP

Peso: 99,4 kg (decremento ponderale 1,8 Kg)
BMI: 35,2
BIA: esame invariato al precedente controllo
La paziente alcuni episodi di emicrania

Fase 3 durata 2 settimane
Reinserimento graduale dei carboidrati ai pasti, 50g suddivisi nei due pasti principali

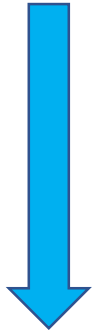
900 Kcal
55 g CHO

Controllo alla fine della 2° settimana

4° STEP

Peso: 96,3 kg (decremento ponderale 3,1 Kg)
BMI: 34,1
BIA: PA° 5,8° idratazione interna la 50 ptc, ulteriore riduzione della FM 43,8 Kg e mantenimento dei valori di BCM

Fase 4
Ulteriore incremento dei carboidrati 50 g ai pasti principali



Inizio gravidanza spontanea

Decremento poderale totale pregravidico circa 10,8 Kg

Peso pre-gravidico 96,3 Kg

Effettuati tutti gli esami per la gravidanza (toxo test negativo)

Elaborazione di uno schema dietetico personalizzato per gravidanza

Controlli mensili regolari

Circa 1800 kcal equilibrato, suddiviso in 3 pasti principali e 3 spuntini
Aumentato apporto proteico in gravidanza variabile nei trimestri (I° + 1g, II° + 8g, III°+ 26g)

Controlli periodici

- Controllo 7° settimana

Peso : 94,2 Kg

- Controllo 14° settimana

Peso: 96,2 Kg

- Controllo 20° settimana

Peso: 97,3 Kg

- Controllo 25° settimana

Peso: 99,3 Kg

Attualmente la gravidanza è in corso
25° settimana
Incremento ponderale complessivo di 3 kg
Gravidanza normo-condotta

Terapia farmacologica
Inizialmente sospesa la terapia con metformina
Eseguita curva glicemica a 16° settimane con successiva reintroduzione della terapia con metformina

CONCLUSIONI

Attualmente le pazienti sottoposte Dieta chetogenica sono 10

Tutte le pz affette da PCOS

BMI superiore a 30

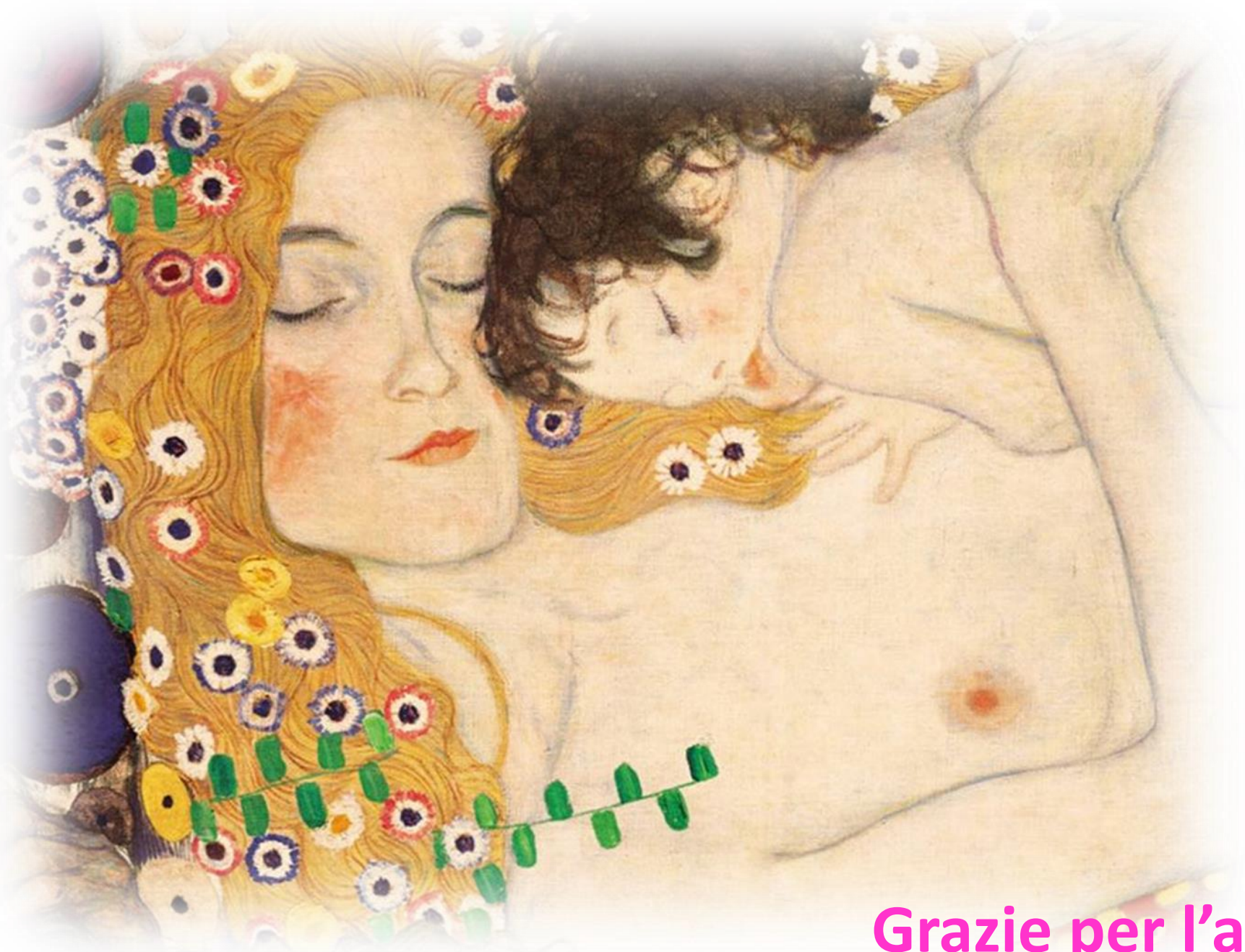
Età compresa tra i 18 e 35 anni

Buon decremento ponderale in tutte le pz, peso medio perso 9 kg

Tutte le pz hanno portato a terme il percorso

4 pz attualmente in gravidanza

Monitoraggio constante delle pz durante la gravidanza

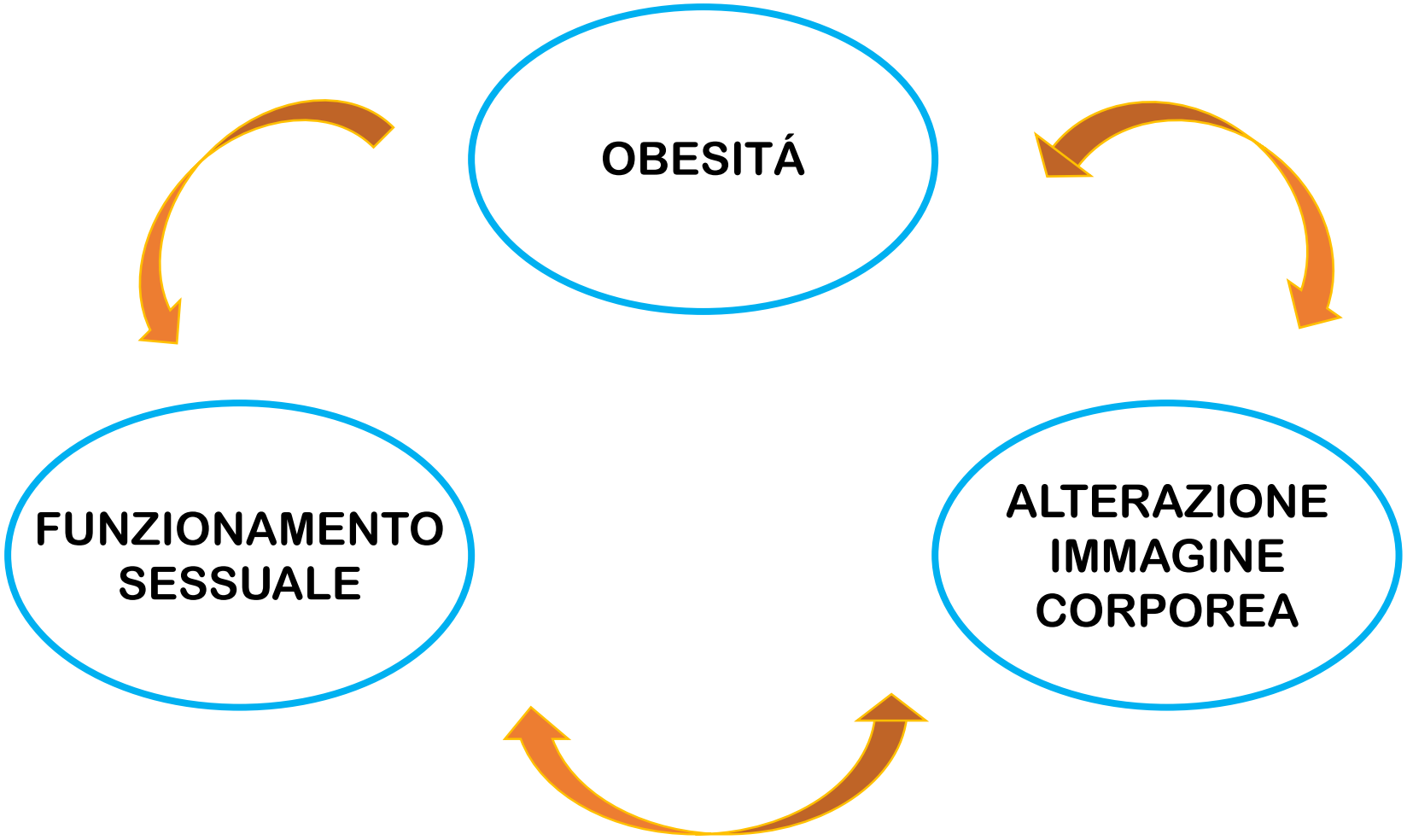


Grazie per l’attenzione

Gustav Klimt: Three Ages of Woman - Mother and Child

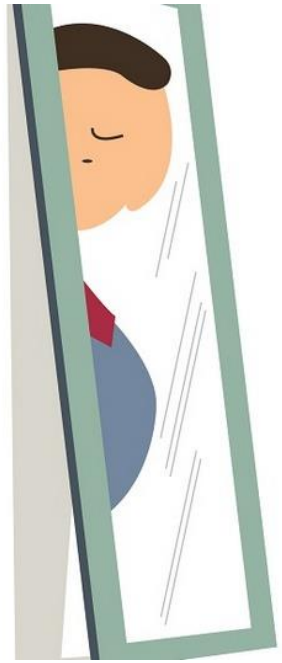
OBESITÁ, IMMAGINE CORPOREA E SESSUALITÁ

Serena Piccione - Aurora Santucci
Arianna Goracci
Università degli Studi di Siena
Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo


OBESITÁ
ALTERAZIONE IMMAGINE CORPOREA
FUNZIONAMENTO SESSUALE

- **OBESITÁ**

L’obesità rappresenta un problema globale che influisce negativamente sul benessere fisico, emotivo e psicosociale.

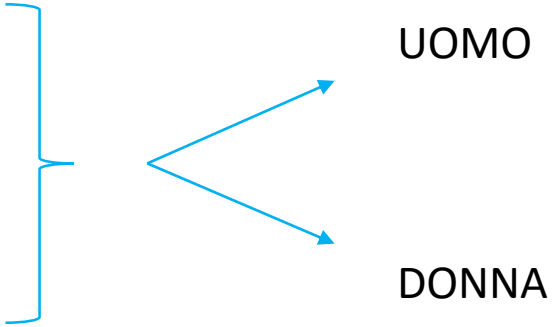


FUNZIONAMENTO SESSUALE

La risposta sessuale è multidimensionale e i problemi sessuali possono essere influenzati dal benessere psicologico e da fattori organici di un individuo

I disturbi della funzione sessuale possono riguardare una o più delle tre fasi del ciclo di risposta sessuale:

- Desiderio
- Eccitazione
- Orgasmo



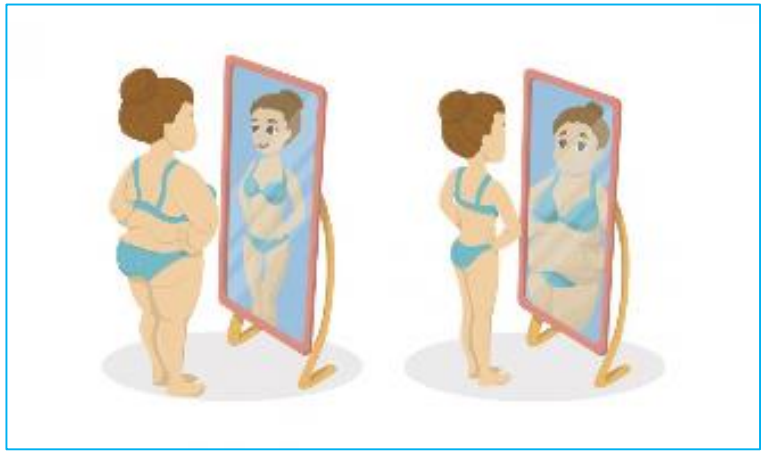
Laumann, E. O., Paik, A., & Rosen, R. C. (1999). Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. Jama, 281(6), 537-544.

Sarwer, D. B., Lavery, M., & Spitzer, J. C. (2012). A review of the relationships between extreme obesity, quality of life, and sexual function. Obesity surgery, 22(4), 668-676.

IMMAGINE CORPOREA

- Percezioni, pensieri e sentimenti associati al corpo e all'esperienza corporea

- Sottende schemi cognitivi complessi su come gli individui percepiscono il loro aspetto e può andare ad influenzare i loro comportamenti e il funzionamento psicosociale



L'insoddisfazione per la propria immagine corporea si manifesta in modo diverso nei vari gruppi e tende ad essere più comune nelle persone con obesità

Cash, T. F., & Pruzinsky, T. E. (1990). Body images: Development, deviance, and change. Guilford Press.

Latner, J. D., Mond, J. M., Vallance, J. K., Gleaves, D. H., & Buckett, G. (2012). Body checking and avoidance in women: Associations with mental and physical health-related quality of life. Eating behaviors, 13(4), 386-389.

- **Relazione obesità → funzionamento sessuale**

Comorbidità:

- ✓ Scarso controllo glicemico
- ✓ Diabete mellito
- ✓ Malattie cardiovascolari
- ✓ Farmaci
- ✓ L'obesità e BMI: gli uomini con un BMI> 28,7 kg/m hanno un rischio maggiore del 30% di disfunzione erettile rispetto a quelli con un BMI normale

Sarwer, D. B., & Steffen, K. J. (2015). Quality of life, body image and sexual functioning in bariatric surgery patients. European Eating Disorders Review, 23(6), 504-508.

- **Relazione obesità → funzionamento sessuale**

Variabili psicosociali:

- ✓ Immagine corporea
- ✓ Dinamiche relazionali
- ✓ Depressione

Lo stato depressivo, riducendo lo slancio vitale del soggetto, può avere un impatto negativo sul desiderio sessuale, sul piacere e sull'affettività.

+

Effetto iatrogeno di alcuni farmaci antidepressivi che possono compromettere in modo diverso il desiderio, l'eccitazione, l'orgasmo e il piacere.

=

Compromissione del funzionamento sessuale in una o più delle sue componenti.

Sarwer, D. B., & Steffen, K. J. (2015). Quality of life, body image and sexual functioning in bariatric surgery patients. European Eating Disorders Review, 23(6), 504-508.

• Relazione obesità → immagine corporea

Spesso correlata al peso corporeo ma:

- ✓ Tra le donne con obesità, poco meno della metà (47%) ha riferito insoddisfazione riguardo l'immagine specifica della vita e dell'addome
- ✓ Il 42% delle donne normopeso ha espresso insoddisfazione per il girovita e l'addome: questo ci suggerisce che l'insoddisfazione specifica dell'immagine corporea può essere indipendente dal peso corporeo effettivo.

Sarwer, D. B., Wadden, T. A., & Foster, G. D. (1998). Assessment of body image dissatisfaction in obese women: specificity, severity, and clinical significance. Journal of consulting and clinical psychology, 66(4), 651.

Cristiana, P. O. P. (2016). Self-Esteem and Body Image Perception in a Sample of University Students. Eurasian Journal of Educational Research, 16(64).

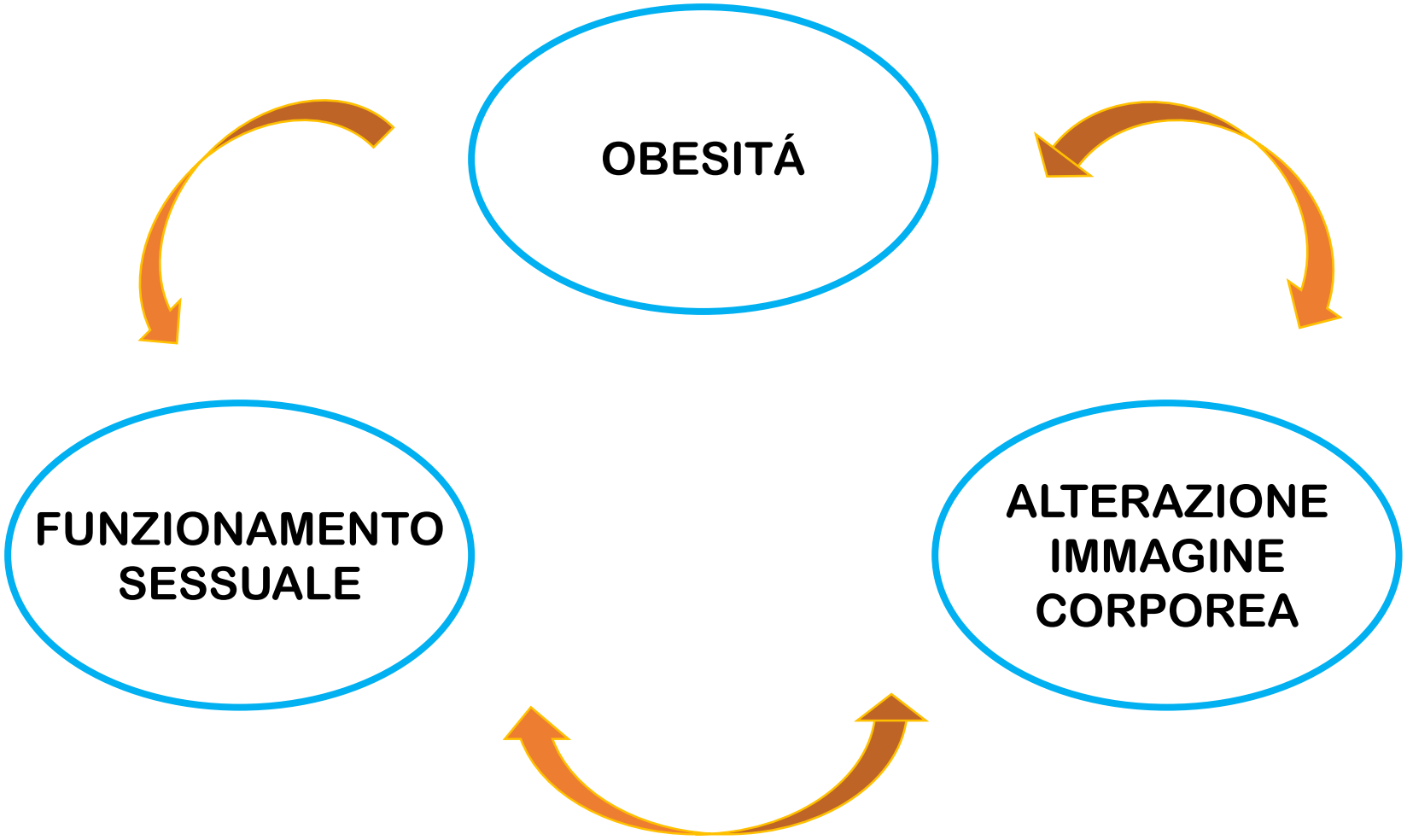
• Relazione obesità → immagine corporea

- Modifiche comportamentali: mimetizzare la propria obesità con l'abbigliamento, cambiare la postura o i movimenti del corpo, evitare di specchiarsi e provare rabbia quando pensano al loro corpo.

- Relazione tra riduzione della soddisfazione dell'immagine corporea, bassa autostima e aumento dei sintomi depressivi nelle donne obese

Sarwer, D. B., & Crerand, C. E. (2004). Body image and cosmetic medical treatments. Body image, 1(1), 99-111.

Foster, G. D., Wadden, T. A., & Vogt, R. A. (1997). Body image in obese women before, during, and after weight loss treatment. Health Psychology, 16(3), 226.


OBESITÁ
ALTERAZIONE IMMAGINE CORPOREA
FUNZIONAMENTO SESSUALE

- **Perdita di peso → funzionamento sessuale**

SEXUAL MEDICINE REVIEWS

REVIEW

Sexual Function, Obesity, and Weight Loss in Men and Women

David L. Rowland, PhD, Sean M. McNabney, BS, and Alexx R. Mann, MA

- Modifiche dello stile di vita:
  - minor probabilità di sviluppare ED
  - ripristinare la funzione sessuale.

- Effetti biochimici positivi
- Riduzione delle comorbidità
- Miglioramento dei parametri psicologici: autostima, fiducia, immagine del corpo, depressione e ansia, portando a un maggiore interesse sessuale, un maggiore impatto positivo sul sesso e un maggiore desiderio di relazione e impegno sessuale.

- **Perdita di peso → immagine corporea**

REVIEW

Quality of Life, Body Image and Sexual Functioning in Bariatric Surgery Patients

David B. Sarwer[1,2*] & Kristine J. Steffen[3,4]

[1]Department of Psychiatry and Center for Weight and Eating Disorders, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, USA
[2]Department of Surgery (Division of Plastic Surgery) and The Edwin and Fannie Gray Hall Center for Human Appearance, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, USA
[3]Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Nursing, and Allied Sciences, North Dakota State University, Fargo, ND, USA
[4]Neuropsychiatric Research Institute, Fargo, ND, USA

Perdita di peso dopo chirurgia bariatrica: marcati miglioramenti nell'immagine corporea che si verificano entro il primo anno postoperatorio.

F=M
Mantenuti quando i pazienti raggiungono le massime perdite di peso e sperimentano un modesto recupero del peso.

In alcuni casi è stata riportata insoddisfazione per l'eccesso cutaneo che può conseguire ad un'ingente perdita di peso.

- **Perdita di peso → depressione**

Review article

The long-term effect of bariatric surgery on depression and anxiety

Hartej Gill[a], Simratdeep Kang[a], Yena Lee[a,b,c], Joshua D. Rosenblat[a,d], Elisa Brietzke[a,e], Hannah Zuckerman[a], Roger S. McIntyre[a,b,c,d,f,1,*]

[a] Mood Disorders Psychopharmacology Unit, University Health Network, Toronto, Canada
[b] Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto, Canada
[c] Brain and Cognition Discovery Foundation, Toronto, Canada
[d] Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Canada
[e] Department of Psychiatry, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
[f] Department of Pharmacology, University of Toronto, Toronto, Canada

- Riduzione dei sintomi depressivi e ansiosi (MINI, CGI)
- Miglioramento della qualità vita inteso come miglioramento dell'autostima, della funzione sessuale, del funzionamento lavorativo e sociale.

La nostra esperienza

- 229 Pazienti con obesità (192 F – 37 M)
  - 176 Pazienti con comorbidità Psichiatrica (52,84% disturbo dell'umore)
- Follow up medio: 2 anni
- Clinical Global Impression (CGI)

✓ Miglioramento dei parametri metabolici: BMI, comorbidità
  - Riduzione significativa del BMI nei pazienti con e senza comorbidità psichiatrica

✓ Miglioramento dei parametri psicopatologici: ↓ CGI

✓ Miglioramento qualità della vita

- **Conclusioni**

«Il mio corpo è qualcosa che io *sono*,
non è qualcosa che io *ho*.» *B. Callieri*

Grazie.

ADI

Società Italiana dell'Obesità

CONGRESSO REGIONALE CONGIUNTO **ADI SIO TOSCANA**

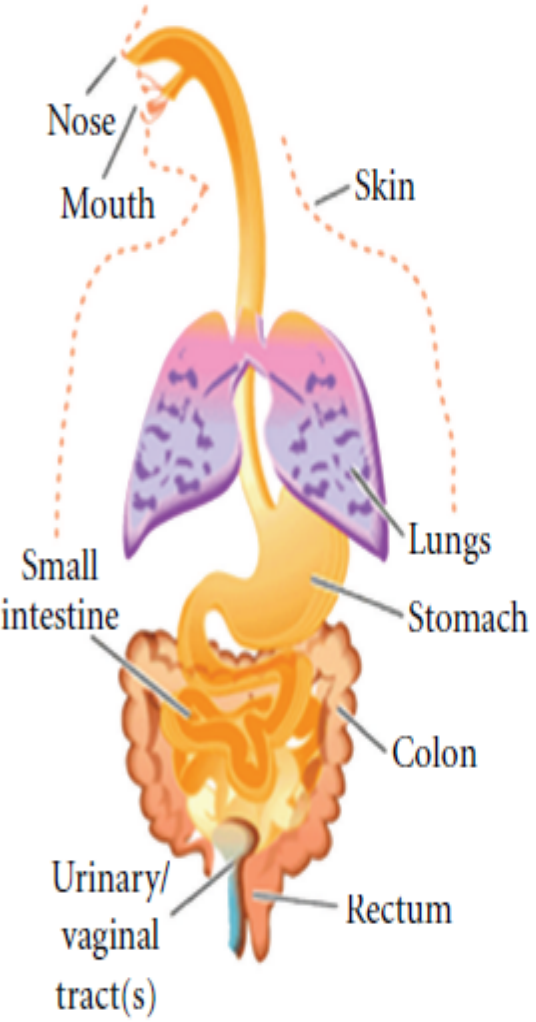
OBESITÀ E FERTILITÀ:
PATOGENESI E STRATEGIE TERAPEUTICHE

27 SETTEMBRE 2019
HOTEL GARDEN
SIENA

MICROBIOMA INTESTINALE, OBESITA' E CONTROLLO DEL PESO NELLA SALUTE RIPRODUTTIVA

Massimo Vincenzi

Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva
S. Pier Damiano Hospital Faenza (RA)



Human body 10^{13} cells 23,000 genes

Normal flora 10^{14} microbial cells on the human body. 3.3 million genes

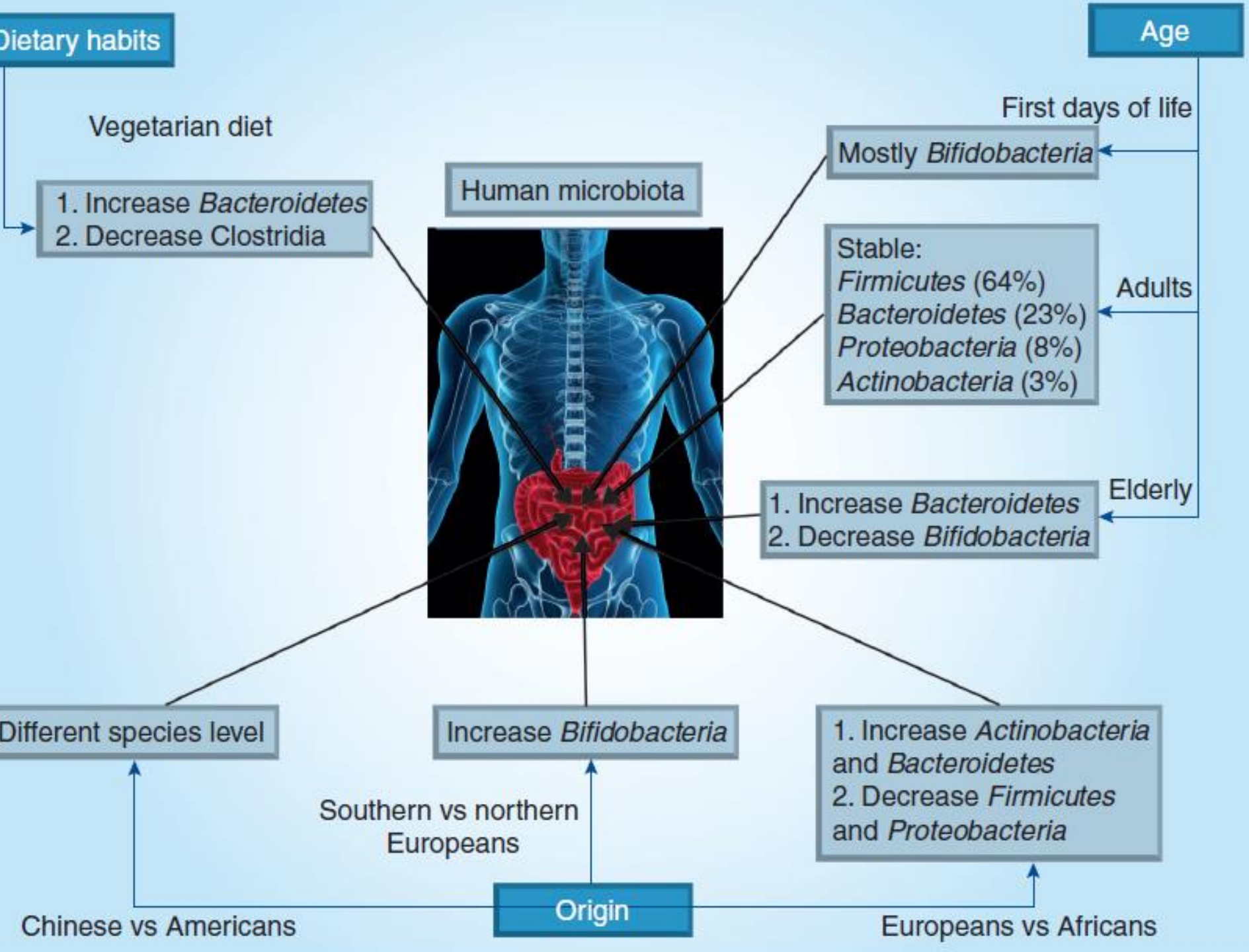
Amount of bacteria per gram of cellular component

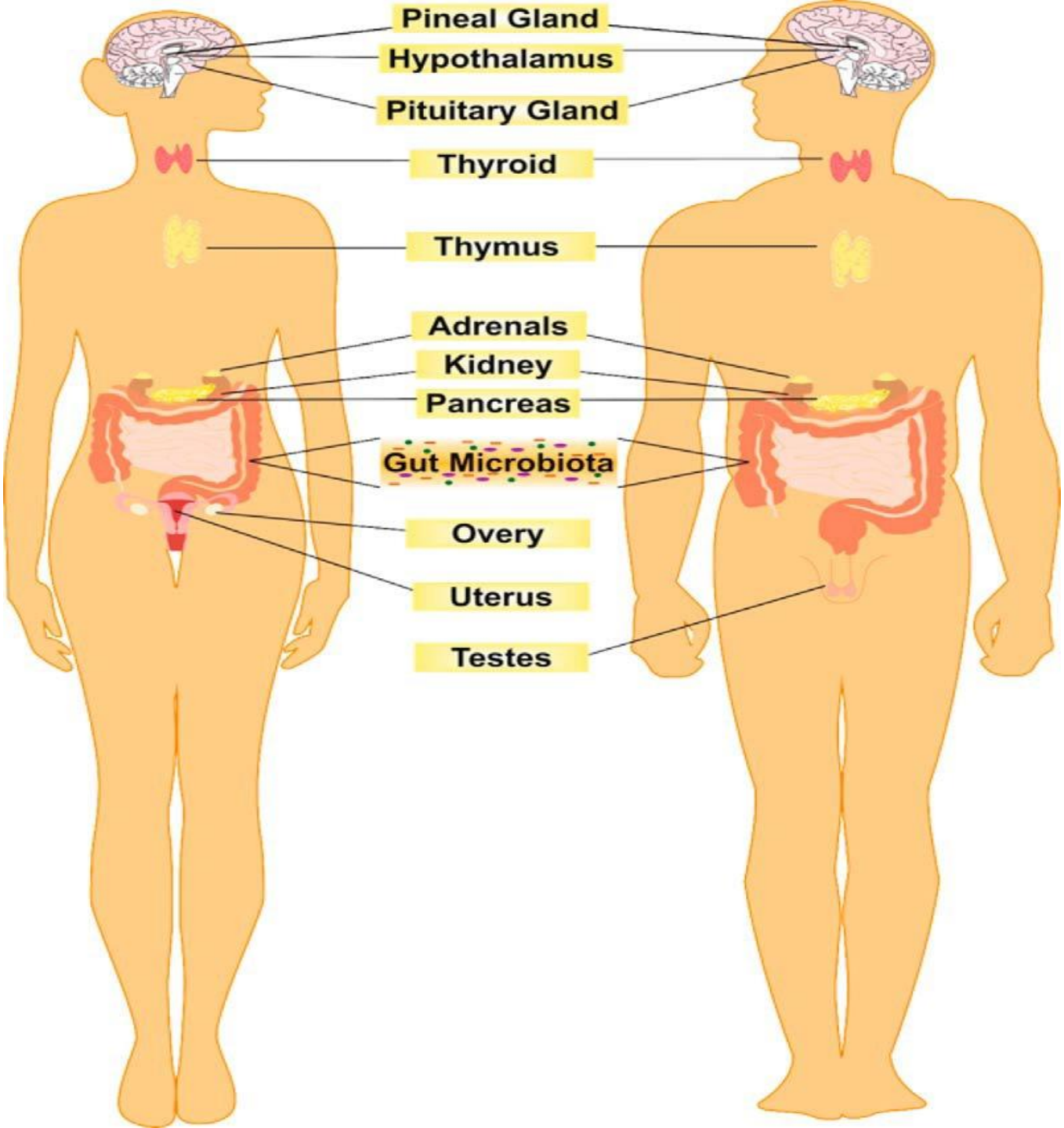
- Stomach – 10^1 to 10^2 cells
- Duodenum – 10^3 cells
- Jejunum – 10^4 cells
- Ileum 10^4 to 10^7 cells
- Proximal colon 10^{10} to 10^{11} cells
- Transverse colon 10^{11} to 10^{12} cells
- Distal colon $>10^{12}$ cells

"the microbiota can be viewed as a metabolic organ exquisitely tuned to our physiology that performs function we have not had to evolve on our own"

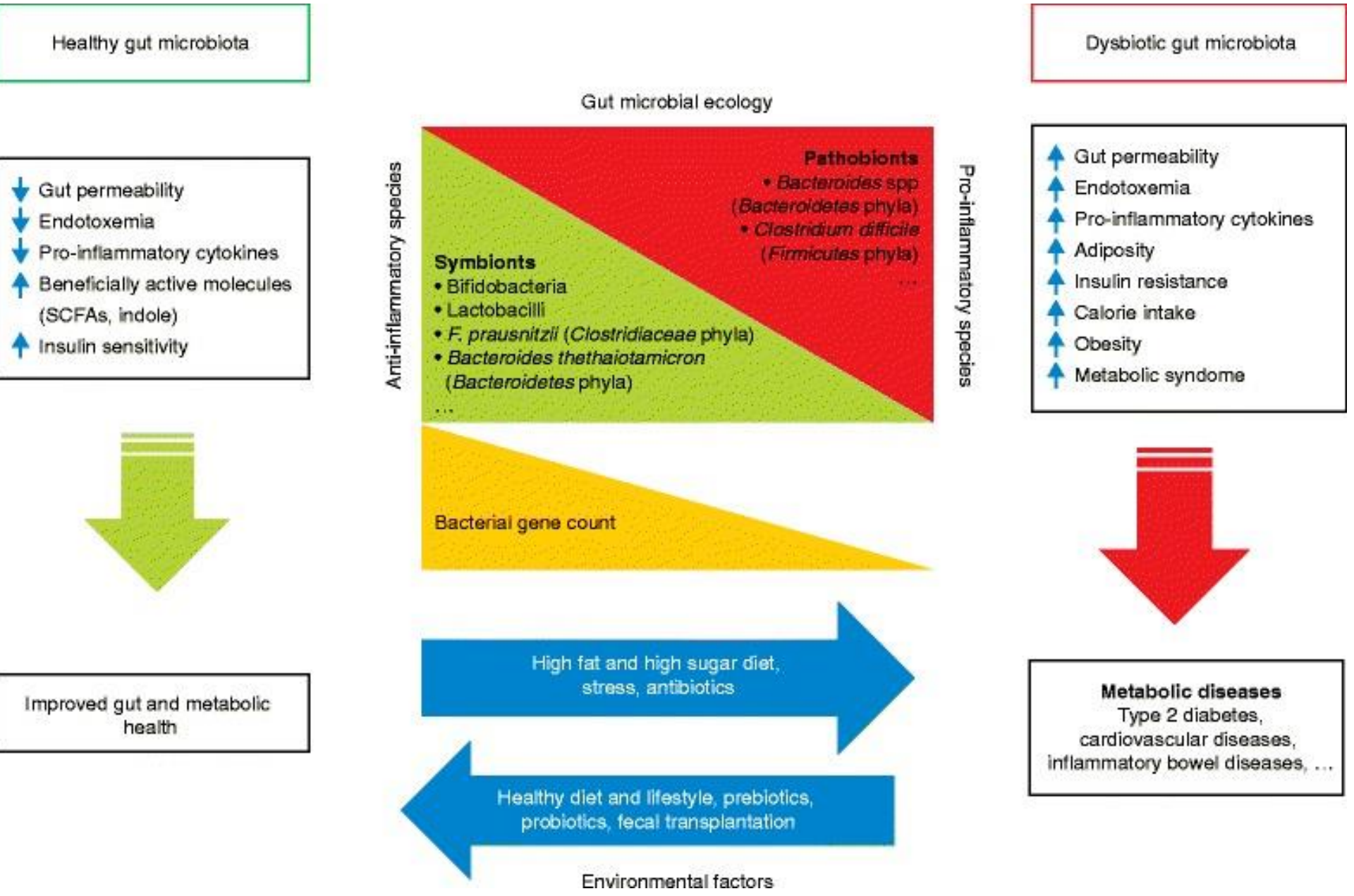
Backhed et al. 2004. PNAS 101:15718-15723

M. Vincen

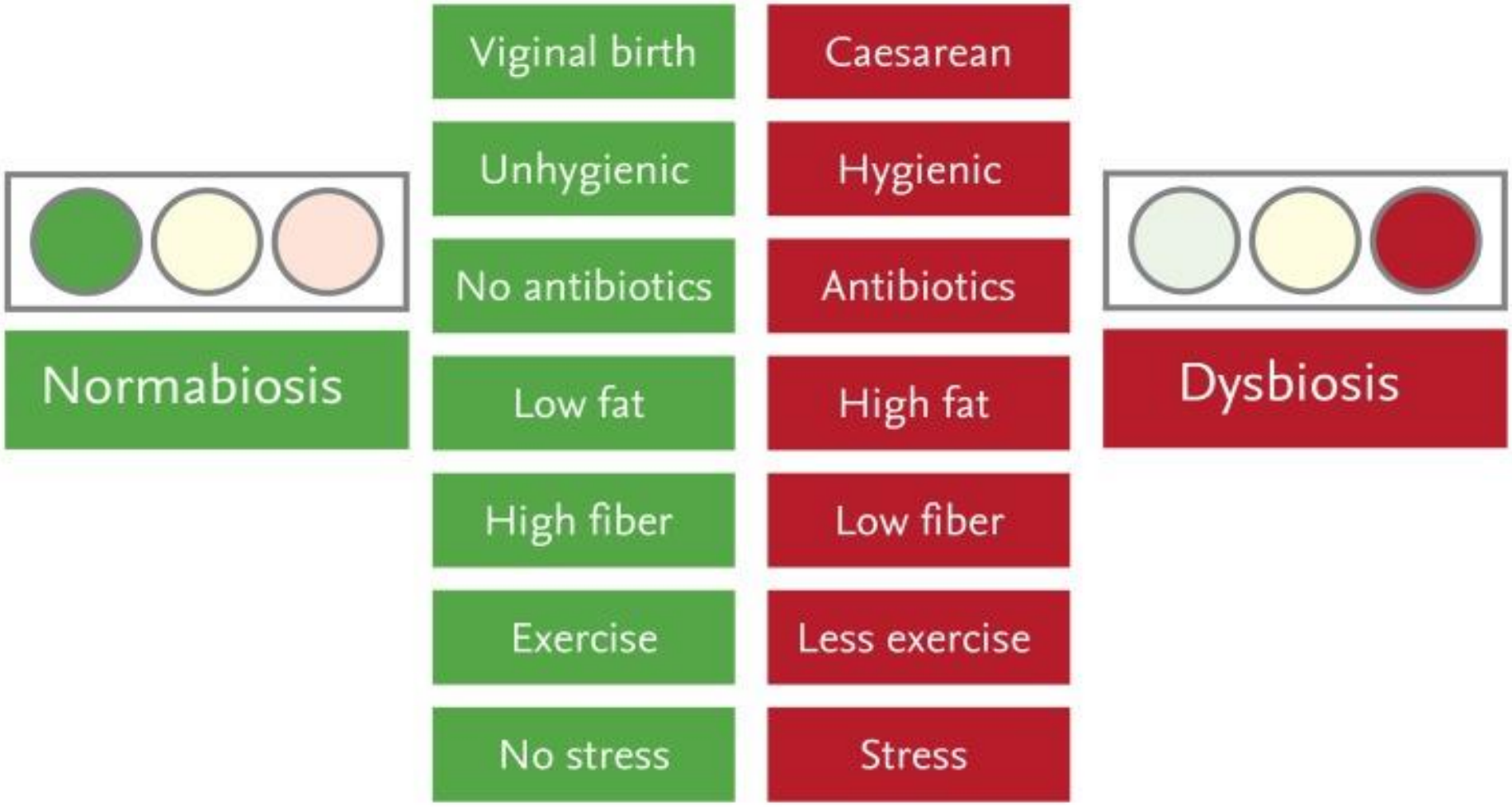

Dietary habits
Age
Vegetarian diet
First days of life
Mostly *Bifidobacteria*
Human microbiota
1. Increase *Bacteroidetes*
2. Decrease Clostridia
Stable:
Firmicutes (64%)
Bacteroidetes (23%)
Proteobacteria (8%)
Actinobacteria (3%)
Adults
Elderly
1. Increase *Bacteroidetes*
2. Decrease *Bifidobacteria*
Different species level
Increase *Bifidobacteria*
1. Increase *Actinobacteria* and *Bacteroidetes*
2. Decrease *Firmicutes* and *Proteobacteria*
Southern vs northern Europeans
Origin
Chinese vs Americans
Europeans vs Africans


Pineal Gland
Hypothalamus
Pituitary Gland
Thyroid
Thymus
Adrenals
Kidney
Pancreas
Gut Microbiota
Overy
Uterus
Testes

M. Vincenzi


Healthy gut microbiota
Dysbiotic gut microbiota
Gut microbial ecology
Gut permeability
Endotoxemia
Pro-inflammatory cytokines
Beneficially active molecules
(SCFAs, indole)
Insulin sensitivity
Anti-inflammatory species
Pathobionts
• Bacteroides spp
(Bacteroidetes phyla)
• Clostridium difficile
(Firmicutes phyla)
...
Symbionts
• Bifidobacteria
• Lactobacilli
• F. prausnitzii (Clostridiaceae phyla)
• Bacteroides thethaiotamicron
(Bacteroidetes phyla)
...
Pro-inflammatory species
Gut permeability
Endotoxemia
Pro-inflammatory cytokines
Adiposity
Insulin resistance
Calorie intake
Obesity
Metabolic syndome
Bacterial gene count
High fat and high sugar diet,
stress, antibiotics
Improved gut and metabolic
health
Metabolic diseases
Type 2 diabetes,
cardiovascular diseases,
inflammatory bowel diseases, ...
Healthy diet and lifestyle, prebiotics,
probiotics, fecal transplantation
Environmental factors

M. Vincenzi



Takanori Kanai Korean J Intern Med. 2014 Jul; 29(4): 409–415

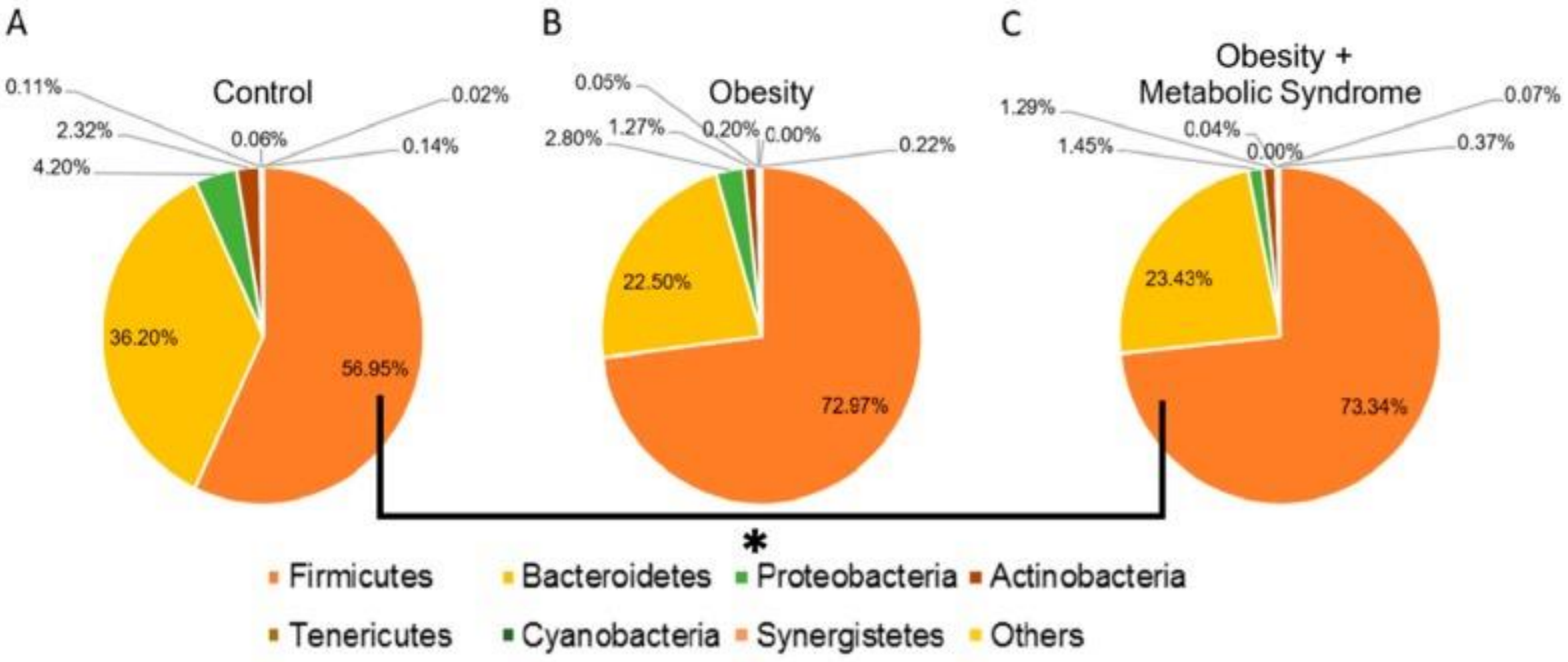
M. Vincenzi

OBESITY

In the Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT) study including 292 non-diabetic Danish individuals, 23% of the studied population sample had low microbial gene richness, with the bacterial gene count reduced by 40%.

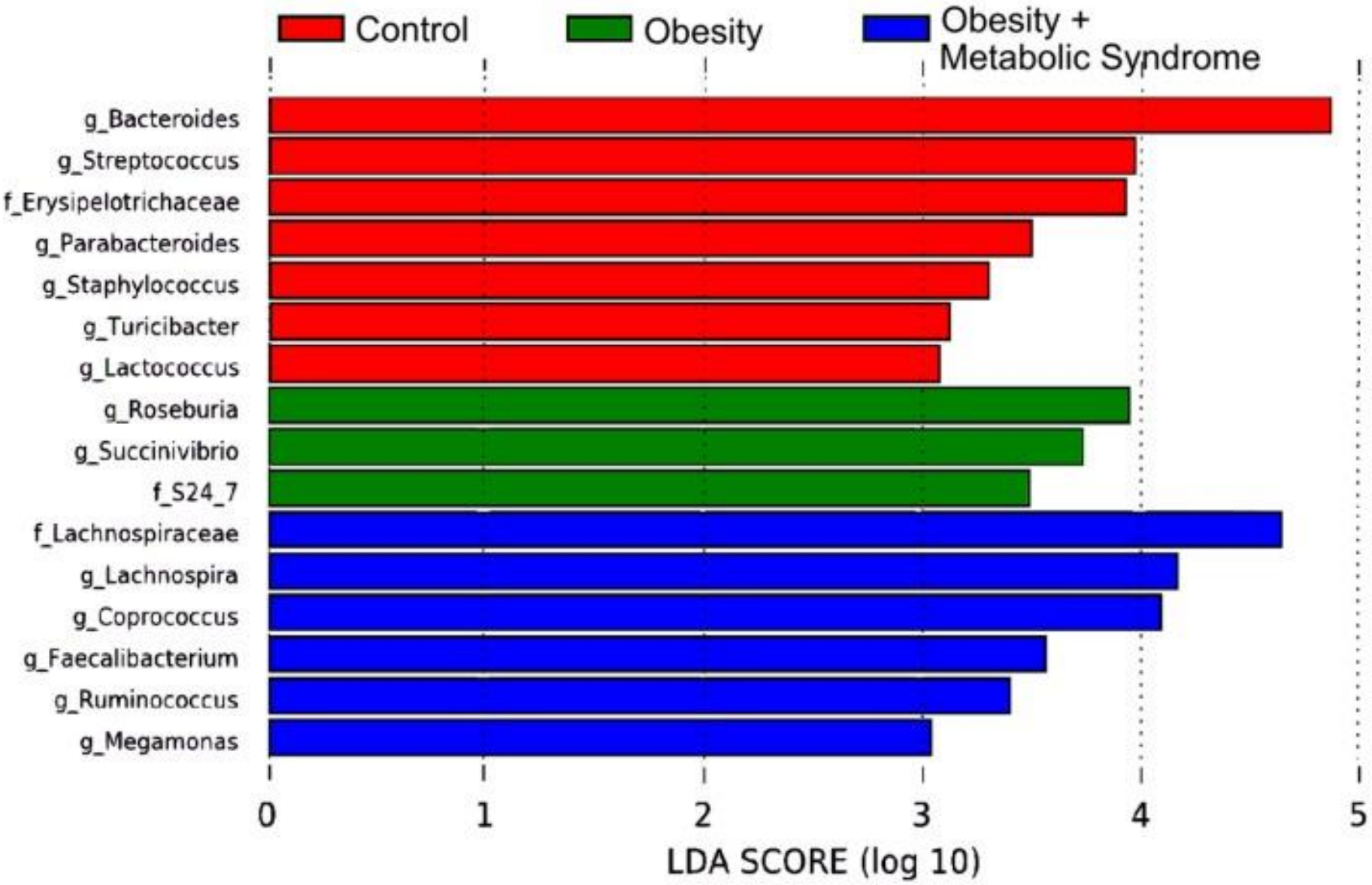
Interestingly, individuals with low richness were characterized by low-grade inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and overall adiposity, which potentially put them at an increased risk of progression to obesity-related co-morbidities.

M. Vincenzi



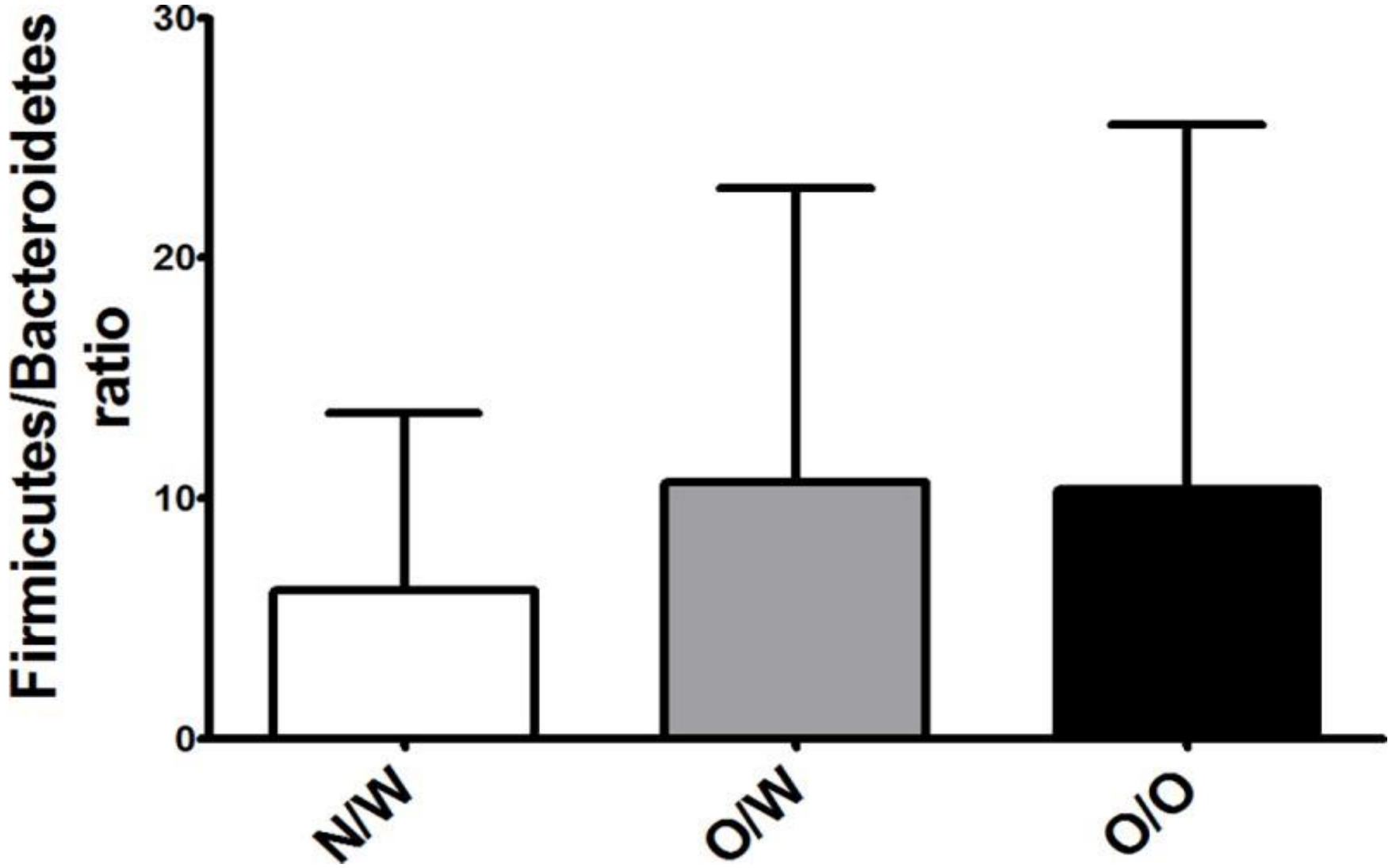
Int J Mol Sci 2019, 20, 438

M. Vincenzi



Int J Mol Sci 2019, 20, 438

M. Vincenzi



Int J Mol Sci 2019, 20, 438

M. Vincenzi

J Clin Endocrinol Metab. 2018 Apr 1;103(4):1502-1511.

Gut Microbial Diversity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Correlates With Hyperandrogenism.

CONTEXT: A majority of women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have metabolic abnormalities that result in an increased risk of developing type 2 diabetes and heart disease. Correlative studies have shown an association between changes in the gut microbiome and metabolic disorders. Two recent studies reported a decrease in α diversity of the gut microbiome in women with PCOS compared with healthy women.

OBJECTIVE: We investigated whether changes in the gut microbiome correlated with specific clinical parameters in women with PCOS compared with healthy women. We also investigated whether there were changes in the gut microbiome in women with polycystic ovarian morphology (PCOM) who lacked the other diagnostic criteria of PCOS.

PARTICIPANTS: Subjects were recruited at the Poznan University of Medical Sciences. Fecal microbial diversity profiles of healthy women (n = 48), women with PCOM (n = 42), and women diagnosed with PCOS using the Rotterdam criteria (n = 73) were analyzed using 16S ribosomal RNA gene sequencing.

RESULTS: Lower α diversity was observed in women with PCOS compared with healthy women. Women with PCOM had a change in α diversity that was intermediate between that of the other two groups. Regression analyses showed that hyperandrogenism, total testosterone, and hirsutism were negatively correlated with α diversity. Permutational multivariate analysis of variance in UniFrac distances showed that hyperandrogenism was also correlated with β diversity. A random forest identified bacteria that discriminated between healthy women and women with PCOS.

CONCLUSION: ***These results suggest that hyperandrogenism may play a critical role in altering the gut microbiome in women with PCOS.***

M. Vincenzi

PLOS ONE A Peer-Reviewed, Open Access Journal

View this Article | Submit to PLOS | Get E-Mail Alerts | Contact Us

PLoS One. 2017; 12(1): e0168390.
Published online 2017 Jan 3. doi: 10.1371/journal.pone.0168390

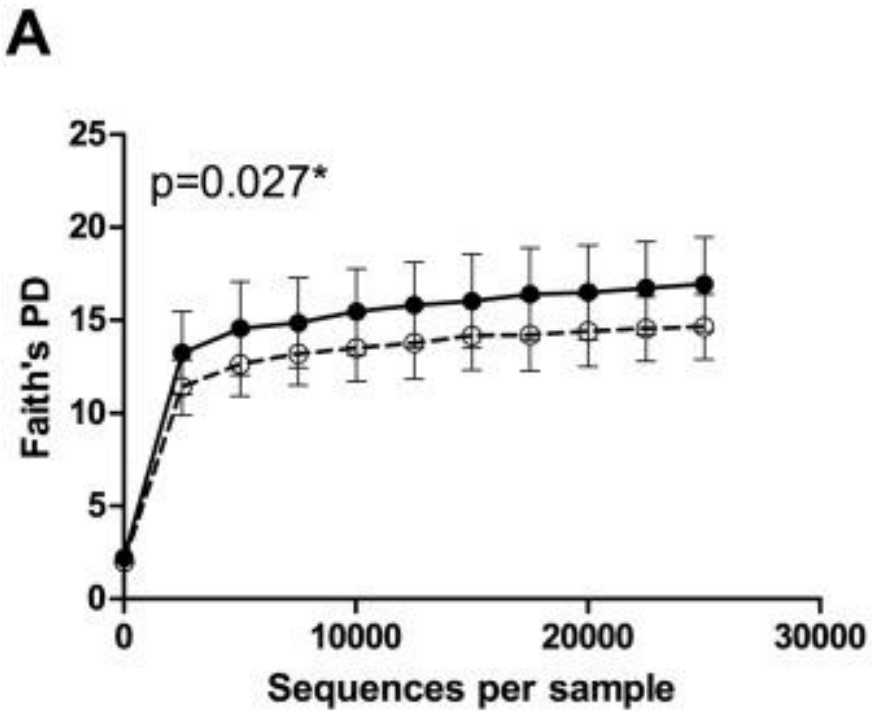
PMCID: PMC5207627
PMID: 28045919

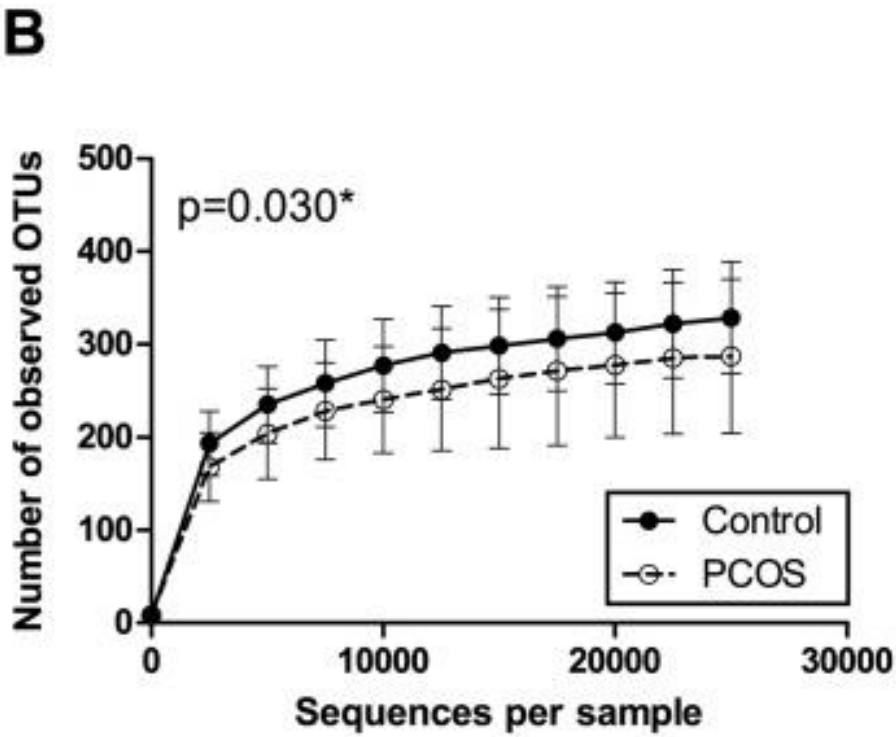
Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study

Conclusion

Patients with PCOS have a lower diversity and an altered phylogenetic profile in their stool microbiome, which is associated with clinical parameters. Gut barrier dysfunction and endotoxemia were not driving factors in this patient cohort, but may contribute to the clinical phenotype in certain PCOS patients

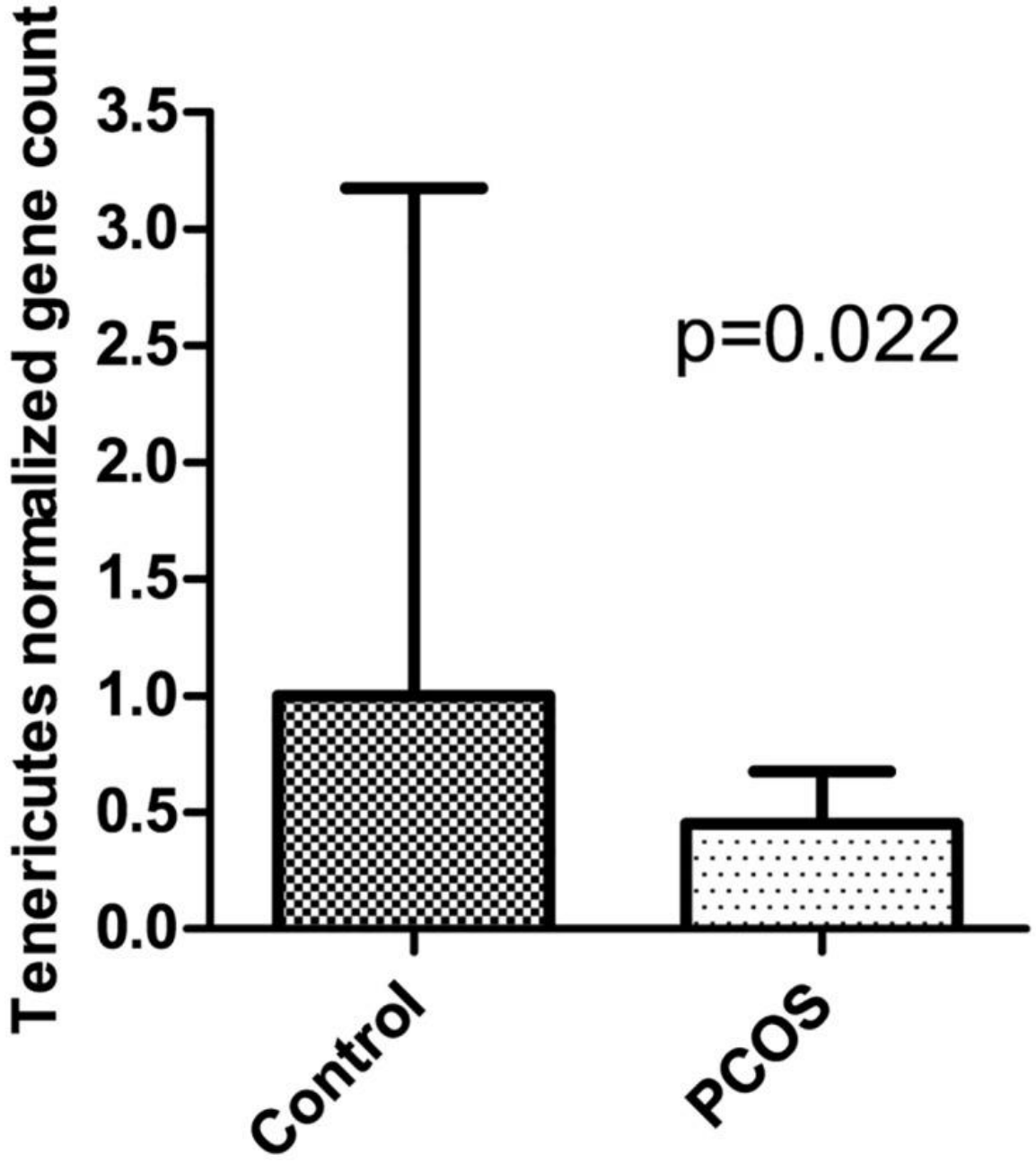
M. Vincenzi





PLoS One, 2017

M. Vincenzi

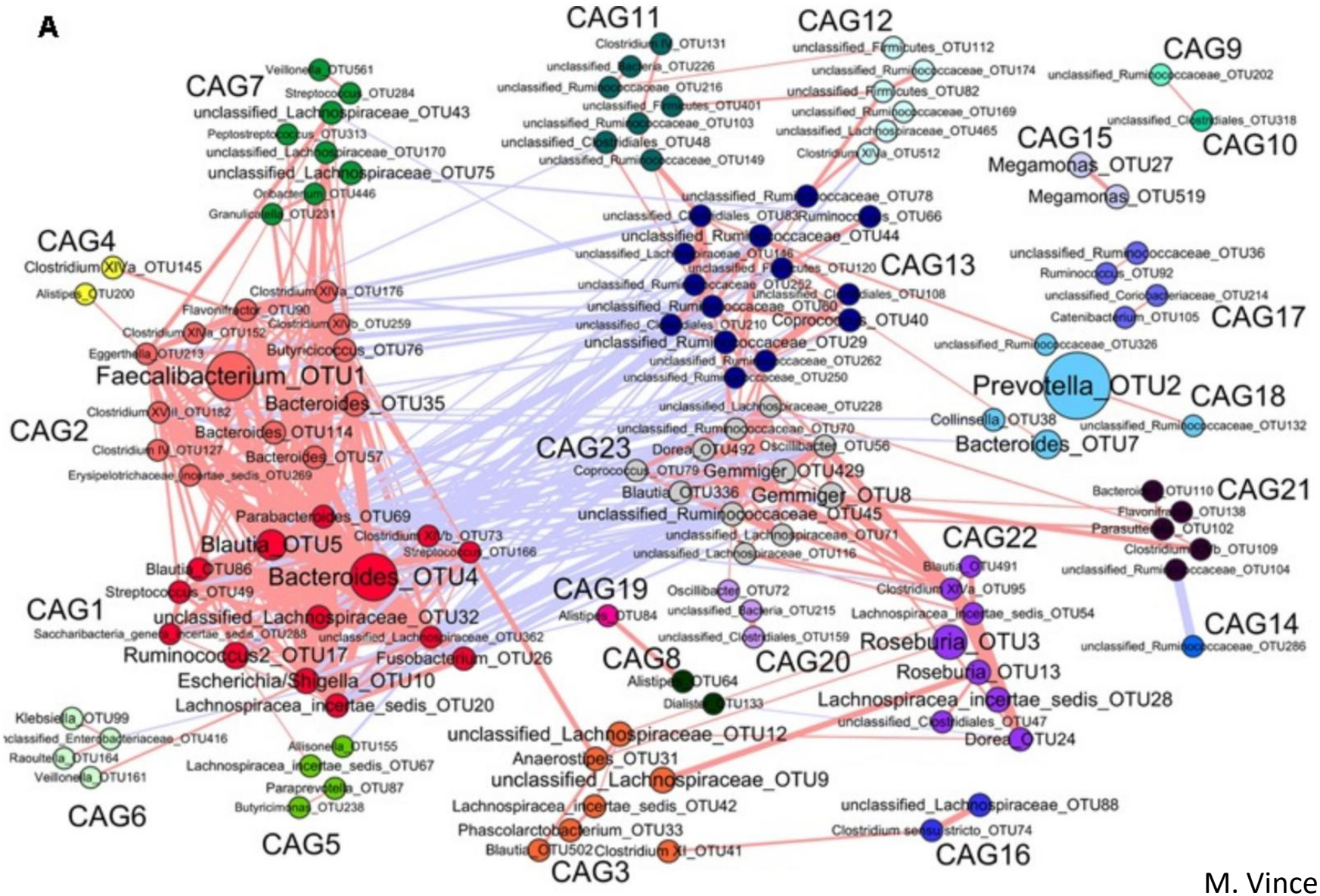


PLoS One, 2017

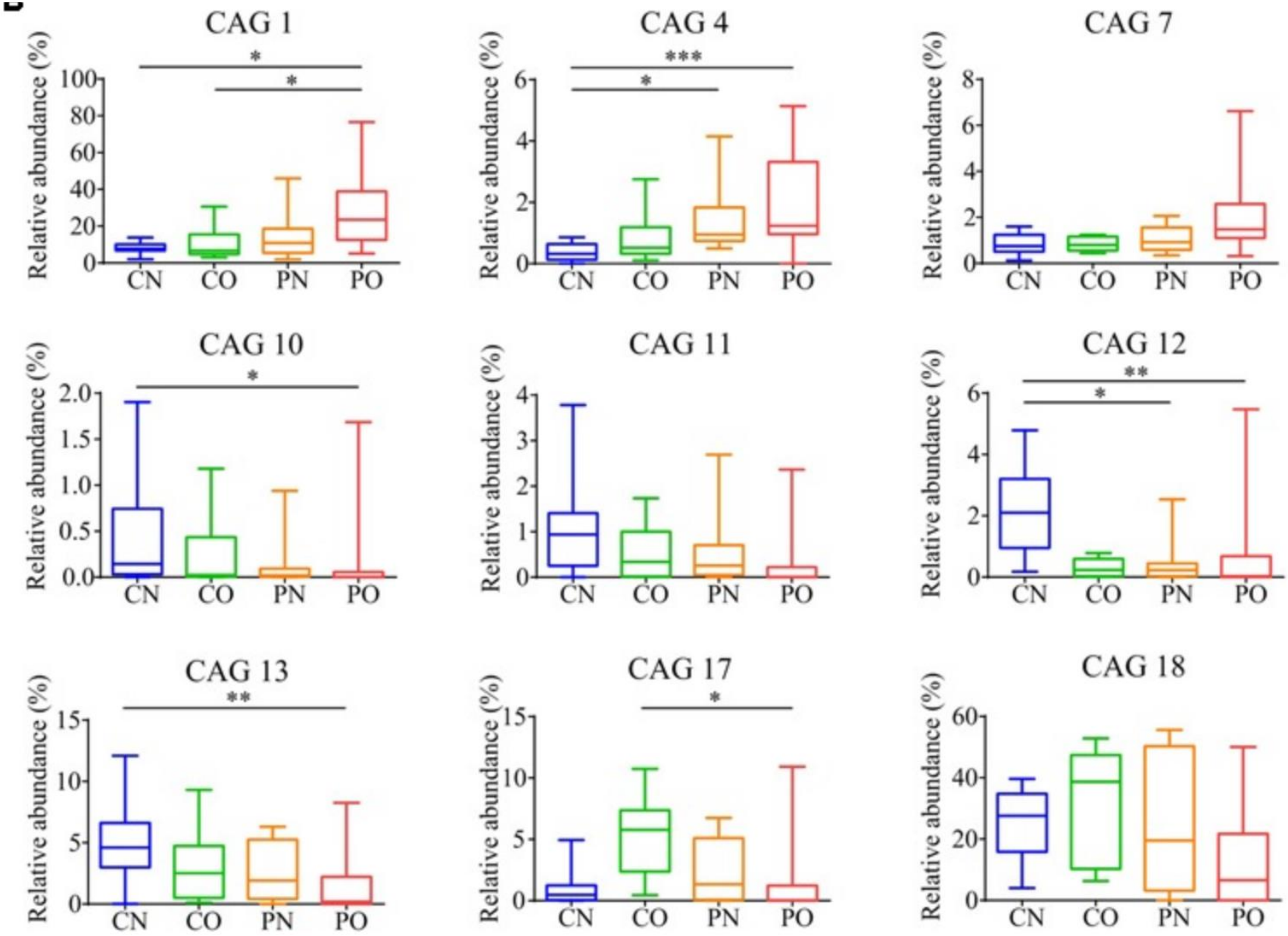
M. Vincenzi

Front Microbiol. 2017 Feb 28;8:324

Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with Clinical Parameters in Polycystic Ovary Syndrome

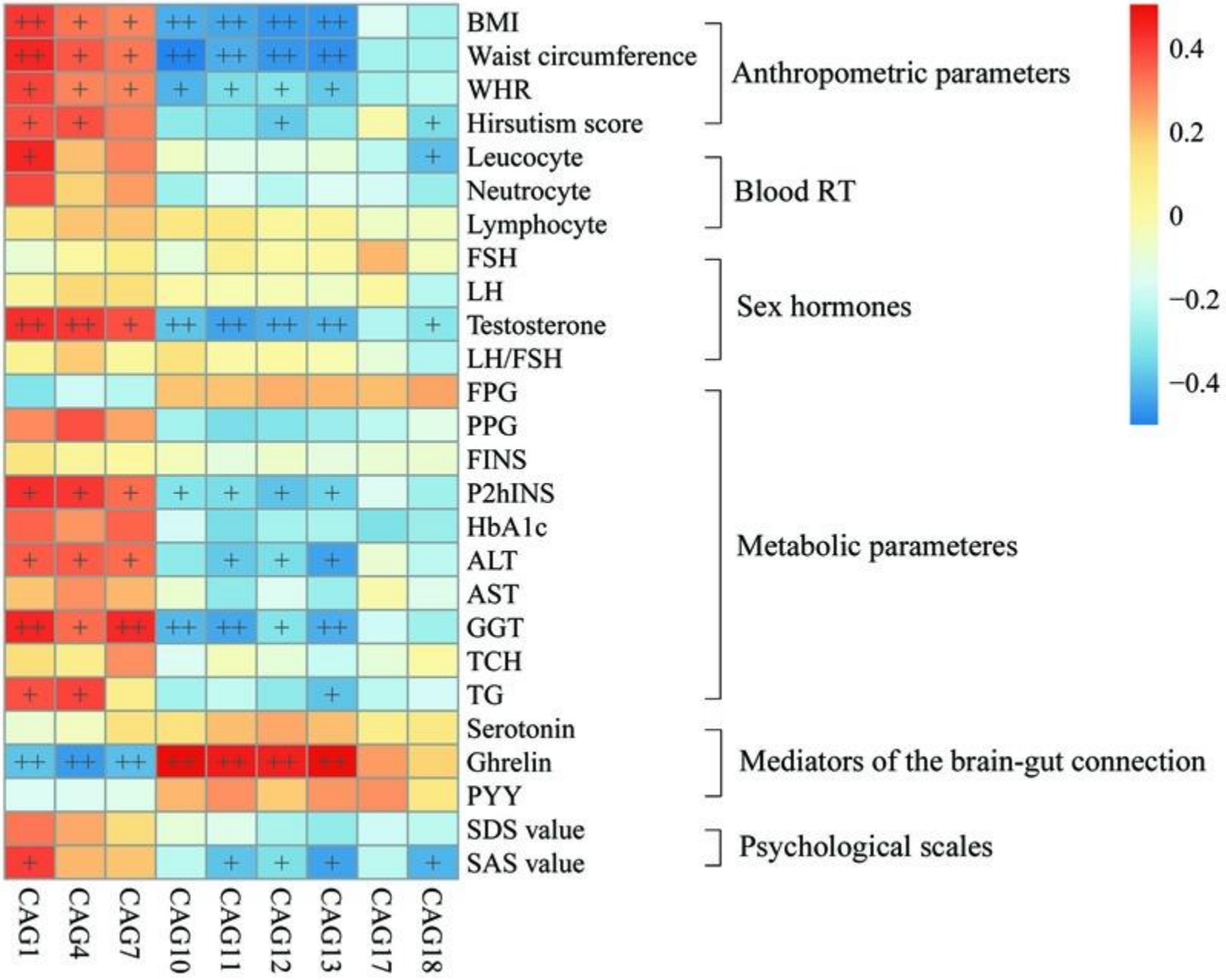


M. Vincenzi



Front Microbiol 2017 Feb 28;8:324

M. Vincenzi



Front Microbiol 2017 Feb 28;8:324

M. Vincenzi

Conclusion

This study revealed the association between gut microbiota and PCOS. The dysbiosis of gut microbiota might contribute to the development of PCOS; further studies are needed to enlarge sample size and explore the potential causal mechanisms between gut microbiota and PCOS, such as the metabolites produced by gut microbiota and fecal microbiota transplantation.

Taken together, our work suggested an altered composition of gut microbiota, represented by the reduction of alpha diversity, the increase of LPS-producing bacteria, and the decrease of spore-forming species. This study also demonstrated the association between gut microbiota and PCOS-related clinical parameters.

Hum Reprod Update. 2017 Nov 1;23(6):681-705

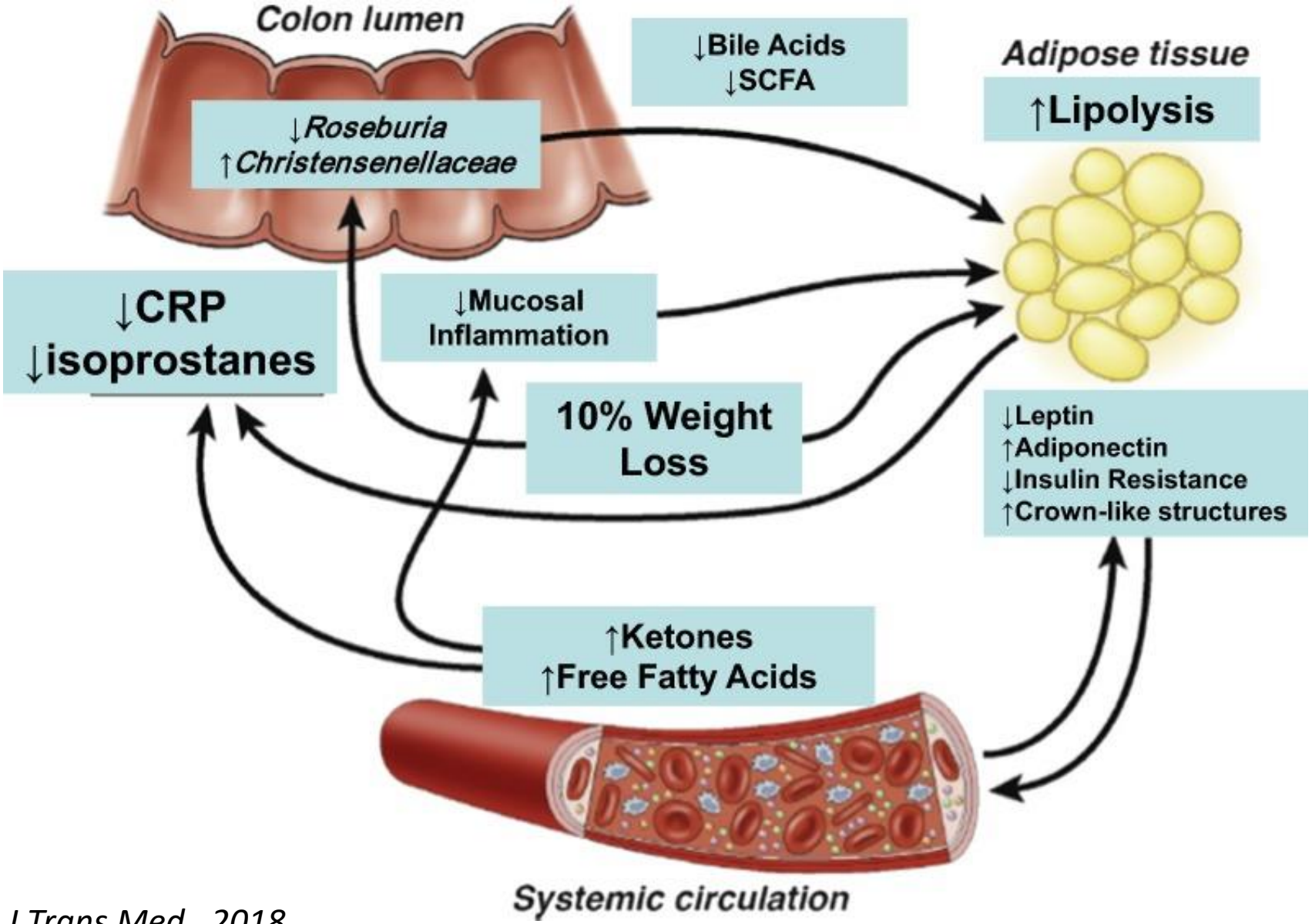
How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence.

Best D, Avenell A, Bhattacharya S.

A total of 40 studies were included, of which 14 were randomised control trials. Primary outcomes were pregnancy, live birth rate and weight change. In women, reduced calorie diets and exercise interventions were more likely than control interventions to result in pregnancy [risk ratio 1.59, 95% CI (1.01, 2.50)], and interventions resulted in weight loss and ovulation improvement, where reported. Miscarriage rates were not reduced by any intervention.

Overweight and obese persons seeking fertility should be educated on the detrimental effects of fatness and the benefits of weight reduction, including improvement in pregnancy rates. A combination of a reduced calorie diet, by reducing fat and refined carbohydrate intake, and increased aerobic exercise should form the basis of programmes designed for such individuals. A lack of randomized studies in men and couples, and studies evaluating barriers to undertaking weight loss in infertile populations is evident, and future research should examine these issues further.

M. Vincenzi



J Trans Med, 2018

M. Vincenzi

Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology.

Individuals with obesity and type 2 diabetes differ from lean and healthy individuals in their abundance of certain gut microbial species and microbial gene richness. Abundance of Akkermansia muciniphila, a mucin-degrading bacterium, has been inversely associated with body fat mass and glucose intolerance in mice, but more evidence is needed in humans. The impact of diet and weight loss on this bacterial species is unknown. Our objective was to evaluate the association between faecal A. muciniphila abundance, faecal microbiome gene richness, diet, host characteristics, and their changes after calorie restriction (CR).

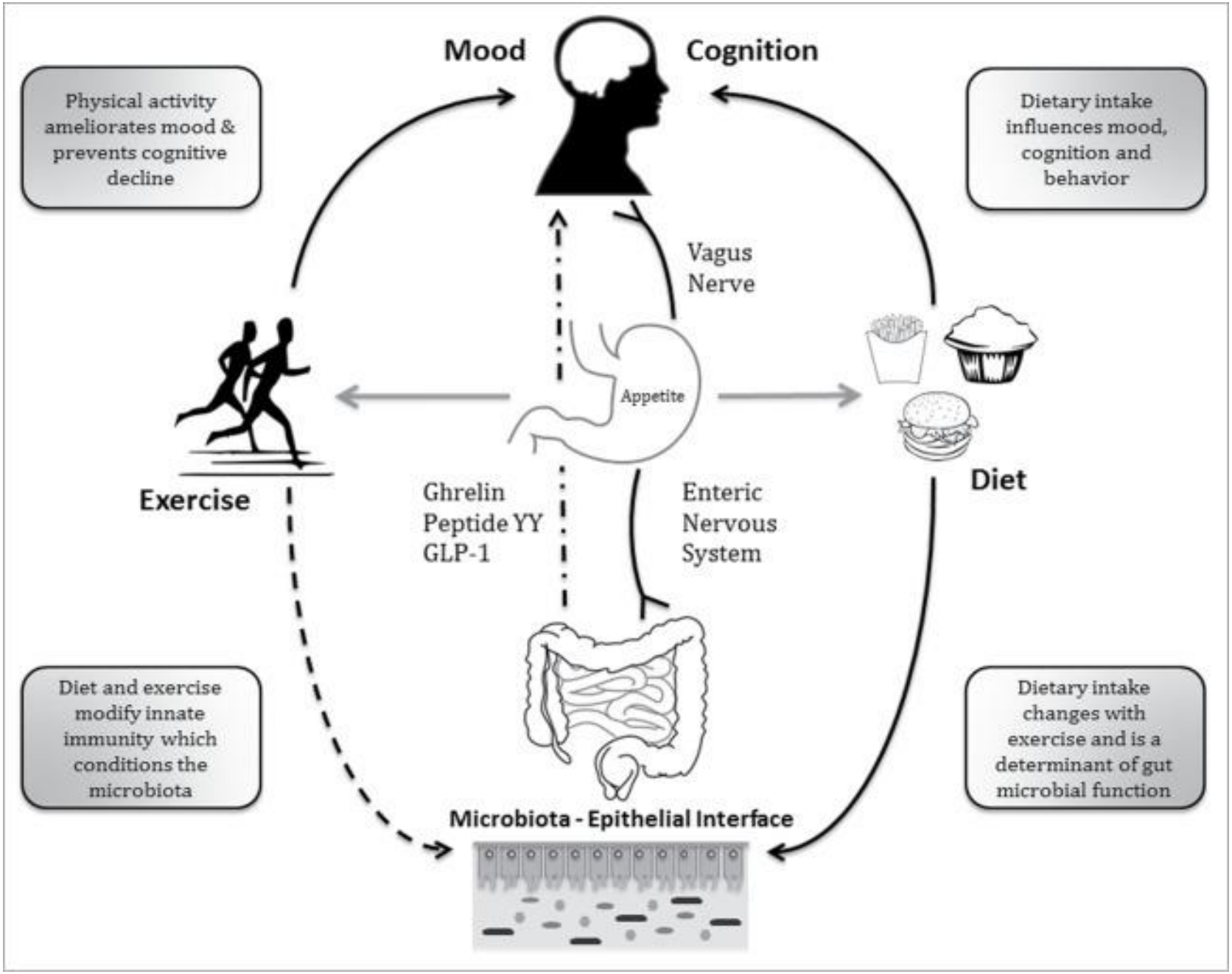
The intervention consisted of a 6-week CR period followed by a 6-week weight stabilisation diet in overweight and obese adults (N=49, including 41 women). Faecal A. muciniphila abundance, faecal microbial gene richness, diet and bioclinical parameters were measured at baseline and after CR and weight stabilisation.

At baseline A. muciniphila was inversely related to fasting glucose, waist-to-hip ratio and subcutaneous adipocyte diameter. Subjects with higher gene richness and A. muciniphila abundance exhibited the healthiest metabolic status, particularly in fasting plasma glucose, plasma triglycerides and body fat distribution. Individuals with higher baseline A. muciniphila displayed greater improvement in insulin sensitivity markers and other clinical parameters after CR. These participants also experienced a reduction in A. muciniphila abundance, but it remained significantly higher than in individuals with lower baseline abundance. A. muciniphila was associated with microbial species known to be related to health.

A. muciniphila is associated with a healthier metabolic status and better clinical outcomes after CR in overweight/obese adults. The interaction between gut microbiota ecology and A. muciniphila warrants further investigation.

Gut. 2015 Jun 22.

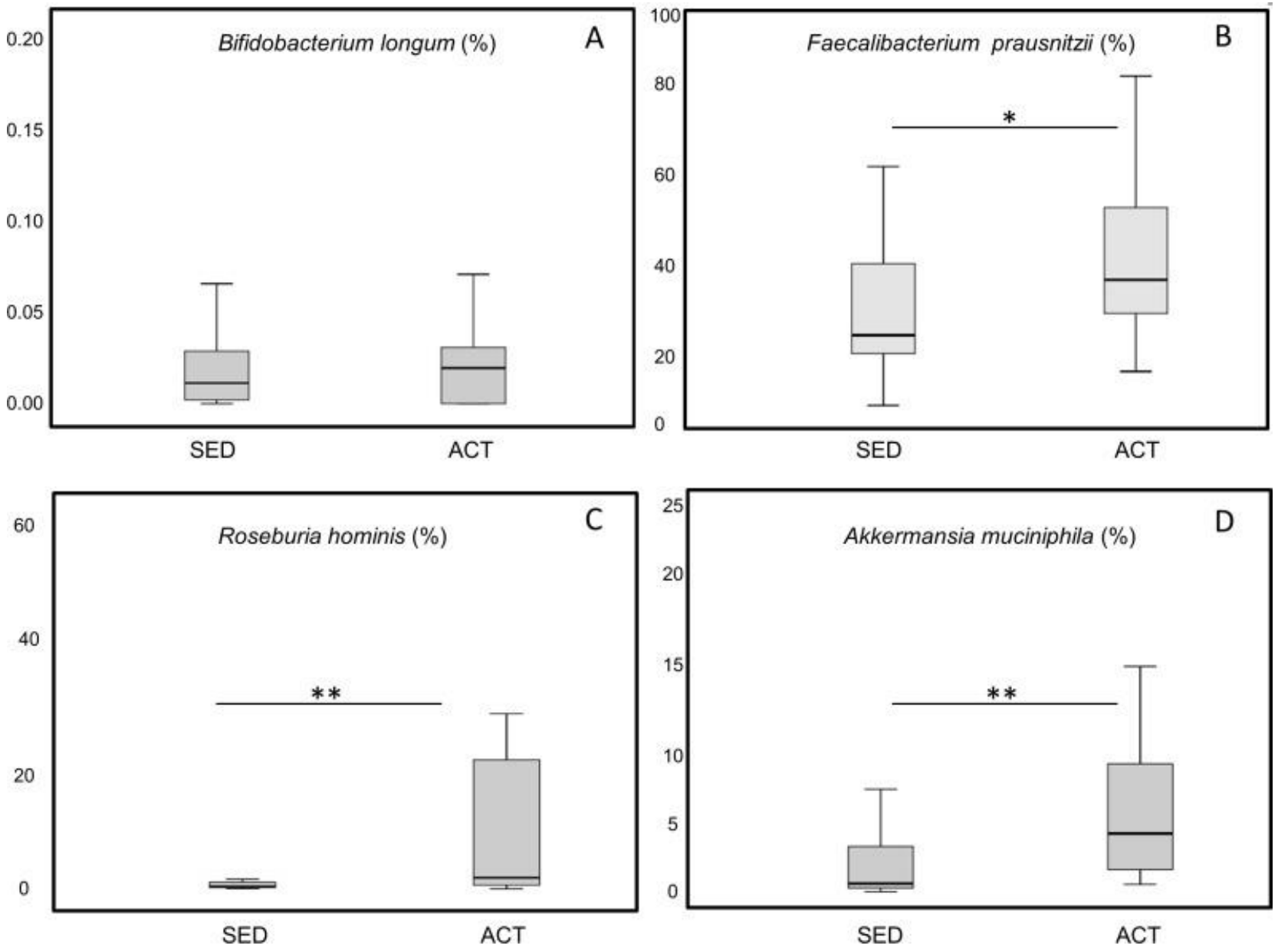
M. Vincenzi


Mood
Cognition
Physical activity ameliorates mood & prevents cognitive decline
Dietary intake influences mood, cognition and behavior
Vagus Nerve
Appetite
Exercise
Diet
Ghrelin
Peptide YY
GLP-1
Enteric Nervous System
Diet and exercise modify innate immunity which conditions the microbiota
Dietary intake changes with exercise and is a determinant of gut microbial function
Microbiota - Epithelial Interface

M. Vincenzi

The anti-inflammatory effect of regular exercise results in improved immunological profile in type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, peripheral arterial disease and obesity.

In particular, combined aerobic and resistance training in type 2 diabetics leads to a decrease in pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ as well as an increase in anti-inflammatory modulators IL-4 and IL-10.



PLoS One 2017; 12(2)

M. Vincenzi

PREBIOTICS

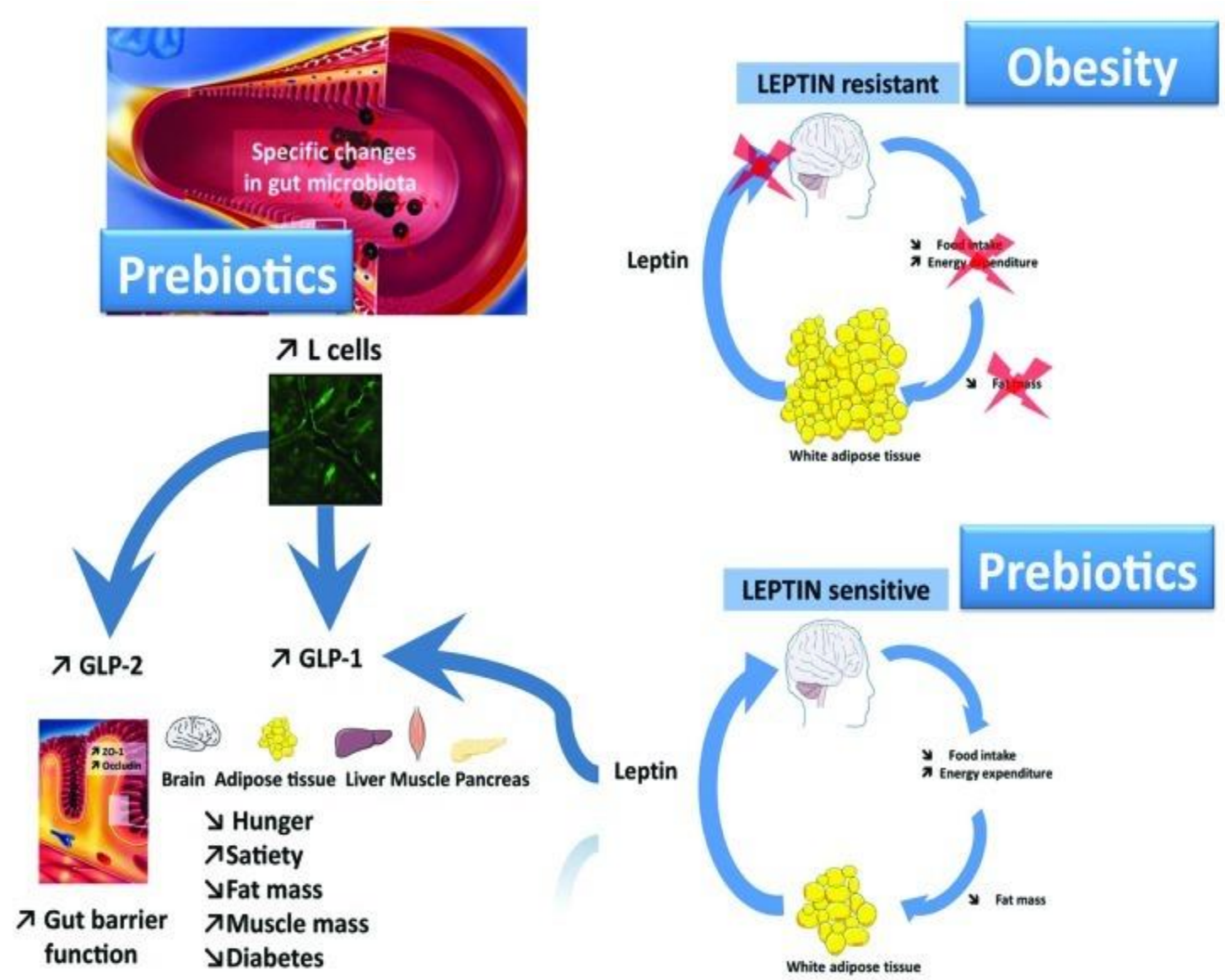
Studies have consistently shown that the gut microbiota can be modulated by administration of inulin-type fructans and galactans, with a preferential effect on *Bifidobacteria* and to some *Lactobacillus* spp.

In a series of studies in rodents and humans, prebiotics acting through changes in microbiota composition have been shown to reduce energy intake and body weight concomitantly reducing insulin resistance and hyperglycemia .

These effects appear to be mediated by increased release of the anorexigenic gut hormones GLP-1, GLP-2 and PYY , by reduced release of the orexigenic peptide ghrelin , and by reducing endotoxemia by way of improved mucosal barrier function, thus reducing levels of inflammatory markers.

Directly affecting the production of SCFAs (butyrate) is another potential mechanism by which prebiotics might beneficially influence host physiology.

M. Vincenzi



Gut Microbes 2012 JUL 1;3(4):279-288

M. Vincenzi

PROBIOTICS

The therapeutic effects of probiotics in metabolic disorders have been heavily investigated for the past decade, with promising results, although mainly in murine models.

Several studies in such models of obesity and diabetes have demonstrated an improved metabolic profile (including but not limited to reduced levels of glucose, insulin, HbA1c, LDL-cholesterol, triglyceride and leptin) following administration of different strains of lactobacilli and bifidobacteria.

Although human trials have been less consistent , the majority of studies show a beneficial metabolic effect of probiotics, with only a few smaller studies failing to show an improvement in cardio-metabolic variables.

PROBIOTICS

In a recent study, Chen *et al.* demonstrated that administering *E. coli* genetically modified to produce *N*-acyl-phosphatidylethanolamines (NAPE), the precursors for the potent anorexigenic *N*-acylethanolamides (NAE), to high-fat fed obese mice for a total of 8 weeks resulted in reduced weight gain and adiposity, without any difference in lean body mass from controls. These effects on body composition endured for 4 weeks after cessation of bacterial administration, and even after 12 weeks the treated mice weighed significantly less.

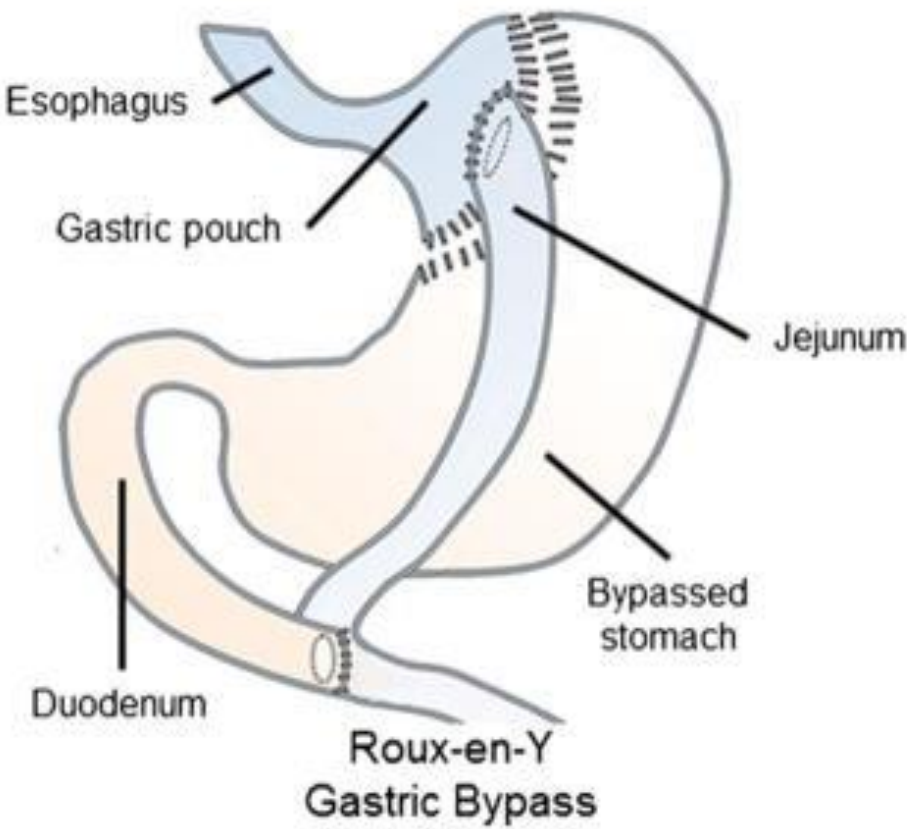
Treated mice also had a more favorable metabolic profile, with lower levels of circulating leptin and insulin, and improved glucose tolerance and insulin sensitivity, along with reduced hepatic steatosis and inflammation.

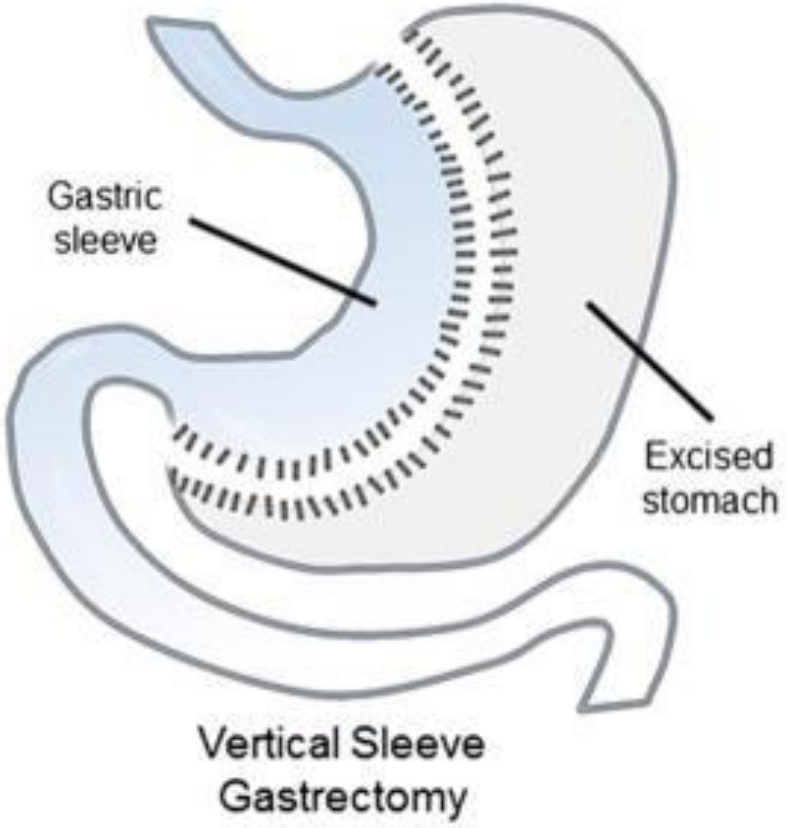
BARIATRIC SURGERY

Bariatric surgery improves pancreatic beta-cell function through enhanced GLP-1 secretion, enhances insulin sensitivity, promptly ameliorates T2D and improves cardiovascular risk factors, thereby reducing mortality.

Recent studies suggest that the more long-term health benefits of bariatric surgery may in part be due to alterations in the gut microbiota.

M. Vincenzi


Esophagus
Gastric pouch
Jejunum
Bypassed stomach
Duodenum
Roux-en-Y Gastric Bypass


Gastric sleeve
Excised stomach
Vertical Sleeve Gastrectomy

M. Vincenzi

After bariatric surgery, a substantial change in gut microbiota has been reported not only in rodents but also in humans.

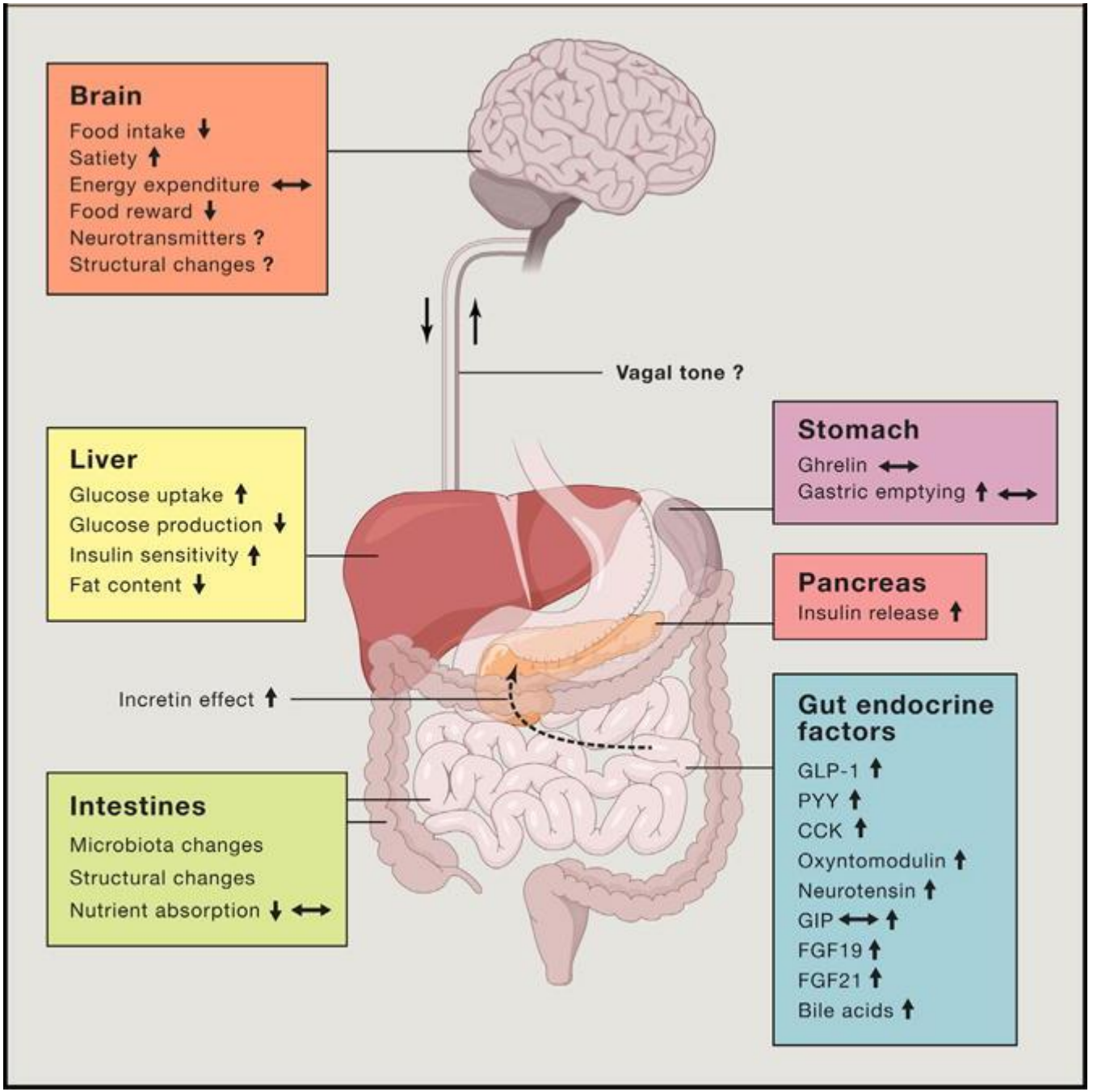
In one study including humans, rats, and mice, RYGB induced rapid increases in the proportion of Gammaproteobacteria (*Escherichia*) and Verrucomicrobia (*Akkermansia*) in the gut.

In non-obese rats, Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) confers a dramatic shift in microbiota composition, with a 52-fold increase in Proteobacteria and reduction of Firmicutes and Bacteroidetes.

These effects in rodents occur within 1 week of surgery and are apparently independent of the induced weight change and caloric restriction.

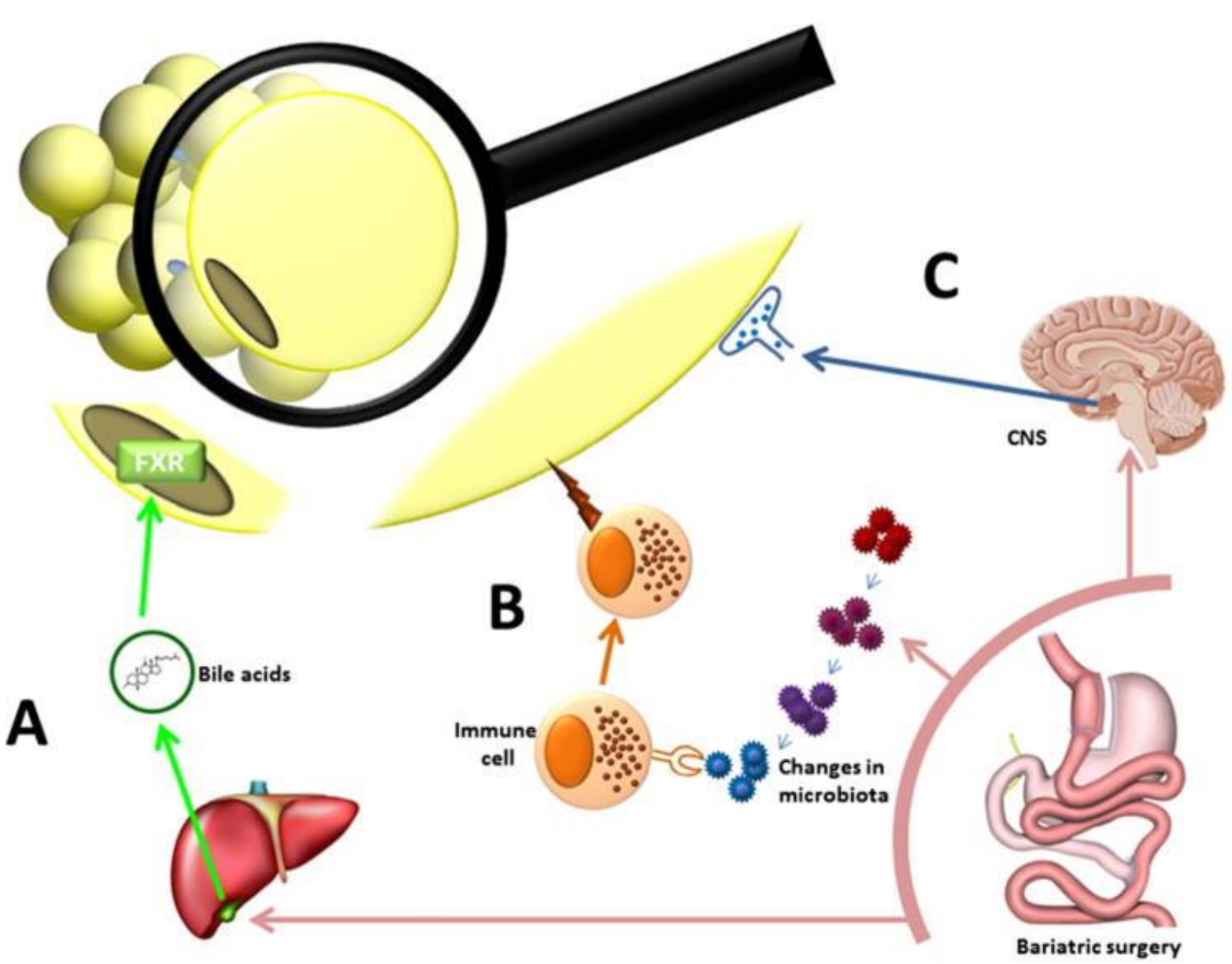
Studies in humans showing similar changes on the phylum level.

M. Vincenzi



Cell. 2017 Feb 23; 168(5): 758–774

M. Vincenzi



Obes Rev 2017

M. Vincenzi

Obes Surg. 2016 Feb;26(2):443-51

Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature.

Milone M, De Placido G, Musella M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, Campana G, Di Minno MN, Milone F

Little is known about the impact of weight loss interventions on pregnancy rate. A systematic review with meta-analysis of literature has been performed to evaluate the incidence of successful pregnancy after bariatric interventions in infertile women. By pooling together data from 589 infertile obese women, we have been able to provide an aggregate estimation of successful pregnancy after weight loss interventions.

Our results showed an impressive high incidence (58%) of infertile women who become spontaneously pregnant after surgery. Based on our results, bariatric interventions could be included in the treatment of obesity-related infertility. However, the results must be interpreted with caution owning to the quality of the data provided by included studies. Further ad hoc studies are needed to validate the effectiveness of bariatric interventions on reproductive function.

M. Vincenzi

GASTROENTEROLOGY 2012;143:913–916

BRIEF REPORT

Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome

ANNE VRIEZE,* ELS VAN NOOD,* FRITS HOLLEMAN,* JARKKO SALOJÄRVI,‡ RUUD S. KOOTTE,§ JOEP F. W. M. BARTELSMAN,‖ GEESJE M. DALLINGA–THIE,§ MARIETTE T. ACKERMANS,¶ MIREILLE J. SERLIE,# RAISH OOZEER,** MURIEL DERRIEN,** ANNE DRUESNE,** JOHAN E. T. VAN HYLCKAMA VLIEG,** VINCENT W. BLOKS,‡‡ ALBERT K. GROEN,‡‡ HANS G. H. J. HEILIG,§§ ERWIN G. ZOETENDAL,§§ ERIK S. STROES,§ WILLEM M. DE VOS,‡,§§ JOOST B. L. HOEKSTRA,* and MAX NIEUWDORP*,§

Alterations in intestinal microbiota are associated with obesity and insulin resistance. We studied the effects of infusing intestinal microbiota from lean donors to male recipients with metabolic syndrome on the recipients' microbiota composition and glucose metabolism. Subjects were assigned randomly to groups that were given small intestinal infusions of allogenic or autologous microbiota. Six weeks after infusion of microbiota from lean donors, insulin sensitivity of recipients increased (median rate of glucose disappearance changed from 26.2 to 45.3 μmol/kg/min; $P < .05$) along with levels of butyrate-producing intestinal microbiota. Intestinal microbiota might be developed as therapeutic agents to increase insulin sensitivity in humans; www.trialregister.nl; registered at the Dutch Trial Register (NTR1776).

Keywords: Bacteria; Clinical Trial; Diabetes; Short-Chain Fatty Acids.

M. Vincenzi

CONCLUSIONS

Although ground-breaking research in recent years has enormously expanded our understanding of the microbiota-host interplay, the numerous cellular and molecular mechanisms involved in the pathophysiological interactions await further discovery and characterization.

GRAZIE

GRAVIDANZA
E
CHIRURGIA BARIATRICA

Dr. Giovanni de Gennaro

Dr.ssa Roberta Jaccheri

Caso clinico

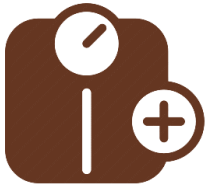
F, caucasica, 40 anni

Anamnesi familiare

Diabete mellito tipo 2 (nonna materna)

Storia clinica

Menarca all'età di 11 anni, successivamente oligomenorrea.
Non aveva mai assunto terapia estroprogestinica.



Sovrappeso/obesa dall'infanzia, con progressivo incremento ponderale, nonostante svariati tentativi dietetici, che l'aveva portata a pesare a 24 anni 140 kg (BMI 49,6 kg/m^2).

Dall'età di 25 anni all'età di 30 anni
tre aborti spontanei nel primo trimestre di gravidanza.

Caso clinico

All'età di 31 anni arriva al peso di 159 kg (BMI 56,3 kg/m^2) (peso massimo raggiunto).

Successivo riscontro di ipertensione arteriosa, successivamente ben controllata dalla terapia con sartanici (losartan 50 mg/die).

Nel 2009 (età 32 anni) intervento di bypass gastrico, partendo da un peso di 140 kg (BMI 49,6 kg/m^2); durante l'anno di attesa per l'intervento la paziente aveva perso circa 19 kg con dieta.
Il decorso post-operatorio era stato regolare.

Caso clinico

Dopo un anno dall'intervento:

- Calo ponderale (- 30 kg) → BMI 38,9 kg/m^2
- Normalizzazione dei valori pressori, per cui era stata sospesa terapia con losartan
- Regolarizzazione dei cicli mestruali

Nel settembre 2018 (età 40 anni) per presenza di amenorrea da 6 settimane eseguiva un test di gravidanza che risultava positivo

Peso pre-gravidico: 98 kg (BMI pre-gravidico 34,7 kg/m^2)
Glicemia a digiuno I trimestre di gravidanza: 66 mg/dl

Domanda

Le gravidanze di donne obese sottoposte a chirurgia bariatrica sembrano essere associate ad un maggior rischio di:

a) disordini ipertensivi in gravidanza

b) nascita di feti SGA (Small for Gestational Age)

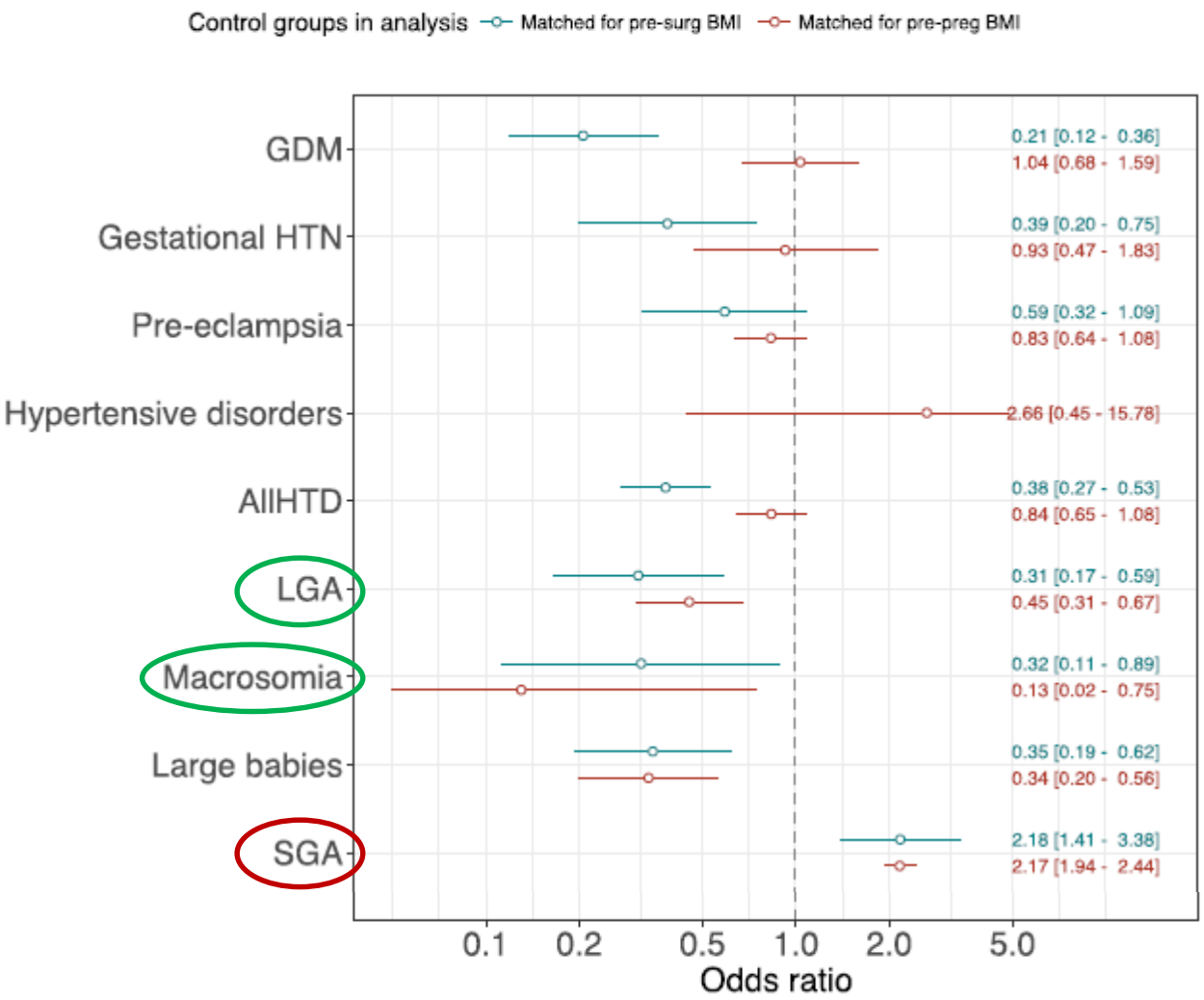
c) diabete gestazionale

Outcomes of pregnancy after bariatric surgery

Variable	Bariatric-Surgery Group (N=596)	Matched Control Group (N=2356)	Risk Difference	Odds Ratio (95% CI)*	P Value
	no./total no. (%)		*percentage points (95% CI)*		
Gestational diabetes†					
Total	11/578 (1.9)	157/2294 (6.8)	−4.9 (−6.5 to −3.4)	0.25 (0.13 to 0.47)	<0.001
Insulin-treated	4/578 (0.7)	83/2294 (3.6)	−2.9 (−3.9 to −1.9)	0.17 (0.06 to 0.49)	<0.001
Large-for-gestational-age infant‡	51/590 (8.6)	523/2336 (22.4)	−13.8 (−16.6 to −11.0)	0.33 (0.24 to 0.44)	<0.001
Macrosomia‡	7/590 (1.2)	221/2336 (9.5)	−8.3 (−9.7 to −6.8)	0.11 (0.05 to 0.24)	<0.001
Small-for-gestational-age infant‡	92/590 (15.6)	178/2336 (7.6)	8.0 (4.8 to 11.1)	2.20 (1.64 to 2.95)	<0.001
Low-birth-weight infant‡	40/590 (6.8)	105/2336 (4.5)	2.3 (0.1 to 4.5)	1.34 (0.88 to 2.04)	0.17
Preterm birth§	59/590 (10.0)	176/2344 (7.5)	2.5 (−0.2 to 5.1)	1.28 (0.92 to 1.78)	0.15
Stillbirth¶	6/596 (1.0)	12/2356 (0.5)	0.5 (−0.4 to 1.3)	1.89 (0.59 to 6.05)	0.28
Neonatal death <28 days after live birth§	4/590 (0.7)	5/2344 (0.2)	0.5 (−0.2 to 1.2)	2.93 (0.57 to 15.14)	0.20
Stillbirth or neonatal death	10/596 (1.7)	17/2356 (0.7)	1.0 (−0.1 to 2.0)	2.39 (0.98 to 5.85)	0.06
Major congenital malformations§					
Total	14/590 (2.4)	83/2344 (3.5)	−1.2 (−2.6 to 0.3)	0.72 (0.40 to 1.29)	0.27
Excluding chromosomal abnormalities§	12/590 (2.0)	79/2344 (3.4)	−1.3 (−2.7 to 0.0)	0.63 (0.34 to 1.18)	0.16

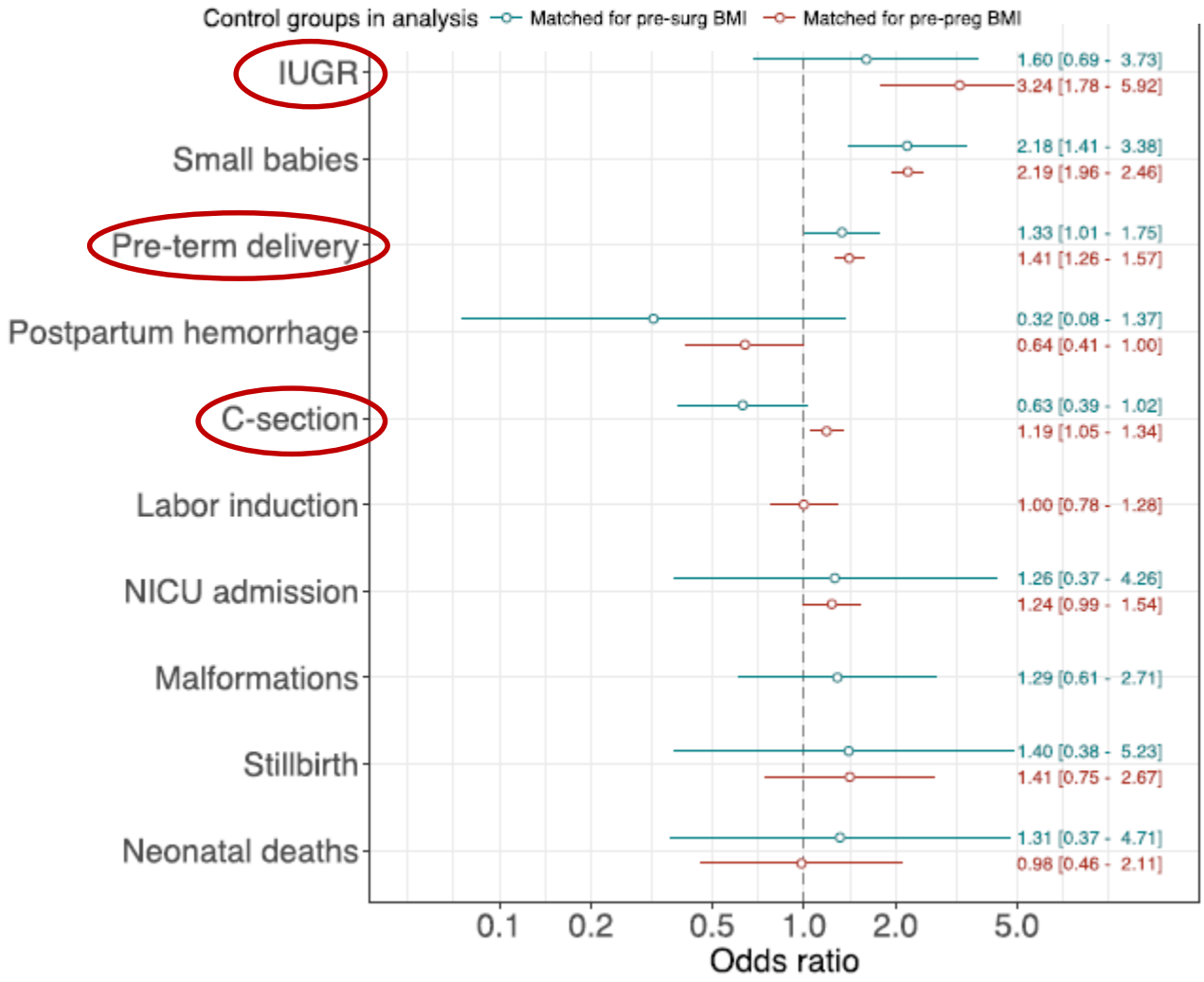
Johansson K - NEJM - 2015; 372:814-824

Outcomes of pregnancy after bariatric surgery



Kwong W - Am J Obstet Gynecol - 2018;218: 573-580

Outcomes of pregnancy after bariatric surgery



Kwong W - Am J Obstet Gynecol - 2018; 218:573-580

Domanda

Le gravidanze di donne obese sottoposte a chirurgia bariatrica sembrano essere associate ad un maggior rischio di:

a) disordini ipertensivi in gravidanza

b) nascita di feti SGA (Small for Gestational Age)

c) diabete gestazionale

Domanda

Dopo quanto tempo dalla chirurgia è possibile pensare ad una eventuale gravidanza?

a) Non prima di 12-18 mesi

b) Non prima di 12-24 mesi

c) Non prima di 6-12 mesi

Quando?

Dopo quanto tempo dalla chirurgia è possibile pensare ad una eventuale gravidanza?

The European Association for the Study of Obesity

EASO

«dopo il periodo di massimo calo ponderale»

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation*
Pregnancy is not recommended in the first 12–18 months following bariatric surgery.	3	D

SIO Società Italiana dell'Obesità

ADI ONLUS Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica

«Alcuni autori raccomandano un intervallo di **12-24 mesi** prima del concepimento dopo l'intervento di chirurgia bariatrica quando la donna abbia raggiunto un peso stabile definitivo per non esporre il feto ad un ambiente sfavorevole determinato dalla rapida perdita di peso della madre. (Livello di evidenza III, Forza della raccomandazione B).»

Quali evidenze?

Studio retrospettivo osservazionale multicentrico su 112 donne sottoposte a BS.

Table 3 Maternal and perinatal adverse outcomes according to time of pregnancy after bariatric surgery (before or after 1 year)

Variable	<1 year $n=31$	>1 year $n=137$	p value
Age	32.8±4.7	33.3±4.1	0.484
Fetal loss	11/31 (35.5)	23/137 (16.8)	0.03
Pre-gestational BMI (kg/m^2)	34.6±7.7	30.4±5.3	0.007
Pre-term birth	2/20 (10)	13/114 (11.4)	1
Type of delivery			
Cesarean	5/20 (25)	21/114 (18.4)	0.543
Vaginal	15/20 (75)	92/114 (80.7)	
SGA	5/20 (25)	21/114 (18.4)	0.543
Combined perinatal adverse outcome	9/21 (42.9)	41/114 (35.9)	0.74
Combined maternal adverse outcome	1/21 (4.8)	8/114 (7.1)	1

Gonzalez I - OBES SURG – 2015; 25:436–442

Quali evidenze?

Studio retrospettivo che ha paragonato gli outcome della gravidanza tra pazienti che hanno concepito durante o dopo il primo anno post-chirurgia bariatrica.

Parameters		Interval ≤12 mo, n = 104	Interval >12 mo, n = 385	*P* value
Gestational age, wk		38.4 ± 2.7	38.9 ± 2.2	.083
Hemoglobin level	During pregnancy	11.6 ± 1.3	11.3 ± 1.3	.018
	After delivery	10.6 ± 1.3	10.4 ± 1.4	.243
Duration of labor	Latent phase, h	3.7 ± 3.8	3.7 ± 4.0	.969
	Active phase–first stage, min	13.2 ± 22.7	16.2 ± 27.6	.340
	Active phase–second stage, min	7.4 ± 5.0	8.1 ± 6.9	.368
Hypertensive disorders, %		15.4	11.2	.392
Gestational diabetes mellitus, %		10.5	7.3	.159
IUGR, %		3.8	2.3	.396
Polyhydramnios, %		3.8	4.4	.799
Oligohydramnios, %		1.0	3.4	.190
Labor induction, %		22.1	24.2	.664
Labor augmentation, %		24.0	23.6	.932
Postpartum hemorrhage, %		1.0	0.8	.855
Betamethasone course, %		4.8	2.6	.248
Preterm labor, %		1.9	3.4	.582
Bariatric complications, %[a]		6.7	7.0	.920
Malpresentation, %		9.6	8.6	.739
Vacuum delivery, %		1.9	2.6	.146
Cesarean delivery, %		36.5	30.4	.232
Macrosomia (weight >4 kg, %)		11.5	8.3	.180
PROM, %		13.5	13.8	.531

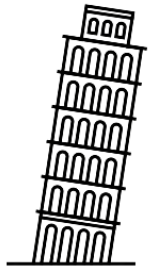
Data are presented as percentages or mean ± SD.
IUGR, intrauterine growth restriction; *PROM*, premature rupture of membranes.

Sheiner E - Am J Obstet Gynecol - 2011;204(1):50.e1-6

…tornando alla nostra paziente…

F, caucasica, 40 anni

18a settimana gestazionale



Nel dicembre 2018 giungeva alla nostra attenzione in regime ambulatoriale (Ambulatorio Diabete e gravidanza) al fine di eseguire lo screening del diabete gestazionale

Terapia in atto

- Acido folico (400 µg/die) (introdotta dal ginecologo all'8a settimana di gestazione)
- Integratore di vitamine e minerali (1 cp/die) comunemente utilizzato dopo la chirurgia bariatrica

Screening del diabete gestazionale

Le Linee Guida Italiane raccomandano lo screening precoce (16-18 settimane di gravidanza) nelle donne ad alto rischio:

BMI pre-gravidico
≥ 30 kg/m^2

Alterata glicemia a digiuno
I trimestre

Pregresso
GDM

Tempi	OGTT diagnostico (75 g) glicemia plasmatica
Digiuno	≥ 92 mg/dl
1 ora	≥ 180 mg/dl
2 ore	≥ 153 mg/dl

Se negativo, lo screening dev'essere ripetuto a 24-28 settimane di gestazione

Caso clinico

18a settimana gestazionale

OGTT:

glicemia a digiuno:	78 mg/dl
glicemia 1 h:	158 mg/dl
glicemia 2 h:	51 mg/dl

26a settimana gestazionale

OGTT:

glicemia a digiuno:	74 mg/dl
glicemia 1 h:	200 mg/dl
glicemia 2 h:	57 mg/dl

Si raccomandava dieta povera di carboidrati a rapido assorbimento e attività fisica regolare compatibilmente con le indicazioni ostetriche.
Si raccomandava inoltre autocontrollo glicemico domiciliare.

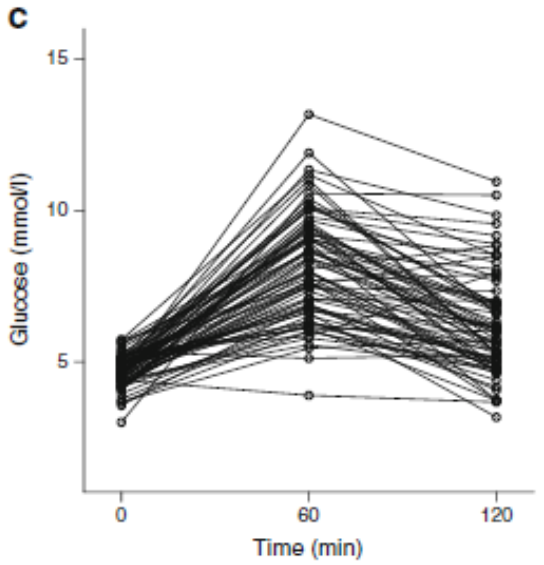
GDM e chirurgia bariatrica

La chirurgia bariatrica riduce il rischio di diabete gestazionale (GDM) (*Johansson et al, NEJM 2015*)

Tuttavia, poiché più della metà delle donne rimane obesa dopo la chirurgia, il rischio di sviluppare GDM è maggiore rispetto alle donne normopeso. In queste donne è indicata l'esecuzione dello screening del GDM (*Adam et al, BMJ 2017*)

Non esistono linee guida specifiche sullo screening del GDM in questa categoria di donne

Infatti, a causa della Dumping Syndrome (40% RYGB), l'OGTT (75 gr) non è ben tollerato in queste pazienti ed è inoltre caratterizzato da ampie escursioni della glicemia, che rendono difficile la diagnosi



Feichtinger M - Diabetologia - 2017; 60:153-157

Domanda

Seguendo i criteri diagnostici attualmente in uso in Italia, qual è la prevalenza stimata del diabete gestazionale nelle donne che hanno eseguito bypass gastrico?

GDM e chirurgia bariatrica

12 donne gravide precedentemente sottoposte a RYGB avevano eseguito screening per GDM seguendo i criteri diagnostici IADPSG, attualmente in uso in Italia.

- Nel 50% delle donne era stata posta diagnosi di GDM, tutte per valore diagnostico di glicemia alla 1° ora.
- Ipoglicemia reattiva nel 57,9% dei casi.
- Non differenze significative tra GDM e NGT negli outcome materno-fetali

	Patient	0	1 hr	2 hr	MMGR
Glucose (mg/dL)	1	64	209	70	3.0
	2	71	181	46	3.9
	3	66	200	69	2.9
	4	84	189	64	3.0
	5	70	228	59	3.9
	6	68	187	66	2.8
	7	75	173	50	3.5
	8	74	164	57	2.9
	9	68	146	65	2.2
	10	67	127	47	2.7
	11	76	155	52	3.0
	12	75	117	67	1.7
Mean glucose values (mg/dL)		71.5 ± 1.6	173.0 ± 9.5	59.3 ± 2.5	3.0 ± .2
Reference values (mg/dL)		92	180	153	1.5–2:1

MMGR = minimum serum glucose ratio.

PROOF

Freitas C - Surg Obes Relat Dis - 2014; 10(6):1041-1046

GDM: criteri diagnostici alternativi

Automonitoraggio della glicemia capillare a partire da 14-16 settimane di gestazione (*Adam, BMJ 2017*)

Automonitoraggio della glicemia capillare prima e dopo i pasti per 3-7 giorni a 24-28 settimane di gestazione (*Benhalima, Nutrients 2018; Adam, BMJ 2017*)

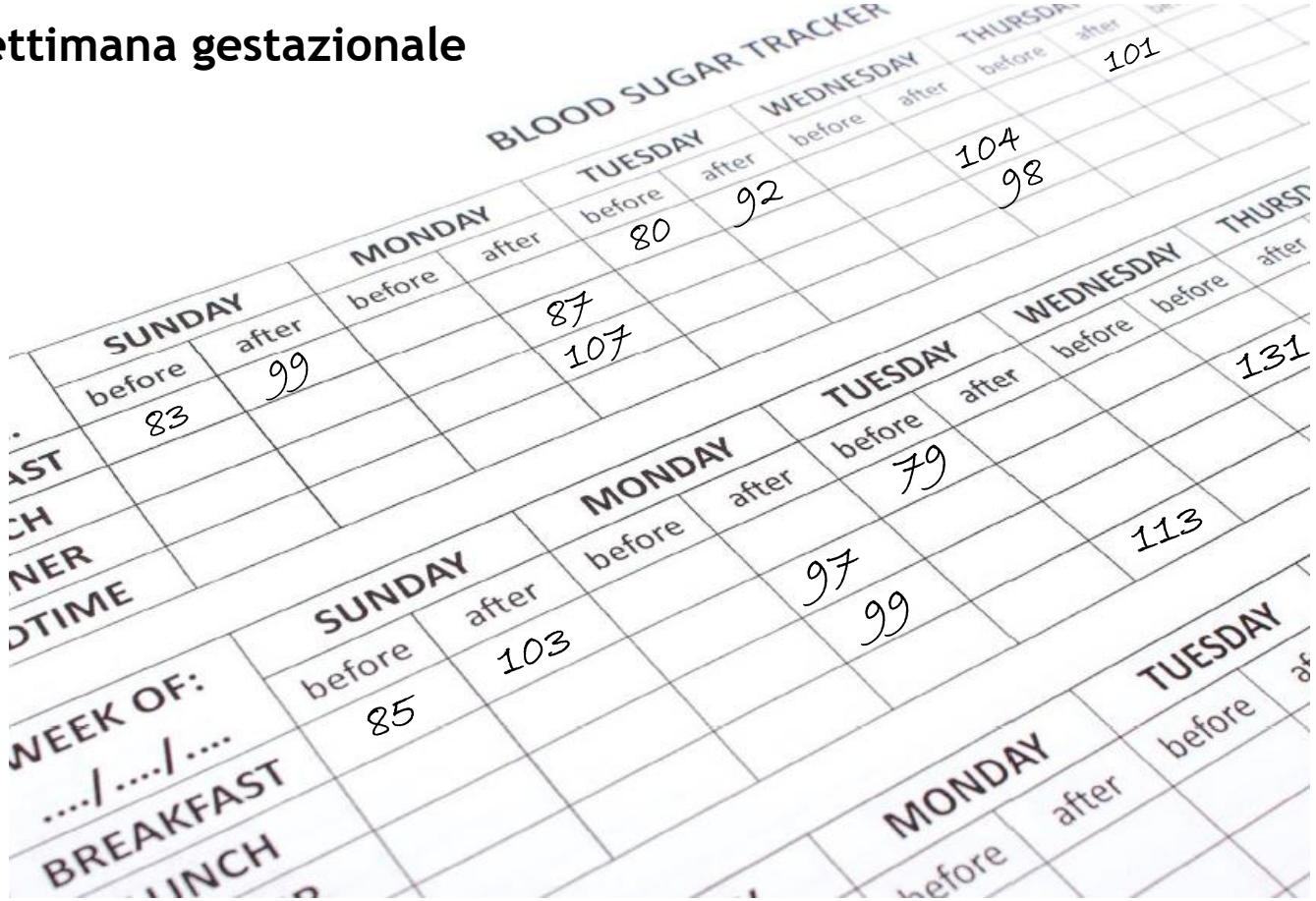
Sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) o di monitoraggio Flash del glucosio (FSL) mediante sensore ? (costi elevati)

Valori soglia per la diagnosi e trattamento:

Tempi	Glicemia su sangue capillare intero
Digiuno	≤ 90 mg/dl
1 ora dopo il pasto	≤ 130 mg/dl
2 ore dopo il pasto	≤ 120 mg/dl

Caso clinico

28a settimana gestazionale



Controllo glicemico complessivamente ottimale, si suggeriva aumento di 10 gr di carboidrati complessi ai pasti principali.
Proseguire autocontrollo glicemico domiciliare.

Caso clinico

Settimana gestazionale	31	32	34	35
Peso (kg)	104,9		105	107
HbA1c (%)		4,6		
Glucostick a digiuno (mg/dl)	77		84	85
Glucostick 1h dopo colazione (mg/dl)	95		101	123
Glucostick 1h dopo pranzo (mg/dl)	123		87	126
Glucostick 1h dopo cena (mg/dl)	83		93	128

Ecografia ostetrica eseguita a cadenza mensile: biometria regolare.

GWG o GDM?

È importante trattare il GDM, tuttavia sembra che l'incremento ponderale in gravidanza (GWG), a differenza del GDM, sia un fattore di rischio indipendente per alcuni outcome avversi come la macrosomia e il parto pretermine

DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE 144 (2018) 286–293

Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres

Pre-pregnancy obesity, gestational diabetes or gestational weight gain: Which is the strongest predictor of pregnancy outcomes?

Cristina Bianchi [a,*], *Giovanni de Gennaro* [b], *Matilde Romano* [c], *Michele Aragona* [a], *Lorella Battini* [c], *Stefano Del Prato* [b], *Alessandra Bertolotto* [a]

GWG raccomandato in gravidanza post-bariatrica

INSTITUTE OF MEDICINE

Prepregnancy body mass index category	Mothers of singletons		Mothers of twins (provisional)
	Total weight gain (Kg)	Rate of weight gain in the second and third trimesters (Kg/wk)	Total weight gain at term (Kg)
Underweight (< 18.5 kg/m^2)	13 - 18	0.45 (0.45-0.6)	No guideline available
Normal-weight (18.5–24.9 kg/m^2)	11 - 16	0.45 (0.45-0.6)	17 - 24
Overweight (25.0–29.9 kg/m^2)	7 - 11	0.3 (0.2-0.4)	14 - 23
Obese (≥ 30.0 kg/m^2)	5 - 9	0.2 (0.2-0.3)	11 - 19

Rasmussen KM - Curr Opin Obstet Gynecol - 2009; 21(6):521–526

Domanda

Qual è la complicanza chirurgica più frequente nella gravidanza di donne precedentemente sottoposte a bypass gastrico?

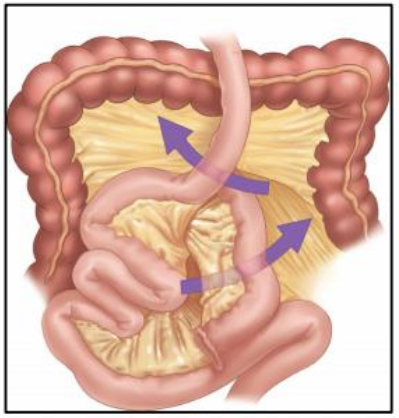
a) Laparocele

b) Ernie interne

c) Occlusione intestinale

Complicanze chirurgiche

Il tasso di complicanze correlato alla chirurgia bariatrica è inferiore al 5%, e risulta uguale sia per le procedure restrittive che per le malassorbitive.



Complicanze chirurgiche in gravidanza dopo chirurgia bariatrica
Ernie interne
Occlusione intestinale
Laparocele
Erosione o migrazione del bendaggio
Colelitiasi
Iperemesi
Anemia severa

Dolore addominale persistente associato a nausea e vomito richiedono urgente valutazione chirurgica.

Management Nutrizionale

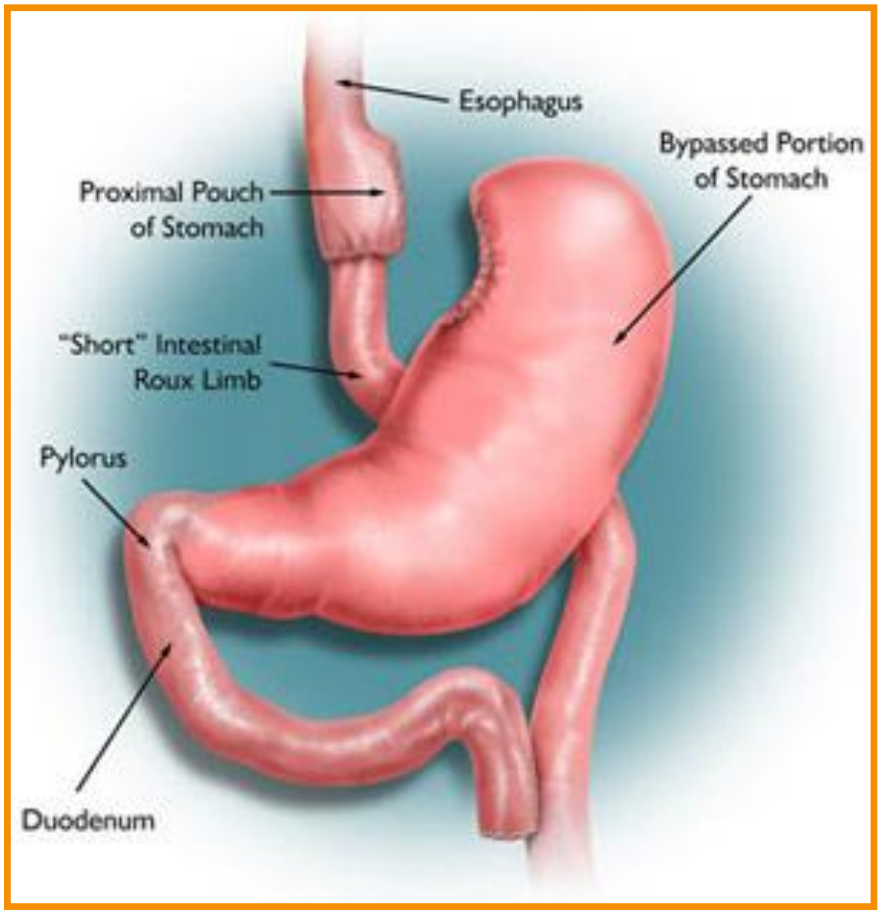
- Tutte le donne obese in gravidanza dovrebbero ricevere un counseling nutrizionale per limitare l'incremento di peso garantendo un adeguato apporto di macro e micro nutrienti

- Le donne in gravidanza, precedentemente sottoposte a chirurgia bariatrica, rappresentano una popolazione unica e sono ad elevato rischio di carenze nutrizionali che possono dipendere da diversi fattori

- Gestione da parte di un team esperto anche durante la programmazione della gravidanza

Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2010

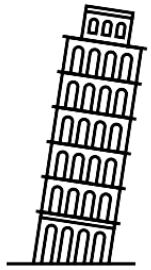
Bypass Gastrico



La riduzione dell'introito calorico e il malassorbimento dovuto all'esclusione del duodeno e del tratto prossimale del digiuno, dove avviene la maggior parte dell'assorbimento del ferro, del calcio e del magnesio, rendono necessaria a vita l'integrazione di vitamine e sali minerali.

...tornando alla nostra paziente...

BMI pre-gravidico 34,7 kg/m^2



Terapia alla 18a settimana gestazionale:

- Acido folico (400 µg/die) (introdotta dal ginecologo all'8a settimana di gestazione)
- Integratore di vitamine e minerali (1 cp/die) specifico per la chirurgia bariatrica

Review Article

Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management

Obesity Facts
The European Journal of Obesity
Obes Facts 2017;10:597–632

- 400 µg di acido folico prima del concepimento

- 5 mg/die di acido folico fino alla 12 settimana di gestazione (IMC >30 o in presenza di diabete mellito tipo 2)

- I multivitaminici standard, formulati per i pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica, devono essere sostituiti dai multivitaminici specifici per la gravidanza perché l'integrazione di Vitamina A non deve superare 5,000 I.U.

- E' sconsigliato il consumo regolare di fegato*

100 g di fegato contengono da 11.000 a 36.000 microgrammi/100g

*** LARN Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione Italiana IV Revisione 2014**

Review Article

Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management

Obesity Facts
The European Journal of Obesity
Obes Facts 2017;10:597–632

Table 12. Recommended nutritional screening and supplementation during pregnancy [6, 104, 121]

Micronutritional marker	Laboratory testing (each trimester)	Dose for supplementation
Vitamin B1	serum B1 levels	prenatal multivitamins (preparations may vary by country)
Vitamin K	serum vitamin K	prenatal multivitamins (preparations may vary by country)
Vitamin A	serum vitamin A	prenatal multivitamins (preparations may vary by country)
Zinc	serum zinc levels	prenatal multivitamins (preparations may vary by country)
Vitamin D	serum 25-hydroxy vitamin D	cholecalciferol 1,000 IU daily (higher doses may be required in deficient states)
Folate	serum folate	400 µg or 5 mg if type 2 diabetes or BMI >30 until 12th week
Iron	full blood count, serum ferritin, serum iron and iron binding capacity	ferrous sulphate 200 mg orally 2-3 times daily
Calcium	serum adjusted calcium, parathyroid hormone	calcium citrate 1,000–1,200 mg
Vitamin B12	full blood count, Serum vitamin B12	1 mg intramuscular injection every 12 weeks
Protein	serum albumin	60 g protein daily as part of balanced diet

Review Article

Practical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management

Obesity Facts
The European Journal of Obesity
Obes Facts 2017;10:597–632

- Dieta equilibrata contenente almeno 60 g di proteine/die
- Esclusione di cibi e bevande ricchi di glucidi semplici
- Incremento ponderale in linea con le raccomandazioni per la gravidanza

Dieta e allattamento

- E’ consigliabile l’allattamento al seno ^
- La composizione del latte di donne sottoposte a chirurgia bariatrica non sembra diversa da quella di donne sane*
- Sono necessari ulteriori studi sulla composizione del latte materno in quanto sono stati riportati casi di carenza vitaminica e outcomes negativi in bambini allattati esclusivamente al seno °
- Aderenza all’integrazione e monitoraggio dello stato nutrizionale ^

^ Busetto et al. Pratical Recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the Post-Bariatric Surgery Medical Management: Rewiw Articole 2017

° Maternal Micronutrient Deficiencies and Related Adverse Neonatal Outcomes after Bariatric Surgery: A Systematic Review 2015

*** Maternal diet and nutrient requirements in pregnancy and breastfeeding. An Italian Consensus Document, Nutrients 2016;8(10):629**

Caso clinico

40a settimana di gravidanza

È nata Alessandra
Parto spontaneo
Peso alla nascita: 3148 g (normosomica)
La neonata non presentava malformazioni congenite.

Peso madre a fine gravidanza: 107 kg
GWG: +9 kg

Gravidanza esente da complicanze chirurgiche

Conclusioni

- E’ preferibile posticipare la gravidanza almeno 12-18 mesi (o comunque ottenuta la stabilizzazione del peso corporeo) dopo la chirurgia bariatrica
- La chirurgia bariatrica si associa complessivamente ad un miglioramento degli outcome materno-fetali, tra cui il GDM
- Tuttavia, più della metà delle donne rimane obesa dopo la chirurgia e il rischio di sviluppare GDM è maggiore rispetto alle donne normopeso. È quindi indicata l’esecuzione dello screening del GDM
- In queste donne l’uso dell’OGTT per la diagnosi del GDM non è affidabile, pertanto è consigliabile un automonitoraggio glicemico capillare
- E’ fondamentale una regolare assunzione degli integratori alimentari e una dieta povera di carboidrati a rapido assorbimento

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

OBESITA':
UN PROBLEMA DI SANITA' PUBBLICA

CARLO MARIA ROTELLA

SIENA 27 - 09 - 2019

U + H

Centri di Eccellenza
4° LIVELLO

Ospedali delle ASL
3° LIVELLO

Ambulatori Specialistici delle ASL
2° LIVELLO

Medici di Medicina Generale
1° LIVELLO

BMI

>40 Kg/m^2
1.0%
30-40 Kg/m^2
8.9%
25-30 Kg/m^2
35.6%
<25 Kg/m^2
51.7%

Primo Livello

Standard Italiani per la Cura dell'Obesita S.I.O. / A.D.I. 2016/ 2017.

Operatore sanitario a cui può rivolgersi il paziente sovrappeso-obeso in ambito pubblico

- 1. medico di medicina generale (MMG)/pediatra di famiglia;
- 2. medico preposto della Specialistica Ambulatoriale (anche privato);
- 3. medici delle Unità Operative di: Dietetica e Nutrizione Clinica (UO-DNC), Endocrinologia e UO con ambulatori di obesiologia.

Invio ai livelli successivi: Paziente che evidenzia:

- a) una condizione di malattia complessa (obesità BMI ≥30 con comorbidità o obesità morbigena: BMI ≥40);
- b) situazioni che non possono essere trattate a livello di cure primarie, per dinamiche psicologico-psichiatriche o per necessità di approfondimenti diagnostici;
- c) ripetute esperienze (>3) di cali di peso ≥5 Kg.

Secondo Livello

Standard Italiani per la Cura dell'Obesita S.I.O. / A.D.I. 2016 / 2017.

Il secondo livello d'intervento è relativo ad un approccio specialistico maggiormente articolato e complesso fornito da:

- 1. UO di Dietetica e Nutrizione Clinica (UO-DNC), Endocrinologia e UO con ambulatori di obesiologia, dotati di risorse strumentali e organico multiprofessionale e multidisciplinare;
- 2. Centri privati accreditati/Specialisti ambulatoriali privati con documentata esperienza scientifica nel settore e in possesso degli stessi requisiti dei centri pubblici (con le stesse caratteristiche del punto precedente).

Al secondo livello dovrebbero accedere: 1.soggetti obesi con comorbidità o con obesità morbigena (BMI >40), con malattia sistemica grave (ASA IV); 2. soggetti obesi di I e II grado che non hanno perduto o poco peso <5% o con WCyS o che non hanno avuto una riduzione sufficiente dei fattori di rischio; 3. soggetti obesi da sottoporre a strategie più drastiche (es. trattamento LCD, dieta chetogenica (VKLCD), farmacologica, posizionamento di palloncino intragastrico, trattamento psichiatrico).

Terzo Livello

Standard Italiani per la Cura dell'Obesita S.I.O. / A.D.I. 2016 / 2017.

Dovrebbero afferirvi pazienti candidabili alla chirurgia bariatrica o che necessitino di trattamenti residenziali riabilitativi. Viene erogato da:

- 1. UO Complesse/semplici dipartimentali di Dietetica e Nutrizione Clinica, Endocrinologia e UO con ambulatori di obesiologia, con presenza di DH/Day Service, in presidi con centri di endoscopia e chirurgia bariatrica;
- 2. Centri di Riabilitazione nutrizionale pubblici o privati accreditati (con le stesse caratteristiche del punto precedente).

Livello della prova VI, Forza della Raccomandazione A

Invio al terzo livello

- Al terzo livello vi afferiscono: pazienti affetti da obesità morbigena (BMI >40) o obesità severa (BMI >35) con comorbidità, senza risposta al trattamento dietetico, farmacologico e comportamentale.

Livello prova II, Forza della Raccomandazione A

Obesità come Malattia

AMA accogliendo gli allert della WHO, riconosce l'Obesità come malattia nel 2013.

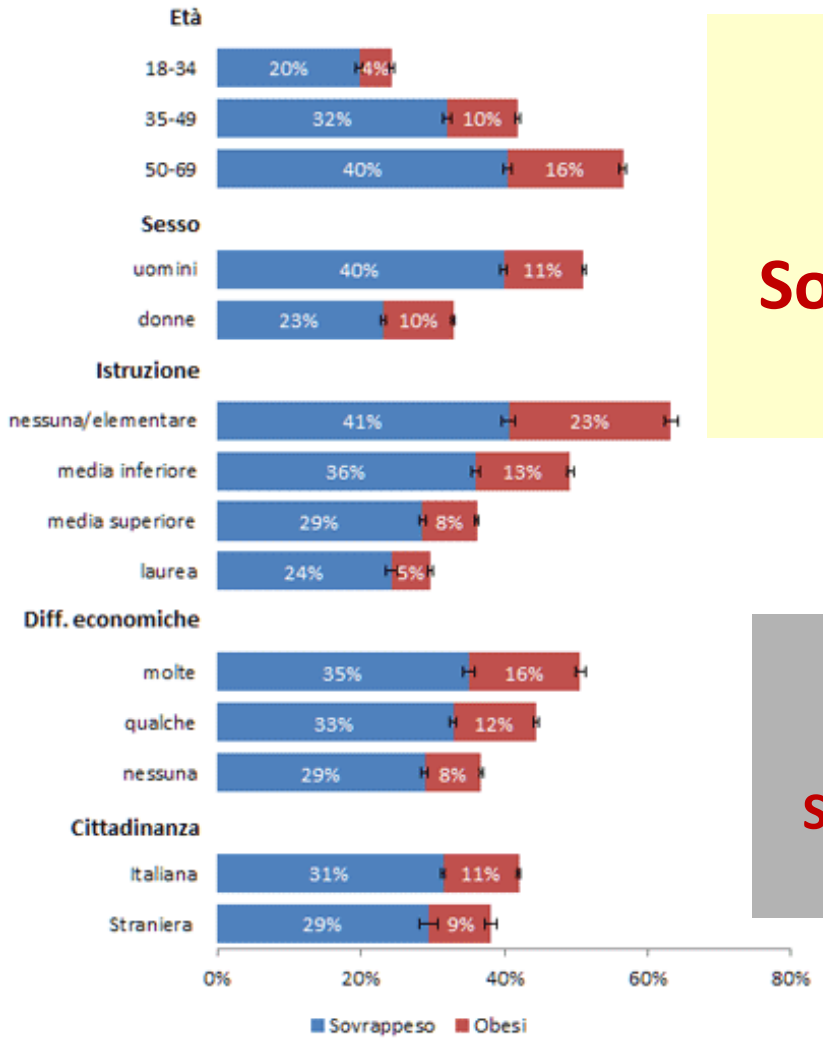
EASO Milan Declaration siglata in occasione della EXPO 2015: a call to action on Obesity.

A dispetto di tutti i riconoscimenti della gravità dell'obesità, anche dal punto di vista del grado di invalidità che produce (anche sentenza della Corte di Cassazione), il SSN non eroga prestazioni sanitarie e farmaci con lo stesso principio di altre malattie croniche invalidanti.

Eccesso ponderale

Prevalenze per caratteristiche socio-demografiche . Passi 2009-2012 (n=149.823)

Pool di Asl: 41.9% (IC 95%: 41,6-42,2%)



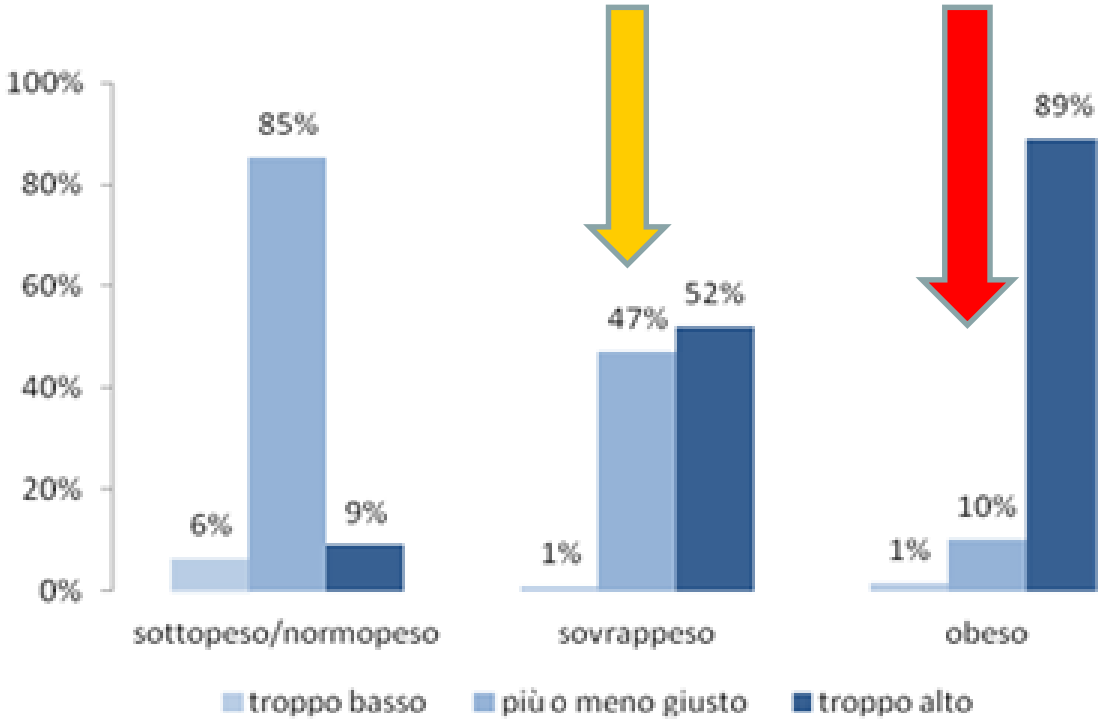
Obesi: 10.5%

Sovrappeso: 31.4%

Obesi + Sovrappeso: 41,9 %

2012, Sperimentazione del Sistema di Sorveglianza della popolazione italiana PASSI
(Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia)

Autopercezione del peso nella popolazione italiana (2012)



2012, Sperimentazione del Sistema di Sorveglianza della popolazione italiana PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia)

Accuracy of Body Mass Index to Diagnose Obesity In the US Adult Population

n= 13.601 individui del Third National Health and Nutrition Examination Survey sottoposti a bioimpedenziometria corporea per valutare correlazione tra BMI e percentuale di massa grassa (cut off ≥ 25% nei M; ≥ 35% nelle F)

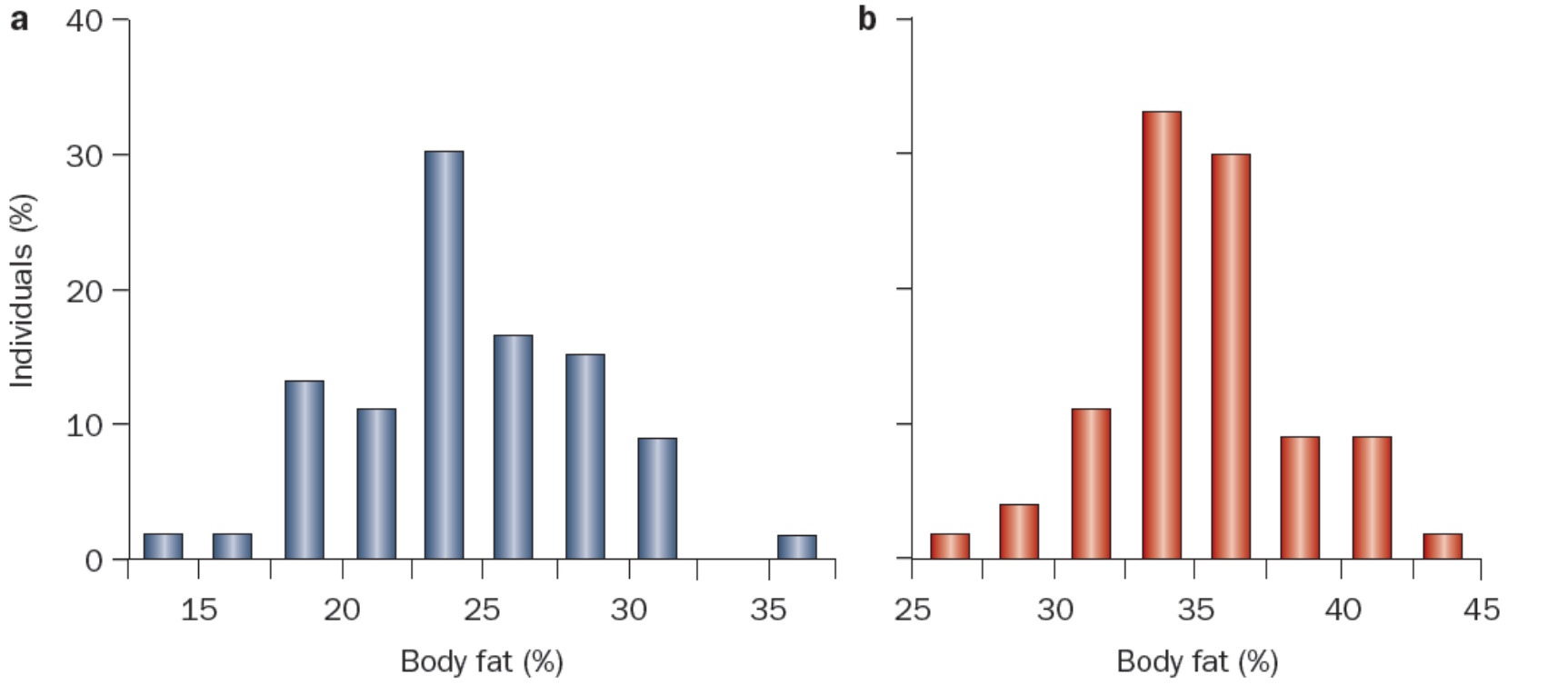
Anthropometric measure and population‡	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	Positive predictive, value‡, % (95% CI)	Negative predictive value‡, % (95% CI)	Positive likelihood ratio‡	Negative likelihood ratio‡
BMI ≥30 kg/m²						
Male: *n*=6,580	36 (35–37)	95 (94–96)	87 (86–88)	60 (59–61)	6.70	0.67
Female: *n*=7,021	49 (48–50)	99 (98–100)	99 (98–100)	54 (53–55)	43.10	0.52
BMI ≥25 kg/m²						
Male: *n*= 6,580	84 (83–85)	62 (61–63)	69 (68–70)	80 (79–81)	2.20	0.25
Female: *n*=7,021	88 (87–89)	84 (83–85)	90 (89–91)	81 (80–82)	5.40	0.14

Per valori ≥30 kg/m² il calcolo del BMI ha una elevata specificità (circa 97%) , ma bassa sensibilità (circa 42%) nell'individuare l'eccesso di massa grassa.

Int J Obes (Lond). 2008 June ; 32(6): 959–966.

Accuracy of Body Mass Index to Diagnose Obesity In the US Adult Population

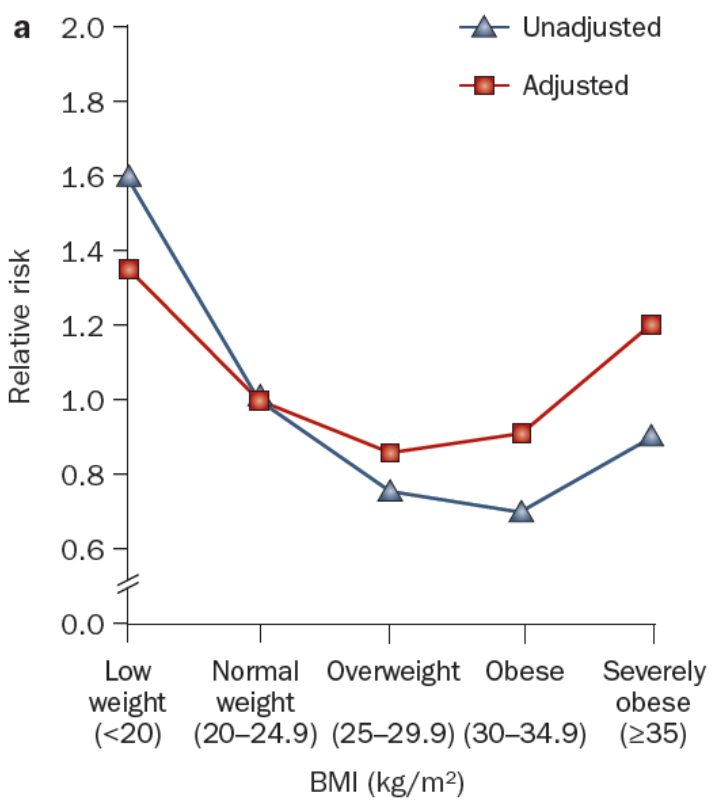
Prevalenza di massa grassa percentuale rispettivamente nei maschi (a) e nelle femmine (b) con un **valore medio di BMI pari a 25 kg/m^2**



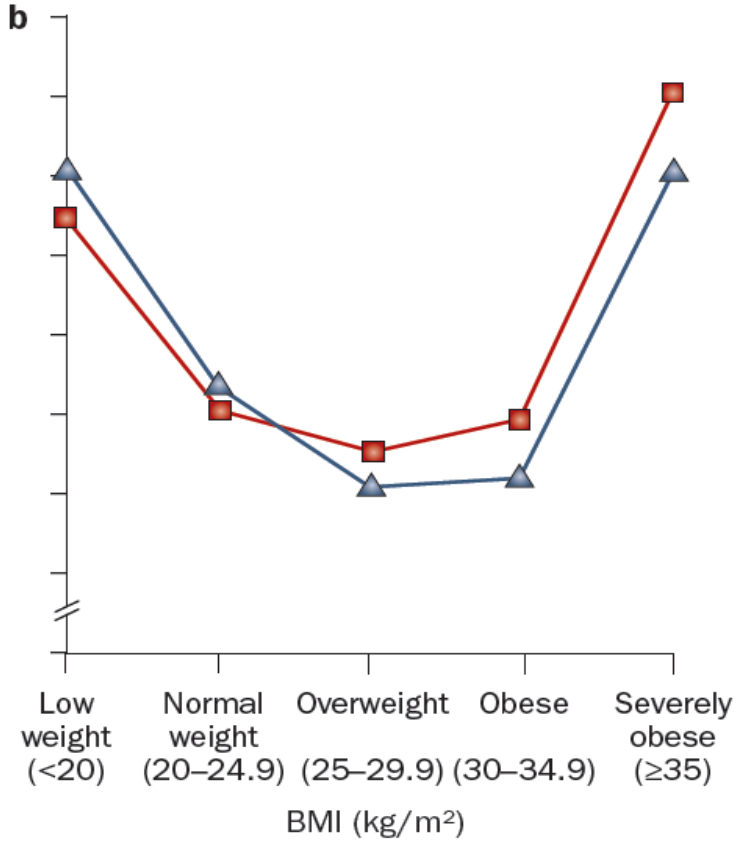
Int J Obes (Lond). 2008 June ; 32(6): 959–966.

BMI, mortalità totale e cardiovascolare

Popolazione generale



Pazienti con malattia coronarica

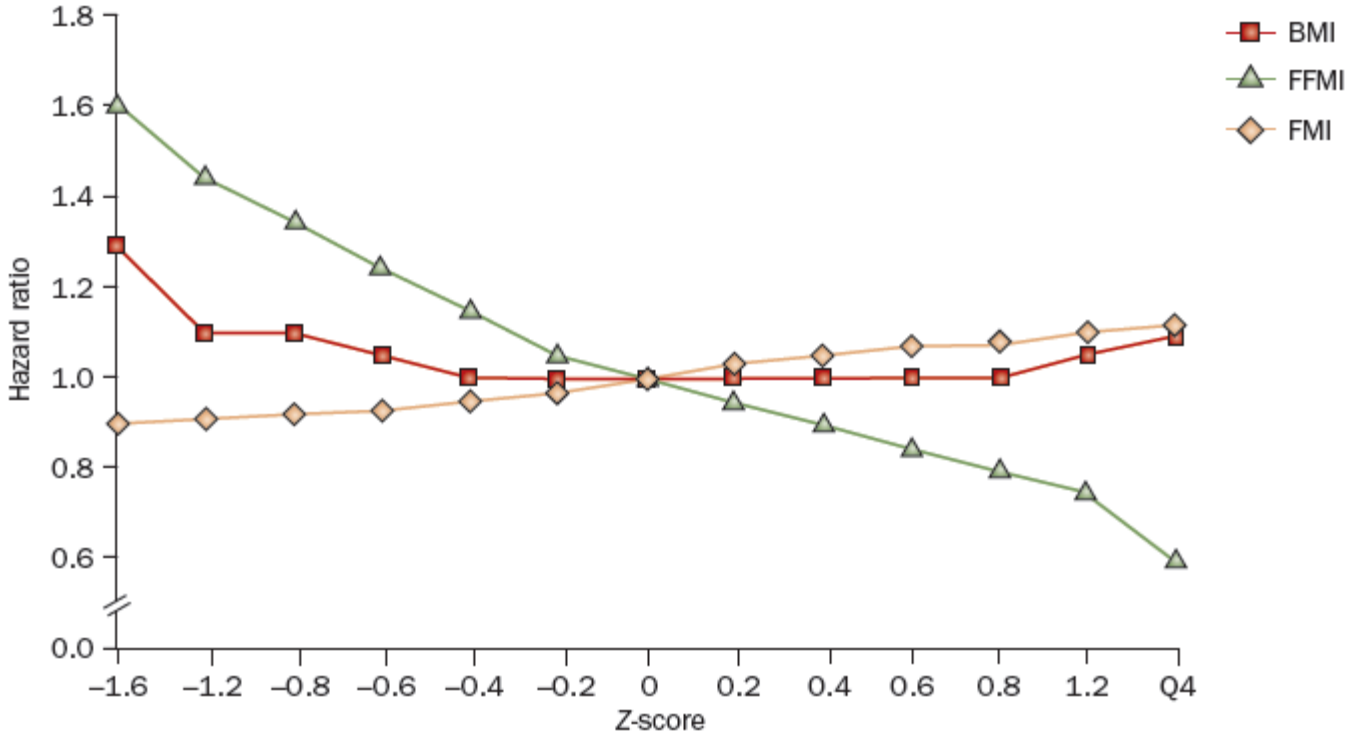


Rischio relativo di mortalità totale e cardiovascolare in relazione al BMI.

Adapted from *Lancet* **368**, Romero-Corral, A. *et al.* 666–678 © 2006

First and Second National Health and Nutrition Examination Survey
n= 10169; follow up 14.6 nel I e 12.9 aa nel II.

Hazard Ratio per mortalità per tutte le cause in relazione allo Z-score di BMI, massa grassa (FMI) e massa magra (FFMI), in seguito ad aggiustamento per età, fumo, etnia e livello di educazione



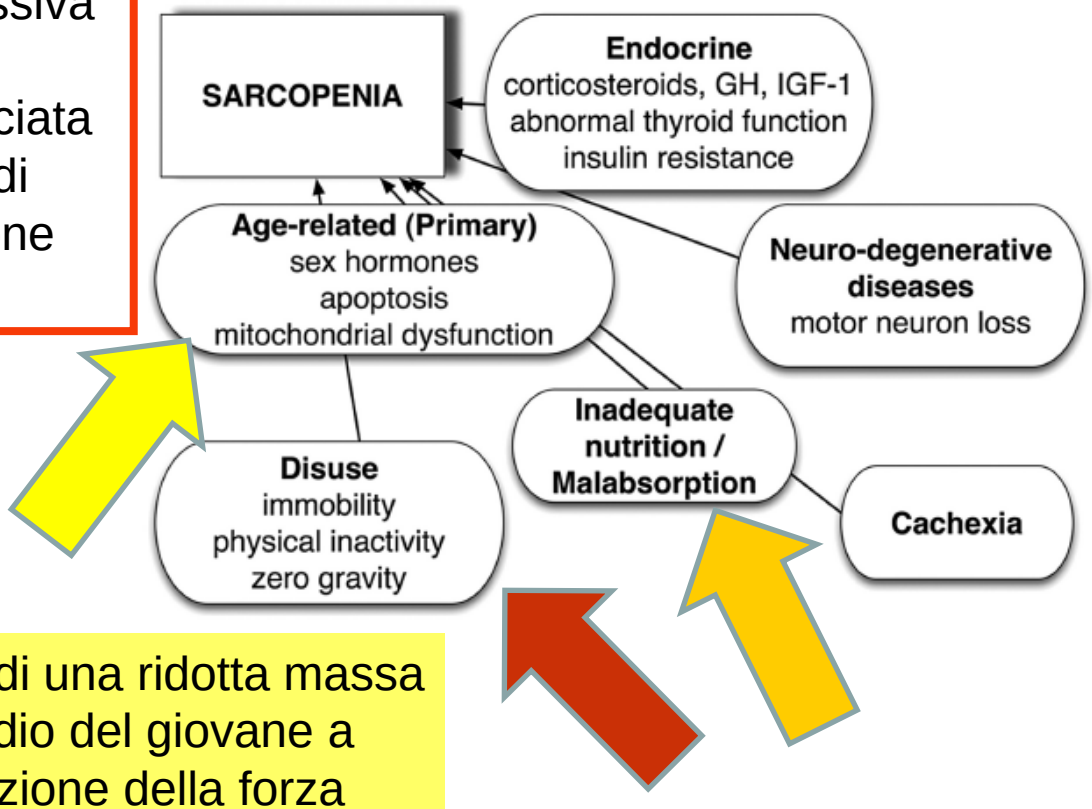
Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. **26**, 410–416 (2002).

REPORT

Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis

Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People

Sindrome caratterizzata da progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare e forza muscolare associata a significativo aumento del rischio di sviluppare disabilità, compromissione della qualità di vita e morte.



La diagnosi richiede il riscontro di una ridotta massa muscolare (<2 DS vs valore medio del giovane a parità di sesso) associata a riduzione della forza muscolare o della performance fisica.

Age and Ageing 2010; **39:** 412–423

La confluenza di due epidemie

Invecchiamento della popolazione

Incremento epidemico della prevalenza di obesità

OBESITA' SARCOPENICA

Ridotta massa muscolare:

Disabilità
Ridotta qualità di vita
Aumento mortalità per tutte le cause

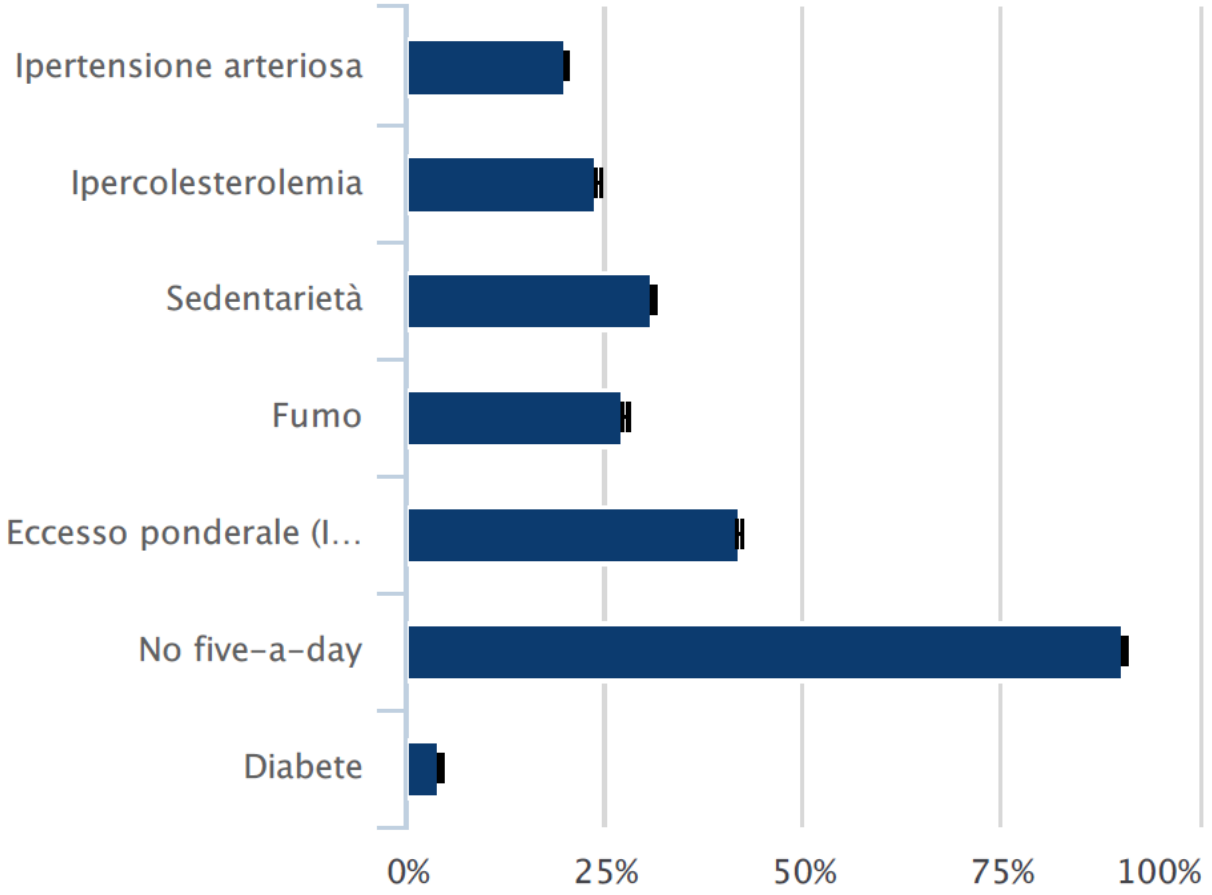
Aumentata massa grassa:

Rischio di diabete, malattie cardiovascolari ed altre comorbilità associate

UNMET NEED

- BMI da solo è specifico, ma non è sensibile.
- Occorre aggiungere almeno la misura del Waist.
- Nel 2017 sono stati descritti almeno 16 indici per la misurazione della adiposità disfunzionale (Antonopoulos e Tousoulis), pubblicato per conto della ESC.
- Ulteriori studi sono in progresso.

Fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione 18-69 anni - Pool di Asl 2011-2014



2014, Sperimentazione del Sistema di Sorveglianza della popolazione italiana PASSI
(Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia)
No five-a-day=Meno di 5 porzioni di frutta e verdura al giorno

Grazie

Un caso clinico

- **Dottoressa SASKIA NESTI**
- dietista

- **Dottor PAOLO PIFFERI**
- medico chirurgo

Caso clinico: ANNA

Perché si presenta Anna ?

Desidera avere una gravidanza e le è stato consigliato di perdere peso….

PERCHE’ ?

Chi è Anna ?

Anna: nata il 22 dicembre 1990

- **ANAMNESI FAMILIARE**

- Padre vivente, obeso, diabete di tipo II, ipertrigliceridemia non in trattamento farmacologico
- Madre vivente, ipertesa in trattamento con sartano + amlodipina
- Fratelli : nessuno

- **ANAMNESI FISIOLOGICA**

- non sa dire il peso alla nascita
- accrescimento nella norma, con tendenza al sovrappeso fin dall'età pediatrica (ricorda che il pediatra ha consigliato più volte ai genitori di «tenerla a dieta») –
- menarca a 11 anni, cicli mestruali da sempre estremamente irregolari con periodi di assenza del ciclo spesso superiori a 3 mesi
- Alvo irregolare, fa sporadico uso di lassativi
- fumava 7-8 sigarette al giorno fino a 7 mesi fa: dalla sospensione del fumo aumento ponderale di circa 5-6 kg.

Anamnesi patologica prossima

CEI

non menziona ricoveri ospedalieri o interventi chirurgici o episodi patologici degni di nota

diagnosticato prolasso della mitrale senza conseguenze emodinamiche

diagnosticato ipotiroidismo all’età di 17 anni, in terapia con Eutirox 75 mcg/die al momento della visita

Chi ha inviato Anna ?
E perché ?

- **Anna è stata inviata dallo specialista ginecologo per infertilità da sospetta PCOS**

Che facciamo ?

Quali sono gli step da seguire ?

Cosa ci viene in mente ?

Perché le è stato consigliato di perdere peso ?

Valutiamo Anna

- **Altezza cm. 172**
- **Peso kg. 112,900**
- **BMI=38,162**
- **Ci manca un dato ….nostra negligenza …. CIRCONFERENZA VITA**
- L’aspetto evidente è di una obesità centrale

- **IRSUTISMO ?** L’esame della paziente non lascia spazio a dubbi – inoltre ci conferma che il problema della peluria la affligge da sempre
- **ACNE ?** Piccoli foruncoli e lesioni comedoniche di modesta entità che a suo dire si modificano per volume e dimensioni
- **ACHANTOSIS NIGRICANS ?** No
- **CAPELLI ?** Osservando il cuoio capelluto si notano zone di diradamento e alla domanda se avesse mai avuto ALOPECIA ci risponde che si è rivolta in diverse occasioni a un dermatologo per questo problema, trattato con farmaci di cui non ricorda il nome

Valutazioni necessarie ai fini della diagnosi di PCOS

antropometria (peso, altezza, BMI, circonferenza vita, distribuzione del tessuto adiposo)

Cute e annessi: ricerca di segni di iperandrogenismo (irsutismo, alopecia, achantosis nigricans)

Cosa dobbiamo chiedere alla paziente ?

Come sono i cicli mestruali ? Anna ci racconta che fin da ragazzina ha «combattuto» con i suoi cicli mestruali: lunghi periodi di assenza dei cicli, talora anche per oltre 90 giorni – l'ultima visita perché non riesce ad avere una gravidanza

Il ginecologo ha sospettato la diagnosi in base ad ecografia : ci mostra il referto ecografico ? « ovaie aumentate di dimensioni con evidenti caratteristiche ecostrutturali di tipo policistico»

La paziente ha galattorrea ? Non ha galattorrea

Ha già effettuato indagini di laboratorio ?

La paziente porta degli esami :

glicemia a digiuno 101 mg/dl colesterolo totale=167 hdl=33 trigliceridi=137 colesterolo ldl calcolato=107 folati= 7,1 vitD=18,8

insulinemia basale 21,2

Indice HOMA=5,29

testosterone=0,4

prolattina=27,4

Quali altri accertamenti possiamo chiedere ?

testosterone totale (mediante tecnica adeguata) e **SHBG**, con **calcolo del testosterone libero**;

eventualmente **altri androgeni** (androstenedione, DHEAS);

17alfa-idrossiprogesterone;

(GH, cortisolo ecc.).

QUALI SONO GLI ESAMI ENDOCRINI COMPLEMENTARI NELLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DELL'OLIGO/AMENORREA?

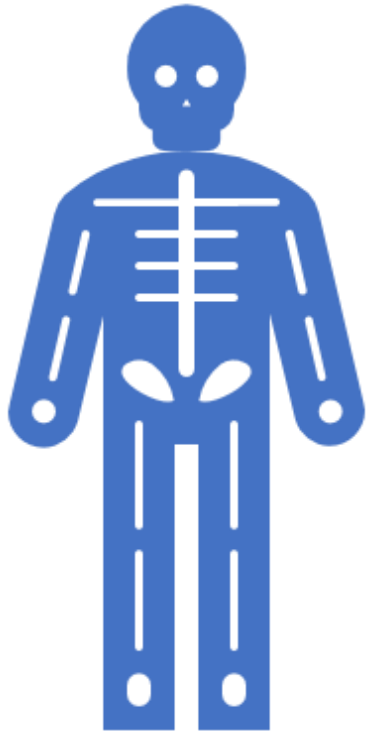
Prolattina, LH, FSH, 17-β-estradiolo e profilo tiroideo sono esami **complementari** per la diagnosi differenziale di oligo/amenorrea (iperprolattinemia, ipogonadismo ipergonadotropo, disfunzione tiroidea).

L'LH è spesso isolatamente elevato (aumentato rapporto LH/FSH)

Una lieve iperprolattinemia può essere presente nel 30% delle pazienti

Il 17-OH-progesterone basale è utile per la diagnosi differenziale con l'iperplasia surrenalica congenita

Gli esami per escludere altre patologie (sindrome/malattia di Cushing, tumori androgeno-secernenti, etc…) vanno scelti in base alla presentazione clinica



Possiamo fare diagnosi di PCOS ?

??????????????????

.....vediamo

NIH/NICHD (must meet both criteria)	ESHRE/ASRM (Rotterdam criteria) 2004	Androgen Excess Society 2006
Includes all of the following:	Includes two of the following:	Includes all of the following:
• Clinical and/or biochemical hyperandrogenism	• Clinical and/or biochemical hyperandrogenism	• Clinical and/or biochemical hyperandrogenism
• Menstrual dysfunction	• Oligo-ovulation or anovulation • Polycystic ovaries	• Ovarian dysfunction and/or polycystic ovaries

Abbreviations: ESHRE/ASRM = European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine; NIH/NICH = National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Disease.
[a] Adapted from *Clin Epidemiol*. 2014;6:1-13.

Perché dobbiamo cercare di far perdere peso ad Anna ?

Le donne obese con PCOS rispetto alle donne di peso normale con PCOS presentano:

un'aumentata prevalenza di IGT e diabete mellito di tipo 2 [3];

maggior prevalenza di irsutismo (73% versus 56%) [4];

peggior profilo lipidico [5];

maggior rischio di sindrome metabolica e di malattie cardiovascolari;

maggior prevalenza di oligomenorrea, amenorrea, infertilità [6,7];

peggior risposta alle terapie di induzione (minor tasso di ovulazione e concepimento) sia per il clomifene citrato che per le gonadotropine esogene, con inoltre necessità di dosaggi superiori;

nelle tecniche di fecondazione assistita (FIVET, ICSI) minor percentuale di gravidanze e aumentata frequenza di aborti spontanei [8].

Per contro, nelle donne obese con PCOS l'esercizio fisico, una dieta ipocalorica e la riduzione del grasso corporeo comportano un miglioramento della funzione ovarica con possibile ripristino delle ovulazioni spontanee e aumento della fertilità e una normalizzazione del metabolismo glucidico con possibile riduzione del rischio di diabete mellito di tipo 2 [9].

L'esercizio fisico e il controllo del peso vanno sicuramente raccomandati visto il loro forte impatto non solo sul quadro metabolico, ma anche sulla funzione ovarica e il ripristino della fertilità. Non vi sono chiare evidenze degli effetti della dieta e dell'esercizio fisico nelle donne con PCOS non obese, ma sembra prudente suggerire loro di mantenere il peso entro i valori normali.

- **(segue nella slide successiva)**

Bibliografia

1. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III - ATPIII). Circulation 2002;106:3143-421 [Testo integrale]
2. Salehi M et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? Metabolism 2004;53:358-76 [Medline]
3. Pasquali R, Fabbri R, Venturoli S, Paradisi R. Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex-hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1985;154:139-44
4. Kiddy DS et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. Clin Endocrinol 1990;32:213-20 [Medline]
5. Conway GS, Agraval R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1992;137:119-25 [Medline]
6. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. Inter J Ob Rel Metab Dis 2002; 26:883-96 [Testo integrale]
7. Balen AH et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod 1995; 10:2107-11 [Medline]
8. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. Hum Reprod Update 2003;9:359-72 [Medline]
9. Saleh AM, Khalil HS. Review of nonsurgical and surgical treatment and the role of insulin-sensitizing agents in the management of infertile women with polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:614-21.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome. London: RCOG; 2003. [Testo integrale]
11. ACOG Practice Bulletin. Polycystic Ovary Syndrome. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Obstet Gynecol 2002;100:1389-402. [Medline]
12. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:11-4 [Testo integrale]
13. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005;352:1223-36 [Riassunto]

Strategie di intervento non farmacologiche

- Alimentazione
- Stile di vita
- Valutazione di altri fattori di rischio (fumo di sigaretta, …….)

TERAPIA DIETETICA

1. VALUTAZIONE DIETETICA (parziale)

Storia Alimentare Dietetica	***Apporto di alimenti e Bevande:*** ***Colazione (07.30):*** **1 tazza grande di caffè latte (intero) con 2-3 cucchiaini di zucchero + 10-12 frollini** ***Prima di pranzo (12.00):*** **spiluccamenti (formaggio, schiacciata, crackers, altro secondo disponibilità)** ***Pranzo (12.30-13.00):*** **primo piatto circa 100 g (non sempre) con sughi più o meno elaborati + formaggio grattugiato abbondante** **1 porzione media secondo piatto (carne o pesce o uova) + contorno di verdura + 1 porzione di formaggio o affettato** **Pane casalingo 1-2 fette medie** **1-2 porzioni di frutta** **Caffè con 2-3 cucchiaini di zucchero** ***Metà pomeriggio (17.00):*** **1 caffè con 2 cucchiaini di zucchero** ***Cena (20.00-20.30):*** **1 porzione media di secondo piatto (carne o pesce o uova o formaggi o affettati) + 3-4 fette medie di pane casalingo** ***Condimenti(olio):*** **abbondanti** ***Apporto di liquidi:*** **acqua circa 1.5 l + succhi di frutta 2-3 bicchieri al giorno** ***Apporto di Alcool*****: saltuario (fine settimana)**
Gestione dell'alimentazione e della nutrizione	***Storia di diete:*** **Alcuni tentativi dietetici e diete autogestite** ***Contesto del pasto:*** **Luogo: a casa, cucina i pasti per la famiglia**

TERAPIA DIETETICA

1. **VALUTAZIONE DIETETICA (parziale)**

Apporto energetico	**Kcal 3300**
Apporto di macronutrienti	***Apporto di proteine*: g 121 → 15%** ***Apporto di carboidrati:* g 462 g → 56%** ***Apporto di lipidi:* g 107 → 29%**

Attività fisica e funzionalità	***Attività fisica:* Strutturata: 0 NEAT: sedentario** **Funzionalità:**
Misure Antropometriche	***Altezza*: 172 cm** ***Peso* 112,9kg** **BMI: 38,2 kg/m²** ***Cambiamenti Ponderali:*** **Sovrappeso fin dall'infanzia (familiarità)** **Aumento di peso successivo alla sospensione del fumo (+ 5-6 kg in 7 mesi)**
Energia	**Formule predittive Harris & Benedict (MB) 1900 kcal** **Fabb. Energetico 2500 kCal (MB* 1,3)**
Proteine	**101 g = 1 g Pr x 101 kg peso corporeo (corretto)**

TERAPIA DIETETICA

2. **DIAGNOSI NUTRIZIONALE**

P (problema) Obesità II grado

E (eziologia) correlato a eccessivo apporto energetico

S (segni/sintomi) come evidenziato da BMI di 38,2 kg/m^2

P (problema) Eccessivo apporto di carboidrati

E (eziologia) correlato a deficit di conoscenze relative all'alimentazione e nutrizione sull'appropriato apporto di carboidrati

S (segni/sintomi) come evidenziato da un apporto di carboidrati stimato consistentemente maggiore delle raccomandazioni

P (problema) Insufficiente apporto di fibra

E (eziologia) correlato a deficit di conoscenze relative all'alimentazione e nutrizione sull'appropriato apporto di fibre

S (segni/sintomi) come evidenziato dall'assenza di alimenti ricchi in fibra nel pasto serale e dalla mancata abitudine di consumare legumi e cereali integrali

P (problema) inattività fisica

E (eziologia) correlato a scarsa motivazione

S (segni/sintomi) come evidenziato dall'assenza di attività fisica strutturata e spontanea

TERAPIA DIETETICA

3. **INTERVENTO NUTRIZIONALE**

Prescrizione Nutrizionale

Terapia dietetica ipocalorica e consigli dietetico-comportamentali per alimentazione a basso indice glicemico e incremento dell' attività fisica

Piano di trattamento Dietetico/Nutrizionale	Obiettivi
Pasti e spuntini **Schema alimentare da circa 2500 kcal bilanciata in nutrienti, suddiviso in 3 pasti e 2 spuntini** **Supplementi nutrizionali orali/NE** **Eventuali supplementi di:** **acido folico** **N-acetilcisteina** **Inositolo** **Omega-3** **Vit.B12** **Vit.D (?)**	**Calo ponderale del 5-10% del peso corporeo iniziale/6 mesi**

Educazione Nutrizionale	Obiettivi
Contenuti: Corretta composizione e distribuzione dei pasti Alimentazione a basso indice glicemico e carico glucidico (maggior consumo di cereali integrali, frutta, verdura, legumi) Quantità e qualità dei grassi (Linee guida sana alimentazione italiana) Benefici e strategie di incremento dell'attività fisica	Associazione CHO complessi con proteine e fibre → spuntini Aumento del consumo di fibra alimentare (aumento consumo di alimenti a basso indice glicemico) Diminuzione del consumo di alimenti ad alto contenuto di zuccheri semplici Diminuzione della quota calorica giornaliera Incremento dell'attività fisica

Counseling Nutrizionale	Obiettivi
Basi /Approccio teorico **Teoria cognitivo-comportamentale** **Modello transteoretico (fasi di cambiamento)** **Strategie** **Colloqui motivazionali** **Definizione degli obiettivi** **Autocontrollo** **Risoluzione di problemi** **Ristrutturazione cognitiva** **Prevenzione delle ricadute**	**Sostegno al cambiamento delle abitudini dello stile di vita** **Eventuale gestione di emotional eating/food craving**

Altre strategie di intervento ?

- **Le relazioni degli illustrissimi Colleghi presentate nel corso di questa giornata hanno ampiamente risposto a questa domanda ….pertanto rimandiamo la palla !!!!!!!!!!!!!!**

Follow up : la paziente è stata seguita per lungo periodo (ed è tuttora seguita)

A 3 mesi : kg. 102,200 (bmi=34,54)

A 5 mesi : kg. 98 (bmi=33,126) la paziente ha di sua iniziativa ridotto l'apporto di cibo consigliato; pratica regolare attività fisica (cyclette o cammina per circa 30' quasi ogni giorno): viene invitata a rispettare quanto prescritto senza esagerare nella restrizione calorica

A 8 mesi : kg. 94,300 (bmi=31,87) i cicli mestruali sono più regolari

A 12 mesi: kg. 91,600 (bmi=30,96) i cicli mestruali sono del tutto regolari

A 26 mesi: kg. 87,600 (bmi=29,61) Esami: glicemia a digiuno = 92 insulinemia basale 16 HOMA index 3,41 Vit. D= 29 - attendiamo il responso ginecologico

Se sono rose ..... fioriranno

ve lo diremo al prossimo convegno

Intanto torniamo a lavorare nel nostro piccolo orticello di periferia …….. Verso nuove avventure …..

Grazie per l’attenzione

ADI ONLUS
Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica

SIO Società Italiana dell'Obesità TOSCANA

CONGRESSO REGIONALE CONGIUNTO **ADI SIO TOSCANA**

OBESITÀ E FERTILITÀ:
PATOGENESI E STRATEGIE TERAPEUTICHE

27 SETTEMBRE 2019
HOTEL GARDEN
SIENA

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'OBESITÀ: A CHI E QUANDO?

FERRUCCIO SANTINI
PAOLA FIERABRACCI

IL TESSUTO ADIPOSO SOTTOCUTANEO RAPPRESENTA UN SISTEMA DI RISPARMIO DELL'ENERGIA CHE NE CONSENTE L'ACCUMULO NEI MOMENTI FAVOREVOLI E IL SUCCESSIVO UTILIZZO IN CONDIZIONI DI NECESSITÀ.

IL TESSUTO ADIPOSO SOTTOCUTANEO SI ESPANDE E SI CONTRAE IN RELAZIONE ALL'ENTITÀ DELL'APPORTO CALORICO, COSTITUENDO UN SISTEMA TAMPONE IN GRADO DI GARANTIRE UN FLUSSO ENERGETICO COSTANTE AI TESSUTI DELL'ORGANISMO.

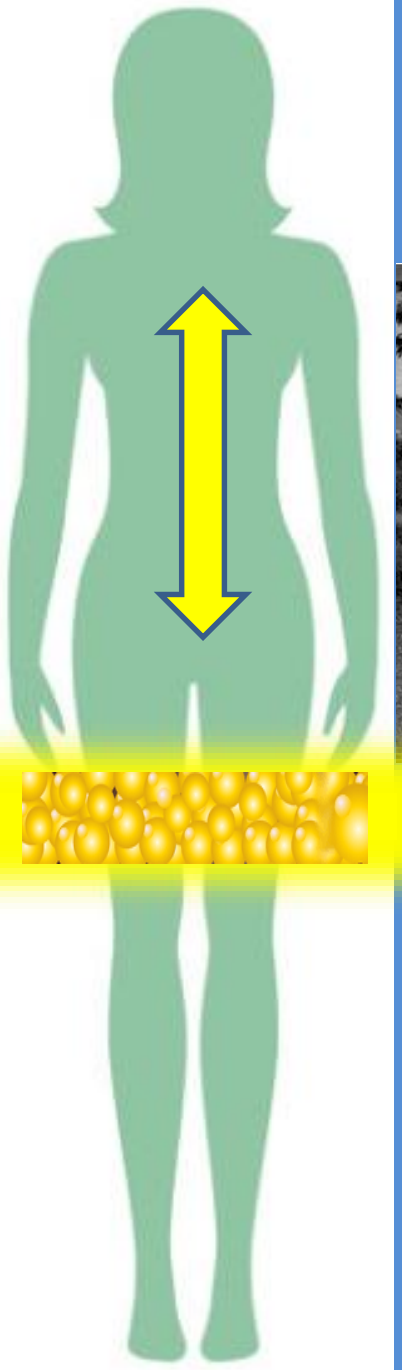
OBESITA' COME CONSEGUENZA DI UN BILANCIO ENERGETICO CRONICAMENTE POSITIVO

Apporto calorico (cibo)

Consumi (calore, lavoro fisico, energia chimica)

IN

OUT

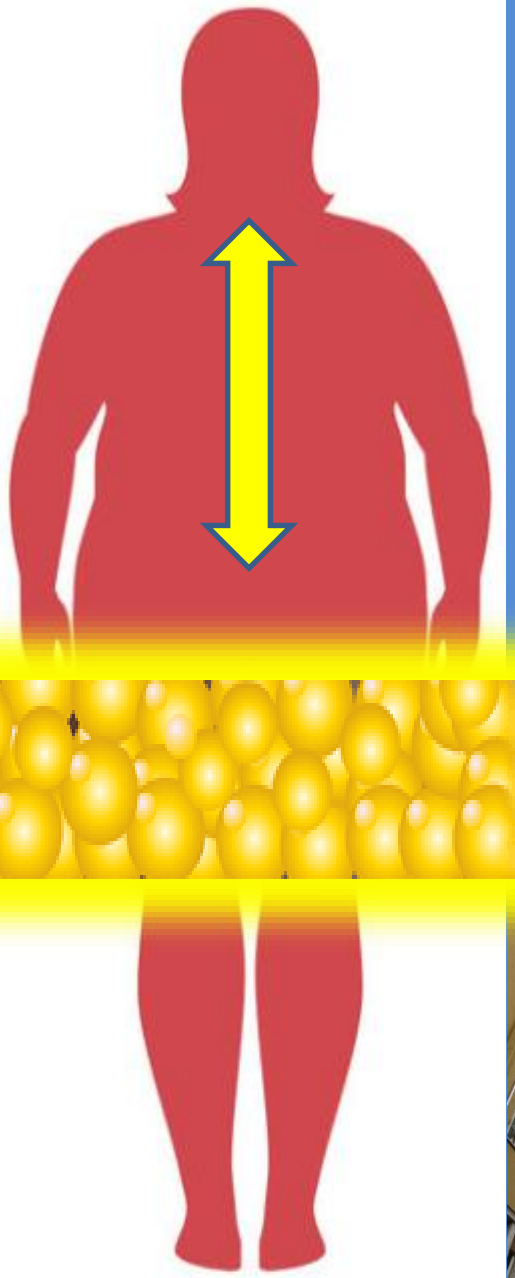


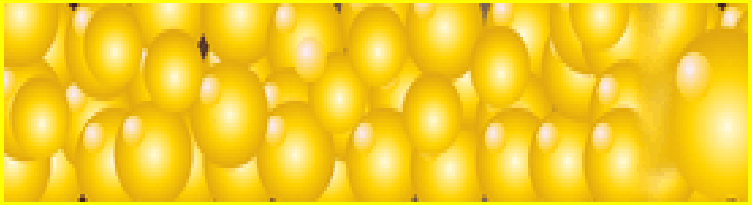
TESSUTO

ADIPOSO

IN

OUT

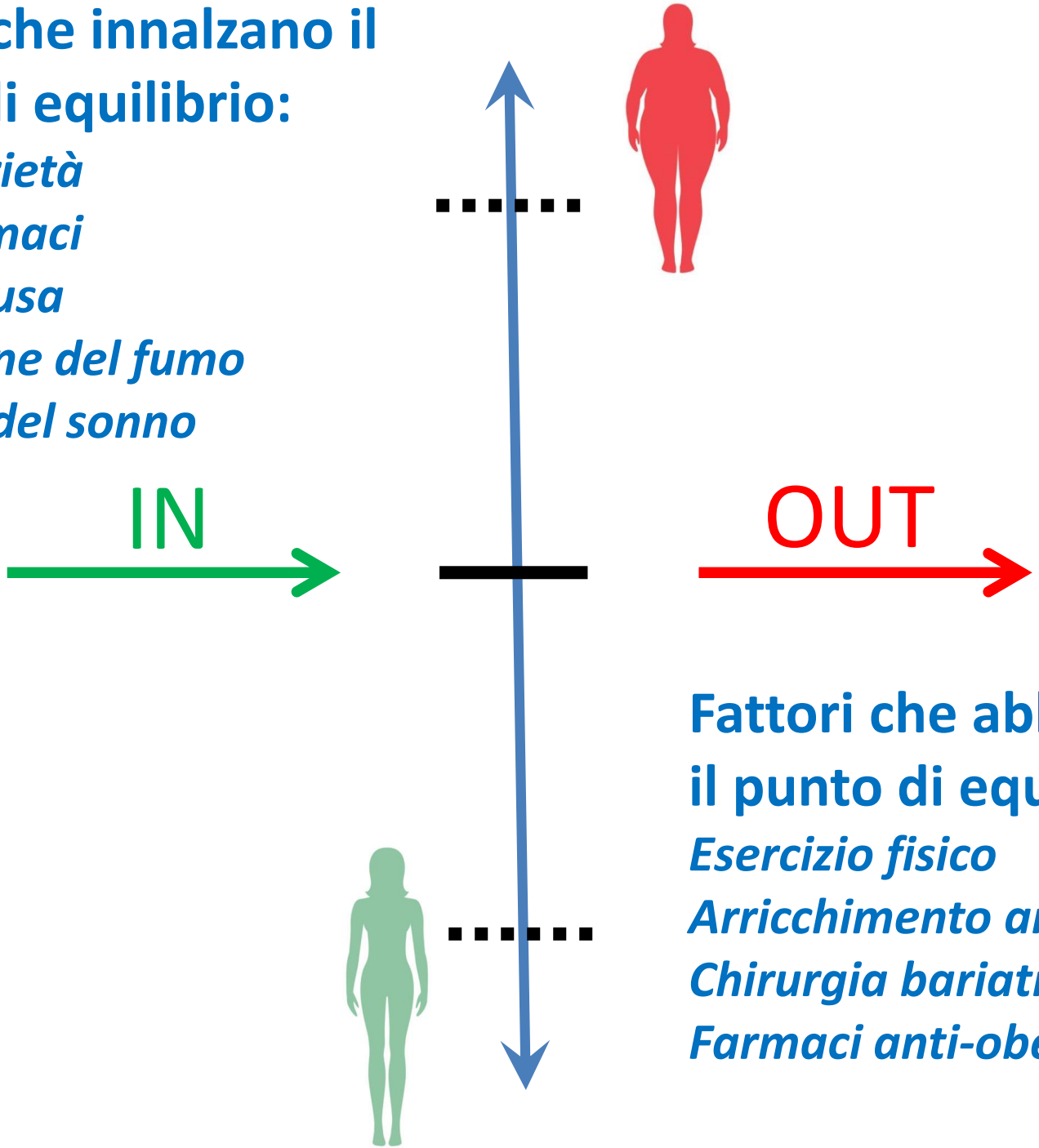




TESSUTO ADIPOSO

Fattori che innalzano il punto di equilibrio:

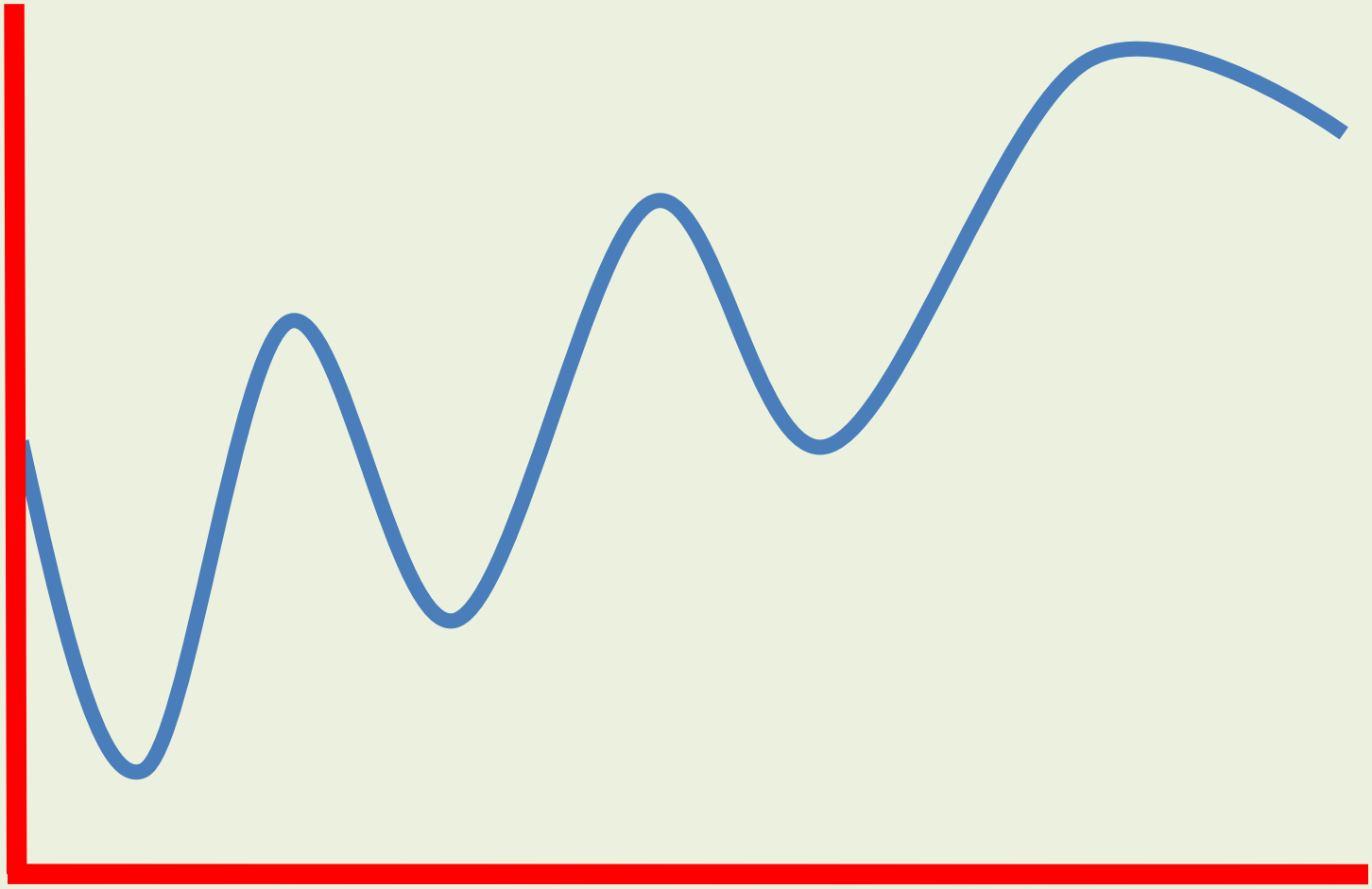
Sedentarietà
Psicofarmaci
Menopausa
Cessazione del fumo
Disturbi del sonno



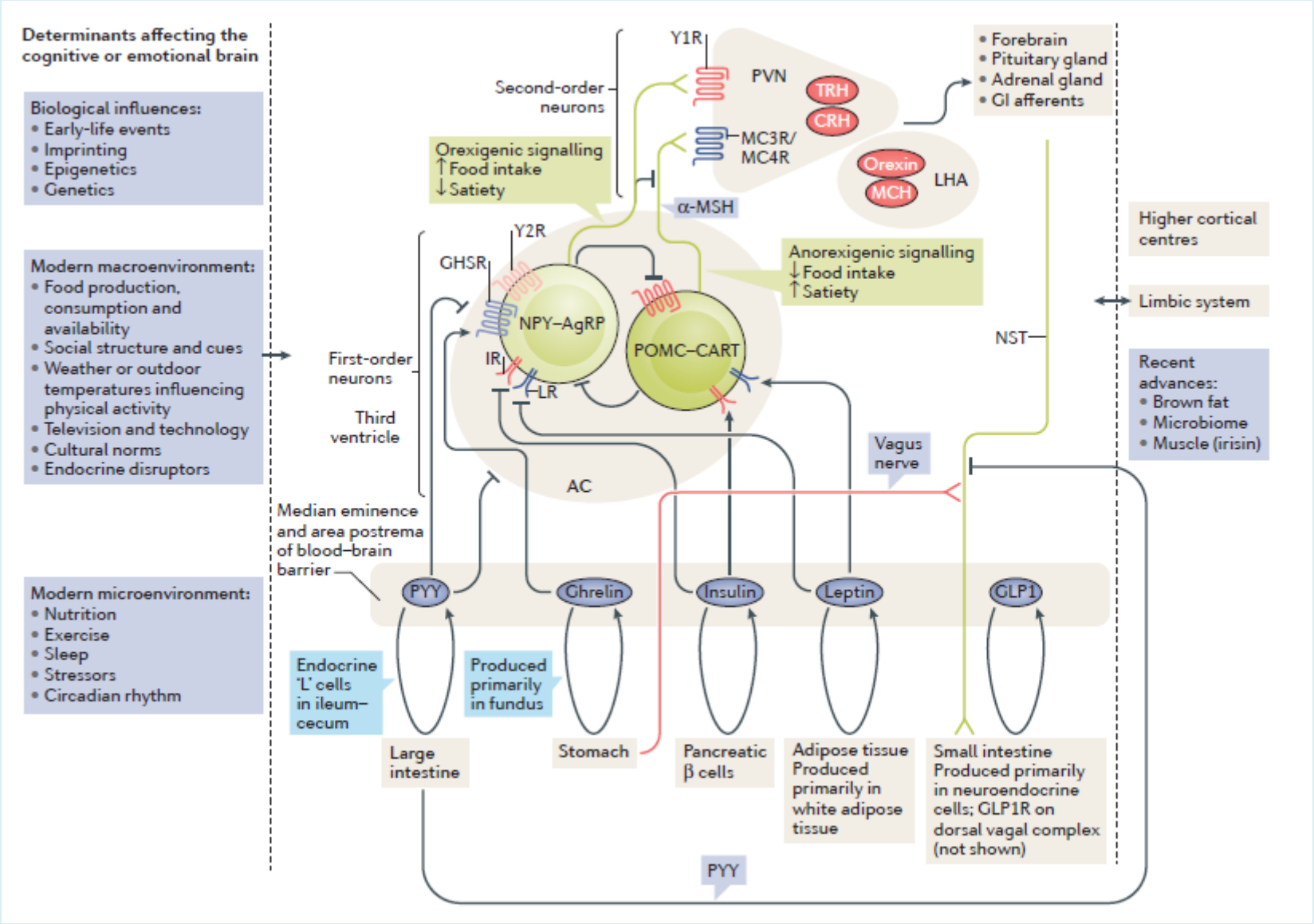
Fattori che abbassano il punto di equilibrio:

Esercizio fisico
Arricchimento ambientale
Chirurgia bariatrica
Farmaci anti-obesità

LA SINROME DA OSCILLAZIONE DEL PESO CORPOREO



Neuronal and hormonal pathways influencing food intake and satiety in the brain



Nat. Rev. Endocrinol. 2018 Srivastava G. et al.

Liraglutide is a once-daily, human GLP-1 analogue

Human endogenous GLP-1

$T_{½}$= ~2 mins

C-16 fatty acid (palmitoyl)

Liraglutide

97% amino acid homology to human GLP-1; improved PK: albumin binding through acylation; heptamer formation

Slow absorption from subcutis
Resistant to DPP-4
Long plasma half-life
($T_{½}$=13 h)

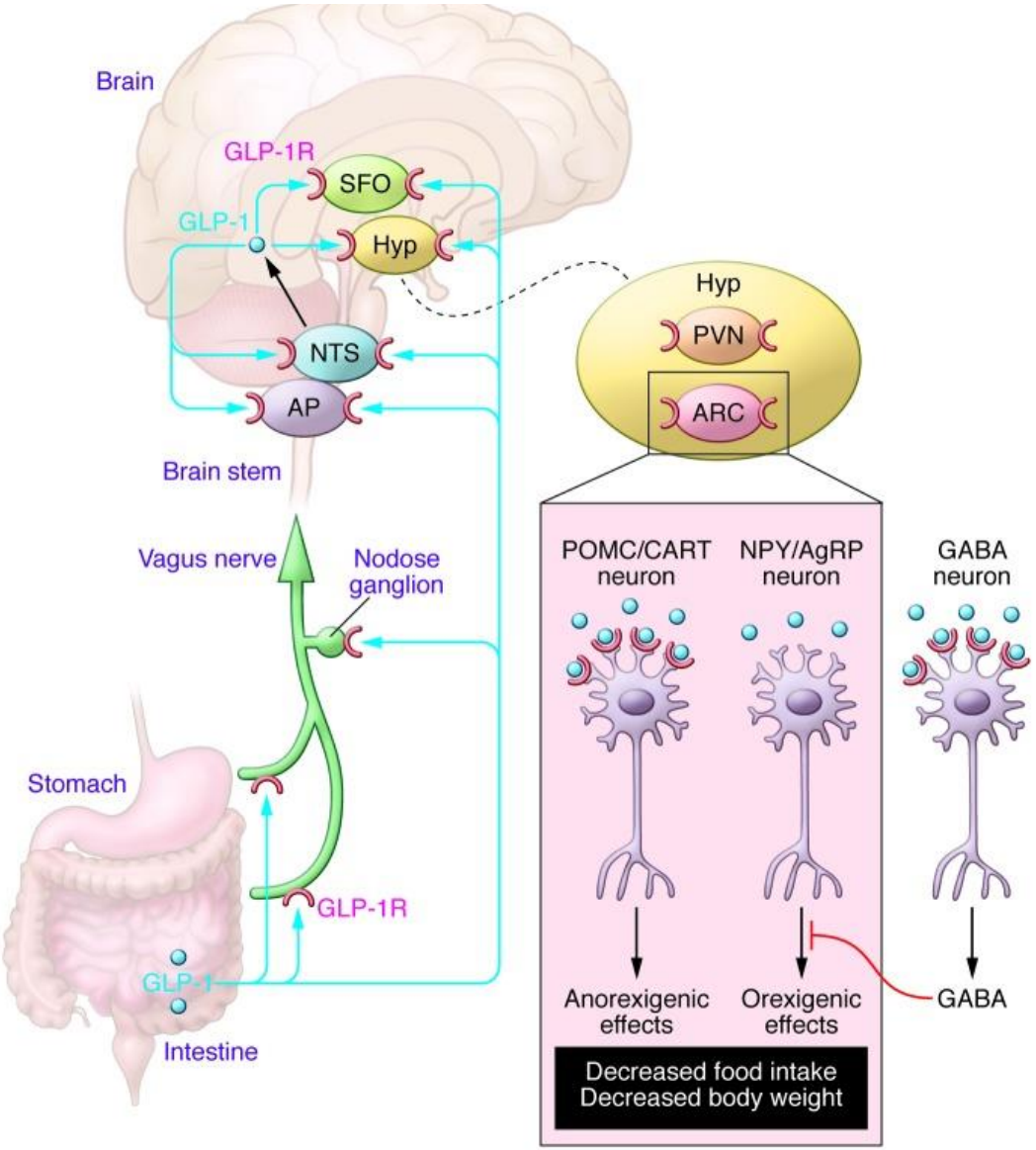
DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; GLP-1, glucagon-like peptide-1; PK, pharmacokinetics; $T_{½}$, plasma half-life

Knudsen *et al. J Med Chem* 2000;43:1664–9; Degn *et al. Diabetes* 2004;53:1187–94

The Journal of Clinical Investigation October 2014

Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight

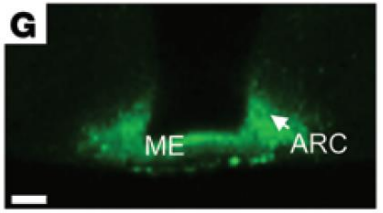
Laurie L. Baggio and Daniel J. Drucker

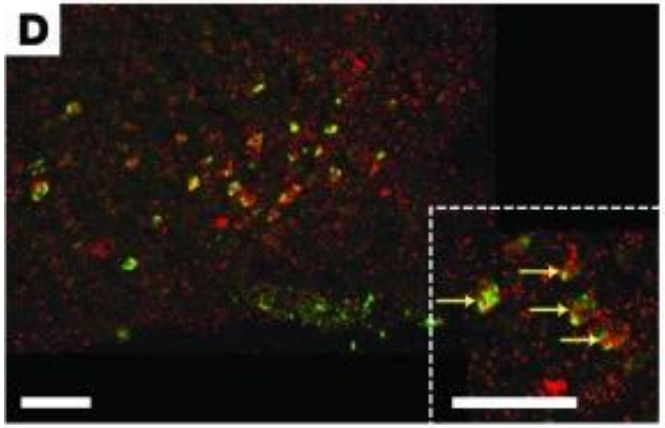


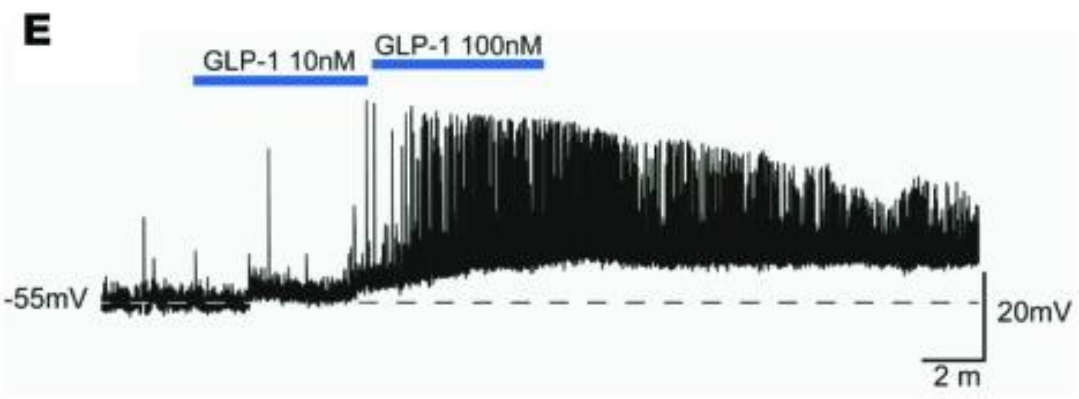
The Journal of Clinical Investigation October 2014

The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss

Anna Secher,[1] Jacob Jelsing,[2] Arian F. Baquero,[3] Jacob Hecksher-Sørensen,[1] Michael A. Cowley,[4] Louise S. Dalbøge,[2] Gitte Hansen,[2] Kevin L. Grove,[3] Charles Pyke,[1] Kirsten Raun,[1] Lauge Schäffer,[1] Mads Tang-Christensen,[1] Saurabh Verma,[3] Brent M. Witgen,[1] Niels Vrang,[2] and Lotte Bjerre Knudsen[1]



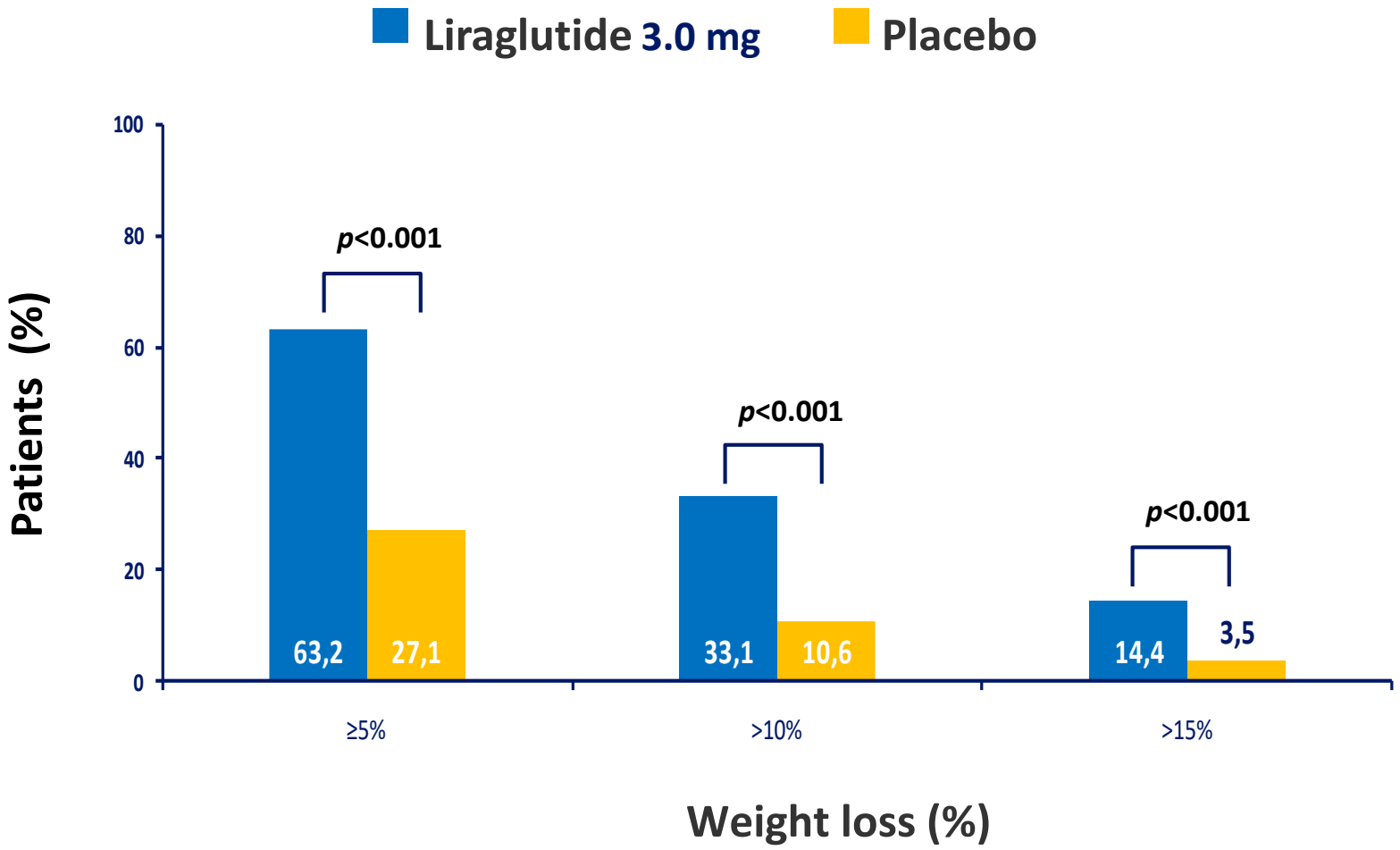




Double in situ hybridization/immunohistochemistry staining revealed that GLP-1R (red) colocalize (yellow arrows) with POMC/CART (green) in the ARC.

(**E**) GLP-1 (10 nM and 100 nM) caused membrane depolarization and increased firing rate of spontaneous action potentials in POMC/CART cells.

Categorical weight loss at week 56



Data are observed means for the full analysis set (with LOCF) and the odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) shown are from a logistic regression analysis (the analysis for achieving 15% weight loss was performed post hoc)

Pi-Sunyer X, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *NEJM 2015;373:11-22*

DALLA SCHEDA TECNICA

Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5 Full Dose
0.6 mg	1.2 mg	1.8 mg	2.4 mg	3.0 mg

Se l'aumento di dose successivo non è tollerato per due settimane consecutive, considerare l'interruzione del trattamento.

Caratteristiche farmacologiche

NALTREXONE

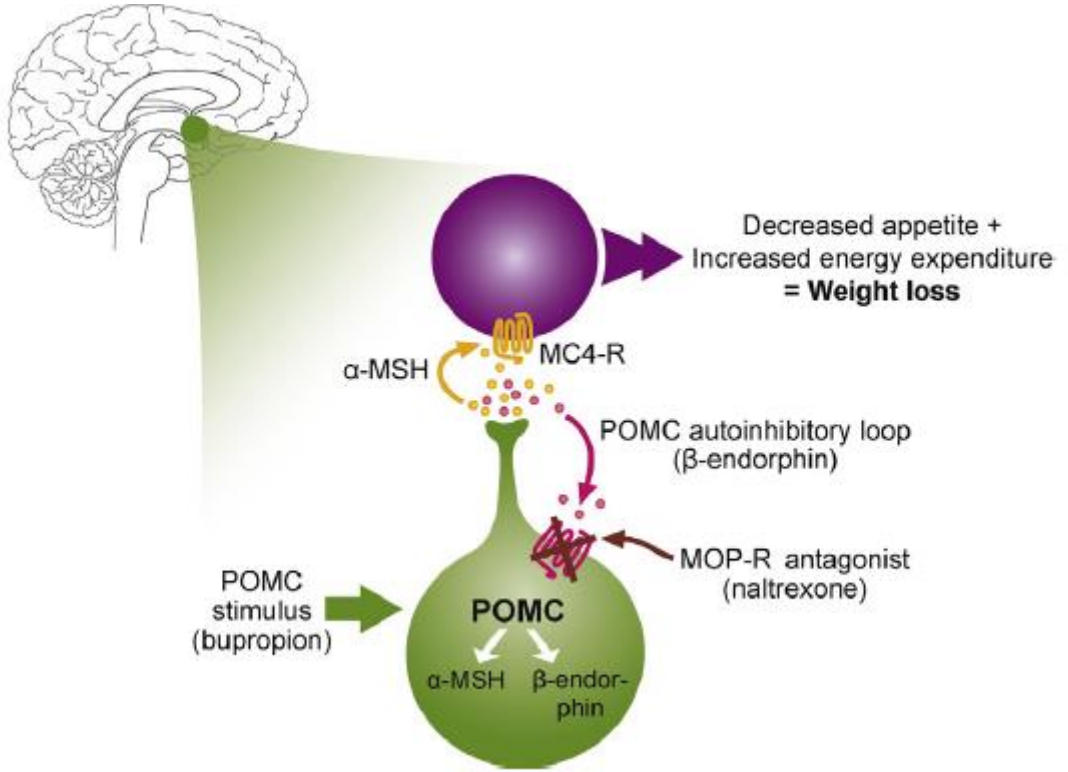
E’ un antagonista degli oppiodi utilizzato per il trattamento della dipendenza da oppiacei e alcool

BUPROPIONE

Antidepressivo

utilizzato per indurre la sospensione del fumo

Meccanismo di azione di naltrexone/buproprione sul sistema melanocortinico ipotalamico



S.K. Billes et al. / Pharmacological Research 84 (2014) 1–11

Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss

Sonja K. Billes[a], Puspha Sinnayah[b], Michael A. Cowley[c,*]

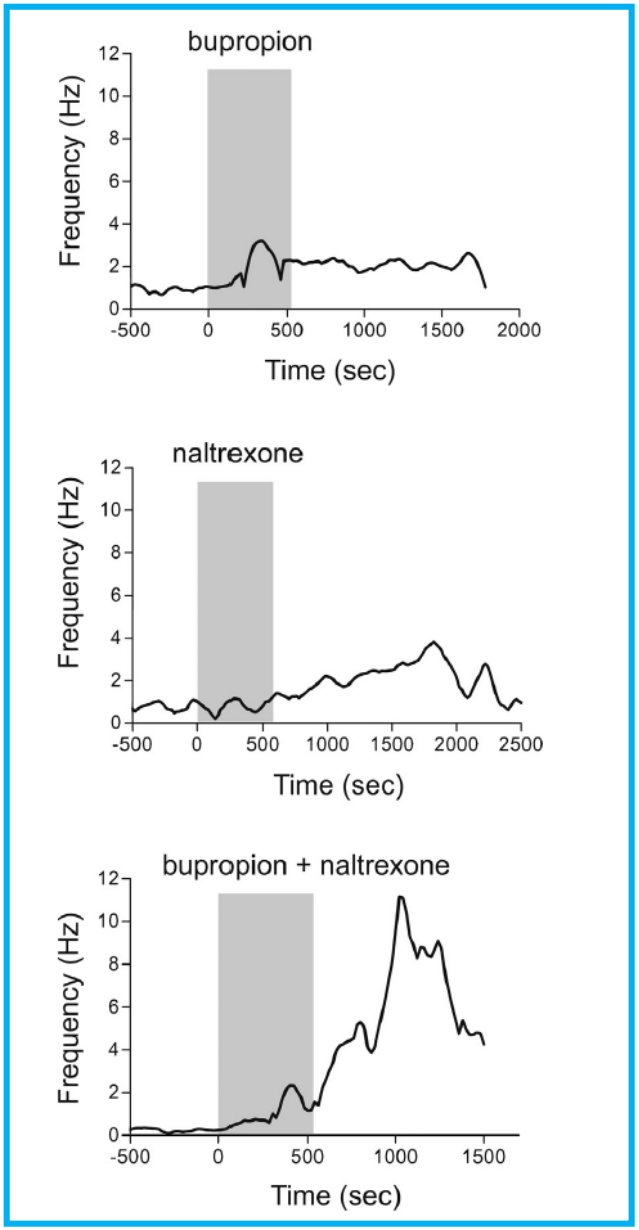
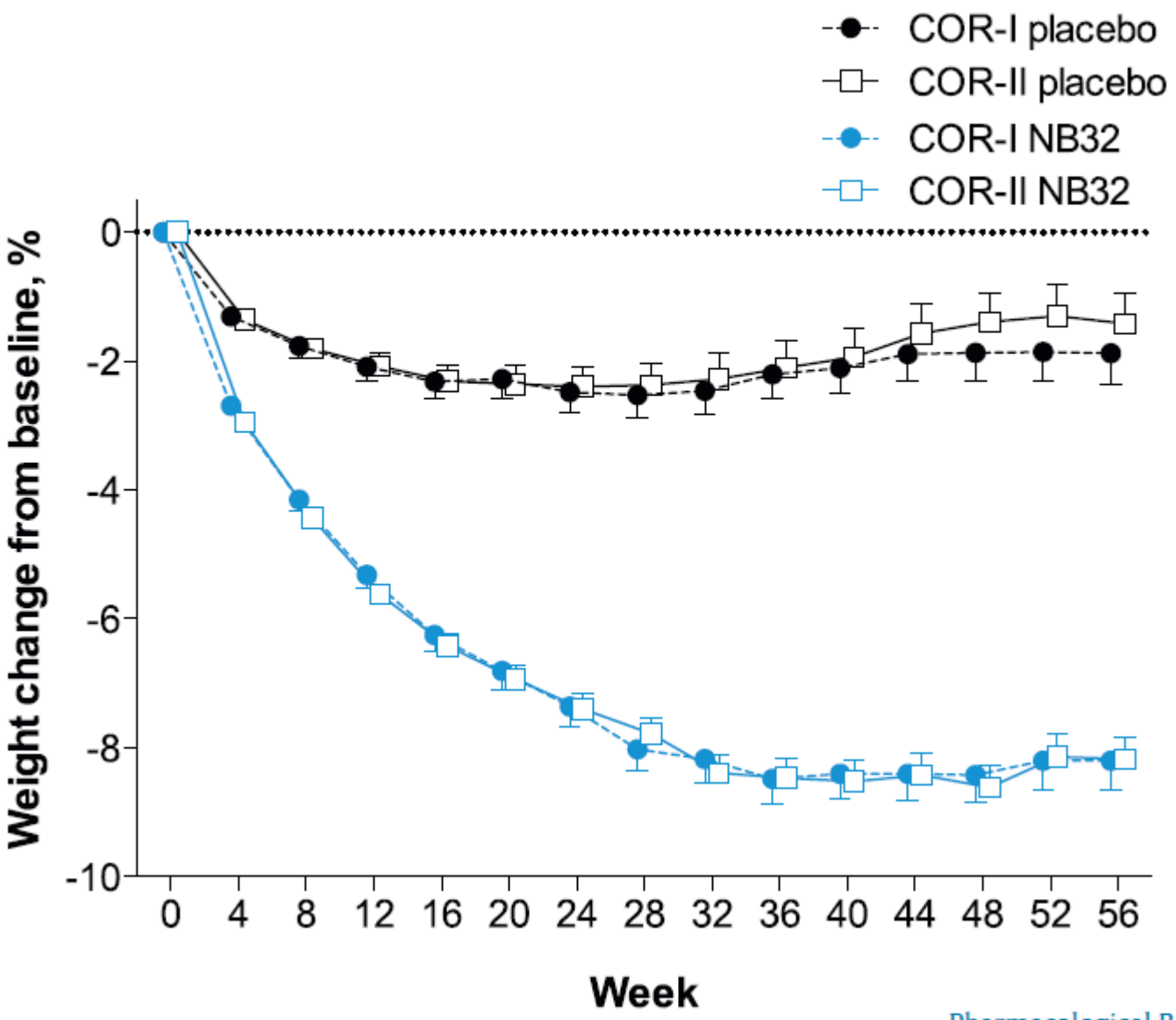


Fig. 2. Effect of naltrexone and bupropion on activity of POMC cells. Application of bupropion (10 μmol/L), naltrexone (1 μmol/L) and naltrexone (1 μmol/L) + bupropion (10 μmol/L) to mouse hypothalamic slices containing arcuate POMC-EGFP cells. Combined application of naltrexone and bupropion was associated with a transient increase POMC cell activity. Shading indicates duration of drug application.

Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss

Sonja K. Billes[a], Puspha Sinnayah[b], Michael A. Cowley[c,*]



Pharmacological Research 84 (2014)

Dettagli del paziente

Maschio ☐ Femmina ☐ *Se femmina, controllare se vi sia una eventuale gravidanza in atto poiché Mysimba non deve essere assunto durante la gravidanza o l'allattamento*

Età (anni) ☐ Peso (kg) ☐ Altezza (m) ☐ BMI (kg/m^2) ☐

Ipertensione ☐ Ipercolesterolemia ☐ Altro fattore di rischio coronarico (CHD) ☐
Fumo ☐ Colesterolo HDL basso ☐
Diabete ☐ Ipertrigliceridemia ☐ Pressione sanguigna attuale (mm Hg) ☐/☐

Il paziente:	**No**	**Sì**	
Ha ipertensione non controllata?	☐	☐	**Controindicazioni NON PRESCRIVERE**
Ha patologie a carattere convulsivo in corso, anamnesi di convulsioni o nota patologia tumorale del SNC?	☐	☐	
Ha una diagnosi attuale o pregressa di bulimia o anoressia nervosa?	☐	☐	
È attualmente dipendente da oppiacei cronici o agonisti degli oppiacei?	☐	☐	
È attualmente in trattamento per astinenza acuta da alcol, benzodiazepine o oppiacei?	☐	☐	
È attualmente in trattamento con bupropione o naltrexone?	☐	☐	
Ha un'anamnesi di disturbo bipolare?	☐	☐	
È stato in trattamento con IMAO negli ultimi 14 giorni?	☐	☐	
Ha grave compromissione della funzione epatica o renale o insufficienza renale allo stadio finale?	☐	☐	

Il paziente ha:	**No**	**Sì**	
Compromissione renale moderata? *Se il paziente è diabetico o anziano oppure a rischio per compromissione renale misurare il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) prima di iniziare la terapia con Mysimba*	☐	☐	**I pazienti con uno qualsiasi di questi fattori presentano un maggior rischio di reazioni avverse. Il trattamento deve essere iniziato o mantenuto solo dopo una valutazione completa dei possibili benefici e rischi e una revisione del paragrafo 4.4 del RCP.**
Compromissione epatica lieve o moderata?	☐	☐	
Ipertensione controllata?	☐	☐	
Angina o storia recente di infarto del miocardio?	☐	☐	
Anamnesi di mania?	☐	☐	
Ideazione suicidaria o anamnesi di tentativi di suicidio (in particolare negli individui giovani)?	☐	☐	
Depressione?	☐	☐	
Fattori di rischio di convulsioni (come: anamnesi di trauma cranico, episodi di ipoglicemia in seguito a trattamento per il diabete, co-somministrazione di medicinali che possono abbassare la soglia delle convulsioni, compresi: antipsicotici, antidepressivi, antimalarici, tramadolo, teofillina, steroidi sistemici, chinoloni o antistaminici sedativi)?	☐	☐	

Titolazione

1 c a colazione

Per 1 settimana

1 c a colazione 1 c a cena

per 1 settimana

2 c a colazione

1 c a cena per 1

settimana

Infine

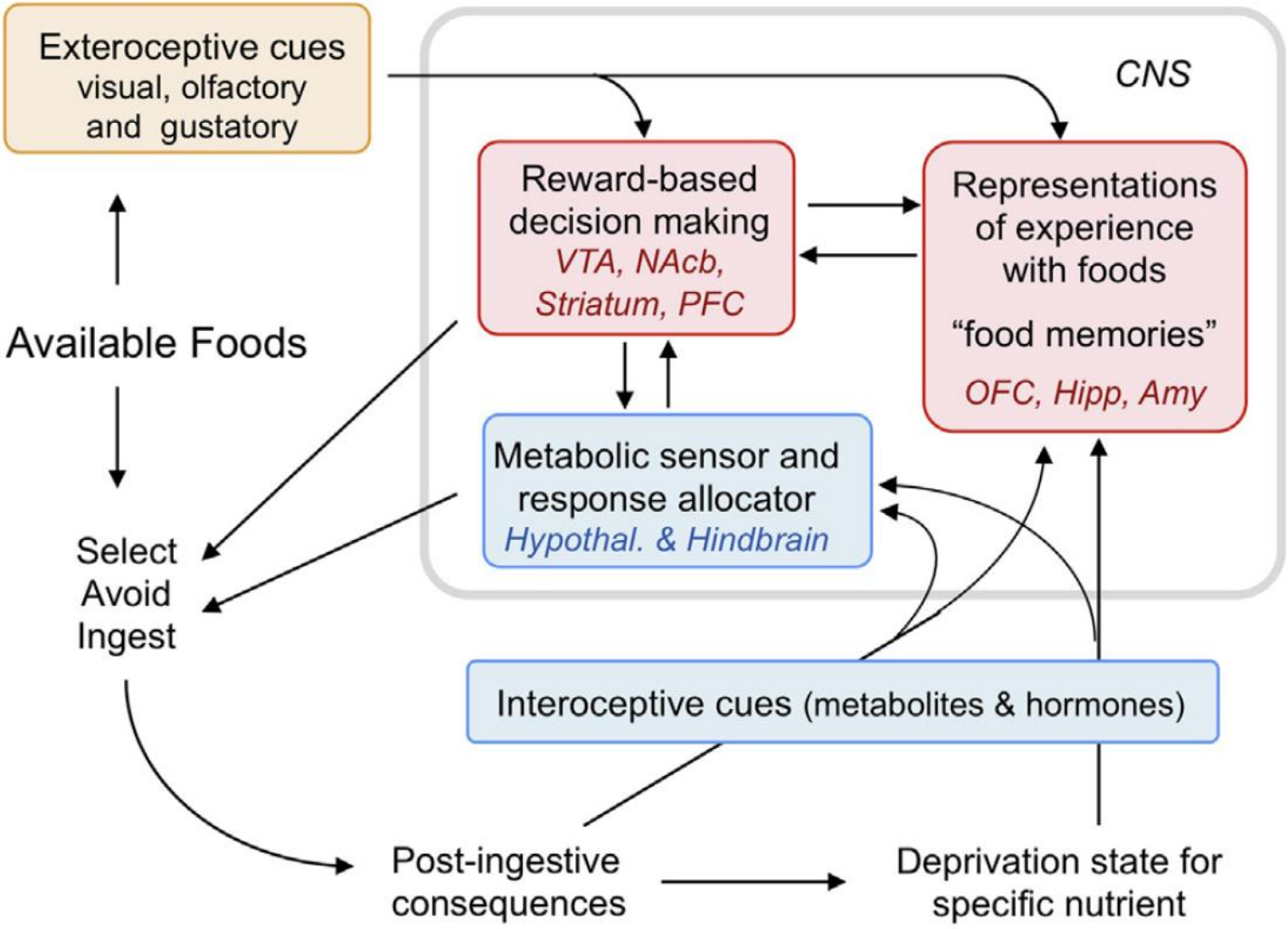
2 c a colazione

2 c a cena

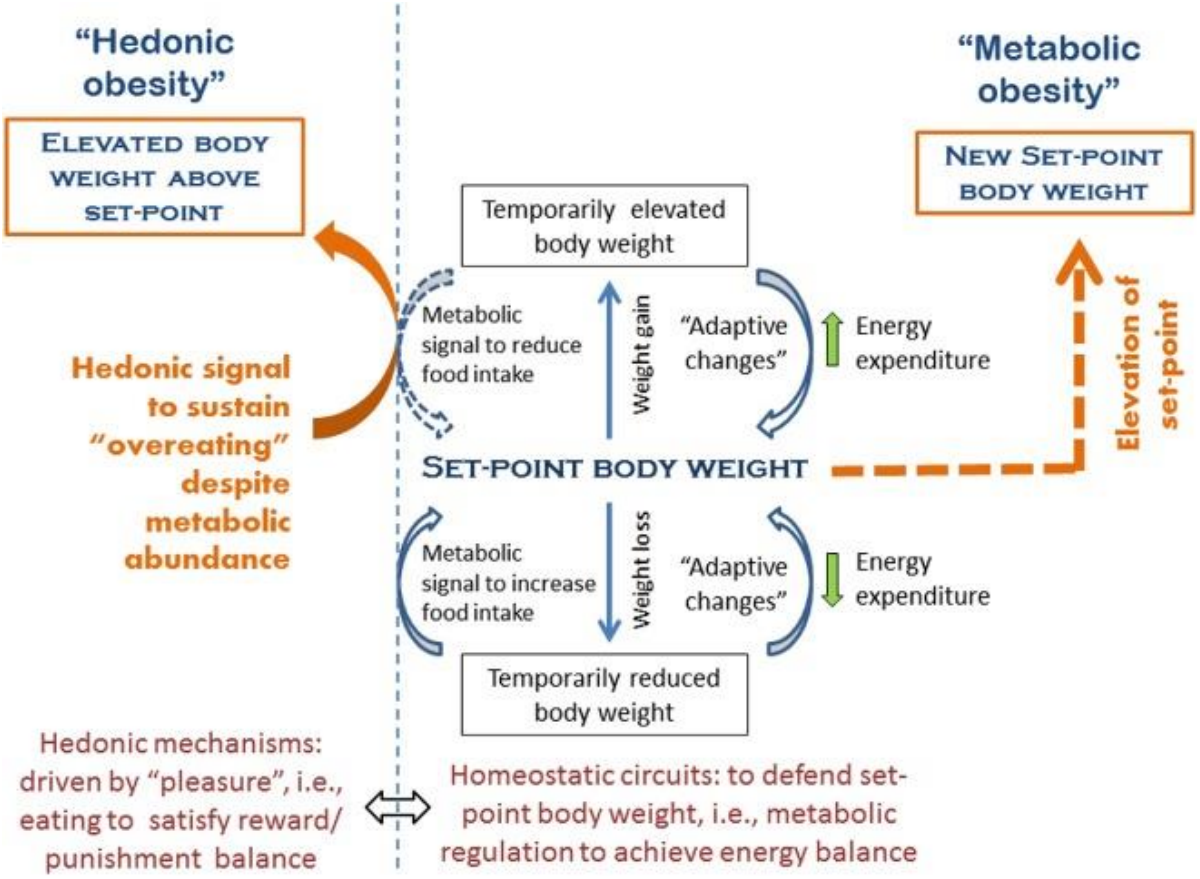
Dose terapeutica
32mg/360 mg

Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms

Berthoud et al Gastroenterology 2017



Metabolic vs. hedonic obesity: a conceptual distinction and its clinical implications



obesity reviews 2015

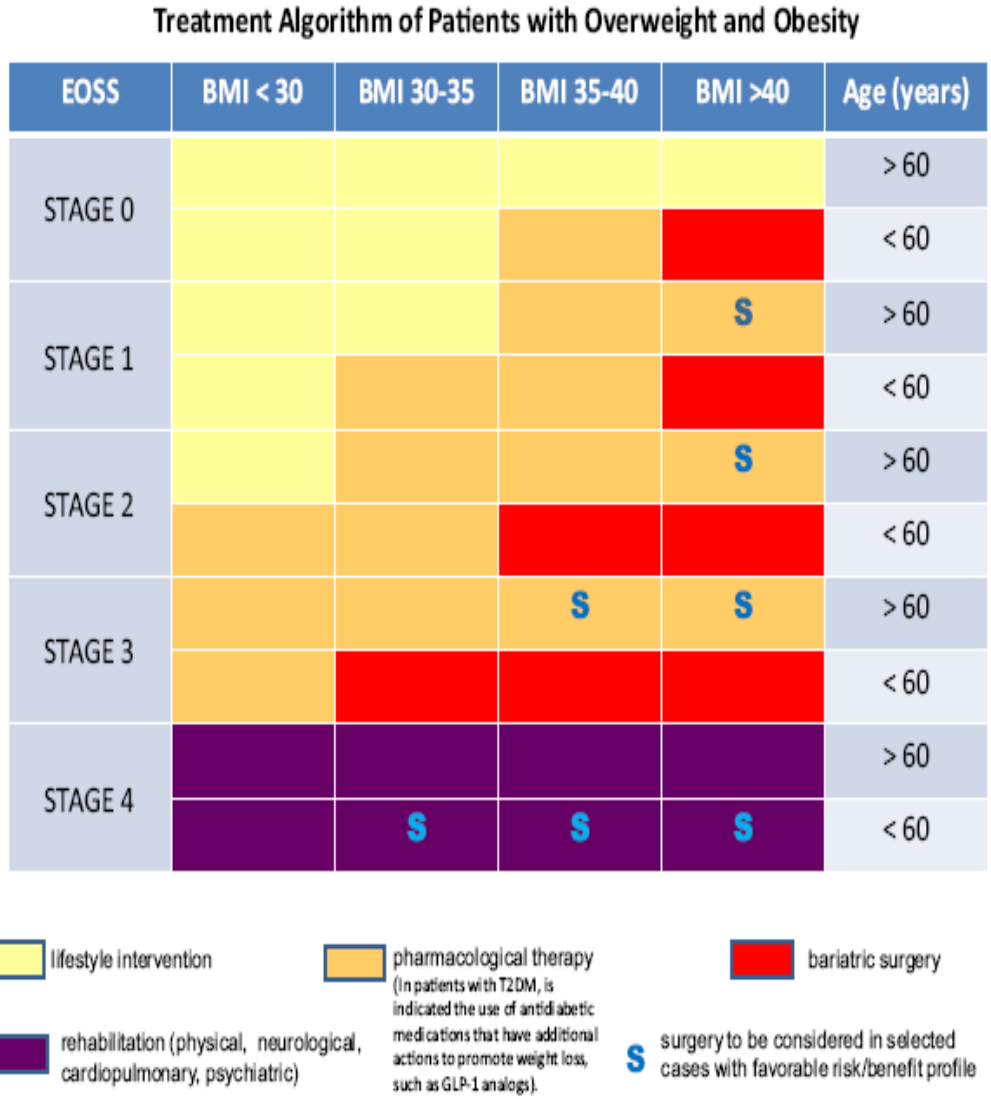
INDICAZIONI ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA

- Pazienti adulti

- IMC $\geq$30 kg/m^2

- IMC $\geq$ 27 < 30 kg/m^2 in soggetti con almeno una comorbidità (prediabete o diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemia, apnee ostruttive nel sonno)

SIO management algorithm for patients with overweight or obesity: consensus statement of the Italian Society for Obesity (SIO)



We believe that chronic diseases such as obesity have to be tackled with flexibility and understanding. ***Any treatment option should be thoroughly explained to the patient, sharing with him the rationale and cost–benefit ratio behind any proposed treatment; treatment that has to be ultimately tailored to the individual patient.***

Finally, we did not indicate any level of evidence or strength of recommendation, since the proposed chart is based on expert opinions and since evidence is at the moment insufficient.

Santini, F., Busetto, L., Cresci, B. et al. Eat Weight Disord (2016) 21: 305. doi:10.1007/s40519-016-0279-3

Obesità e impatto sulla fertilità nella donna e nell'uomo

Linda Vignozzi

Professore associato di Endocrinologia

Direttore SOD Andrologia, Endocrinologia femminile e Incongruenza di genere -AOU Careggi, Firenze

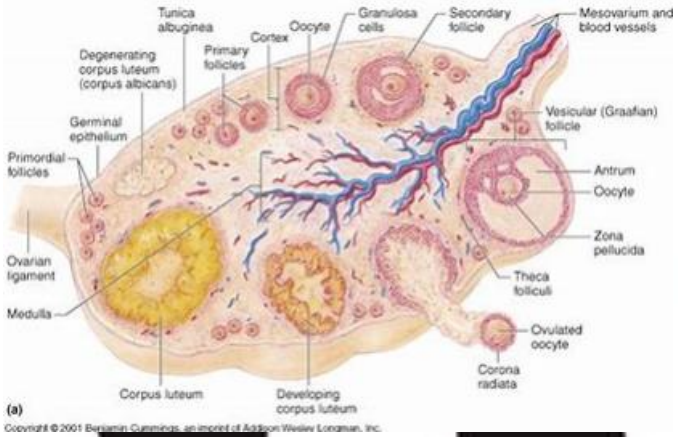
Unità di Ricerca di Endocrinologia Ginecologica

Unità di Ricerca di Medicina della Sessualità e Andrologia

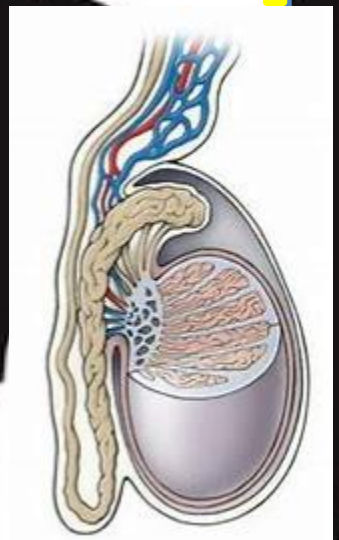
Università di Firenze

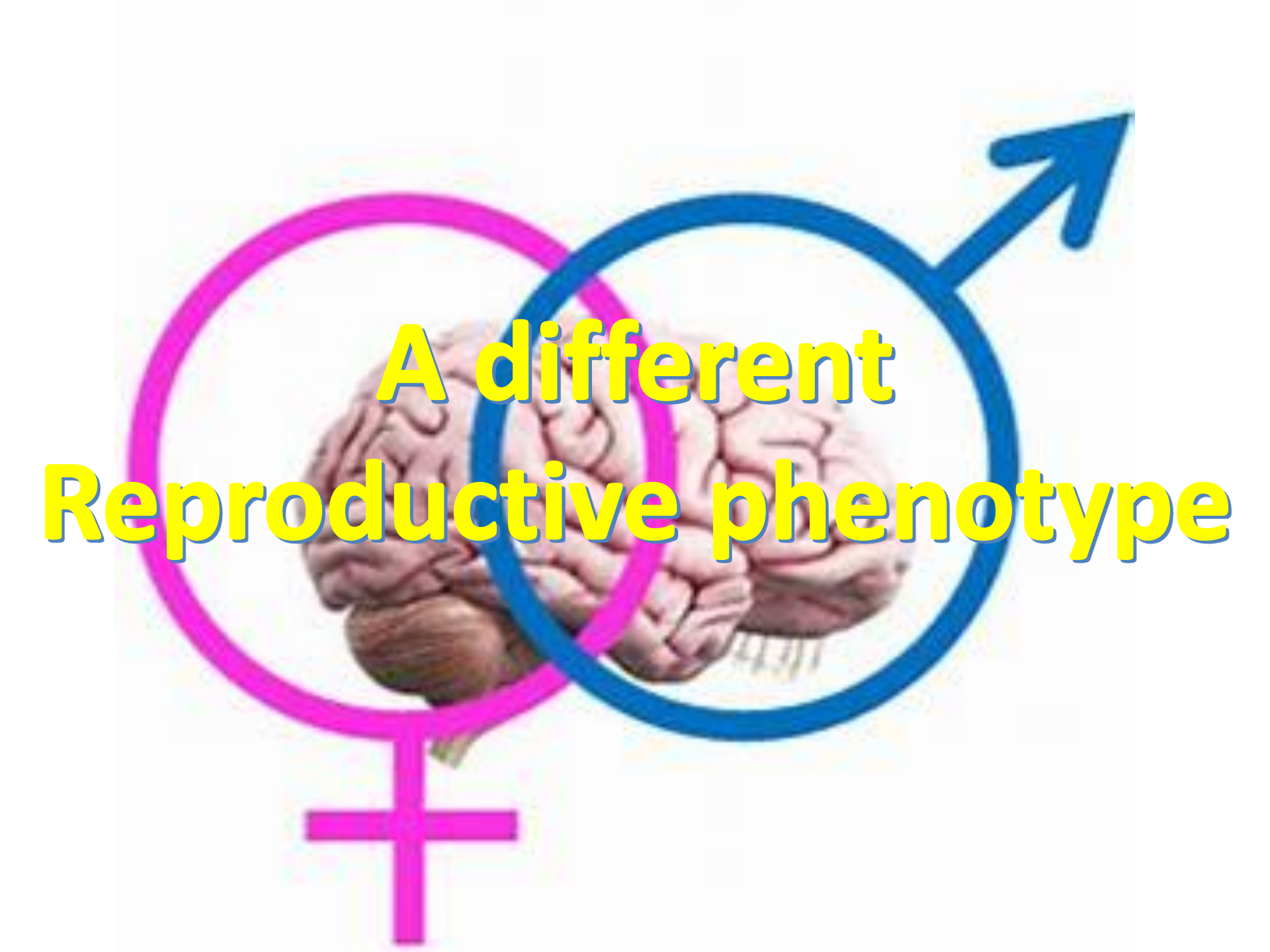
OBESITY

A different
Reproductive phenotype



A different Reproductive phenotype




A different
Reproductive phenotype

Reproductive phenotype

Polycystic ovary syndrome (PCOS)

- **PCOS is the most prevalent hormonal disorder among women of reproductive age (Conway et al., EJE, 2014)**
- **Amenorrhea with chronic anovulation (alteration of positive feedback) (gonadotrophins ↑, estrogens=/ ↑) (WHO 2)**

→ A diagnosis of PCOS is made when you experience at least two of these signs:

- **Irregular periods (< 9 periods/year; oligo- or anovulation)**
- **Excess androgen and/or its related physical signs, such as excess facial and body hair (hirsutism), and occasionally severe acne and male-pattern baldness**
- **PCOM («*polycystic ovarian morphology*») at ultrasound**

Rotterdam consensus 2003 (Hum. Reprod. 19:41, 2004)

PCOS has profound short- and long-term consequences

1. ***On reproductive health***
   - ✓ Infertility
   - ✓ Miscarriage
   - ✓ Pregnancy complications

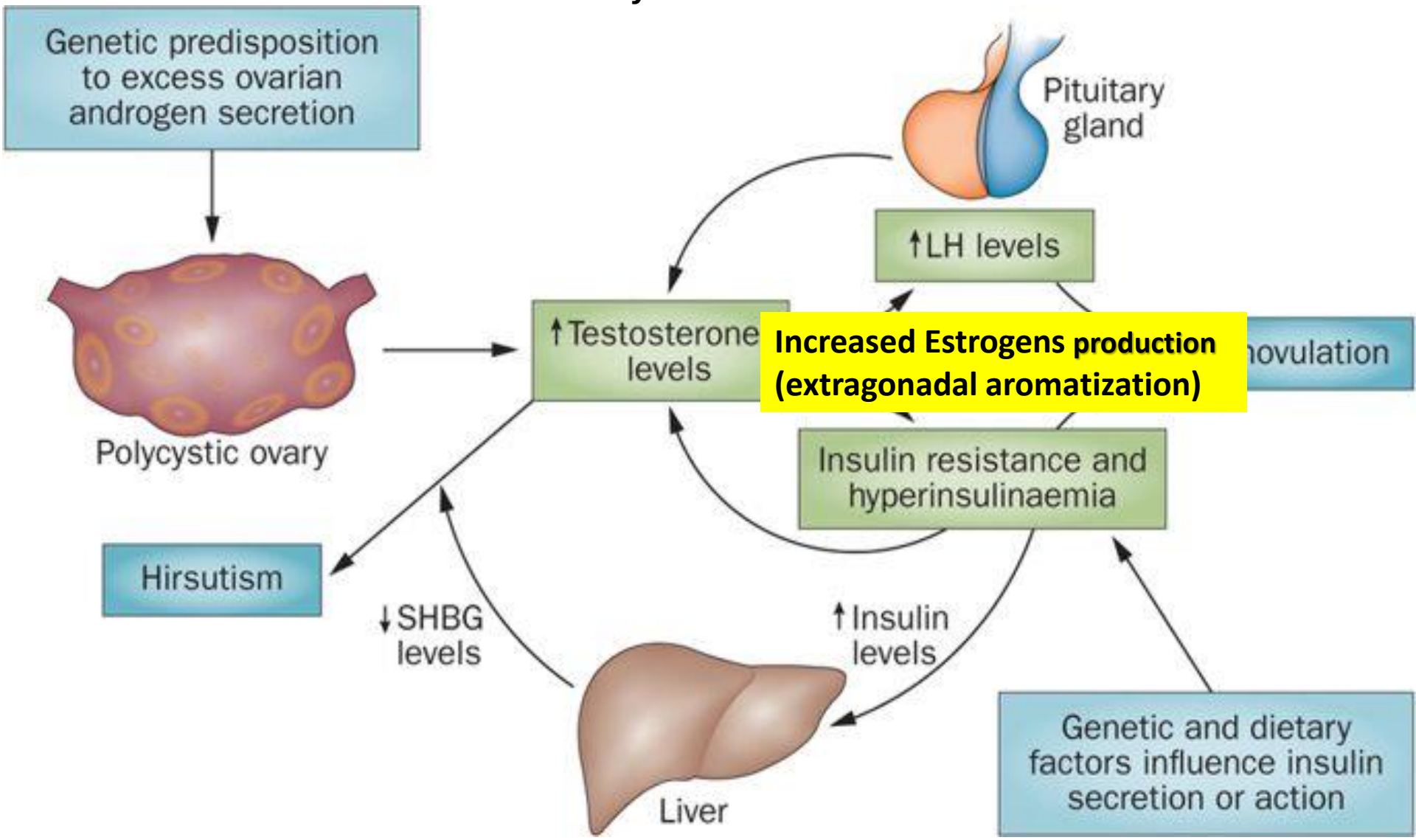
~75% of PCOS women suffering infertility due to anovulation (➔PCOS is the most common cause of anovulatory infertility) (Homburg et al., 2004)

2. ***On metabolic health***
   - ✓ obesity
   - ✓ Insulin resistance
   - ✓ Prediabetes
   - ✓ Type 2 diabetes

3. ***On psychological health***
   - ✓ anxiety
   - ✓ depression

Teede et al. BMC Med 2010, 8:41

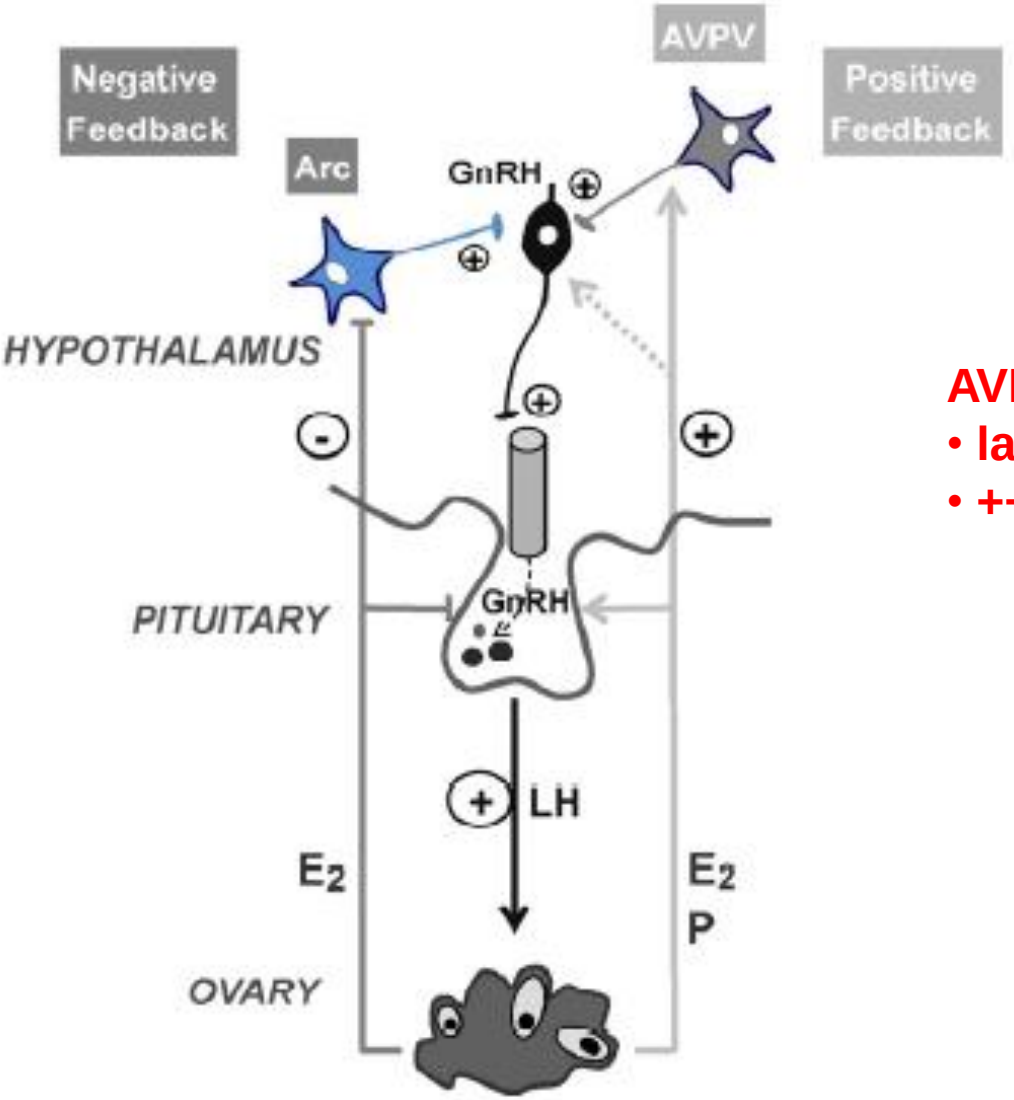
Basic Pathophysiology of Hyperandrogenemia in the Polycystic Ovary Syndrome.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

GnRH neurons

Sexual dimorphism of the anteroventral periventricular area (AVPV)



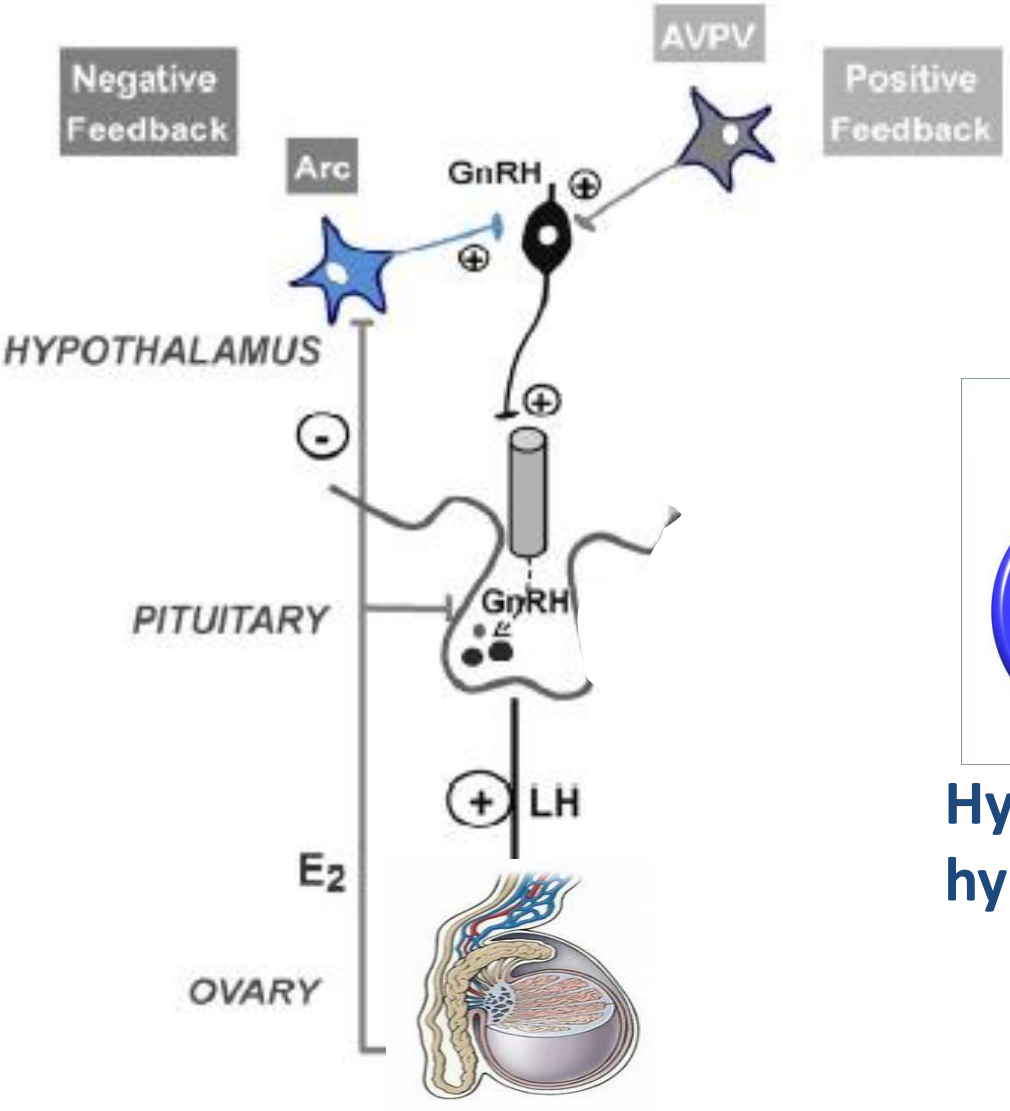
PCOS

AVPV in the female:

- **larger**
- **+++Kiss1**

GnRH neurons

Sexual dimorphism of the anteroventral periventricular area (AVPV)



Hypogonadotropic hypogonadism

Obesity

multiple and complex mechanisms

Leptin

Free fatty acids (FFA)

Insulin resistance

Cytokines

Ovary

Endometrium

- ✓ **functional hyperandrogenism & hyperestrogenism**
- ✓ **alteration of LH and FSH secretion (↑↑ LH)**
- ✓ **alteration in oocyte maturation**
- ✓ **anovulation**

- ✓ endometrial epithelium receptivity

Human Reproduction Open, pp. 1–24, 2019
doi:10.1093/hropen/hoy021

human reproduction open
ESHRE PAGES

Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility

M.F. Costello[1], M.L. Misso[2,3], A. Balen[4], J. Boyle[2,3], L. Devoto[5], R.M. Garad[3,6], R. Hart[7], L. Johnson[8], C. Jordan[9], R.S. Legro[10], R.J. Norman[11,12], E. Mocanu[13], J. Qiao[14], R.J. Rodgers[15], L. Rombauts[16], E.C. Tassone[2,3], S. Thangaratinam[17], E. Vanky[18], and H.J. Teede[3,6,*], on behalf of the International PCOS Network

1. The Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome and the members of this Centre who coordinated this international guideline effort
2. Our partner organizations are:
    - American Society for Reproductive Medicine (ASRM)
    - European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)
3. Our collaborating and engaged societies and consumer groups:
    - Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society (AEPCOS)
    - American Pediatric Endocrine Society
    - Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES)
    - Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE)
    - Australasian Paediatric Endocrine Group (APEG)
    - Australian Diabetes Society (ADS)
    - British Fertility Society (BFS)
    - Canadian Society of Endocrinology and Metabolism (CSEM)
    - Dietitians Association Australia
    - Endocrine Society (US Endo)
    - Endocrine Society Australia (ESA)
    - European Society of Endocrinology (ESE)
    - European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)
    - Exercise and Sports Science Australia (ESSA)
    - Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India (FOGSI)
    - Fertility Society Australia (FSA)
    - International Society of Endocrinology (ISE)
    - International Federation of Fertility Societies (IFFS)
    - International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)
    - Italian Society of Gynaecology and Obstetrics
    - Japanese Society for Paediatric Endocrinology (JSPE)
    - Latin American Society for Paediatric Endocrinology (SLEP)
    - Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynaecology (NFOG)
    - PCOS Challenge
    - PCOS Society of India
    - Paediatric Endocrine Society (PES)
    - Polycystic Ovary Association Australia (POSSA)
    - Royal Australasian College of Physicians (RACP)
    - Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)
    - Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (R
    - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)
    - South African Society of Gynaecology and Obstetrics (SASOG)
    - Verity UK
    - Victorian Assisted Reproductive Technology Association (VARTA)

PCOS

***1st line therapy of PCOS*: lifestyle modification**

BMI >25Kg/m²

Overweight/obese
PCOS women
(**Initial target: Reduction of 5-10% of body weight**)

BMI <25Kg/m²

Lean
PCOS women
(Prevention of weight gain)

Significant benefits have been demonstrated with 5–10% weight loss in overweight women with PCOS;
(Kiddy et al., 1990; Radon et al., 1999;
Pasquali et al., Eur J Endocrinol 2011, 164:53*)*

Human Reproduction Open, pp. 1–24, 2019
doi:10.1093/hropen/hoy021

human reproduction open
ESHRE PAGES

Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility

M.F. Costello[1], M.L. Misso[2,3], A. Balen[4], J. Boyle[2,3], L. Devoto[5], R.M. Garad [3,6], R. Hart[7], L. Johnson[8], C. Jordan[9], R.S. Legro[10], R.J. Norman[11,12], E. Mocanu[13], J. Qiao[14], R.J. Rodgers[15], L. Rombauts[16], E.C. Tassone[2,3], S. Thangaratinam[17], E. Vanky[18], and H.J. Teede [3,6,*], on behalf of the International PCOS Network

* off-label

Algorithm 5: Assessment and treatment of infertility

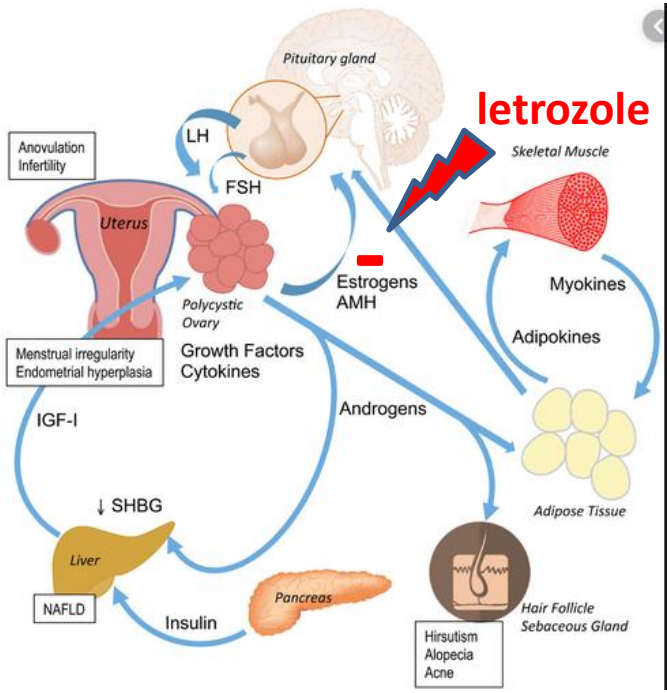
1st line non-pharmacological management for infertility → Lifestyle interventions

Human Reproduction Open, pp. 1–24, 2019
doi:10.1093/hropen/hoy021

human reproduction open
ESHRE PAGES

Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility

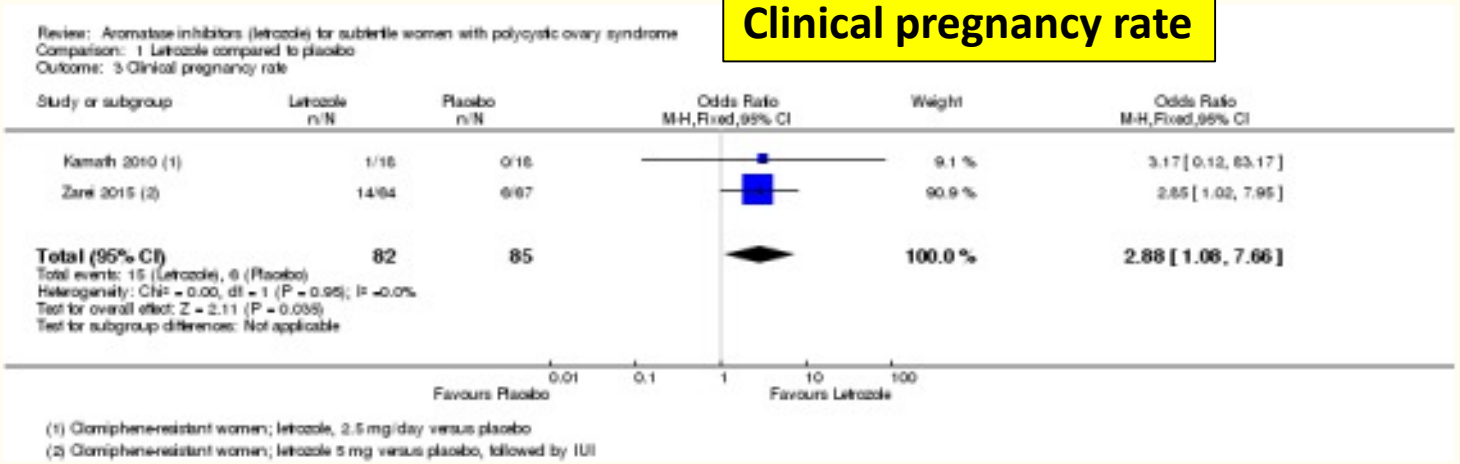
M.F. Costello[1], M.L. Misso[2,3], A. Balen[4], J. Boyle[2,3], L. Devoto[5], R.M. Garad[3,6], R. Hart[7], L. Johnson[8], C. Jordan[9], R.S. Legro[10], R.J. Norman[11,12], E. Mocanu[13], J. Qiao[14], R.J. Rodgers[15], L. Rombauts[16], E.C. Tassone[2,3], S. Thangaratinam[17], E. Vanky[18], and H.J. Teede[3,6,*], on behalf of the International PCOS Network



Letrozole :

- ✓ **First-line pharmacological treatment for ovulation induction in women with anovulatory PCOS (***usually given for five days, starting on day three of the cycle, dose 2,5-7.5 mg per day*).
- ✓ **If Letr… should…**
- ✓ **Risk of…**

Clinical pregnancy rate

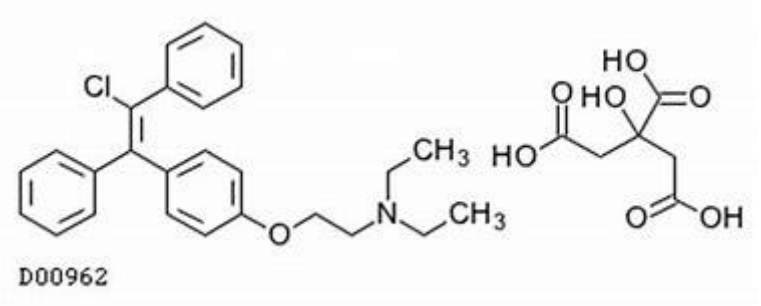


Human Reproduction Open, pp. 1–24, 2019
doi:10.1093/hropen/hoy021

human reproduction open
ESHRE PAGES

Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility

M.F. Costello[1], M.L. Misso[2,3], A. Balen[4], J. Boyle[2,3], L. Devoto[5], R.M. Garad[3,6], R. Hart[7], L. Johnson[8], C. Jordan[9], R.S. Legro[10], R.J. Norman[11,12], E. Mocanu[13], J. Qiao[14], R.J. Rodgers[15], L. Rombauts[16], E.C. Tassone[2,3], S. Thangaratinam[17], E. Vanky[18], and H.J. Teede[3,6,*], on behalf of the International PCOS Network



Clomiphene Citrate (CC) :

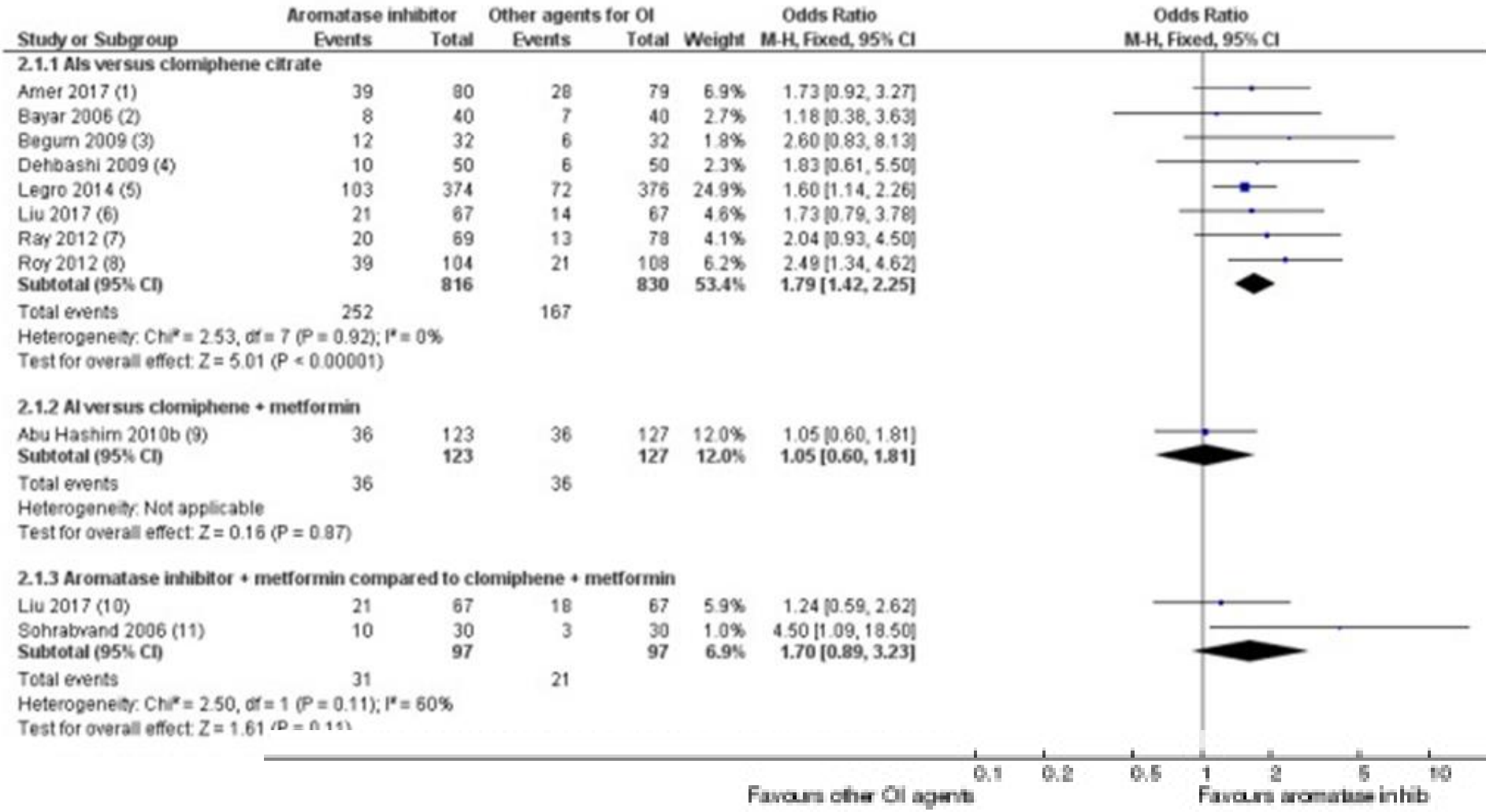
- ✓ **Clomiphene citrate is worst than letrozole for ovulation rate per patient, pregnancy rate per patient and live birth rate per patient**

(CC is usually given for five days, starting on day three of the cycle. The dose for CC ranges from 50 mg to 150 mg a day)

Costello et al., Hum Reprod Open. 2019 Jan 4;2019(1):hoy021.

Aromatase inhibitors compared to other ovulation induction agents

Live birth rate



Human Reproduction Open, pp. 1–24, 2019
doi:10.1093/hropen/hoy021

human reproduction open | ESHRE PAGES

Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility

M.F. Costello[1], M.L. Misso[2,3], A. Balen[4], J. Boyle[2,3], L. Devoto[5], R.M. Garad [3,6], R. Hart[7], L. Johnson[8], C. Jordan[9], R.S. Legro[10], R.J. Norman[11,12], E. Mocanu[13], J. Qiao[14], R.J. Rodgers[15], L. Rombauts[16], E.C. Tassone[2,3], S. Thangaratinam[17], E. Vanky[18], and H.J. Teede [3,6,*], on behalf of the International PCOS Network

CC side effects
Rates of twin pregnancy: 5–7%;

Rates of triplets: 0.3%;

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) < 1%

M side effects: **Multiple pregnancy and OHSS were not reported**

Clomiphene Citrate (CC) vs. metformin (M):

✓ **No statistically significant differences between M and CC: both significantly increase live birth rate per pregnancy, pregnancy rate or ovulation rate vs placebo**

in BMI<30 kg/m2

M was better than CC for pregnancy rate

in BMI>30 kg/m2

CC was better than M for live birth rate, pregnancy rate and ovulation rate

Costello et al., Hum Reprod Open. 2019 Jan 4;2019(1):hoy021.

Human Reproduction Open, pp. 1–24, 2019
doi:10.1093/hropen/hoy021

human reproduction open
ESHRE PAGES

Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility

M.F. Costello[1], M.L. Misso[2,3], A. Balen[4], J. Boyle[2,3], L. Devoto[5], R.M. Garad[3,6], R. Hart[7], L. Johnson[8], C. Jordan[9], R.S. Legro[10], R.J. Norman[11,12], E. Mocanu[13], J. Qiao[14], R.J. Rodgers[15], L. Rombauts[16], E.C. Tassone[2,3], S. Thangaratinam[17], E. Vanky[18], and H.J. Teede[3,6,*], on behalf of the International PCOS Network

Clomiphene Citrate (CC) + metformin (M):

- Metformin plus clomiphene citrate was better than metformin alone for ovulation rate, pregnancy rate and live birth rate.
- Metformin plus clomiphene citrate was statistically significantly better than clomiphene citrate alone

Costello et al., Hum Reprod Open. 2019 Jan 4;2019(1):hoy021.

Human Reproduction Open, pp. 1–24, 2019
doi:10.1093/hropen/hoy021

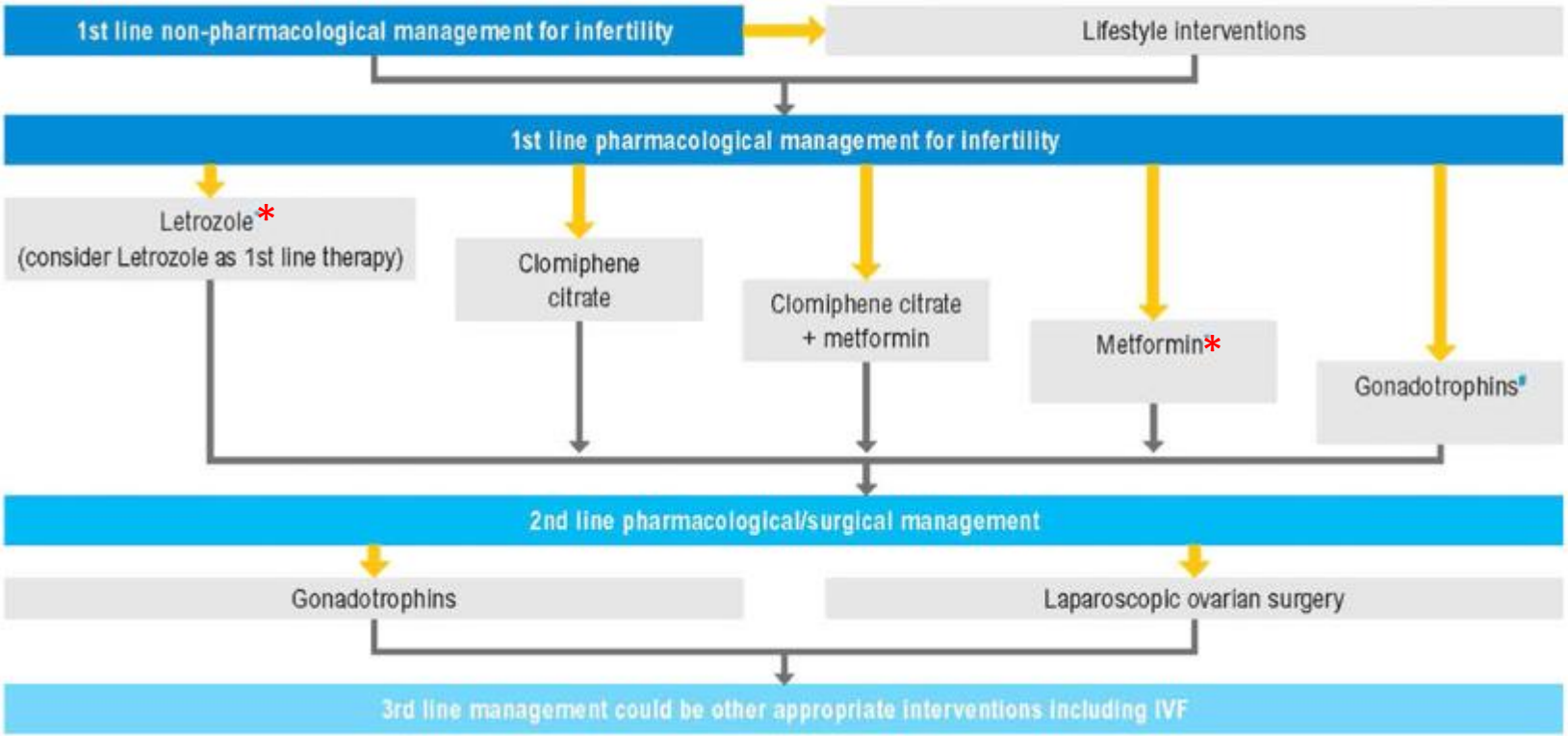
human reproduction open
ESHRE PAGES

Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility

M.F. Costello[1], M.L. Misso[2,3], A. Balen[4], J. Boyle[2,3], L. Devoto[5], R.M. Garad[3,6], R. Hart[7], L. Johnson[8], C. Jordan[9], R.S. Legro[10], R.J. Norman[11,12], E. Mocanu[13], J. Qiao[14], R.J. Rodgers[15], L. Rombauts[16], E.C. Tassone[2,3], S. Thangaratinam[17], E. Vanky[18], and H.J. Teede[3,6,*], on behalf of the International PCOS Network

*** off-label**

Algorithm 5: Assessment and treatment of infertility



Human Reproduction Open, pp. 1–24, 2019
doi:10.1093/hropen/hoy021

human reproduction open
ESHRE PAGES

Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility

M.F. Costello[1], M.L. Misso[2,3], A. Balen[4], J. Boyle[2,3], L. Devoto[5], R.M. Garad[3,6], R. Hart[7], L. Johnson[8], C. Jordan[9], R.S. Legro[10], R.J. Norman[11,12], E. Mocanu[13], J. Qiao[14], R.J. Rodgers[15], L. Rombauts[16], E.C. Tassone[2,3], S. Thangaratinam[17], E. Vanky[18], and H.J. Teede[3,6,*], on behalf of the International PCOS Network

Gonadotrophins:

- **Gonadotrophins were better than clomiphene citrate alone for live birth rate and ongoing pregnancy rate and (OR 0.64 [0.41, 0.98]P=0.041,I2=0%) (**data from a meta-analysis of only two RCTs; Brown and Farquhar, 2016)

- **Gonadotrophins were better than clomiphene citrate plus metformin (in clomiphene resistant PCOS women) for ovulation, clinical pregnancy and ongoing pregnancy/live birth rate**

In women with PCOS, are anti-obesity pharmacological agents effective for improving fertility outcomes?

Not enough evidence in women with PCOS to answer the question

ENDOCRINE SOCIETY JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

A randomized trial enrolling 149 PCOS, age 18-40 y and BMI 27-42 kg/m2

randomly assigned to 16 weeks o

("OCP")

Continuous oral contraceptive pills (EE20 mcg/1 mg norethindrone acetate)

("Lifestyle")

Lifestyle modification (caloric restriction, weight loss medication, such as either sibutramine, or orlistat), and increased physical activity to promote a 7% weight loss

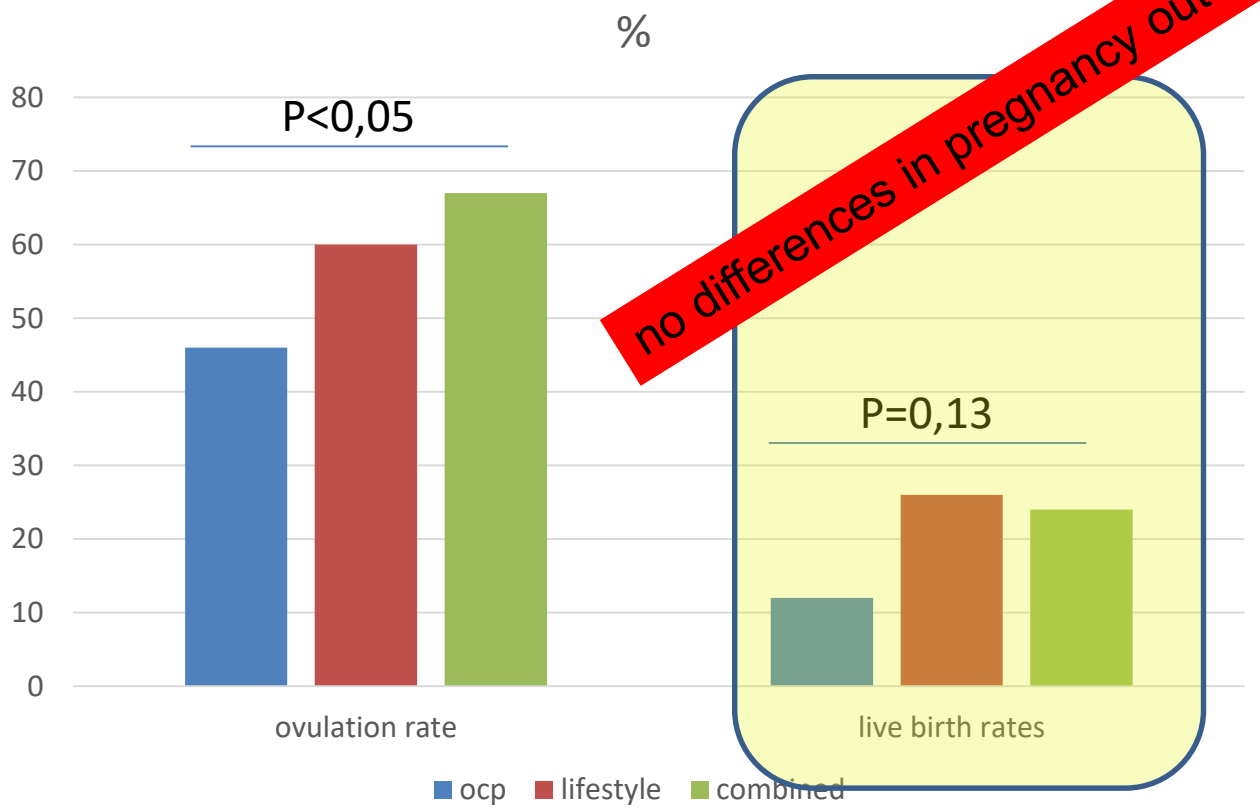
("Combined").

Combined treatment with both OCP and lifestyle modification

Then, women underwent standardized ovulation induction with clomiphene citrate and timed intercourse for four cycles.

Pregnancies were followed with trimester visits until delivery.

Legro et al., J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):4048-58. doi:



Legro et al., J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):4048-58. doi:

Reproduction
Obesity
PCOS

Metabolic syndrome

Obesity

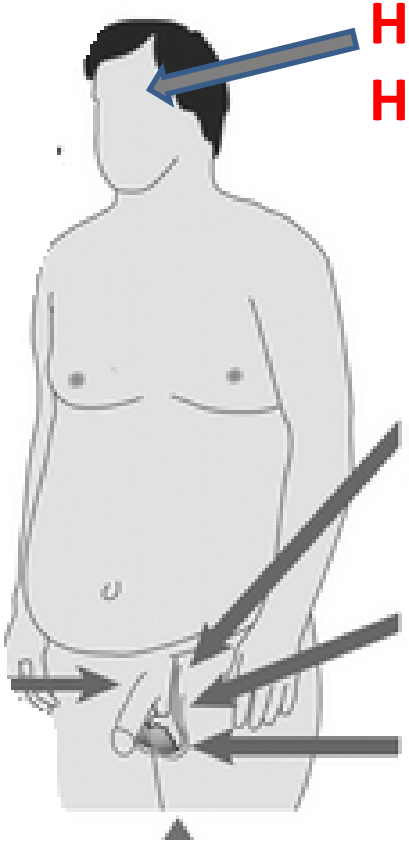
Reproduction

??????????

Hypogonadotropic Hypogonadism

Metabolic syndrome

Obesity



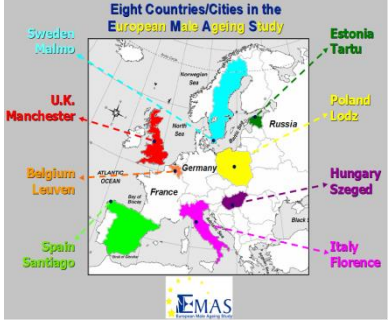
Reproduction

Erectile dysfunction

Male accessory Gland inflammation

Sperm alterations

Clinical data



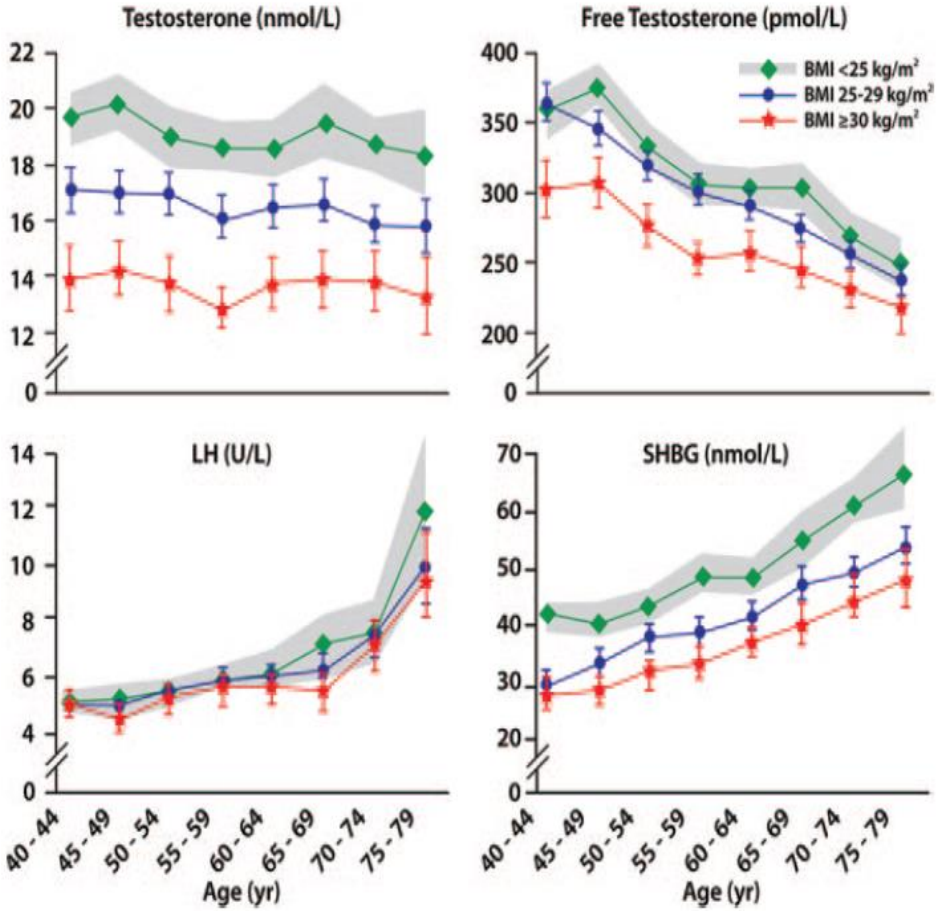
Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis Disruptions in Older Men Are Differentially Linked to Age and Modifiable Risk Factors: The European Male Aging Study

Frederick C. W. Wu, Abdelouahid Tajar, Stephen R. Pye, Alan J. Silman, Joseph D. Finn, Terence W. O'Neill, Gyorgy Bartfai, Felipe Casanueva, Gianni Forti, Aleksander Giwercman, Ilpo T. Huhtaniemi, Krzysztof Kula, Margus Punab, Steven Boonen, Dirk Vanderschueren, and The European Male Aging Study Group

J Clin Endocrinol Metab, July 2008, 93(7):2737–2745

dojournals.org). Thus, a change in BMI from nonobese to obese may be equivalent to a 15 yr fall in T. Similar findings have recently been reported in longitudinal U.S. population studies (26). It is noteworthy that the effects of obesity on the HPT axis

BMI<30Kg/m2 **>15 years**



EMAS European Male Ageing Study

Predictors of incidence of secondary hypogonadism

JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

Rastrelli et al., 2015 May 22:jc20151571

Predictors of incidence of secondary hypogonadism

Persistent Eugonadal as referent group

Age 50−59 yr
Age 60−69 yr
Age ≥ 70 yr

Current smokers

Alcohol ≥5 drinks/wk

Low grade education
Medium grade education

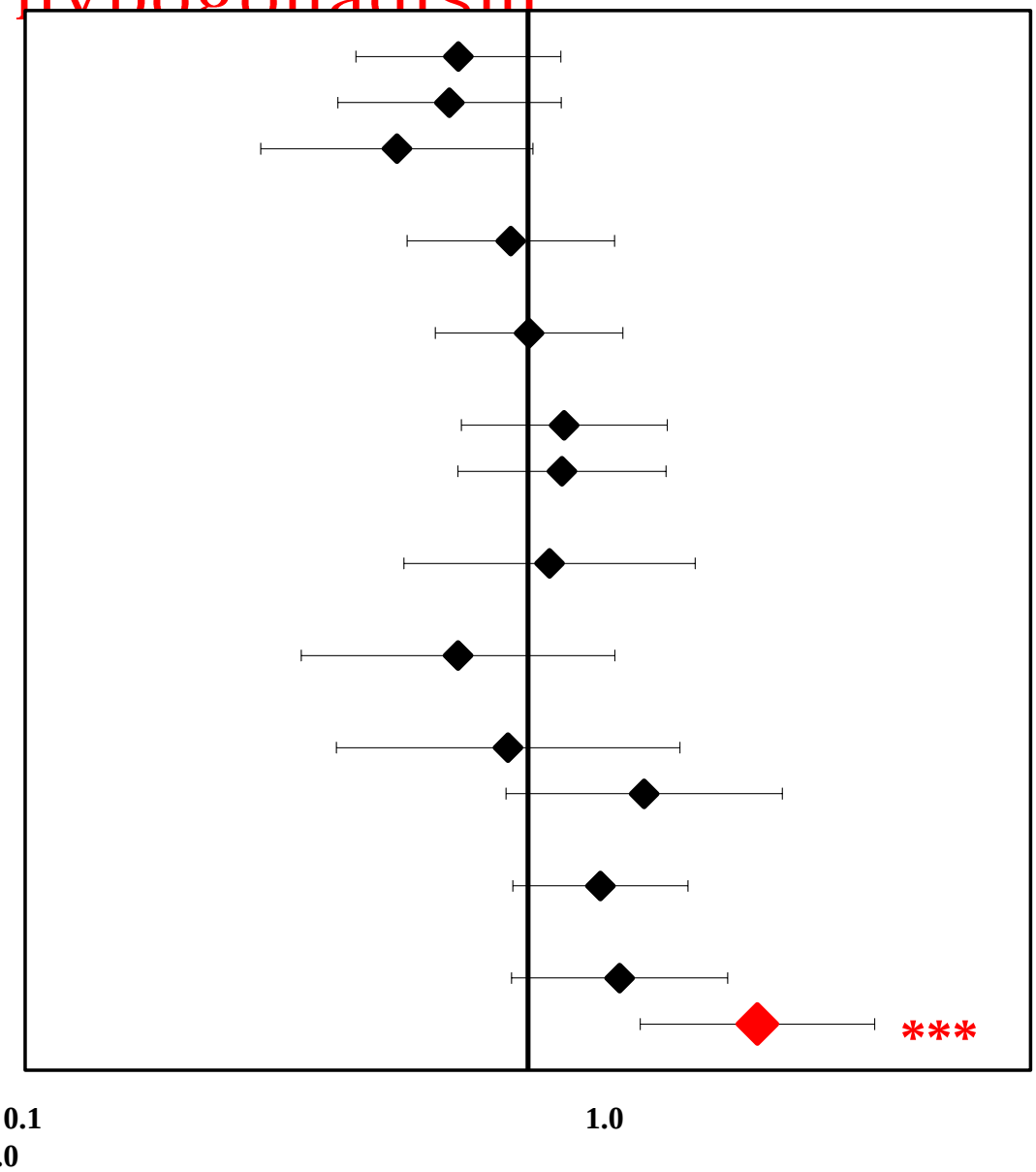
PASE≤78

Chronic widespread pain

Having a partner not living together
Not having a partner

≥1 comorbidity

BMI 25−30 kg/m^2
BMI ≥30 kg/m^2



JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

Rastrelli et al., 2015 May 22:jc20151571

Predictors of incidence of secondary hypogonadism

Persistent Eugonadal as referent group

Age 50−59 yr
Age 60−69 yr
Age ≥ 70 yr

Current smokers

Alcohol ≥5 drinks/wk

Low grade education
Medium grade education

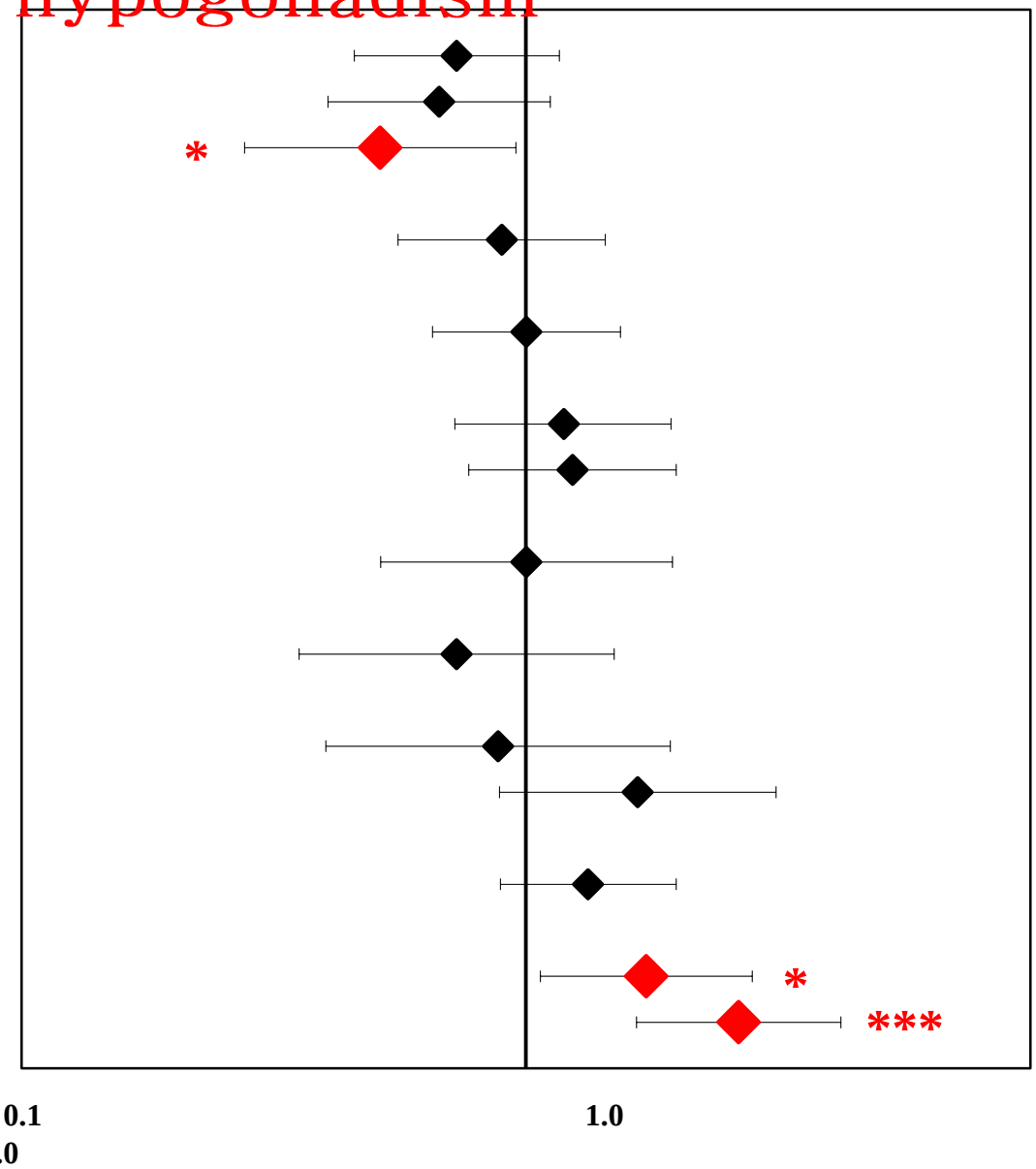
PASE≤78

Chronic widespread pain

Having a partner not living together
Not having a partner

≥1 comorbidity

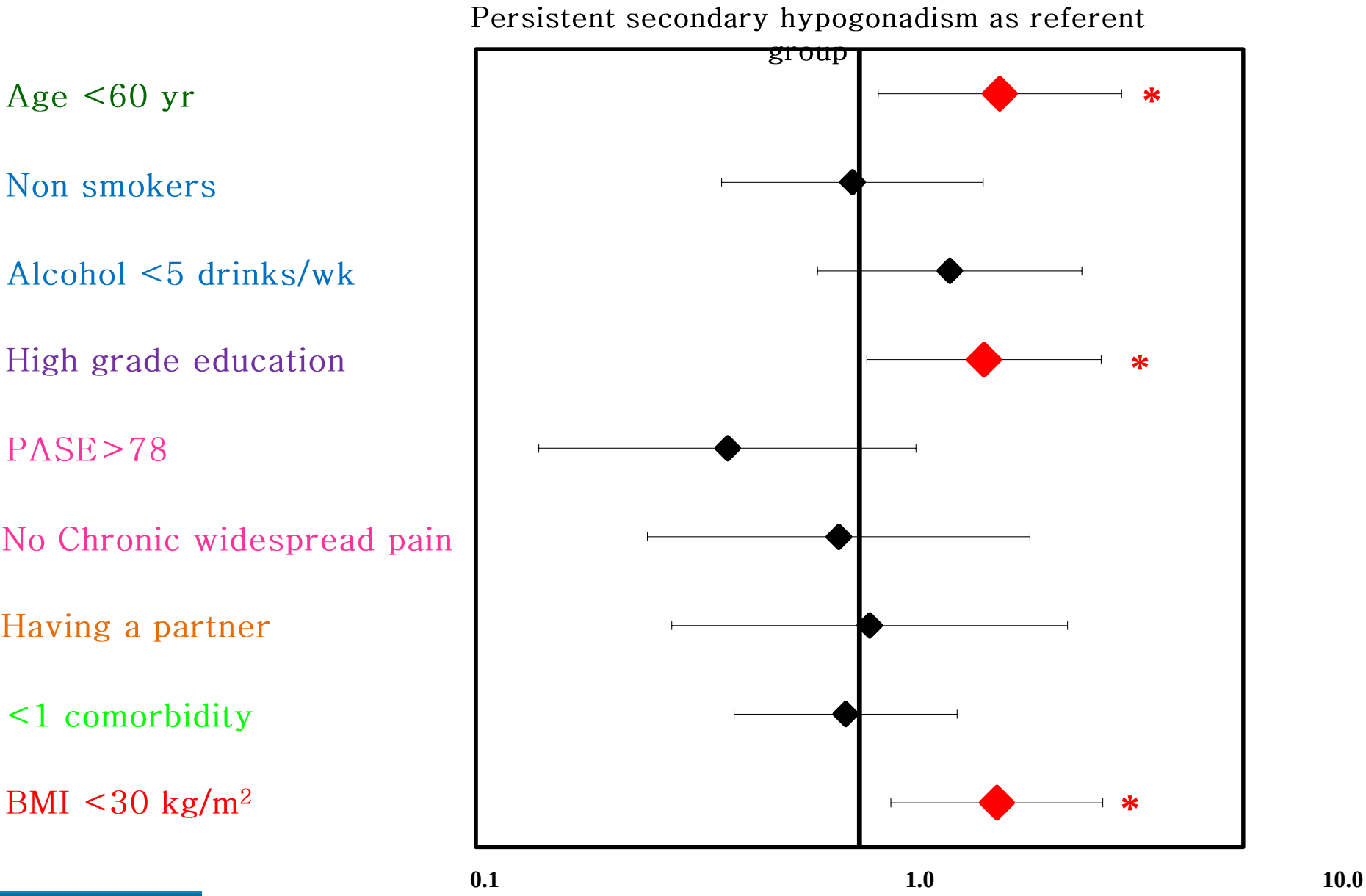
WC 94−102 cm
WC ≥102 cm



JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

Rastrelli et al., 2015 May 22:jc20151571

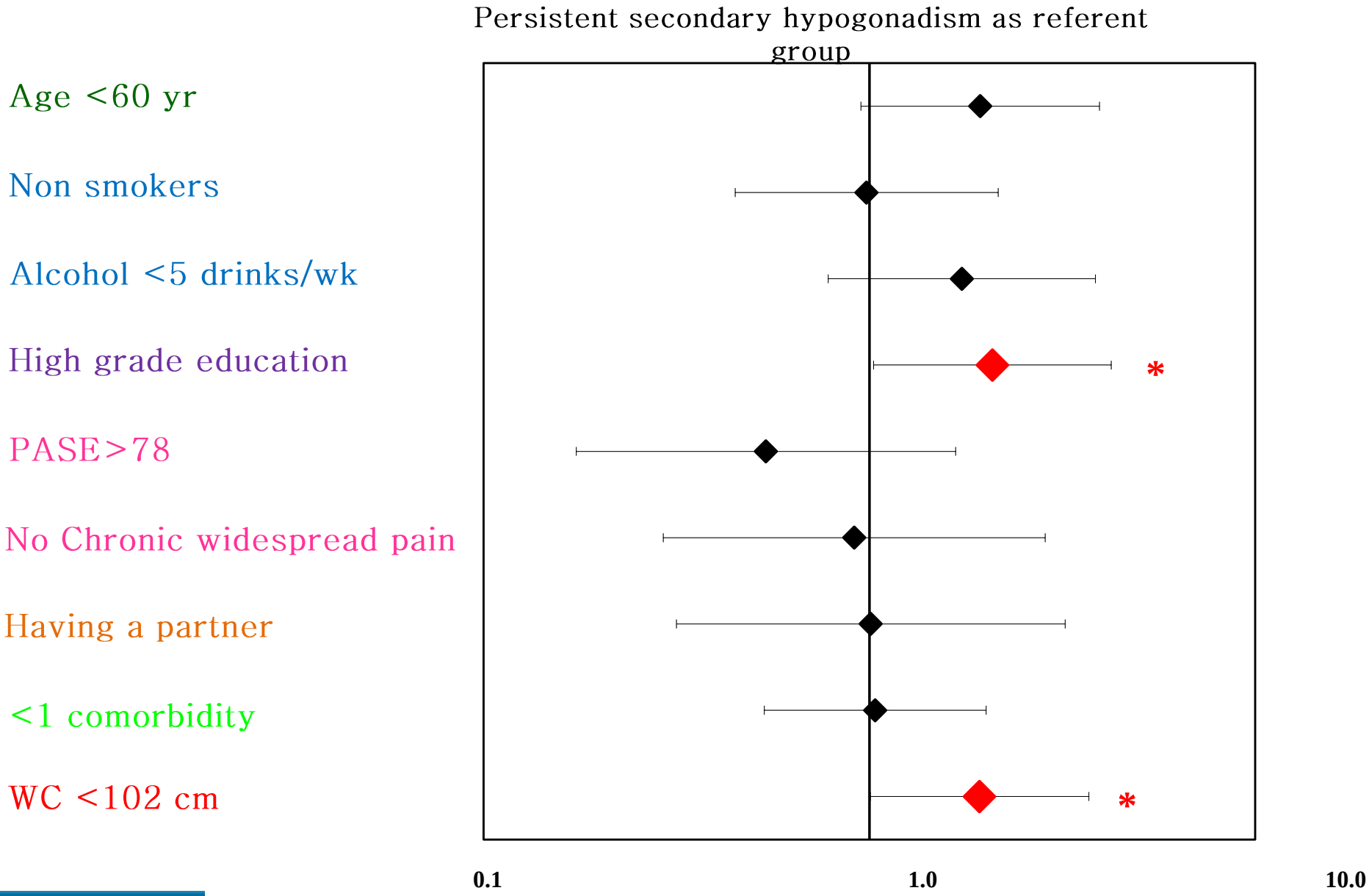
Predictors of recovery from secondary HG



JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

Rastrelli et al., 2015 May 22:jc20151571

Predictors of recovery from secondary HG



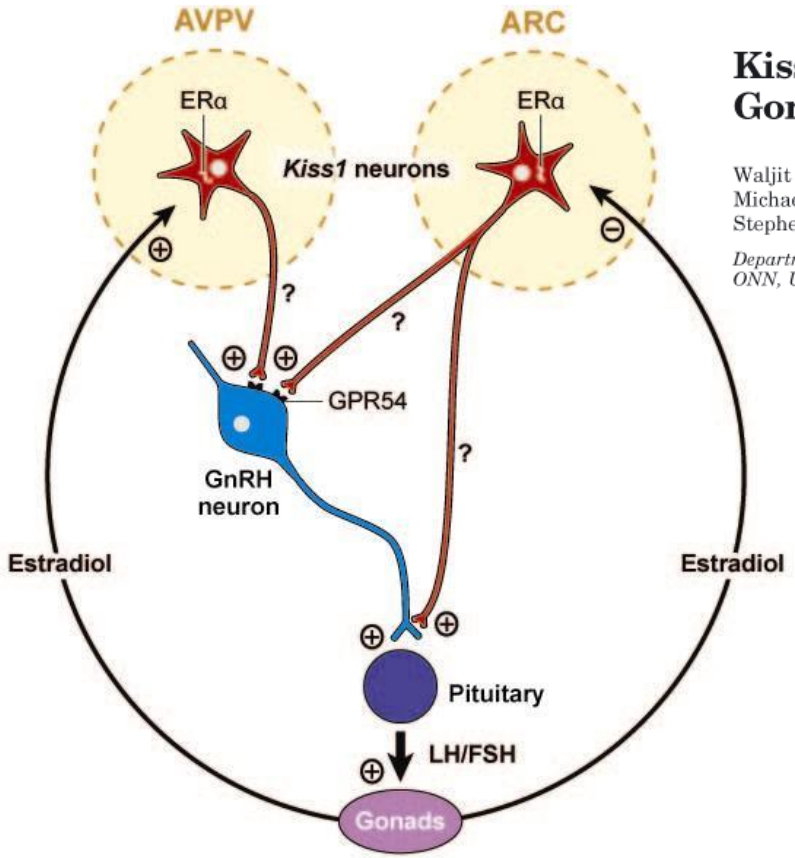
JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

Rastrelli et al., 2015 May 22:jc20151571

IMPAIRMENT of GnRH neurons or GnRH neuronal network

0021-972X/05/$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 90(12):6609–6615
Copyright © 2005 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2005-1468



Popa SM, et al. 2008.
Annu. Rev. Physiol. 70:213–38

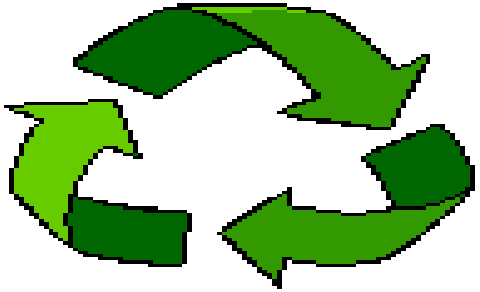
Kisspeptin-54 Stimulates the Hypothalamic-Pituitary Gonadal Axis in Human Males

Waljit S. Dhillo, Owais B. Chaudhri, Michael Patterson, Emily L. Thompson, Kevin G. Murphy, Michael K. Badman, Barbara M. McGowan, Vian Amber, Sejal Patel, Mohammad A. Ghatei, and Stephen R. Bloom

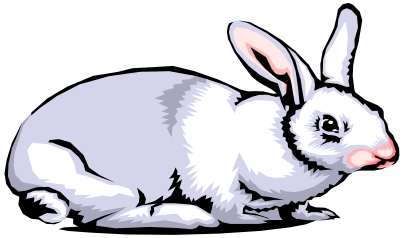
Department of Metabolic Medicine, Faculty of Medicine, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London W12 ONN, United Kingdom

Pre-Clinical data

Hypogonadism



MetS



Animal model of METABOLIC SYNDROME

- non-genomic
- high fat diet-induced

1. Testosterone treatment improves metabolic syndrome-induced adipose tissue derangements.
Maneschi E, Morelli A, **Filippi S**, Cellai I, Comeglio P, Mazznti B, Mello T, Calcagno A, Sarchielli E, Vignozzi L, Saad F, Vettor R, Vannelli GB, **Maggi M**.
J Endocrinol. 2012 Oct 8. [Epub ahead of print]
PMID: 23045189 [PubMed - as supplied by publisher]

2. Mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibition in metabolic syndrome-associated prostate alterations: An experimental study in the rabbit.
Morelli A, Comeglio P, **Filippi S**, Sarchielli E, Vignozzi L, Maneschi E, Cellai I, Gacci M, Lenzi A, Vannelli GB, **Maggi M**.
Prostate. 2012 Sep 19. doi: 10.1002/pros.22584. [Epub ahead of print]
PMID: 22996758 [PubMed - as supplied by publisher]

3. Testosterone and farnesoid X receptor agonist INT-747 counteract high fat diet-induced bladder alterations in a rabbit model of metabolic syndrome.
Morelli A, Comeglio P, **Filippi S**, Sarchielli E, Cellai I, Vignozzi L, Yehiely-Cohen R, Maneschi E, Gacci M, Carini M, Adorini L, Vannelli GB, **Maggi M**.
J Steroid Biochem Mol Biol. 2012 Oct;132(1-2):80-92. Epub 2012 Mar 8.
PMID: 22406511 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit.
Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, **Filippi S**, Cellai I, Maneschi E, Serni S, Gacci M, Carini M, Piccinni MP, Saad F, Adorini L, Vannelli GB, **Maggi M**.
J Endocrinol. 2012 Jan;212(1):71-84. Epub 2011 Oct 18.
PMID: 22010203 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5. Spermatogenic and sperm quality differences in an experimental model of metabolic syndrome and hypogonadal hypogonadism.
Mallidis C, Czerwiec A, **Filippi S**, O'Neill J, **Maggi M**, McClure N.
Reproduction. 2011 Jul;142(1):63-71. Epub 2011 Apr 4.
PMID: 21464116 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

6. Farnesoid X receptor activation improves erectile function in animal models of metabolic syndrome and diabetes.
Vignozzi L, Morelli A, **Filippi S**, Comeglio P, Chavalmane AK, Marchetta M, Toce M, Yehiely-Cohen R, Vannelli GB, Adorini L, **Maggi M**.
J Sex Med. 2011 Jan;8(1):57-77. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02073.x. Epub 2010 Oct 18.
PMID: 20955313 [PubMed - indexed for MEDLINE]

7. Testosterone partially ameliorates metabolic profile and erectile responsiveness to PDE5 inhibitors in an animal model of male metabolic syndrome.
Filippi S, Vignozzi L, Morelli A, Chavalmane AK, Sarchielli E, Fibbi B, Saad F, Sandner P, Ruggiano P, Vannelli GB, Mannucci E, **Maggi M**.
J Sex Med. 2009 Dec;6(12):3274-88. Epub 2009 Sep 1.
PMID: 19732305 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Animal model of metabolic syndrome

- Regular diet: control
- High fat diet: HFD

0.5% cholesterol and 4% peanuts oil

MetS

- ✓Hyperglycaemia
- ✓Reduced glucose tolerance (OGTT)
- ✓Hypercholesterolemia
- ✓Hypertriglyceridemia
- ✓Hypertension
- ✓Increased visceral fat

Hypogonadotropic hypogonadism

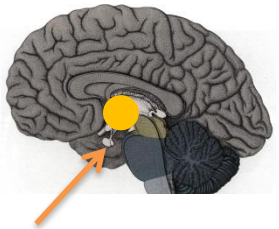
- ↓ testosterone, ↓ FSH and LH plasma levels, HYPERESTROGENISM
- ↓ prostate, seminal vesicles weight

Molecular and Cellular Endocrinology 382 (2014) 107–119

Contents lists available at ScienceDirect

Molecular and Cellular Endocrinology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mce



hypothalamus

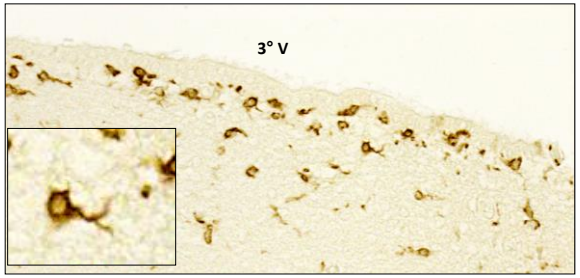
Metabolic syndrome induces inflammation and impairs gonadotropin-releasing hormone neurons in the preoptic area of the hypothalamus in rabbits

Annamaria Morelli [a], Erica Sarchielli [a], Paolo Comeglio [b], Sandra Filippi [c], Linda Vignozzi [b], Mirca Marini [a], Giulia Rastrelli [b], Elena Maneschi [b], Ilaria Cellai [b], Luca Persani [d,f], Luciano Adorini [e], Gabriella B. Vannelli [a], Mario Maggi [b,g,*]

Activated microglia is a hallmark of neuroinflammation

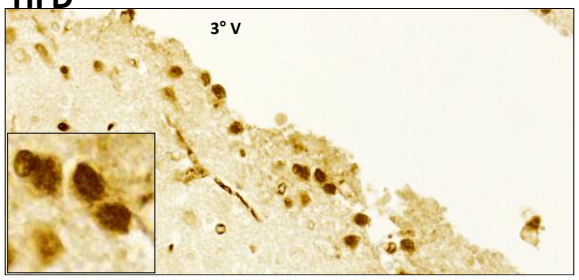
Anti-IBA1 immunostaining
microglia-specific marker the resident immune cells of the CNS

RD



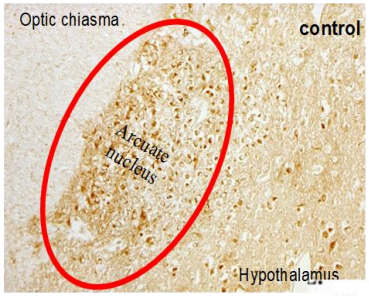
ramified morphology of microglial cells

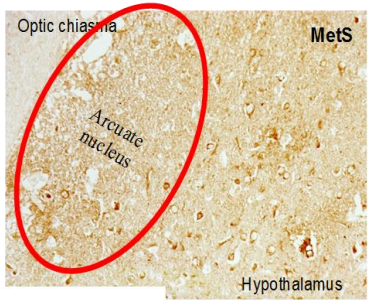
HFD

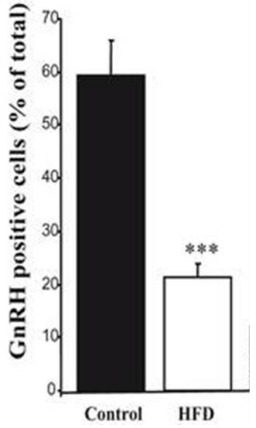


« amoeboid» morphology of activated microglial cells

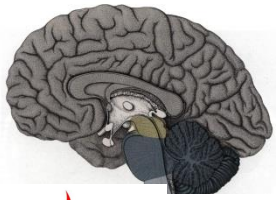
GnRH staining in the preoptic area of the rabbit hypothalamus







Important alterations within the hypothalamus:



- ✓ **Reduced GnRH and GPR45 (Kiss1R)**
- ✓ **Inflammation**

Hypogonadism

Inflammation and hyperestrogenism

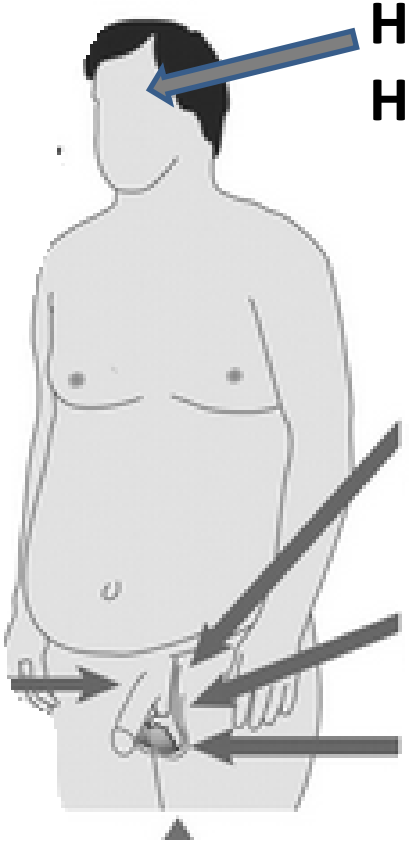
MetS

(HFD-induced MetS)

Morelli et al. J Sex Med 2008
Morelli et al.,Int J Endocrinol. 2013;
Sarchielli et al., JCE&M 2017.

Metabolic syndrome

Obesity



Hypogonadotropic Hypogonadism

Reproduction

Erectile dysfunction

Male accessory Gland inflammation

Sperm alterations

Pre-Clinical data

ORIGINAL RESEARCH—BASIC SCIENCE

Estrogen Mediates Metabolic Syndrome-Induced Erectile Dysfunction: A Study in the Rabbit

Linda Vignozzi, MD, PhD,* Sandra Filippi, PhD,† Paolo Comeglio, PhD,* Ilaria Cellai, PhD,* Annamaria Morelli, PhD,‡ Matilde Marchetta, PhD,* and Mario Maggi, MD*

*Sexual Medicine and Andrology Unit, Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, University of Florence, Florence, Italy; †Interdepartmental Laboratory of Functional and Cellular Pharmacology of Reproduction, Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences and NEUROFARBA, University of Florence, Florence, Italy; ‡Section of Anatomy and Histology, Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy

Molecular and Cellular Endocrinology 384 (2014) 143–154

Contents lists available at ScienceDirect

Molecular and Cellular Endocrinology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mce

Nonalcoholic steatohepatitis as a novel player in metabolic syndrome-induced erectile dysfunction: An experimental study in the rabbit

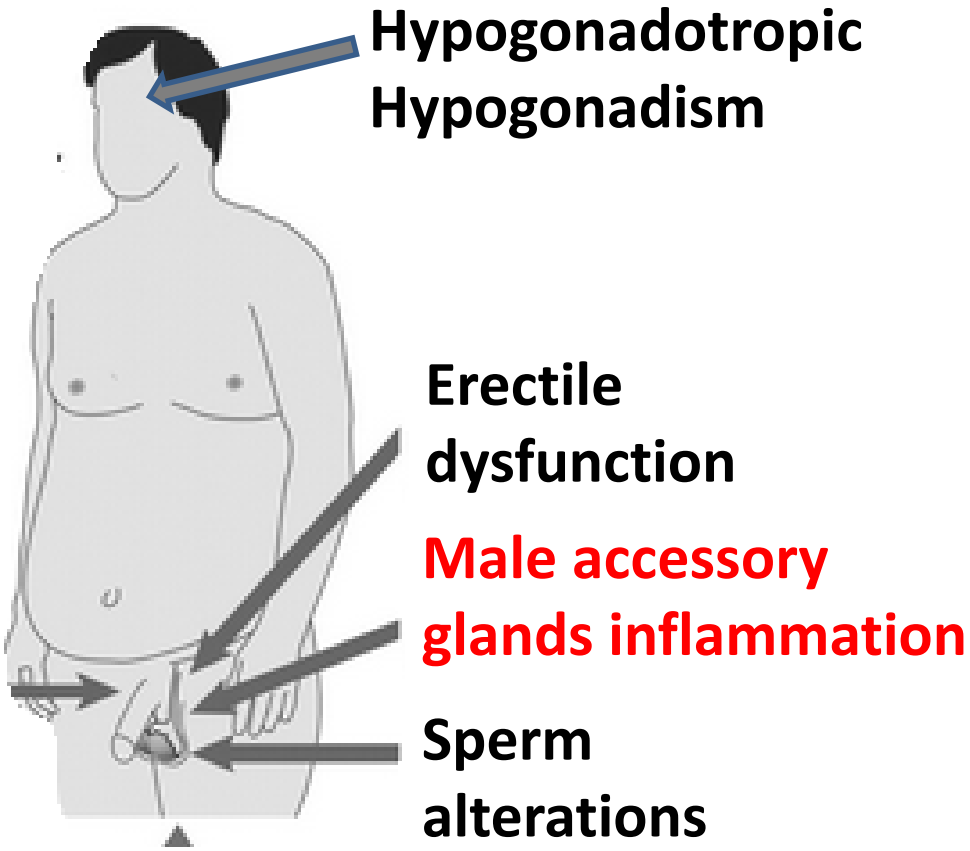
Linda Vignozzi [a], Sandra Filippi [b], Paolo Comeglio [a], Ilaria Cellai [a], Erica Sarchielli [c], Annamaria Morelli [c], Giulia Rastrelli [a], Elena Maneschi [a], Andrea Galli [d], Gabriella Barbara Vannelli [c], Farid Saad [e], Edoardo Mannucci [f], Luciano Adorini [g], Mario Maggi [a,*]

HYPOGONADISM
HYPERESTROGENISM

NASH
& Systemic inflammation

MetS ⇔ ED

Reproduction



Clinical data

J. Endocrinol. Invest. 34: e336-e342, 2011
DOI: 10.3275/7855

Elevated body mass index correlates with higher seminal plasma interleukin 8 levels and ultrasonographic abnormalities of the prostate in men attending an andrology clinic for infertility

F. Lotti[1], G. Corona[1,2], G.M. Colpi[3], E. Filimberti[1], S. Degli Innocenti[1], M. Mancini[3], E. Baldi[1], I. Noci[4], G. Forti[1], L. Adorini[5], and M. Maggi[1]

[1]Sexual Medicine and Andrology Unit, Department of Clinical Physiopathology, University of Florence, Florence; [2]Endocrinology Unit, Maggiore-Bellaria Hospital, Bologna; [3]Andrological Urology Unit and IVF Center, San Paolo Hospital, University of Milan, Milan; [4]Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Florence, Florence; [5]Intercept Pharmaceuticals, Corciano (Perugia), Italy

222 men seeking medical care for infertility (mean age 35.3±7.0 years)

Lotti et al., J Endocrinol Invest. 2011;34:e33

Semen IL-8 level (a surrogate marker of prostate inflammation) increased as a function of BMI

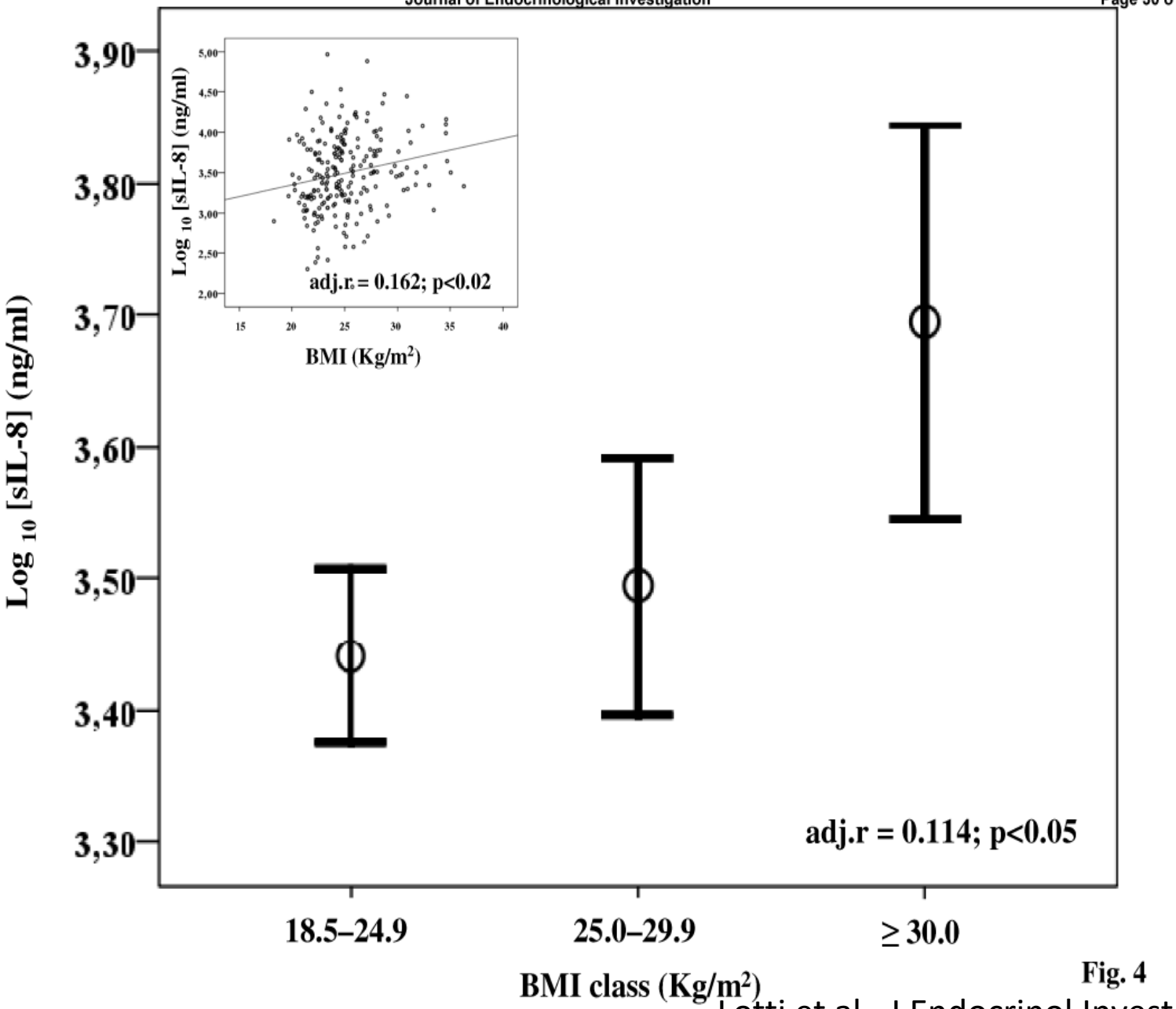


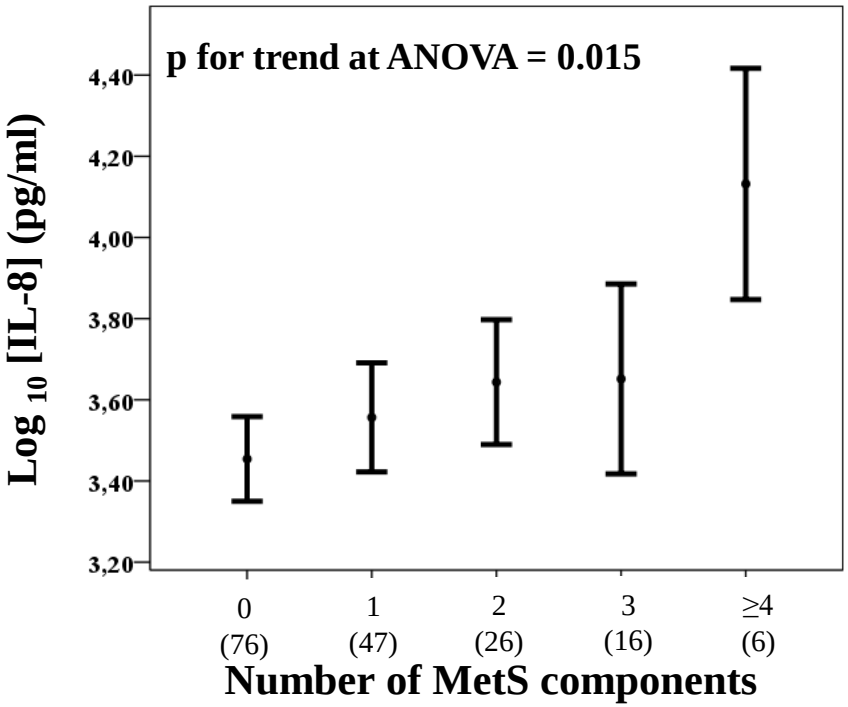
Fig. 4

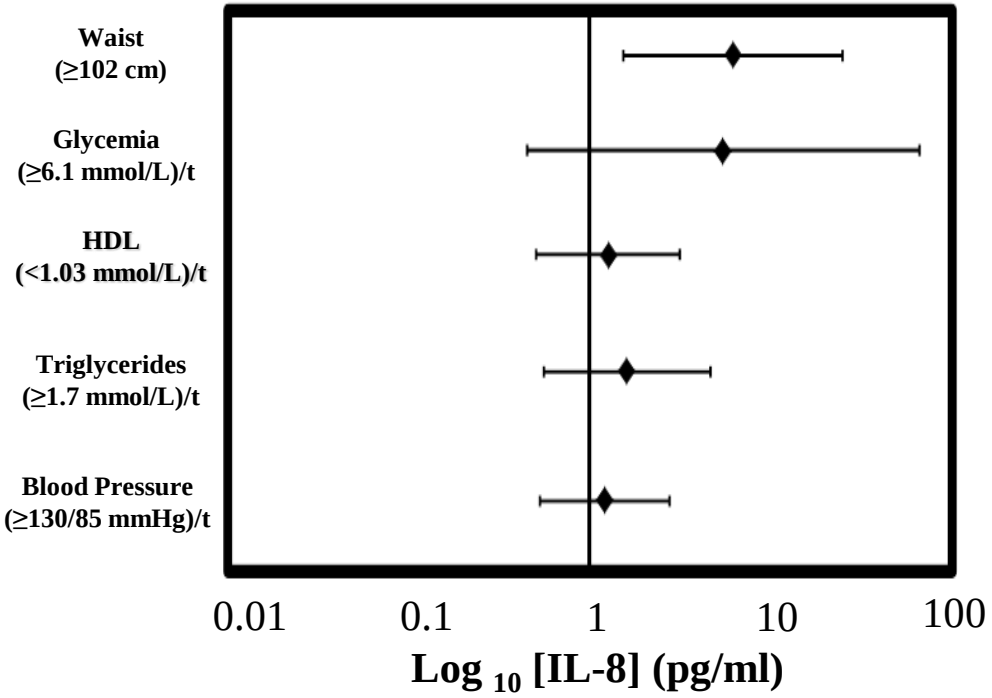
Lotti et al., J Endocrinol Invest. 2011;34:e33

Semen IL-8 level (a surrogate marker of prostate inflammation) increased as a function of MetS

Adjusted for:
- age
- insulin
- testosterone

Age=36.5±8.3 years





Lotti et al., Andrology. 2013 Mar;1(2):229-39.

Asian Journal of Andrology (2016) 18, 1–8
© 2016 AJA, SIMM & SJTU. All rights reserved 1008-682X
www.asiaandro.com; www.ajandrology.com

Open Access

ORIGINAL ARTICLE

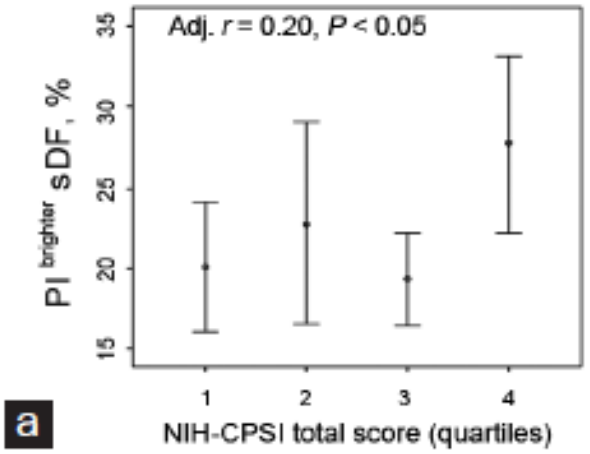
Male Fertility

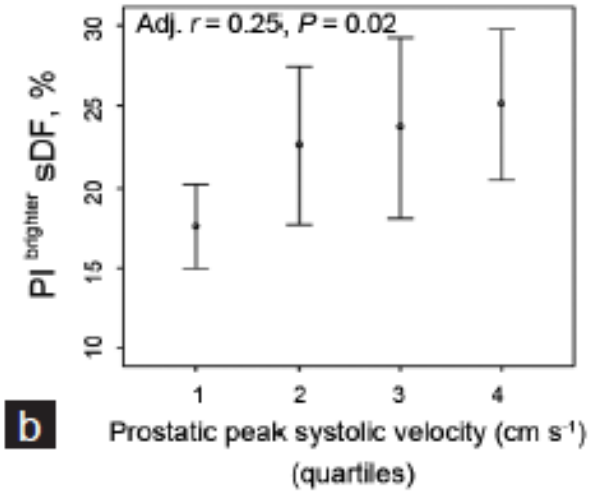
DNA fragmentation in two cytometric sperm populations: relationship with clinical and ultrasound characteristics of the male genital tract

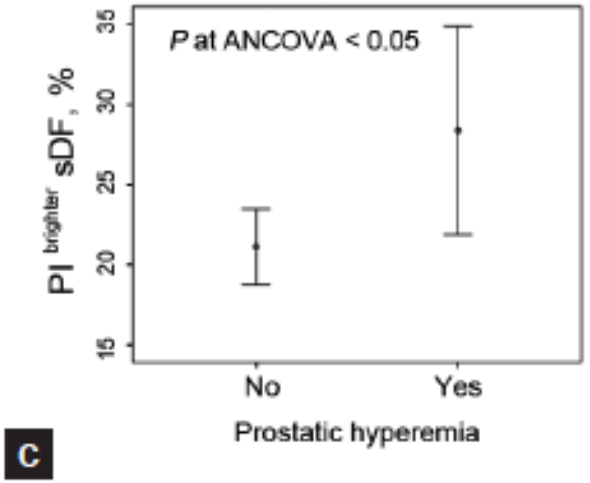
Francesco Lotti*, Lara Tamburrino*, Sara Marchiani, Elisa Maseroli, Pasquale Vitale, Gianni Forti, Monica Muratori, Mario Maggi, Elisabetta Baldi

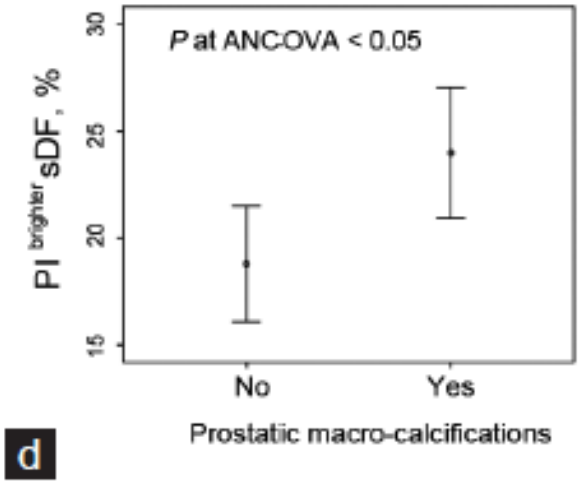
N = 160 males of infertile couples
(mean age 36.3 ± 9.2 years)

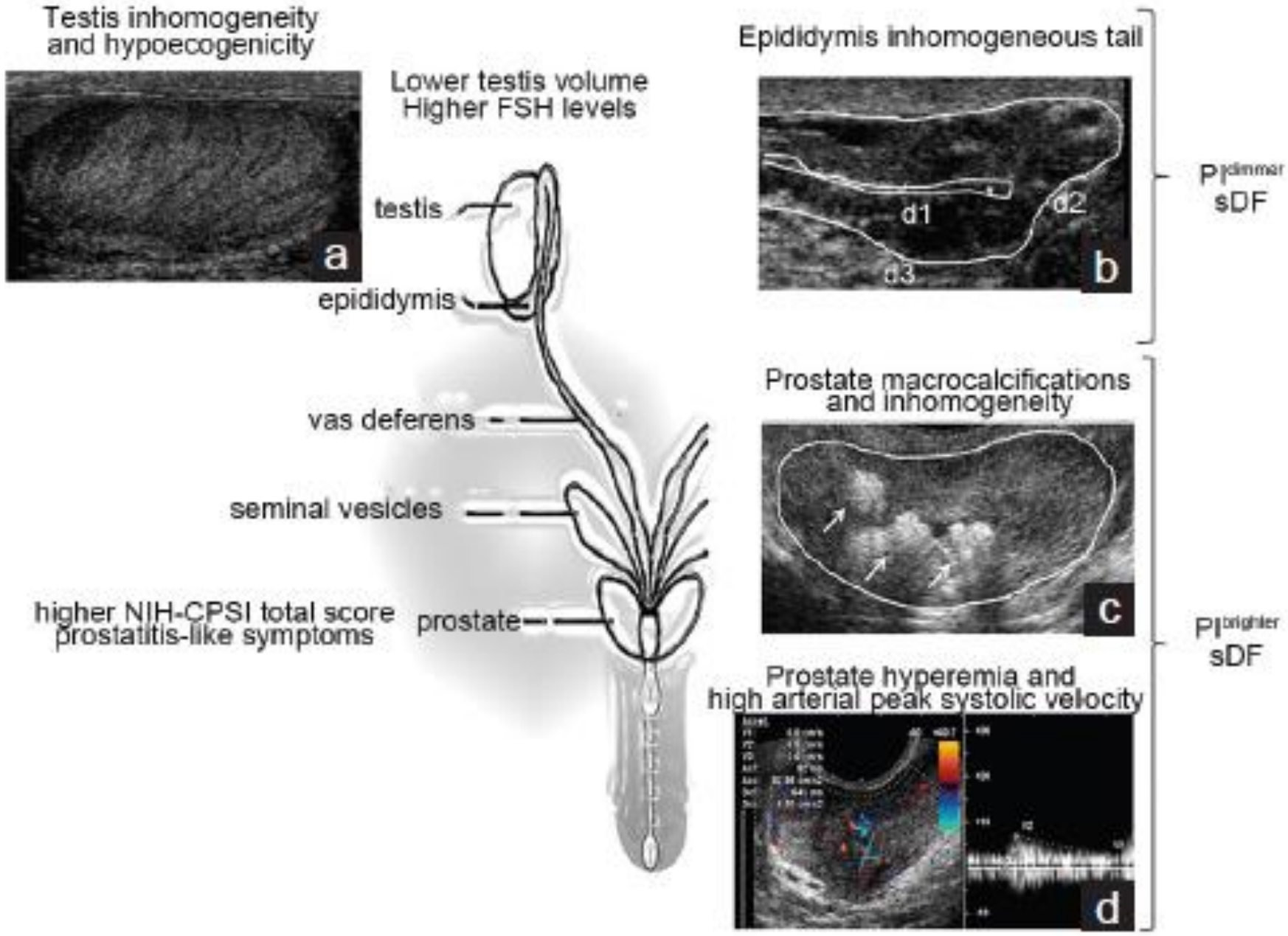
Adjusted for:
age
waist circumference,
testosterone levels,
smoking habit










Testis inhomogeneity
and hypoecogenicity
a
Lower testis volume
Higher FSH levels
testis
epididymis
vas deferens
seminal vesicles
prostate
higher NIH-CPSI total score
prostatitis-like symptoms
Epididymis inhomogeneous tail
d1
d2
d3
b
PI dimmer
sDF
Prostate macrocalcifications
and inhomogeneity
c
PI brighter
sDF
Prostate hyperemia and
high arterial peak systolic velocity
d

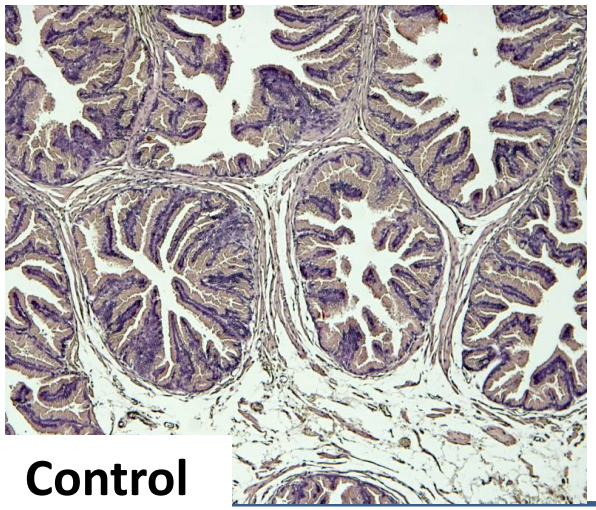
Pre-Clinical data

Animal model of METABOLIC SYNDROME

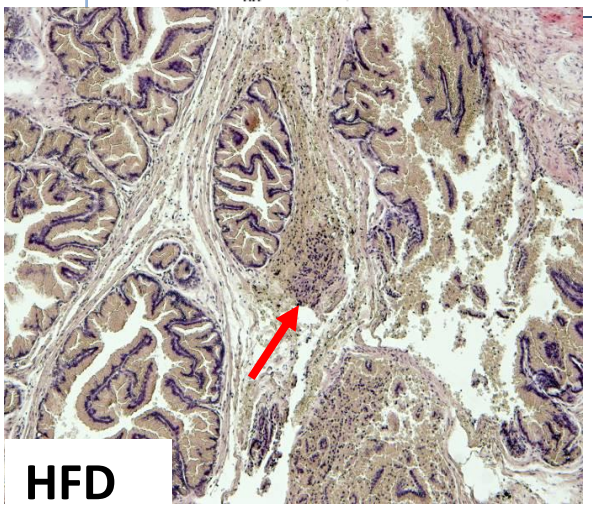
Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit

Linda Vignozzi[1], Annamaria Morelli[1], Erica Sarchielli[3], Paolo Comeglio[1], Sandra Filippi[4], Ilaria Cellai[1], Elena Maneschi[1], Sergio Serni[5], Mauro Gacci[5], Marco Carini[5], Marie-Pierre Piccinni[6], Farid Saad[7,8], Luciano Adorini[9], Gabriella B Vannelli[3] and Mario Maggi[1,2]

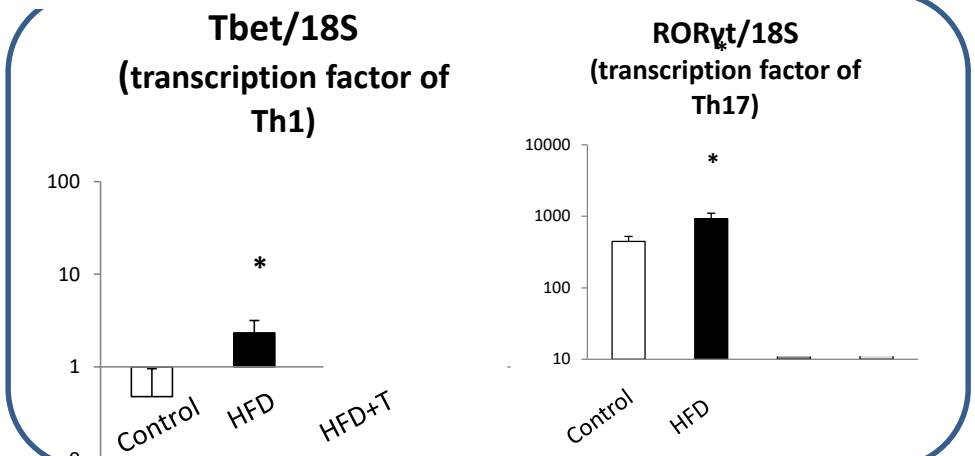
[1]Sexual Medicine and Andrology Unit, Department of Clinical Physiopathology, University of Florence, Viale Pieraccini 6, Florence 50139, Italy
[2]CIRMAR (Centro Interuniversitario di Ricerca sulle basi molecolari della Malattie della Riproduzione), Milan, Italy
[3]Department of Anatomy, Histology and Forensic Medicine, [4]Interdepartmental Laboratory of Functional and Cellular Pharmacology of Reproduction, [5]Department of Urology and [6]Immunoallergology Unit, Department of Internal Medicine, Center of Excellence for Research, Transfer and High Education DENOTHE, University of Florence, Florence, Italy
[7]Scientific Affairs Men's Healthcare, Bayer Pharma AG, Berlin, Germany
[8]Gulf Medical University, Ajman, United Arab Emirates
[9]Intercept Pharmaceuticals Italia Srl, Via Togliatti, 06073 Corciano, Perugia, Italy
(Correspondence should be addressed to M Maggi at Sexual Medicine and Andrology Unit, Department of Clinical Physiopathology, University of Florence; Email: m.maggi@dfc.unifi.it)



Control



HFD



MetS induced Th1/Th17 chronic prostatic inflammation

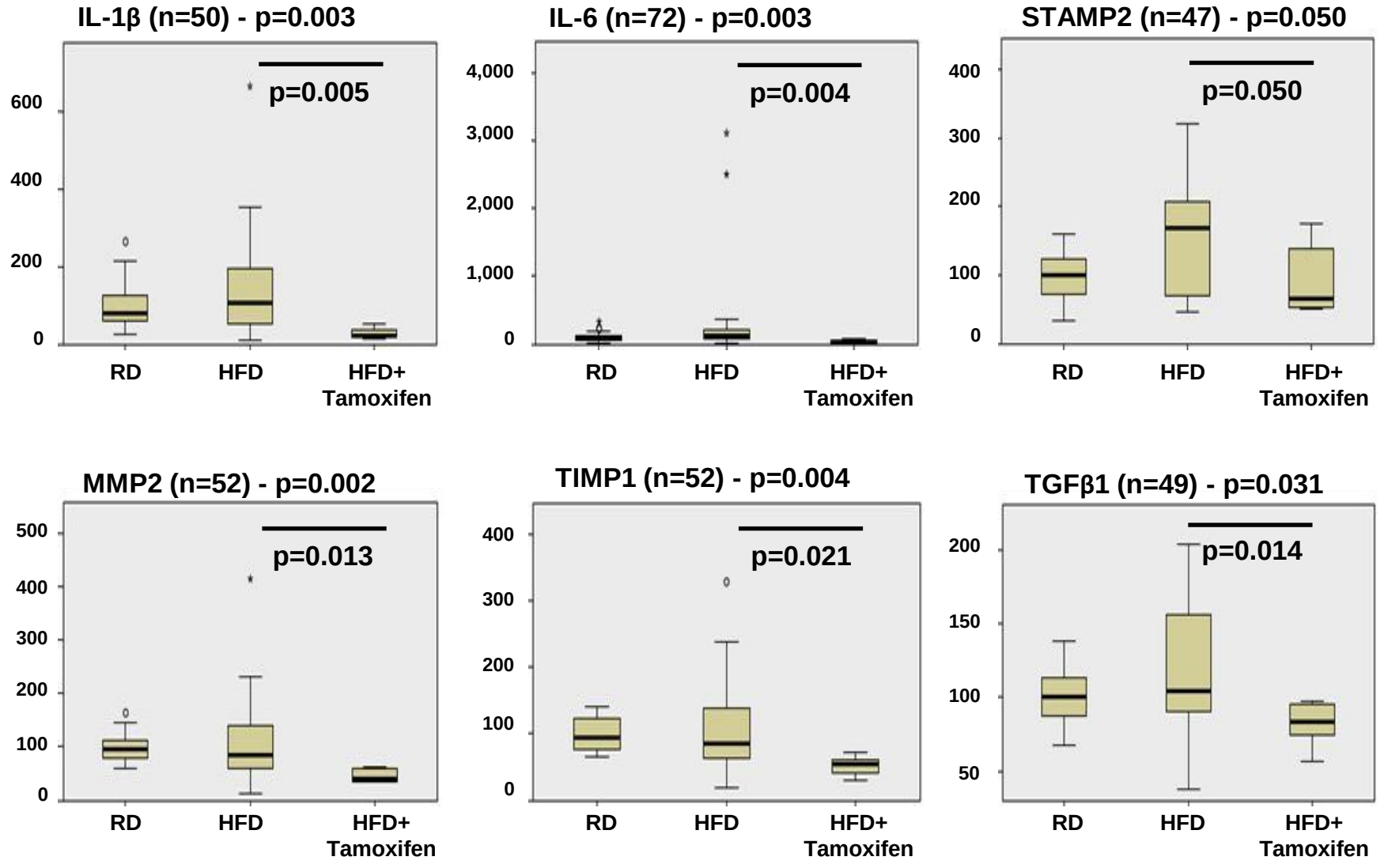
Lipids (oxLDL)

Estrogens

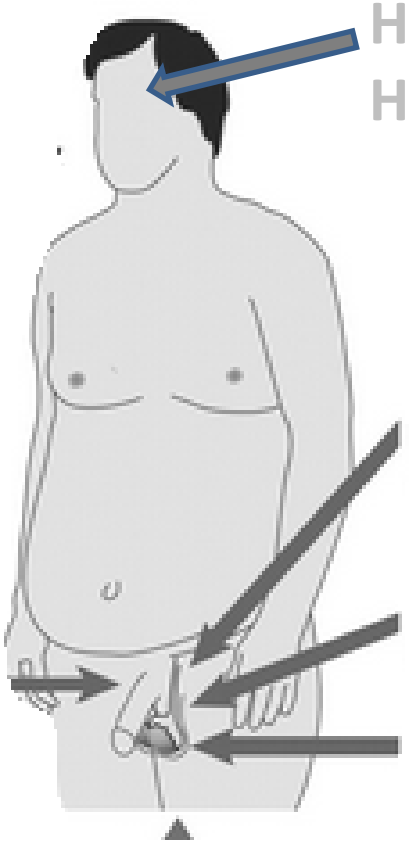
Vignozzi et al., J of Endocrinology, 2011 Oct, 18

Tamoxifen treatment in HFD animals reduced prostate inflammation

b.



Metabolic syndrome & Reproduction



Hypogonadotropic Hypogonadism

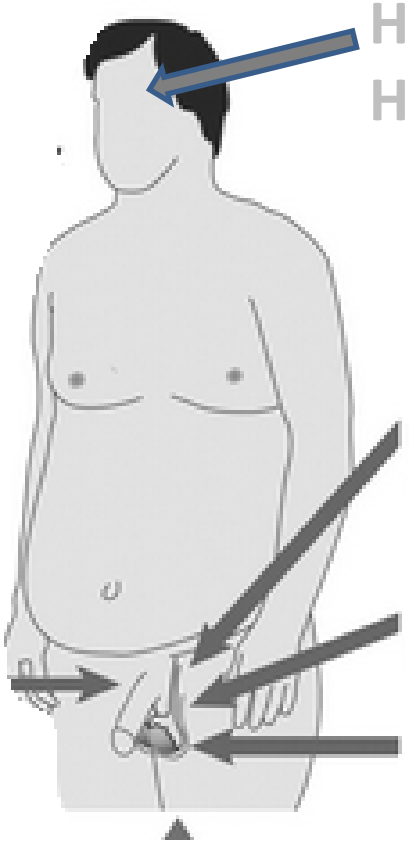
Erectile dysfunction

Male accessory Gland inflammation

Sperm alterations

Hyperestrogenism & Inflammation

Metabolic syndrome & Reproduction

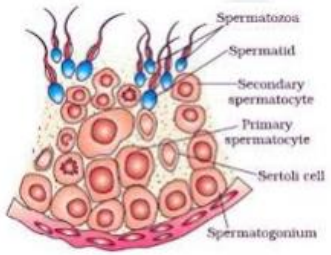


Hypogonadotropic Hypogonadism

Erectile dysfunction

Male accessory glands inflammation

Sperm alterations



Clinical data

Human Reproduction Update, Vol.19, No.3 pp. 221–231, 2013
Advanced Access publication on December 12, 2012 doi:10.1093/humupd/dms050

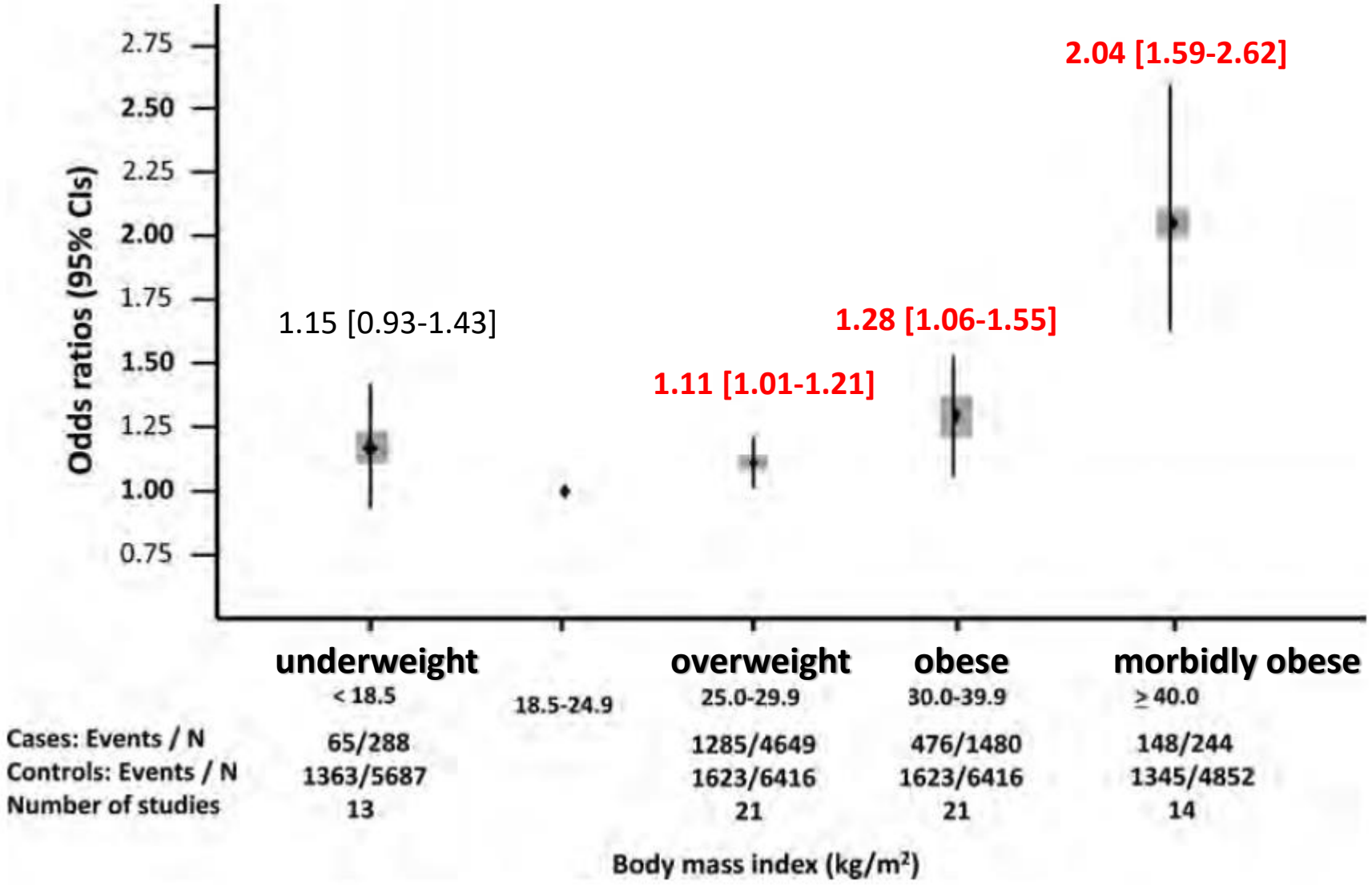
human reproduction update

BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis

N. Sermondade[1,2], C. Faure[1,2], L. Fezeu[2], A.G. Shayeb[3], J.P. Bonde[4], T.K. Jensen[5], M. Van Wely[6], J. Cao[7], A.C. Martini[8], M. Eskandar[9], J.E. Chavarro[10,11], S. Koloszar[12], J.M. Twigt[13], C.H. Ramlau-Hansen[14], E. Borges Jr[15], F. Lotti[16], R.P.M. Steegers-Theunissen[13], B. Zorn[17], A.J. Polotsky[18], S. La Vignera[19], B. Eskenazi[20], K. Tremellen[21], E.V. Magnusdottir[22], I. Fejes[23], S. Hercberg[2,24], R. Lévy[1,2†], and S. Czernichow[25,26,*†]

A total of 21 studies were included in the meta-analysis, resulting in a sample of 13 077 men from the general population and attending fertility clinics.

Association between BMI and abnormal TCS (oligozoospermia or azoospermia) according to categories of BMI.



Sermonade et al., Hum Reprod Update. 2013;19:221

Human Reproduction, Vol.29, No.2 pp. 193–200, 2014
Advanced Access publication on December 4, 2013 doi:10.1093/humrep/det428

human reproduction ORIGINAL ARTICLE *Andrology*

The relationship between male BMI and waist circumference on semen quality: data from the LIFE study

Michael L. Eisenberg[1,*], Sungduk Kim[2], Zhen Chen[2], Rajeshwari Sundaram[2], Enrique F. Schisterman[2], and Germaine M. Buck Louis[2]

[1]Departments of Urology, Obstetrics and Gynecology, Stanford University School of Medicine, 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305-5118, USA [2]Division of Intramural Population Health Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, 6100 Executive Blvd., Room 7B03, Rockville, MD 20852, USA

The LIFE study is a population-based prospective cohort of 501 couples attempting to conceive in two geographic areas (Texas and Michigan,USA) recruited in 2005–2009

Table III Association of abnormal semen quality end-points with anthropometric measurements and physical activity.

Characteristic	Category	Volume <1.5 ml, *n* (%)	Concentration <15 M/ml, *n* (%)	Sperm count <39 M, *n* (%)	Vitality <58% *n* (%)	WHO normal morphology <30%, *n* (%)	Strict morphology < 4%, *n* (%)	DFI > 30%, *n* (%)
BMI (kg/m^2)	<25.0	8 (5.03)	9 (5.66)	9 (5.66)	25 (15.72)	36 (45.00)	2 (2.50)	6 (7.32)
	25.0–29.99	33 (9.59)	27 (7.85)	24 (6.98)	67 (19.48)	88 (49.44)	8 (4.49)	20 (10.47)
	30.0–34.99	19 (8.92)	17 (7.98)	17 (7.98)	40 (18.78)	51 (43.59)	4 (3.42)	7 (5.88)
	≥35.0	19 (15.20)	21 (16.80)	24 (19.20)	16 (13.11)	33 (54.10)	4 (6.56)	1 (1.49)
	P-trend*	0.033	0.028	0.005	0.791	0.549	0.252	0.035
Waist circumference (cm)	<93.99	19 (6.62)	17 (5.92)	16 (5.57)	53 (18.47)	65 (44.52)	5 (3.42)	9 (5.88)
	94.0–101.59	26 (11.35)	17 (7.42)	15 (6.55)	42 (18.34)	62 (50.82)	5 (4.10)	16 (12.70)
	≥101.6	34 (10.73)	38 (11.99)	41 (12.93)	48 (15.29)	79 (47.88)	8 (4.85)	9 (5.08)
	P-trend*	0.099	0.025	0.008	0.459	0.479	0.377	0.882
Vigorous weekly activity	<1	56 (11.64)	44 (9.15)	51 (10.60)	87 (18.16)	116 (46.03)	10 (3.97)	19 (7.17)
	≥1	23 (6.39)	30 (8.33)	23 (6.39)	61 (16.99)	92 (50.00)	8 (4.35)	15 (7.73)
	P-trend*	0.053	0.64	0.422	0.8	0.287	0.972	0.532

Each semen end-point was dichotomized as normal/abnormal according to WHO standard.
Semen parameters dichotomized per WHO 5th edition.
*P-values of trend test based on linear models. In particular, linear mixed effects models were used for end-points measured in two semen samples, including volume, concentration, motility, total sperm count and vitality, while linear regression models were used for % WHO normal and the DFI. All models adjusted for age (≤24, 25–29, 30–34, ≥35 years), college education (yes/no) and serum cotinine (non-smoker/active smoker).

Eisenberg et al., Hum Reprod. 2014;29:193

ART outcomes

Men's body mass index in relation to embryo quality and clinical outcomes in couples undergoing in vitro fertilization

Daniela S. Colaci, M.D., M.Sc.,[a] Myriam Afeiche, Ph.D., M.P.H.,[a] Audrey J. Gaskins, B.S.E.,[a] Diane L. Wright, Ph.D.,[b] Thomas L. Toth, M.D.,[b] Cigdem Tanrikut, M.D.,[c] Russ Hauser, M.D., M.P.H., Sc.D.,[b,d,e] and Jorge E. Chavarro, M.D., Sc.D.[a,d,f]

[a] Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, Harvard University; [b] Vincent Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School; [c] Department of Urology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School; [d] Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health; [e] Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health; and [f] Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Harvard University, Boston, Massachusetts

114 couples who underwent 172 assisted reproduction cycles

Colaci et al., Fertil Steril. 2012;98:1193

Possible deleterious effect of male obesity among couples undergoing ICSI

Odds ratios (95% CI) for clinical outcomes in couples undergoing assisted reproduction according to fertilization method (conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection).

Clinical outcome	No. of cycles	Male BMI 18.5–24.99 kg/m^2	25–29.99 kg/m^2	≥ 30 kg/m^2	*P* trend
IVF cycles					
Clinical pregnancy per initiated cycle[a,b]	74	Ref	0.83 (0.34–2.06)	1.69 (0.52–5.46)	.38
Live birth per initiated cycle[a,b]	74	Ref	1.80 (0.58–5.65)	1.84 (0.48–7.06)	.35
Clinical pregnancy per embryo transfer[c,b]	72	Ref	0.92 (0.38–2.22)	1.54 (0.47–5.06)	.51
Live birth per embryo transfer[c,b]	72	Ref	1.81 (0.59–1.71)	1.63 (0.43–6.16)	.44
ICSI cycles					
Clinical pregnancy per initiated cycle[b,d]	91	Ref	0.57 (0.20–1.63)	0.62 (0.14–2.67)	.35
Live birth per initiated cycle[b,d]	91	Ref	0.40 (0.14–1.17)	0.20 (0.04–1.00)	.03[f]
Clinical pregnancy per embryo transfer[b,e]	86	Ref	0.53 (0.16–1.68)	0.53 (0.11–2.55)	.29
Live birth per embryo transfer[b,e]	86	Ref	0.40 (0.12–1.37)	0.16 (0.03–0.90)[f]	.04[f]

Note: BMI = body mass index; ICSI = intracytoplasmic sperm injection; IVF = in vitro fertilization; Ref = reference value.

[a] 53 Couples initiate an IVF cycle and underwent 74 IVF cycles.

[b] Odds ratio (95% CI) adjusted for men's age, women's age, day-3 FSH level, infertility diagnosis, stimulation protocol, and women's BMI.

[c] 52 couples underwent 72 embryo transfers among IVF cycles.

[d] 55 couples initiated an ICSI cycle and underwent 91 ICSI cycles.

[e] 52 couples underwent 86 embryo transfers among ICSI cycles.

[f] $P<.05$ compared with the reference group (men's BMI 19–24.99 kg/m^2).

Colaci. Men's BMI and IVF outcomes. Fertil Steril 2012.

Colaci et al., Fertil Steril. 2012;98:11

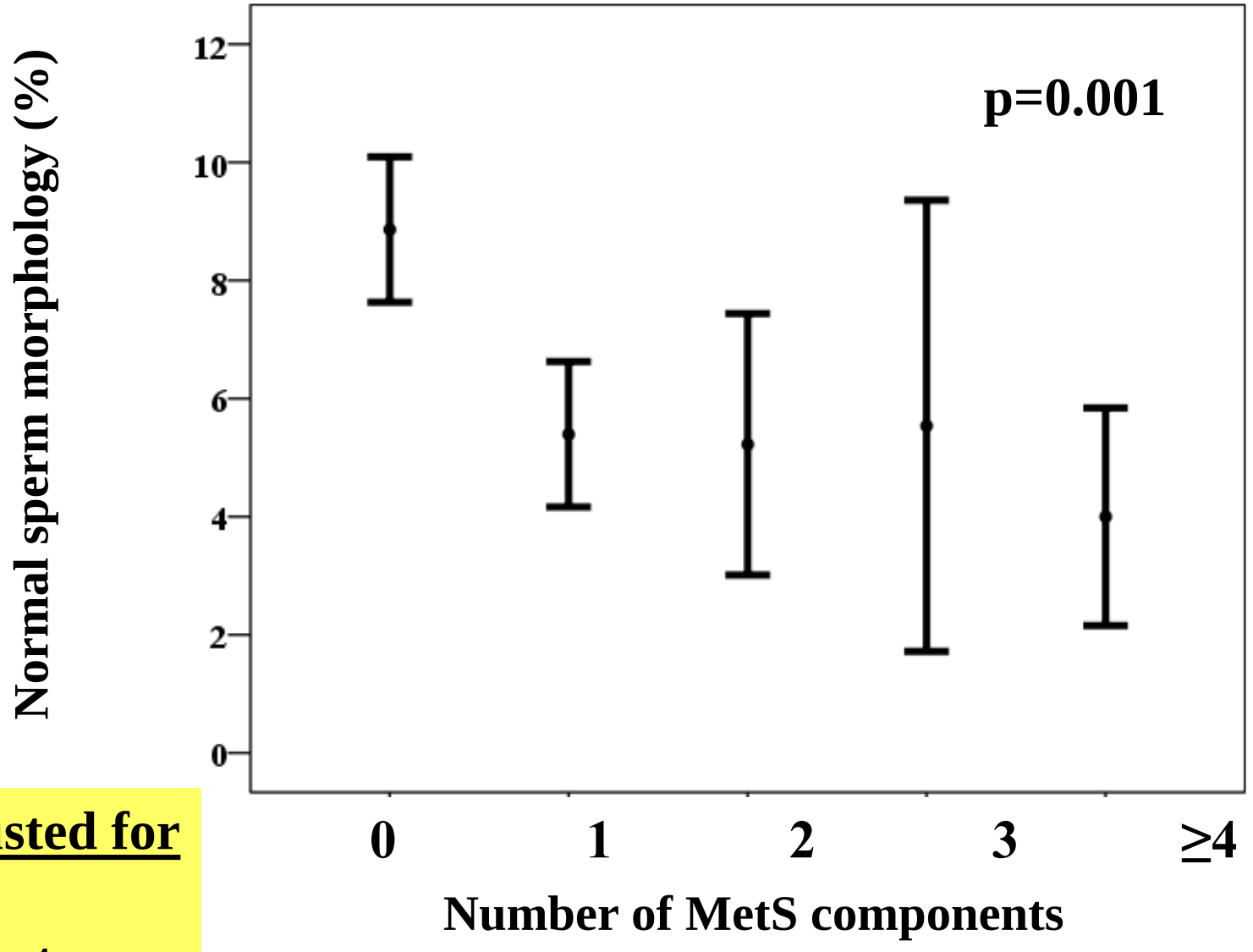
% of subjects with testis inhomogeneity
as a function of Metabolic Syndrome components (AHA/NHBLI)
in 351 subjects seeking medical care for couple infertility
at the University of Florence, Florence, Italy

Adju

- **Age**
- **testosterone**

Lotti et al., Andrology. 2013 Mar;1(2):229-39

Association between Metabolic Syndrome components (AHA/NHBLI) and abnornal sperm morphology in 351 subjects seeking medical care for couple infertility at the University of Florence, Florence, Italy



Adjusted for
- **Age**
- **testosterone**

Lotti et al., Andrology. 2013 Mar;1(2):229-39

Pre-Clinical data

Molecular and Cellular Endocrinology 401 (2015) 12–24

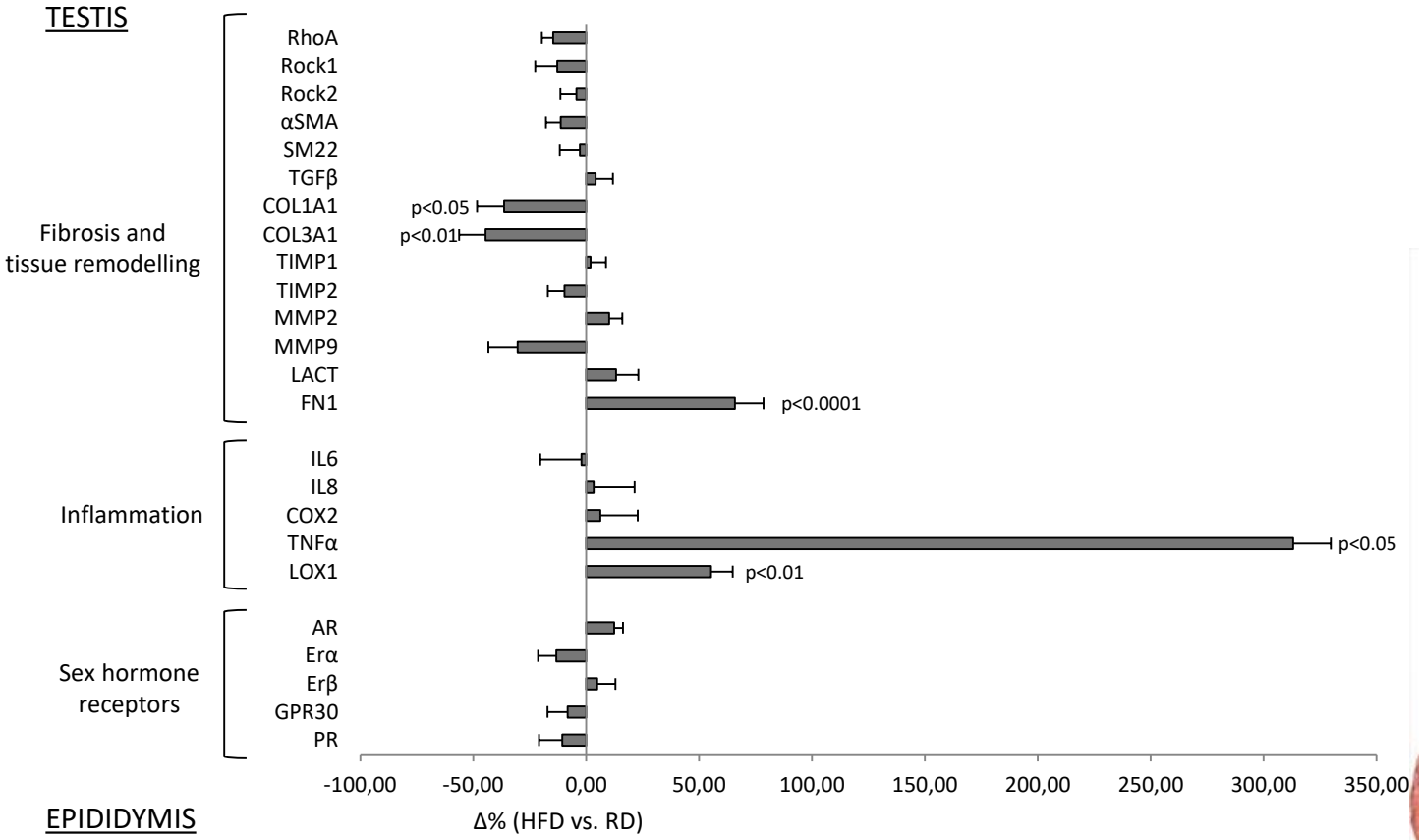
Contents lists available at ScienceDirect

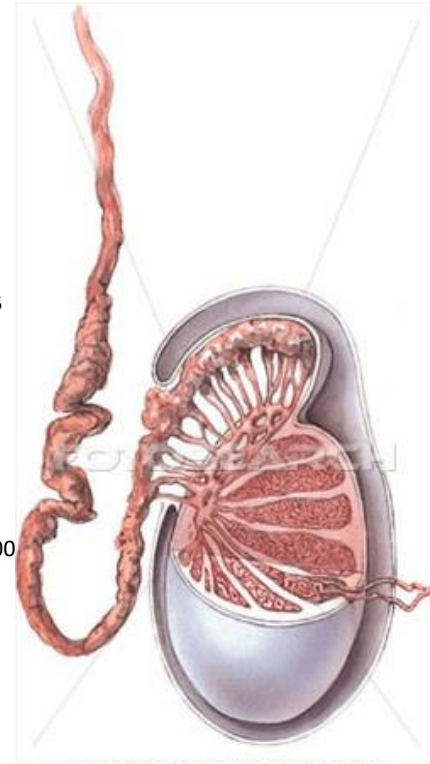
Molecular and Cellular Endocrinology

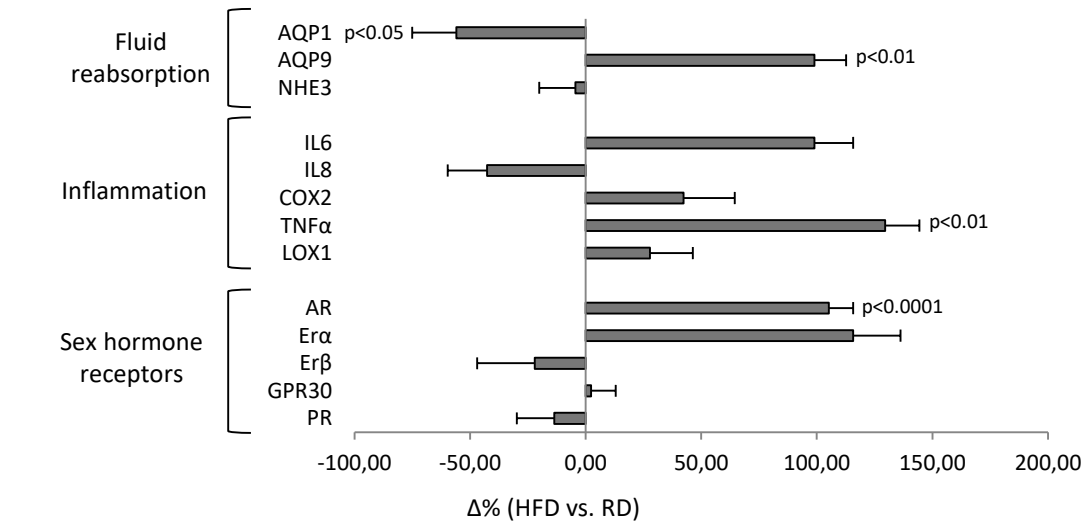
journal homepage: www.elsevier.com/locate/mce

Metabolic syndrome-associated sperm alterations in an experimental rabbit model: Relation with metabolic profile, testis and epididymis gene expression and effect of tamoxifen treatment

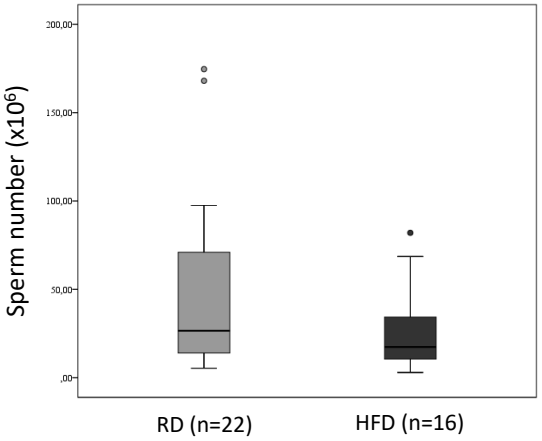
Sara Marchiani [a], Linda Vignozzi [a], Sandra Filippi [b], Bruna Gurrieri [a], Paolo Comeglio [a], Annamaria Morelli [c], Giovanna Danza [d], Gianluca Bartolucci [e], Mario Maggi [a], Elisabetta Baldi [a,*]

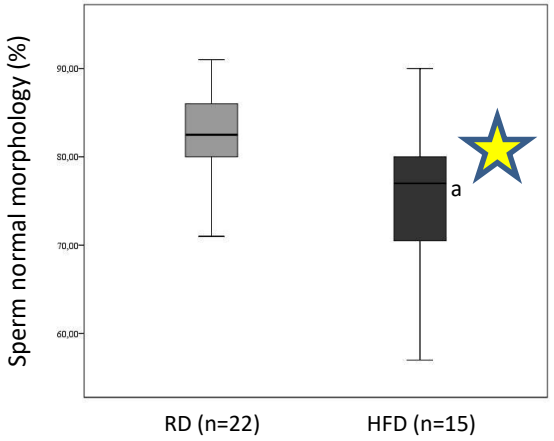


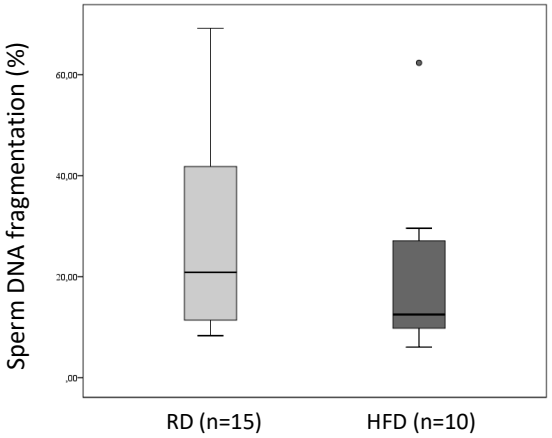


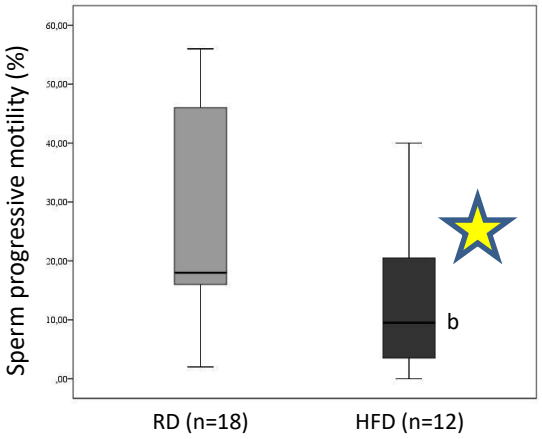


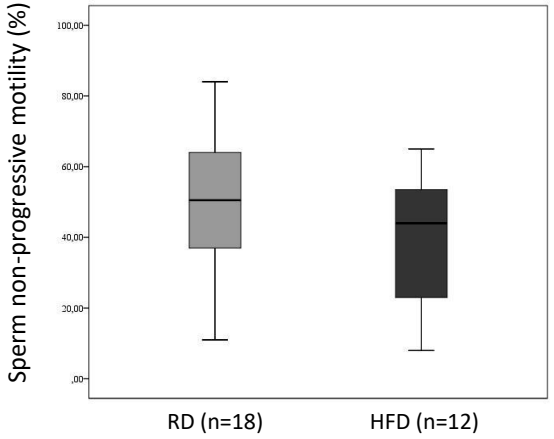
(Marchiani et al. MCE 2015)

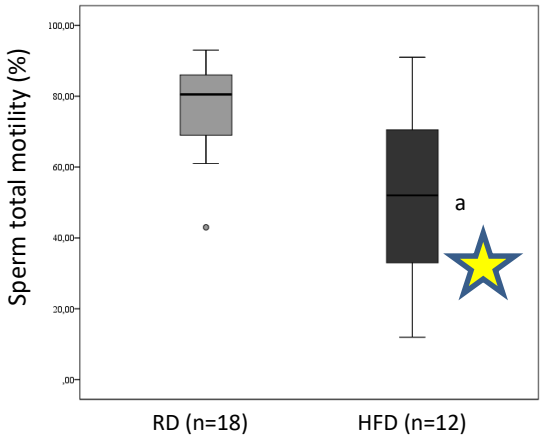


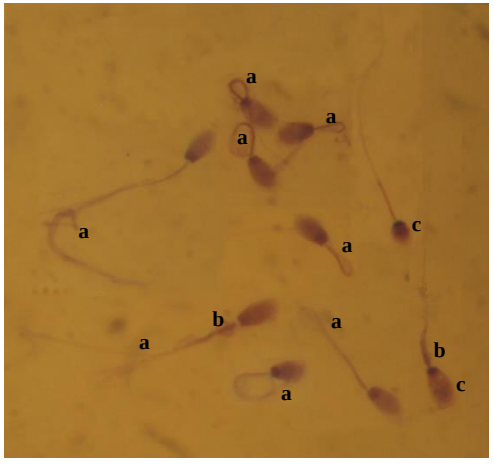












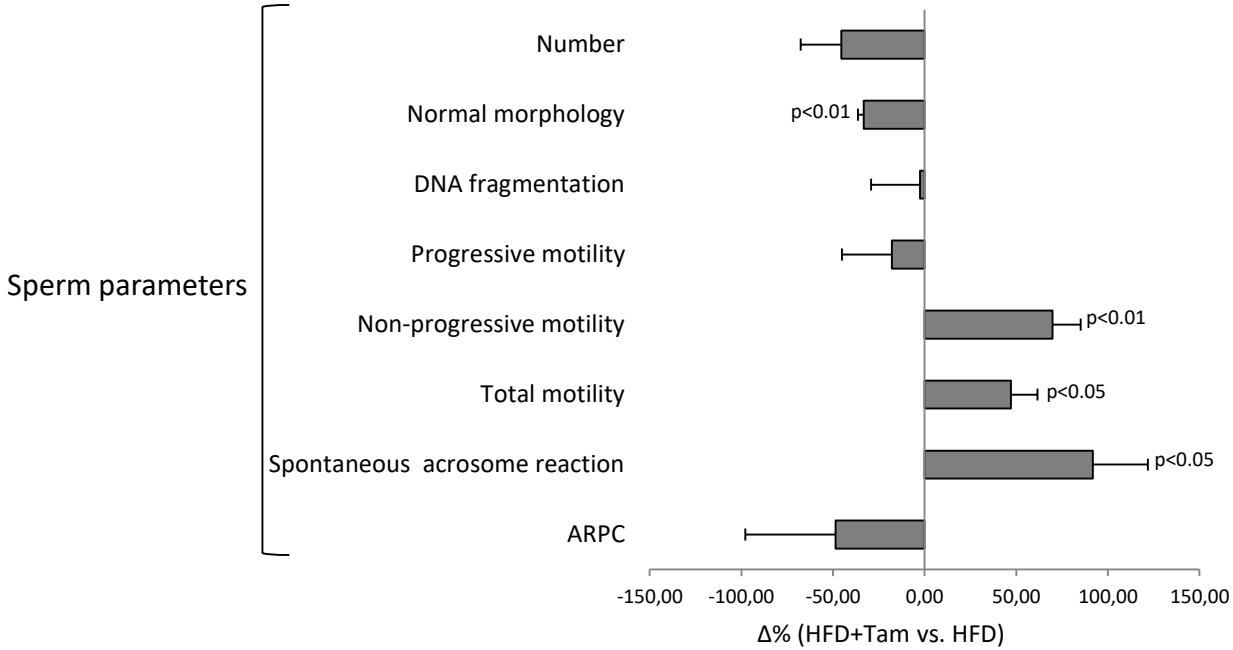
a: p<0.01 vs. RD
b: p<0.05 vs. RD

These sperm alterations positively correlated with estradiol level and mean arterial pressure

a: tail anomalies
b: midpiece anomalies
c: head anomalies

(Marchiani et al. MCE 2015)

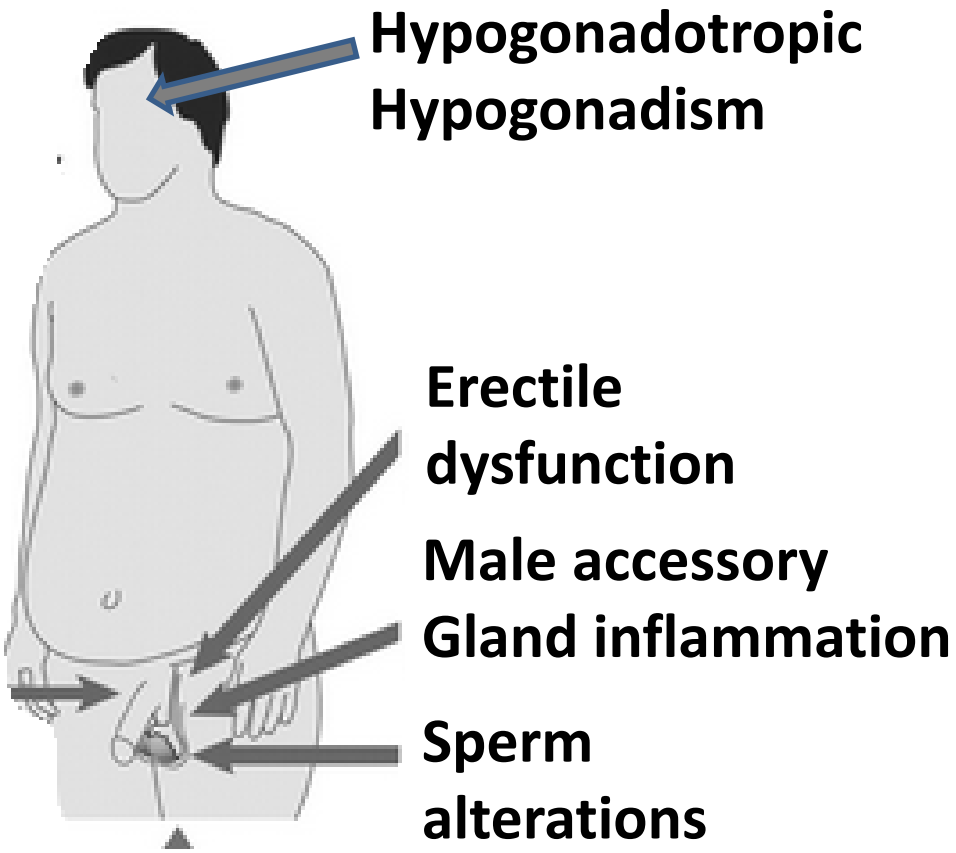
•MetS produces detrimental effects on sperm quality and functionality partially restored by tamoxifen



- **High fat diet: HFD + Tamoxifene**

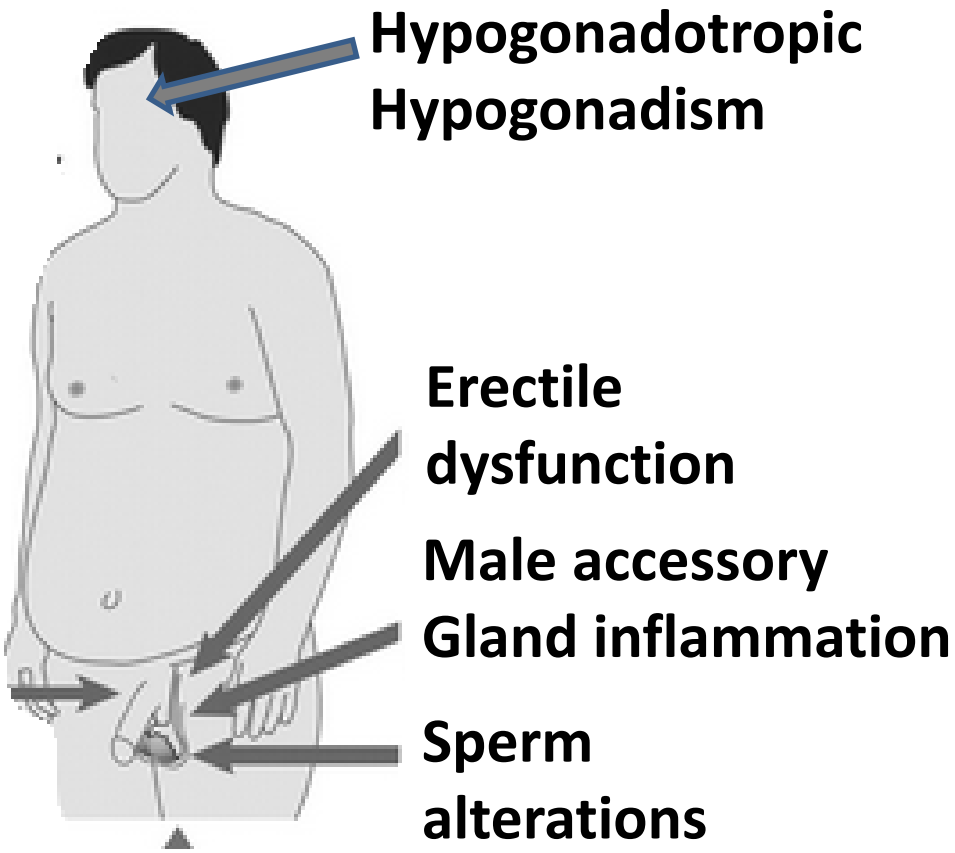
(Marchiani et al. MCE 2015)

Metabolic syndrome is characterized by several reproductive alterations:

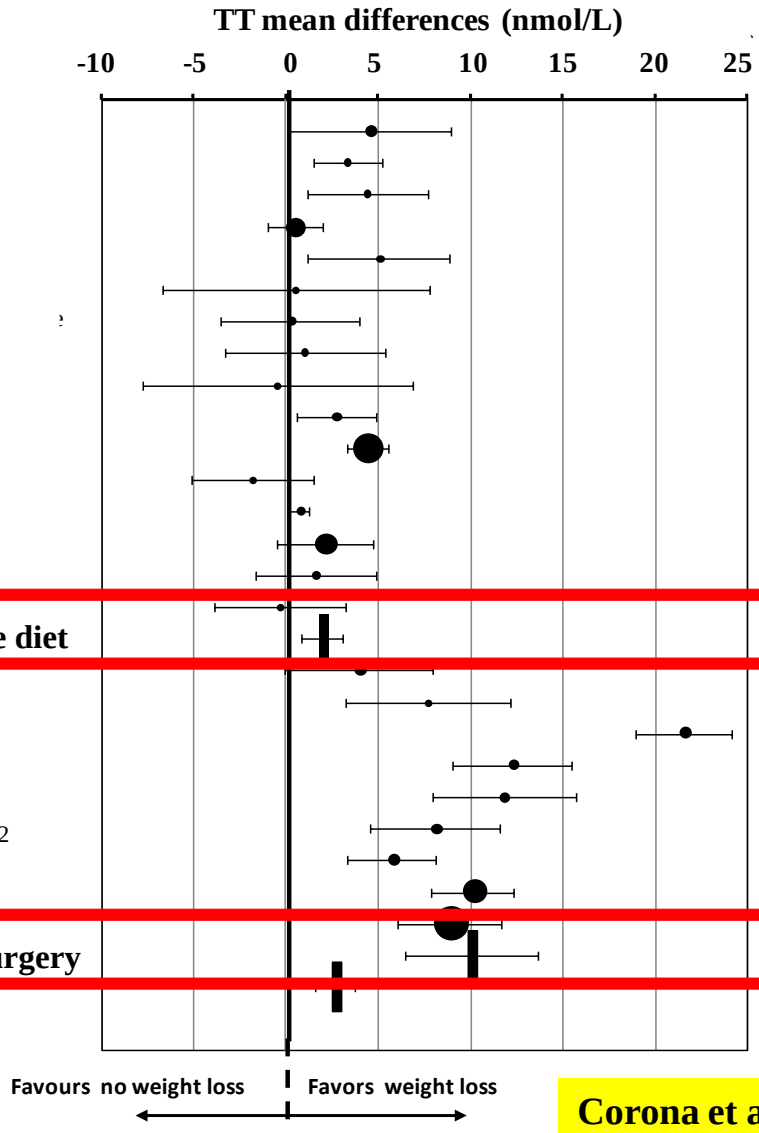


TREATMENT of MetS/Obesity induced hypo-hypogonadism

1st line treatment: lifestyle



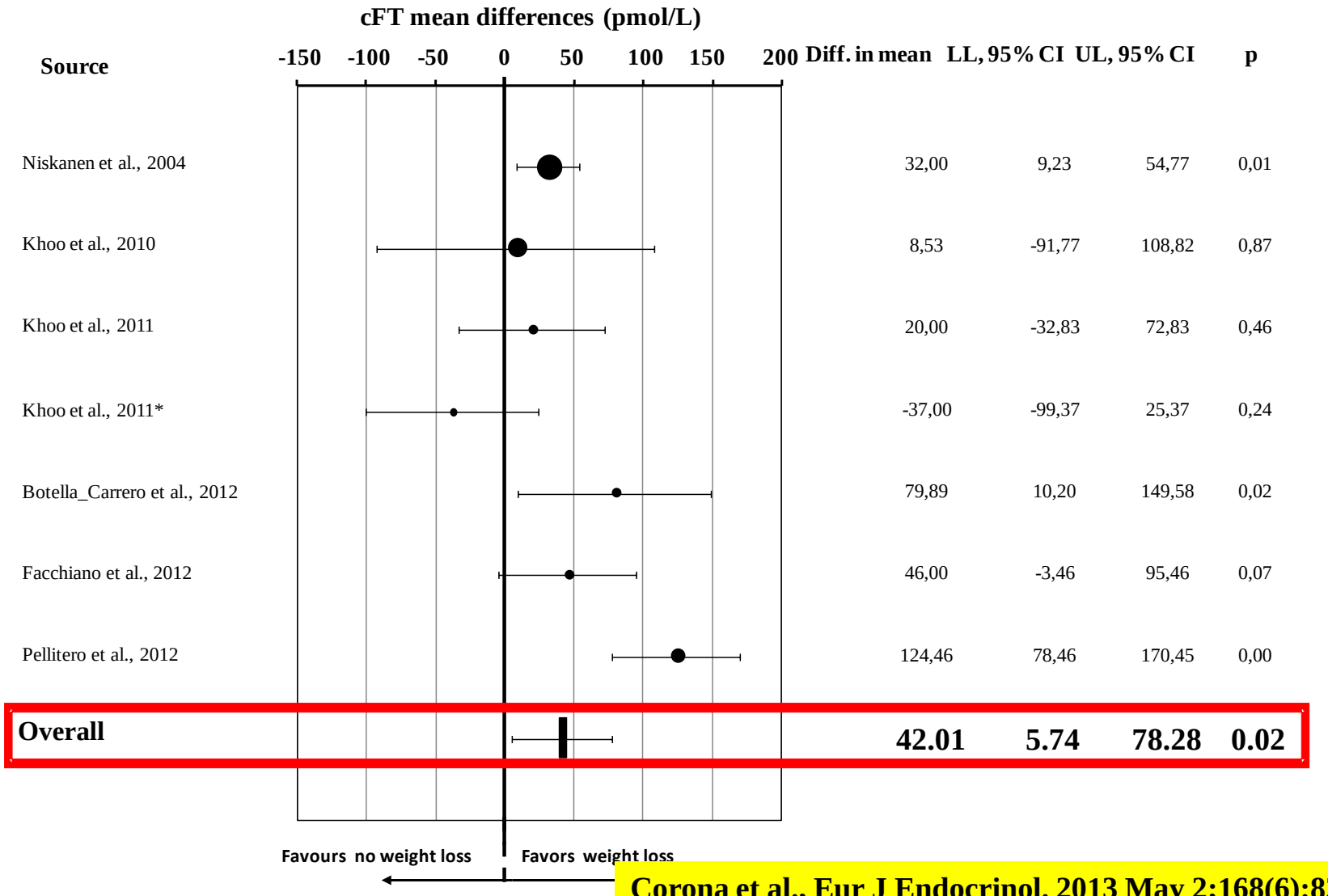
Weighted differences (with 95% confidence interval [CI]) of mean total testosterone before and after weight loss



Source	Diff. in mean	LL, 95% CI	UL, 95% CI	p
Stanik et al 1981	4,66	0,27	9,05	0,04
Hoffer et al., 1986	3,43	1,59	5,27	0,00
Strain et al., 1988	4,50	1,22	7,78	0,01
Leenen et al., 1994	0,60	-0,88	2,08	0,43
Pritchard et al., 1999	5,10	1,23	8,97	0,01
William et al., 1999	0,60	-6,66	7,86	0,87
Willian et al 199	0,30	-3,46	4,06	0,88
William et al., 1999	1,10	-3,25	5,45	0,62
Volek et al., 2002	-0,40	-7,73	6,93	0,91
Kaukua et al 2003	2,80	0,64	4,96	0,01
Niskanen et al., 2004	4,50	3,39	5,61	0,00
Reis et al 2009*	-1,71	-5,01	1,58	0,31
Hufelder et al., 2009	0,80	0,25	1,35	0,00
Khoo et al., 2010	2,22	-0,39	4,83	0,10
Khoo et al., 2011	1,69	-1,56	4,94	0,31
Khoo et al., 2011*	-0,23	-3,78	3,32	0,90
Overall low calorie diet	**2.05**	**0.95**	**3.16**	**0.0001**
Bastounis et al., 1998	4,01	-0,01	8,03	0,05
Globerman et al., 2005	7,80	3,34	12,26	0,00
Alagna et al., 2006	21,63	19,02	24,25	0,00
Reis et al 2009	12,34	9,10	15,59	0,00
Hammoud et al., 2009	11,92	8,00	15,84	0,00
Botella_Carrero et al., 2012	8,14	4,65	11,64	0,00
Facchiano et al., 2012	5,80	3,41	8,19	0,00
Pellitero et al., 2012	10,20	7,99	12,41	0,00
Woodard et al., 2012	8,95	6,14	11,76	0,00
Overall bariatric surgery	**10.2**	**7.99**	**12.41**	**0.0001**
Overall	2,75	1,69	3,81	0,00

Corona et al., Eur J Endocrinol. 2013 May 2;168(6):829-43

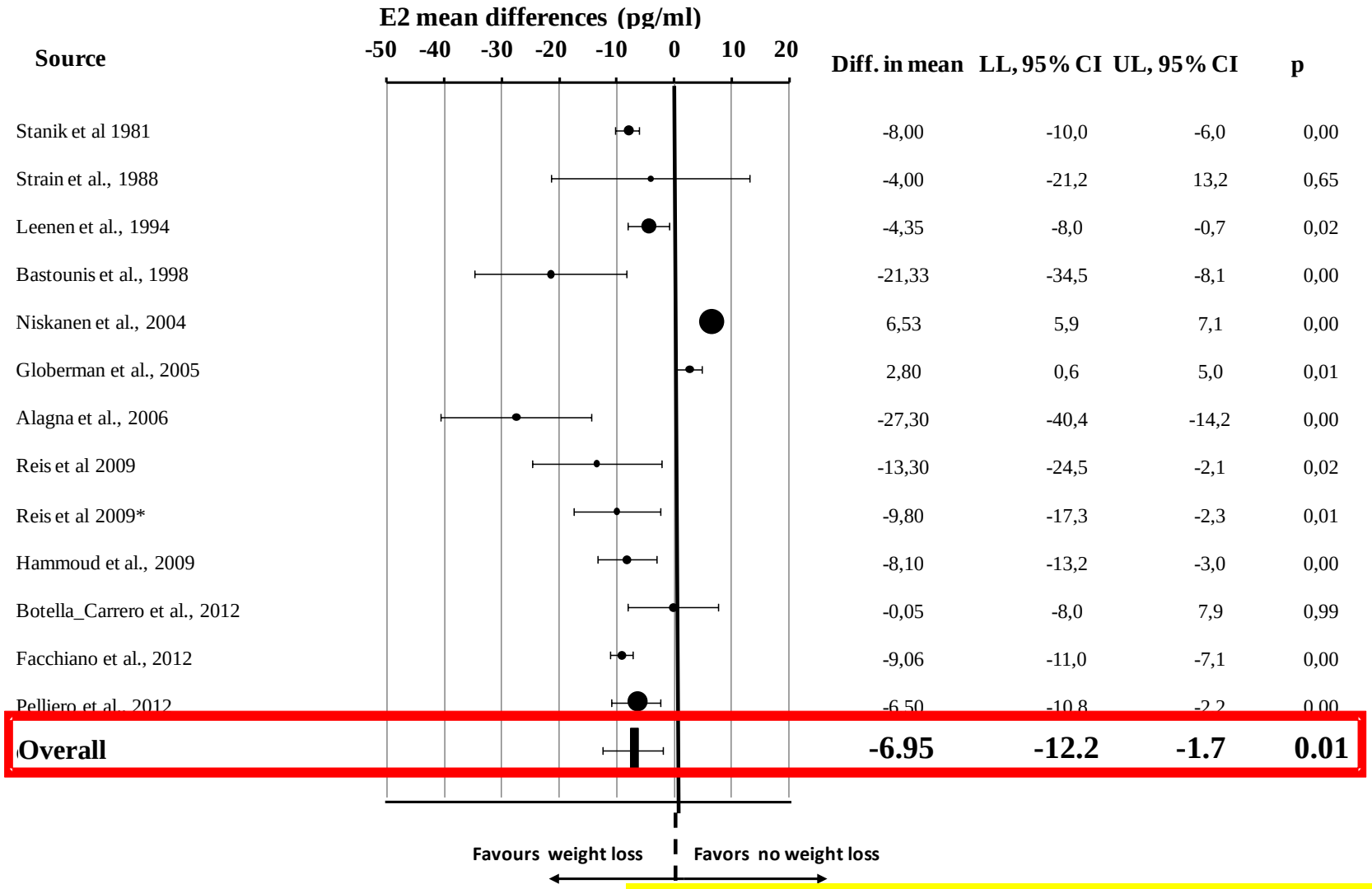
Weighted differences (with 95% confidence interval [CI]) of mean cFT before and after weight loss



Source	Diff. in mean	LL, 95% CI	UL, 95% CI	p
Niskanen et al., 2004	32,00	9,23	54,77	0,01
Khoo et al., 2010	8,53	-91,77	108,82	0,87
Khoo et al., 2011	20,00	-32,83	72,83	0,46
Khoo et al., 2011*	-37,00	-99,37	25,37	0,24
Botella_Carrero et al., 2012	79,89	10,20	149,58	0,02
Facchiano et al., 2012	46,00	-3,46	95,46	0,07
Pellitero et al., 2012	124,46	78,46	170,45	0,00
Overall	**42.01**	**5.74**	**78.28**	**0.02**

Corona et al., Eur J Endocrinol. 2013 May 2;168(6):829-43

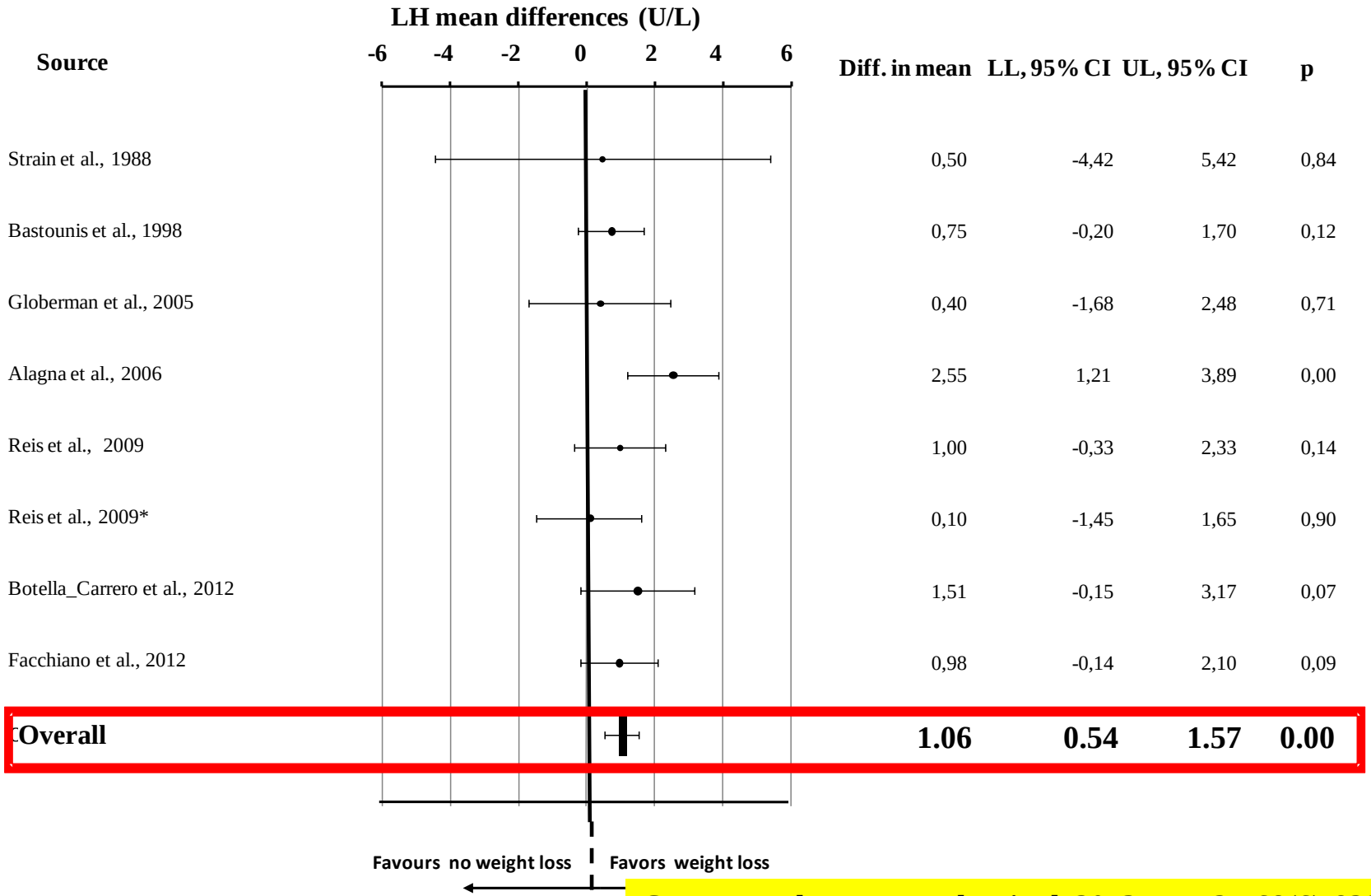
Weighted differences (with 95% confidence interval [CI]) of mean E2 before and after weight loss



Source	Diff. in mean	LL, 95% CI	UL, 95% CI	p
Stanik et al 1981	-8,00	-10,0	-6,0	0,00
Strain et al., 1988	-4,00	-21,2	13,2	0,65
Leenen et al., 1994	-4,35	-8,0	-0,7	0,02
Bastounis et al., 1998	-21,33	-34,5	-8,1	0,00
Niskanen et al., 2004	6,53	5,9	7,1	0,00
Globerman et al., 2005	2,80	0,6	5,0	0,01
Alagna et al., 2006	-27,30	-40,4	-14,2	0,00
Reis et al 2009	-13,30	-24,5	-2,1	0,02
Reis et al 2009*	-9,80	-17,3	-2,3	0,01
Hammoud et al., 2009	-8,10	-13,2	-3,0	0,00
Botella_Carrero et al., 2012	-0,05	-8,0	7,9	0,99
Facchiano et al., 2012	-9,06	-11,0	-7,1	0,00
Pelliero et al., 2012	-6,50	-10,8	-2,2	0,00
Overall	**-6.95**	**-12.2**	**-1.7**	**0.01**

Corona et al., Eur J Endocrinol. 2013 May 2;168(6):829-43

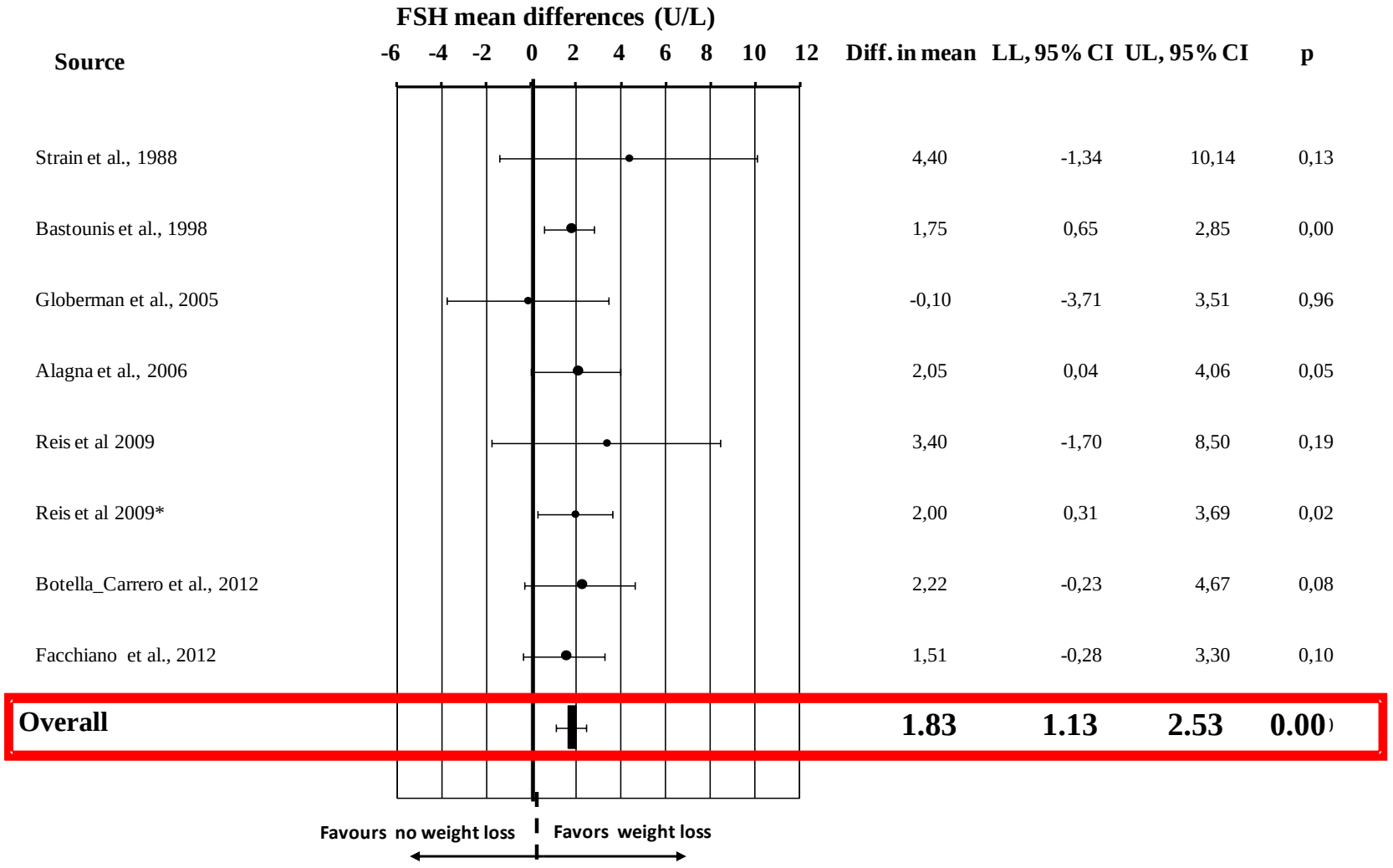
Weighted differences (with 95% confidence interval [CI]) of mean LH before and after weight loss



Source	Diff. in mean	LL, 95% CI	UL, 95% CI	p
Strain et al., 1988	0,50	-4,42	5,42	0,84
Bastounis et al., 1998	0,75	-0,20	1,70	0,12
Globerman et al., 2005	0,40	-1,68	2,48	0,71
Alagna et al., 2006	2,55	1,21	3,89	0,00
Reis et al., 2009	1,00	-0,33	2,33	0,14
Reis et al., 2009*	0,10	-1,45	1,65	0,90
Botella_Carrero et al., 2012	1,51	-0,15	3,17	0,07
Facchiano et al., 2012	0,98	-0,14	2,10	0,09
Overall	**1.06**	**0.54**	**1.57**	**0.00**

Corona et al., Eur J Endocrinol. 2013 May 2;168(6):829-43

Weighted differences (with 95% confidence interval [CI]) of mean FSH before and after weight loss



Source	Diff. in mean	LL, 95% CI	UL, 95% CI	p
Strain et al., 1988	4,40	-1,34	10,14	0,13
Bastounis et al., 1998	1,75	0,65	2,85	0,00
Globerman et al., 2005	-0,10	-3,71	3,51	0,96
Alagna et al., 2006	2,05	0,04	4,06	0,05
Reis et al 2009	3,40	-1,70	8,50	0,19
Reis et al 2009*	2,00	0,31	3,69	0,02
Botella_Carrero et al., 2012	2,22	-0,23	4,67	0,08
Facchiano et al., 2012	1,51	-0,28	3,30	0,10
Overall	**1.83**	**1.13**	**2.53**	**0.00**

Corona et al., Eur J Endocrinol. 2013 May 2;168(6):829-43

ORIGINAL ARTICLE

Andrology. 2015 Nov;3(6):1094-103. doi: 10.1111/andr.12099. Epub 2015 Oct 7.

Correspondence:
Vito A. Giagulli, Outpatient Clinic for Endocrinology and Metabolic Diseases, Conversano Hospital, ASL Bari, Via De Amicis, 70014 Conversano, Italy.
E-mail vitogiagulli@alice.it

Keywords:
erectile dysfunction, glucagon-like peptide-1 agonist, hypogonadism, obesity, testosterone replacement therapy, type 2 diabetes mellitus

Received: 24-Jan-2015
Revised: 18-Jul-2015
Accepted: 29-Jul-2015

doi: 10.1111/andr.12099

Adding liraglutide to lifestyle changes, metformin and testosterone therapy boosts erectile function in diabetic obese men with overt hypogonadism

[1,2]V. A. Giagulli, [3]M. D. Carbone, [1]M. I. Ramunni, [2]B. Licchelli, [4]G. De Pergola, [5]C. Sabbà, [2]E. Guastamacchia and [2]V. Triggiani

[1]Outpatient Clinic for Endocrinology and Metabolic Diseases, Conversano Hospital, Conversano, [2]Endocrinology and Metabolic Diseases, University of Bari, Bari, [3]Institute of Clinical and Hormonal Research, Foggia, [4]Nutrition Outpatient Clinic, Clinical Oncology Unit, and [5]Rare Diseases Center, University of Bari, Bari, Italy

baseline

Testosterone undecanoate +Metformin

\+ Liraglutide

P T3 vs. T2

G1N (n = 16)	T1	T2	p1 (p)	T3	p2 (p)
Age (years)	52.7 ± 4.5	–	–	–	–
Duration of diabetes (years)	3.8 ± 0.8	–	–	–	–
Height (cm)	171.2 ± 5.7	–	–	–	–
Weight (kg)	102.7 ± 9.1	99.0 ± 7.6	**<0.01**	93.7 ± 6.3	**<0.01**
BMI (kg/m^2)	35.2 ± 2.3	34.0 ± 3.1	**<0.01**	32.6 ± 2.0	**<0.01**
WC (cm)	103.7 ± 7.0	99.1 ± 6.2	**<0.01**	92.5 ± 5.3	**<0.001**
SBP (mmHg)	155.8 ± 13.7	150.1 ± 12.0	**<0.01**	145.7 ± 9.6	**<0.001**
DBP (mmHg)	86.4 ± 4.5	85.5 ± 4.2	<0.07	82.5 ± 2.6	**<0.01**
Gly (mg/dL)	180.4 ± 24.8	155.5 ± 19.7	**<0.001**	130.3 ± 15.6	**<0.001**
HbA1c (%)	9.1 ± 0.4	8.3 ± 0.3	**<0.001**	7.3 ± 0.3	**<0.001**
TC (mg/dL)	226.6 ± 20.8	216.8 ± 16.8	**<0.01**	206.9 ± 10.8	**<0.01**
TG (mg/dL)	202.8 ± 28.6	190.1 ± 27.3	**<0.001**	175.4 ± 19.4	**<0.001**
HDL (mg/dL)	38.6 ± 2.8	39.0 ± 2.6	<0.61	39.6 ± 3.0	<0.07
LDL (mg/dL)	147.3 ± 21.3	133.6 ± 15.4	**<0.001**	125.5 ± 10.7	**<0.001**
T (ng/dL)	285.8 ± 25.0	466.1 ± 63.6	**<0.001**	481.7 ± 57.3	**<0.001**
SHBG (nmol/L)	36.0 ± 3.2	37.1 ± 2.8	**<0.05**	39.1 ± 2.2	**<0.01**
FT (ng/dL)	5.4 ± 0.6	8.7 ± 1.6	**<0.001**	9.0 ± 1.3	<0.13
BioT (ng/dL)	124.6 ± 13.4	204.0 ± 37.1	**<0.001**	211.1 ± 30.0	<0.14
IIEF (score)	12.2 ± 2.2	14.6 ± 1.7	**<0.05**	19.9 ± 2.0	**<0.001**

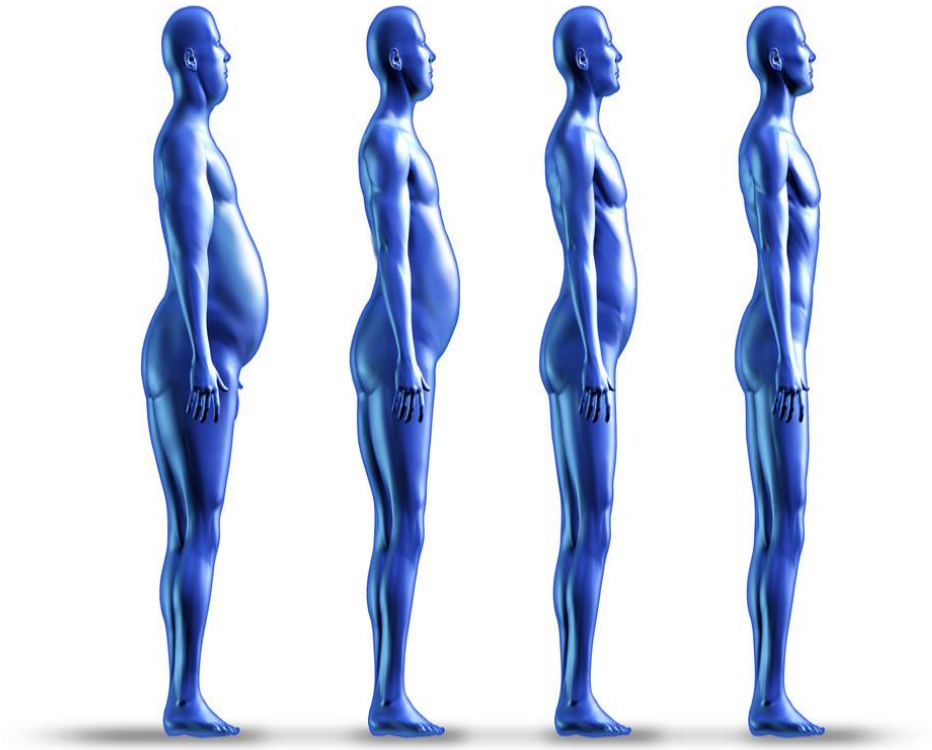
Statistically significant p values are reported in bold. p1, significance T2 vs. T1; p2, significance T3 vs. T2; Met, metformin; TU, testosterone undecanoate; BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood

OBES SURG (2018) 28:69–76
DOI 10.1007/s11695-017-2802-7

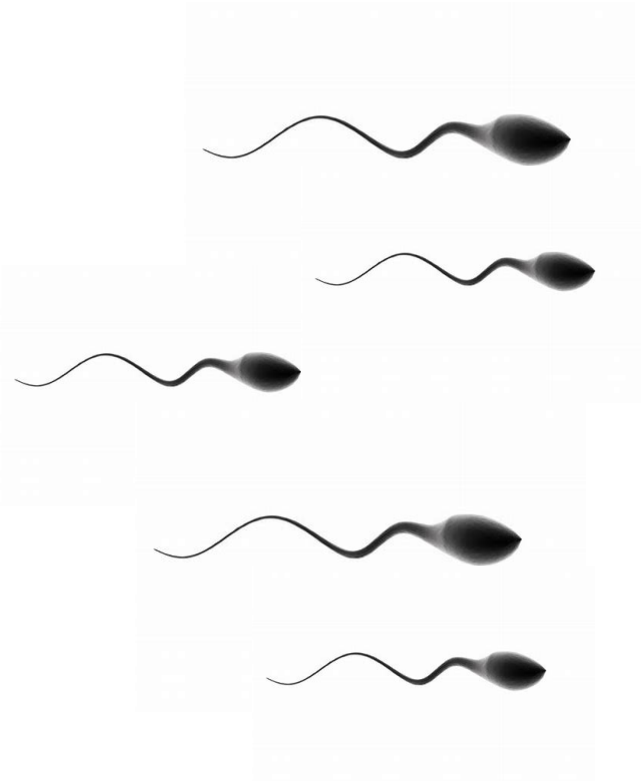
ORIGINAL CONTRIBUTIONS

Massive Weight Loss Obtained by Bariatric Surgery Affects Semen Quality in Morbid Male Obesity: a Preliminary Prospective Double-Armed Study

Jinous Samavat[1] · Giulia Cantini[1] · Francesco Lotti[2] · Alessandra Di Franco[1] · Lara Tamburrino[2] · Selene Degl'Innocenti[2] · Elisa Maseroli[2] · Erminio Filimberti[2] · Enrico Facchiano[3] · Marcello Lucchese[3] · Monica Muratori[2] · Gianni Forti[1] · Elisabetta Baldi[2] · Mario Maggi[2] · Michaela Luconi[1]



31 morbidly obese men, undergoing gastric bypass (n = 23) or non-operated (n = 8), assessing sex hormones and semen parameters, at baseline and after six months



DOI 10.1007/s11695-017-2802-7

Table 2 Changes in the seminal parameters in the prospective longitudinal survey

Seminal parameter	Operated (OP) $n = 23$				Nonoperated (NOP) $n = 8$			
	T0	T1	*P*	Δ_{T1-T0}	T0	T1	*P*	Δ_{T1-T0}
Progressive motility (%)	38.9 ± 19.7	43.0 ± 21.1	*0.231*	4.8 ± 16.8	40.3 ± 21.2	38.7 ± 20.7	*0.850*	−1.7 ± 20.6
Total motility (%)	48.7 ± 19.3	55.2 ± 20.6	*0.112*	7.0 ± 18.1	47.7 ± 31.4	47.7 ± 17.8	*0.835*	2.5 ± 22.0
Morphology (%)	8.5 ± 7.8	5.0 ± 4.6	*0.057*	−3.3 ± 6.8	8.8 ± 4.7	4.0 ± 2.5	*0.057*	−4.8 ± 4.8
Viability (%)	68.6 ± 13.4	79.5 ± 10.3	**0.029**	10.6 ± 16.2	60.0 ± 33.4	79.2 ± 9.4	*0.423*	18.7 ± 32.3
Sperm number (millions)	130.0 ± 150.0	150.0 ± 230.0	*0.632*	20.5 ± 203.3	70.0 ± 77.0	70.0 ± 130.0	*0.999*	−0.065 ± 123.0
Sperm concentration (mil/ml)	83.0 ± 100.0	55.00 ± 63.0	*0.100*	28.4 ± 79.2	16.0 ± 19.0	16.0 ± 23.0	*1.000*	0.00 ± 6.7
Volume (ml)	2.2 ± 1.3	2.8 ± 1.4	**0.044**	0.6 ± 1.4	3.4 ± 1.7	3.2 ± 2.4	*0.885*	0.1 ± 1.75
pH	7.65 ± 0.21	7.57 ± 0.18	*0.142*	−0.08 ± 0.2	7.70 ± 0.41	7.55 ± 0.25	*0.149*	−0.19 ± 0.30
IL-8 (ng/ml)	8.85 ± 5.60	6.56 ± 5.31	*0.245*	−1.90 ± 5.61	7.0 ± 8.0	10.1 ± 8.6	*0.351*	2.42 ± 5.76
Brighter sDF (%)	24.4 ± 13.4	18.2 ± 7.1	*0.325*	−4.9 ± 17.1	27.5 ± 9.5	39.7 ± 28.9	*0.669*	21.7 ± 53.7
Dimmer sDF (%)	20.4 ± 15.3	13.7 ± 13.0	*0.405*	−4.2 ± 17.6	12.1 ± 3.6	17.6 ± 9.2	*0.818*	−0.7 ± 3.6
Total SDF (%)	44.8 ± 23.0	31.9 ± 15.7	*0.223*	−9.1 ± 26.6	39.6 ± 12.7	57.3 ± 23.7	*0.659*	21.0 ± 50.1

Standard seminal parameters as well as sIL-8 values and sperm DNA fragmentation were assessed pre-surgically (T0) and after 6 months (T1), in subjects who underwent bariatric surgery (OP), or in the obese subjects in the waiting list (NOP), at first visit (T0) and after 6 months (T1). Variations between T1 and T0 values are indicated, ΔT1-T0. Data is expressed as mean ± SD values. Statistical significances between T1 and T0 values were evaluated by Student's *t* test for paired samples ($P_{\Delta T1-T0}$) in each group of patients; significant values are indicated in bold

Italics is used for *P* values and bold for statistically significant *P* values

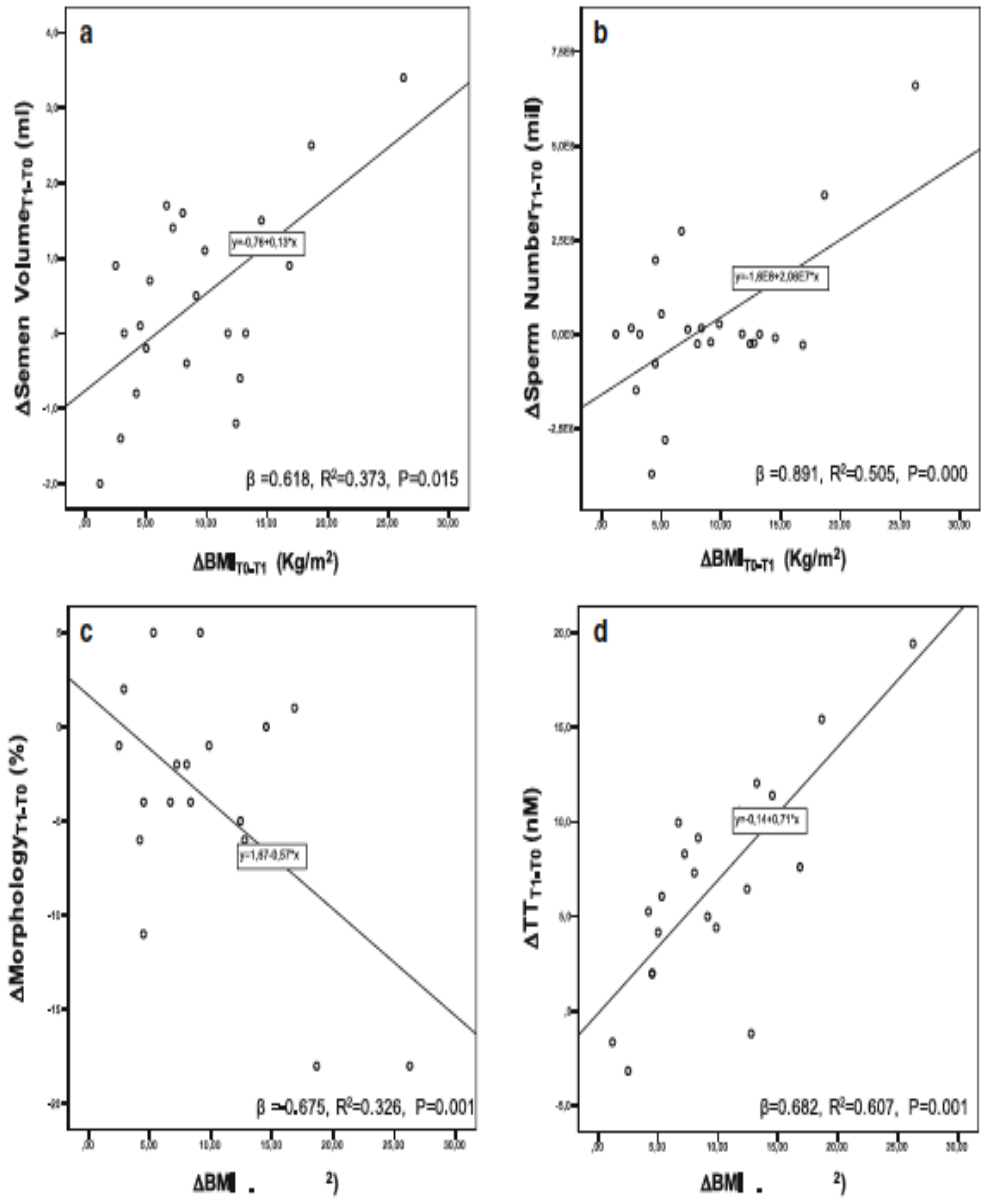


Fig. 1 In hypogonadic obese patients (n = 23), 6-month changes in BMI (ΔBMI), reported between T0 and T1, remained significantly associated with variations, reported between T1 and T0, in the semen volume (**a**), sperm number (**b**), morphology (**c**), and TT (**d**). A multivariate analysis after age-adjustment was performed. β, R^2, and P coefficients are indicated

Massive Weight Loss Obtained by Bariatric Surgery Affects Semen Quality in Morbid Male Obesity: a Preliminary Prospective Double-Armed Study

OBES SURG
DOI 10.1007/s11695-017-2802-7

31 morbidly obese men, undergoing gastric
bypass (n = 23) or non-operated (n = 8), assessing sex hormones and semen parameters, at baseline and after six months

Age-adjusted multivariate analysis showed that the BMI variations significantly correlated with the changes in

- sperm morphology (β = −0.675, P = 0.025)
- sperm number (β = 0.891, P = 0.000)
- semen volume (r = 0.618, P = 0.015)

Accepted: 26 October 2017

DOI: 10.1111/and.12957

ORIGINAL ARTICLE

WILEY ANDROLOGIA

Impact of weight loss on sperm DNA integrity in obese men

J. Mir[1] | D. Franken[2] | S. W. Andrabi[3] | M. Ashraf[1] | K. Rao[4]

105 men (in a weight loss programme) were followed up for at least 6 months to 1 year post-weight loss with the age ranging between 25 and 40 years (Mean age = 32.5 ± 7.5)

Another small study including six subfertile men reported that although BMI did not change, a loss of abdominal fat caused a decrease in DFI, as measured by the TUNEL assay (Faure et al., PLoS ONE, 9, e86300, 2014)

Assessment of study variables and after intervention

Variables	Before	After		
BMI (kg/m^2)	33.18 ± 5.06			
VOL IN ML	2.44 ± 0.8			
COUNT/ML	3			.418
PR %				<.001*
NP %			1.130	.361
			−13.737	<.001*
		.49 ± 8.28	2.718	<.001*
		9.1 ± 2.4	0.5	.044‡

PR, ...P, nonprogressive, DFI, DNA fragmentation index; *N*, number of partici...
Student... (paired).
*Strongly significant (*p* value: $p \leq .01$).
†Suggestive significance (*p* value: $.05 < p < .10$).
‡Moderately significant (*p* value: $.01 < p \leq .05$).

TREATMENT of HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

Goal: IMPROVEMENT OF SEMEN QUALITY

Gonadotropins

- **HCG**
- **HCG + FSH**
- **HCG & FSH**

ANDROLOGY

ISSN: 2047-2919

ANDROLOGY

REVIEW ARTICLE

Correspondence:
Mario Maggi, Andrology Unit, Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences Viale Pieraccini 6, 50139 Florence, Italy.
E-mail: m.maggi@dfc.unifi.it

Keywords:
gonadotrophins, hypogonadism, sperm count, sperm quality parameters, spermatogenesis

Received: 14-Mar-2014
Revised: 3-Jul-2014
Accepted: 25-Jul-2014

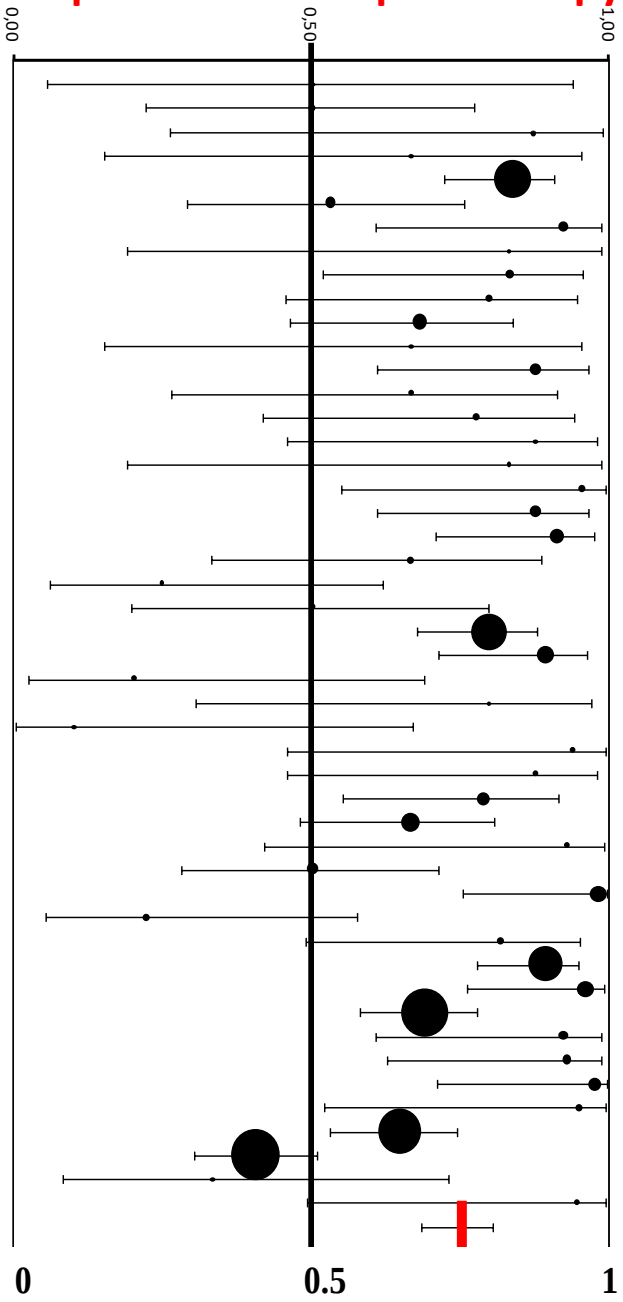
doi: 10.1111/andr.262

Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study

[1]G. Rastrelli, [1,2]G. Corona, [3]E. Mannucci and [1]M. Maggi

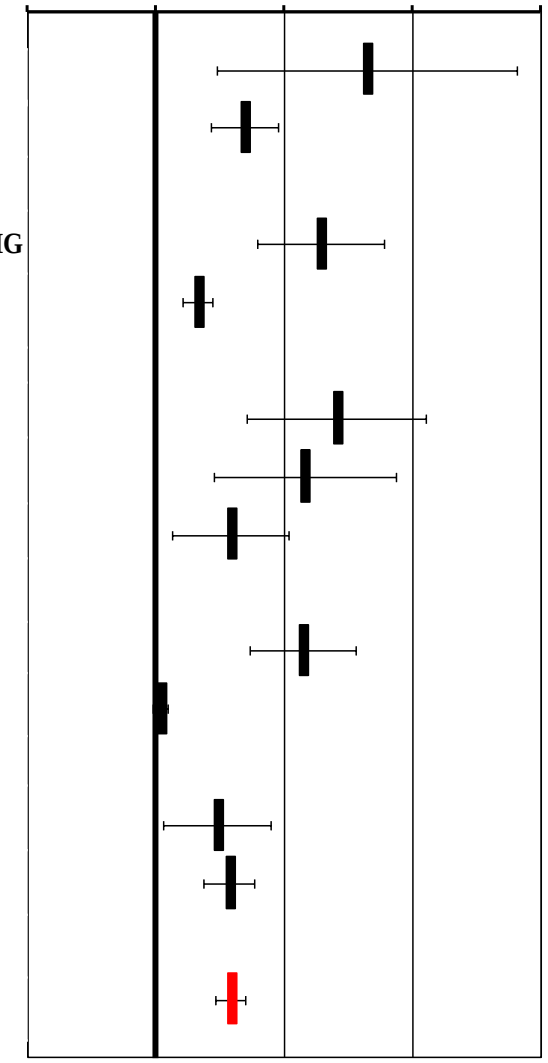
[1]Experimental and Clinical Biomedical Sciences, University of Florence, Florence, Italy, [2]Endocrinolgy Unit, Maggiore Hospital, Bologna, Italy, and [3]Critical Care, University of Florence, Florence, Italy

Cumulative rates (with 95% confidence interval) of appearance of at least one spermatozoa in the semen upon Gonadotropins therapy



Study	Event Rate	LL	UL	P
Scherman et al., 1964	0.50	0.06	0.94	1.000
Gayral et al., 1975	0.50	0.22	0.78	1.000
Levalle et al., 1983	0.88	0.27	0.99	0.198
D'Agata et al., 1984	0.67	0.15	0.96	0.571
Burger et al., 1984	0.84	0.73	0.91	0.000
Gattuccio et al., 1984	0.53	0.29	0.76	0.796
Ley and Leonard 1985	0.92	0.61	0.99	0.017
Abbaticchio et al., 1985	0.83	0.19	0.99	0.299
Okuyama et al., 1986	0.83	0.52	0.96	0.038
Liu et al., 1988	0.80	0.46	0.95	0.080
Burris et al., 1988	0.68	0.47	0.84	0.096
Burger et al., 1990	0.67	0.15	0.96	0.571
Saal et al., 1991	0.88	0.61	0.97	0.010
Schopohl et al., 1991	0.67	0.27	0.92	0.423
Vicari et al., 1992 hCG	0.78	0.42	0.94	0.118
Vicari et al., 1992 hCG+FSH	0.88	0.46	0.98	0.069
Lenzi et al., 1993	0.83	0.19	0.99	0.299
Schaison et al., 1993	0.95	0.55	1.00	0.035
Kung et al., 1994	0.88	0.61	0.97	0.010
Kliesch et al., 1994	0.91	0.71	0.98	0.001
Kirk et al., 1993	0.67	0.33	0.89	0.327
Fuse et al., 1996 hCG	0.25	0.06	0.62	0.178
Fuse et al., 1996 hCG+FSH	0.50	0.20	0.80	1.000
Burgues et al., 1997	0.80	0.68	0.88	0.000
European Metrodin HP study group 1998	0.89	0.72	0.97	0.001
Tachiki et al., 1998 hCG	0.20	0.03	0.69	0.215
Tachiki et al., 1998 hCG+FSH	0.80	0.31	0.97	0.215
Giagulli 1999	0.10	0.01	0.67	0.140
Carani et al., 1999	0.94	0.46	1.00	0.064
Liu et al., 1999	0.88	0.46	0.98	0.069
Bouloux et al., 2002	0.79	0.55	0.92	0.019
Bouloux et al., 2003	0.67	0.48	0.81	0.074
Zorn et al., 2004	0.93	0.42	1.00	0.081
Miyagawa et al., 2005	0.50	0.28	0.72	1.000
Bakircioglu et al., 2007	0.98	0.76	1.00	0.006
Sinisi et al., 2008 hCG	0.22	0.06	0.58	0.118
Sinisi et al., 2008 hCG+FSH	0.82	0.49	0.95	0.054
Homayoun et al., 2008	0.89	0.78	0.95	0.000
Matsumoto et al., 2009	0.96	0.76	0.99	0.002
Warne et al., 2009	0.69	0.58	0.78	0.001
Oldereid et al., 2010	0.92	0.61	0.99	0.017
Sinisi et al 2010 hpFSH	0.93	0.63	0.99	0.013
Sinisi et al., 2010 rFSH	0.98	0.71	1.00	0.009
Milsom et al., 2012	0.95	0.53	1.00	0.042
Yang et al., 2012 hCG+FSH	0.65	0.53	0.75	0.012
Yang et al., 2012 hCG	0.40	0.31	0.51	0.083
Zacharin et al.,2012 hCG	0.33	0.08	0.73	0.423
Zacharin et al.,2012 hCG+FSH	0.94	0.50	1.00	0.052
OVERALL	**0.75**	**0.69**	**0.81**	**0.000**

Cumulative mean sperm concentration achieved (with 95% confidence interval) upon gonadotropin therapy, overall and according to different possible predictors.



	# Studies	# Subjects	End point means (million/mL)	LL	UL	
Pituitary related HHG	6	20	16.54	4.82	28.26	Q=2.431
Hypothalamic related HHG	20	190	6.99	4.37	9.60	p=0.111
Mixed pre- and post -pubertal onset HHG	3	47	12.94	8.00	17.88	Q=13.715
Only pre pubertal onset of HHG	17	158	3.37	2.25	4.49	P<0.0001
Urinary-derived FSH	12	105	14.19	7.20	21.19	Q=4.393
Purified FSH	2	30	11.71	4.62	18.79	p=0.111
Recombinant FSH	5	88	5.96	1.41	10.51	
hCG+FSH	19	225	11.57	7.46	15.68	Q=27.503
Only hCG	8	65	0.47	-0.12	1.05	P<0.0001
No previous TRT (0% of previously treated subjects)	5	42	4.88	0.72	9.03	Q=0.166
Previous TRT (at least 1 previously treated subject)	15	195	5.84	3.84	7.83	p=0.684
OVERALL	**30**	**317**	**5.92**	**4.72**	**7.13**	

(sperm: million/mL)

TREATMENT of HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

Goal: IMPROVEMENT OF SEMEN QUALITY

Gonadotropins

Anti-estrogens

ISSN: 2047-2919

ANDROLOGY

ORIGINAL ARTICLE

Correspondence:
Michael E. Chua, Institute of Urology, St. Luke's Medical Center, Quezon City, Philippines.
E-mail: auhc_ekim@yahoo.com

Keywords:
clomiphene citrate, empiric medical therapy, idiopathic male infertility, meta-analysis, oestrogen antagonists, pregnancy rate, tamoxifen citrate

Received: 24-Jan-2013
Revised: 15-May-2013
Accepted: 24-May-2013

doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00107.x

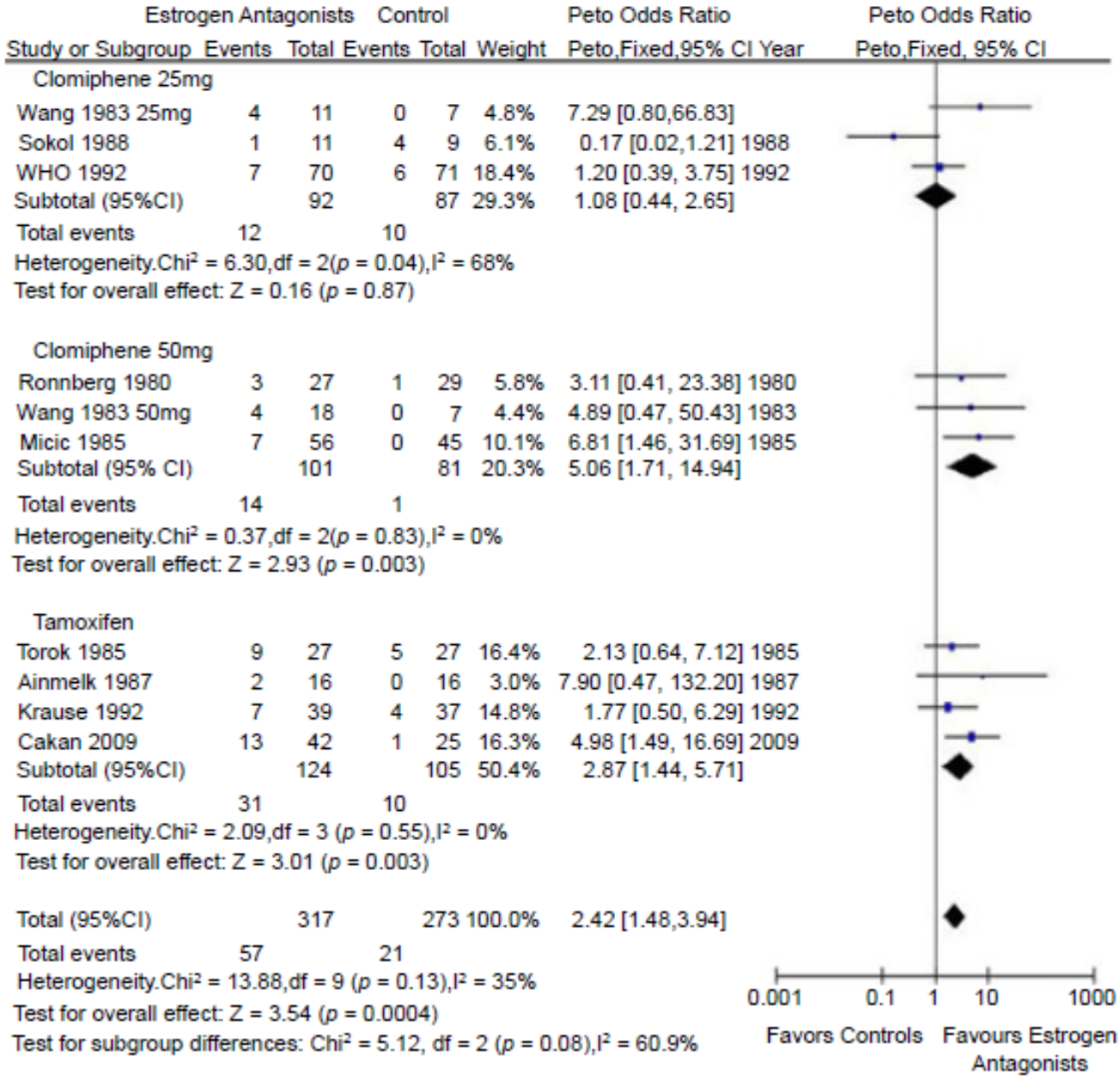
Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis

[1,2]M. E. Chua, [3]K. G. Escusa, [1]S. Luna, [3]L. C. Tapia, [4,5]B. Dofitas and [1,6]M. Morales

[1]Institute of Urology, St. Luke's Medical Center, Quezon City, Philippines, [2]Research and Biotechnology Division, St. Luke's Medical Center, Quezon City, Philippines, [3]Department of Preventive and Community Medicine, St. Luke's College of Medicine, Quezon City, Philippines, [4]Section of Dermatology, St. Luke's College of Medicine, Quezon City, Philippines, [5]Section of Dermatology, Philippine General Hospital, Manila City, Philippines, and [6]Department of Urology, National Kidney and Transplant Institute, Quezon City, Philippines

Chua et al., Andrology. 2013;1:749

Pregnancy rate per couple randomized



Chua et al., Andrology. 2013;1:749

TREATMENT of HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

Goal: IMPROVEMENT OF SEMEN QUALITY

Gonadotropins

Anti-estrogens

Acknowledgements

University of Florence
Dept. Experimental and Clinical Biomedicial Sciences
Sexual Medicine and Andrology Unit
Prof. Mario Maggi

Preclinical Study
Sandra Filippi,
Paolo Comeglio,
Ilaria Cellai

Sara Marchiani
Elisabetta Baldi

Clinical Study
Giulia Rastrelli
Giovanni Corona
Elisa Maseroli
Francesco Lotti

Dept. Experimental and Clinical Medicine
Histology and Anatomy
Dr. Erica Sarchielli
Prof. Annamaria Morelli,