

Congresso2022



LA COPPIA DEL FUTURO

La medicina della riproduzione,
la medicina prenatale e
la ginecologia oltre la pandemia

BOLOGNA | Venerdì 2 dicembre 2022



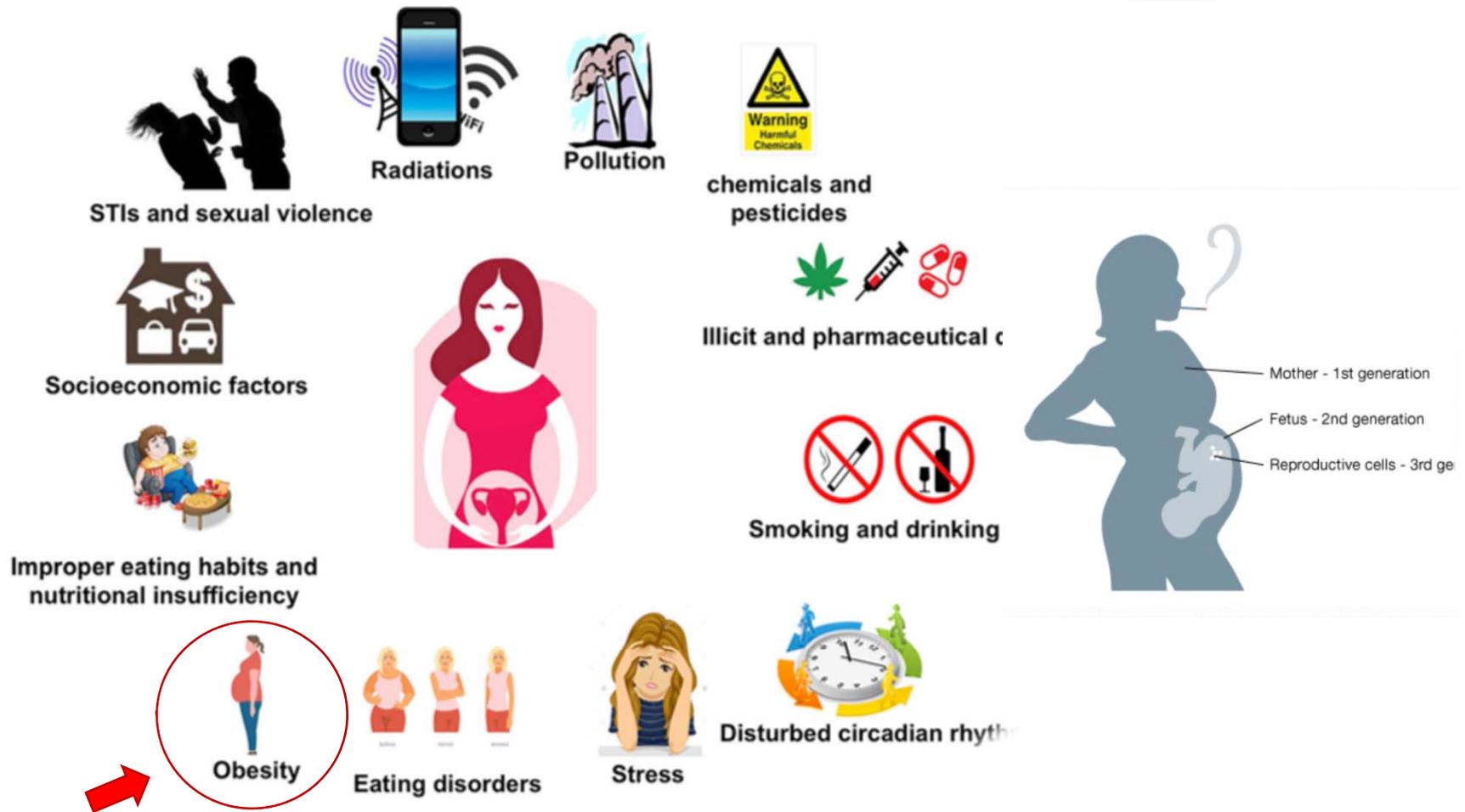
Dieta e salute riproduttiva

Maria Giulia Minasi

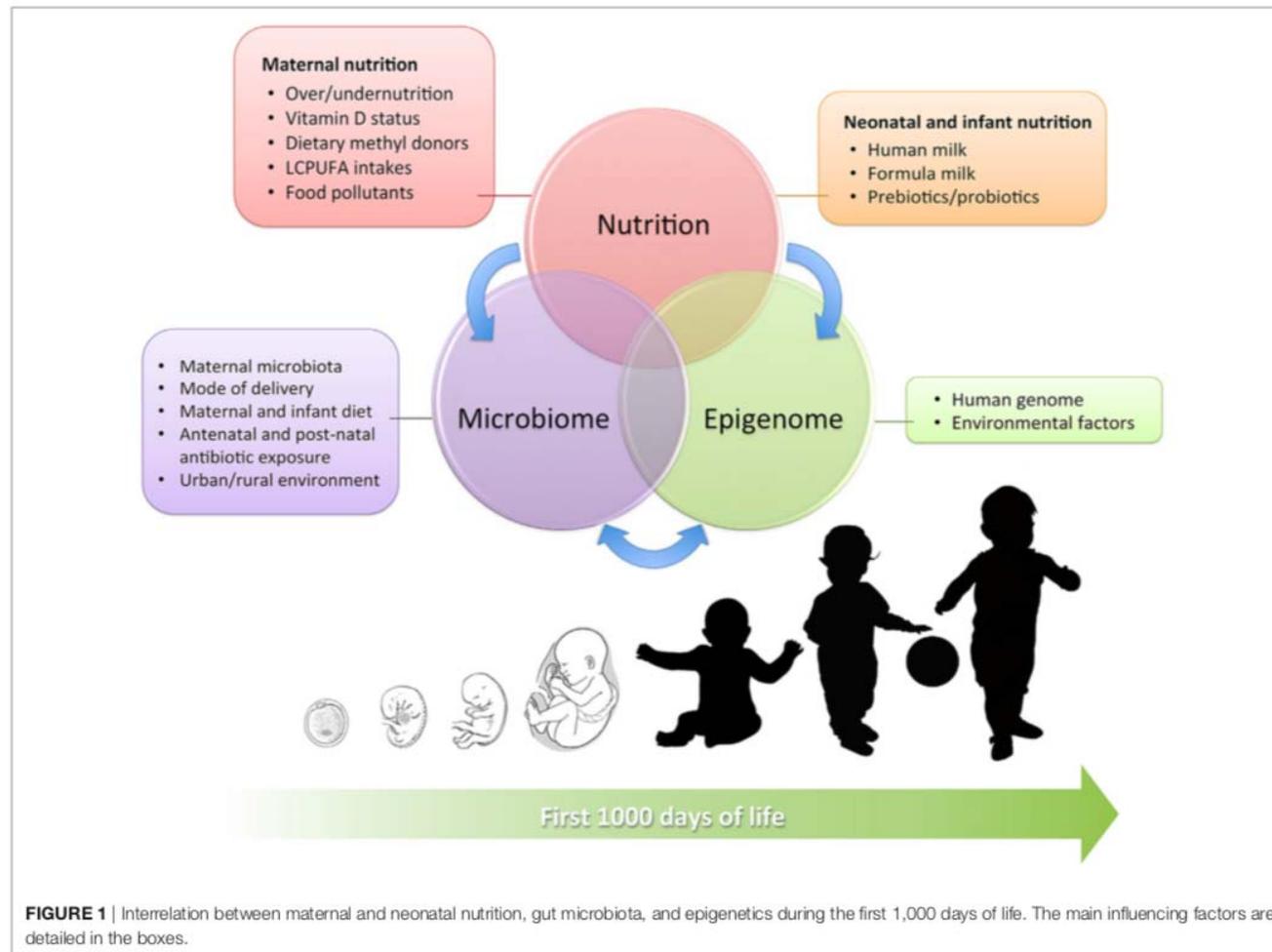
Bologna, 2 dicembre 2022

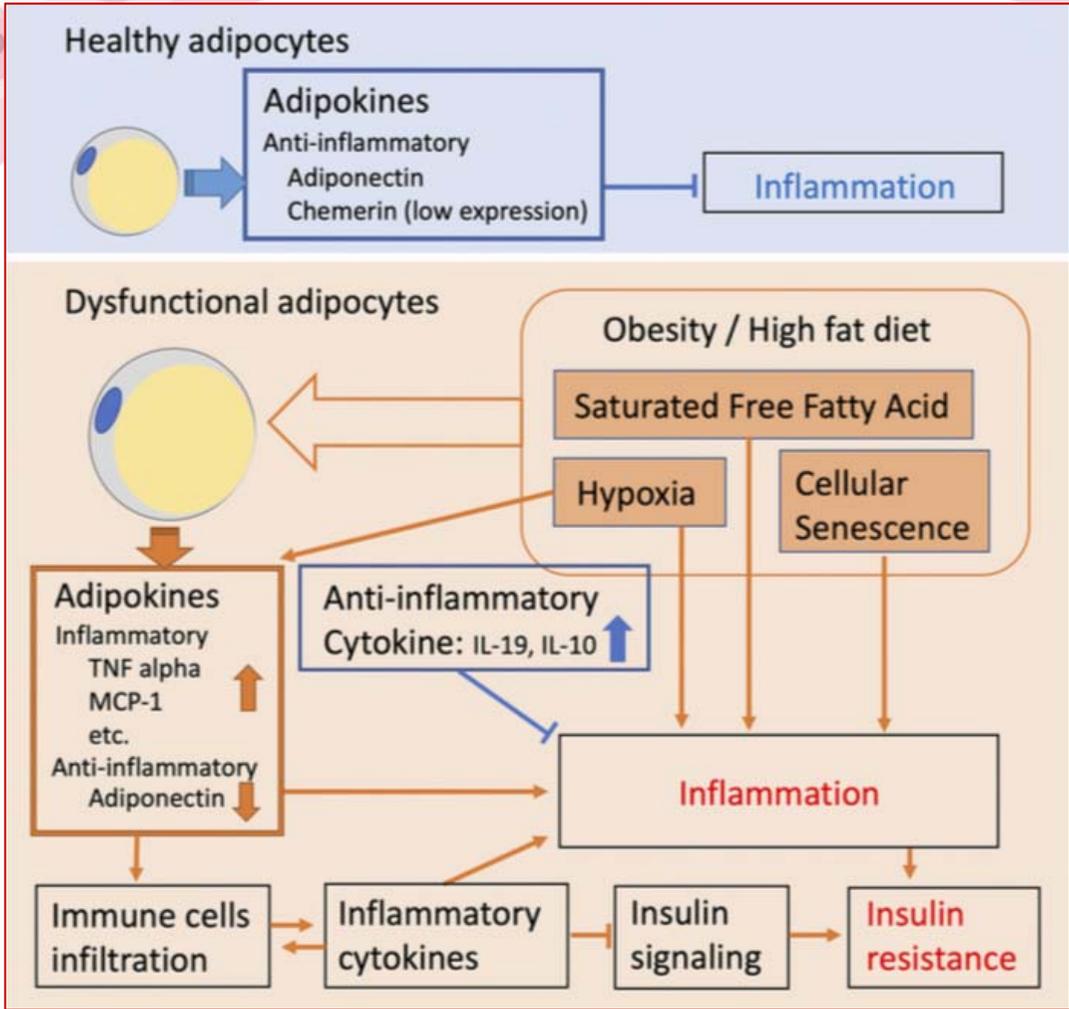


Stili di vita e fattori ambientali che possono influenzare la fertilità



Nutrizione materna, microbiota intestinale e fattori epigenetici influenzano lo sviluppo del feto con effetti a lungo termine sulla crescita





Gli adipociti disfunzionali (soprattutto del grasso viscerale) secernono adipochine e citochine pro-infiammatorie

Si instaura così una infiammazione cronica di basso grado che porta malattie metaboliche e complicanze d'organo nelle persone in sovrappeso/obese

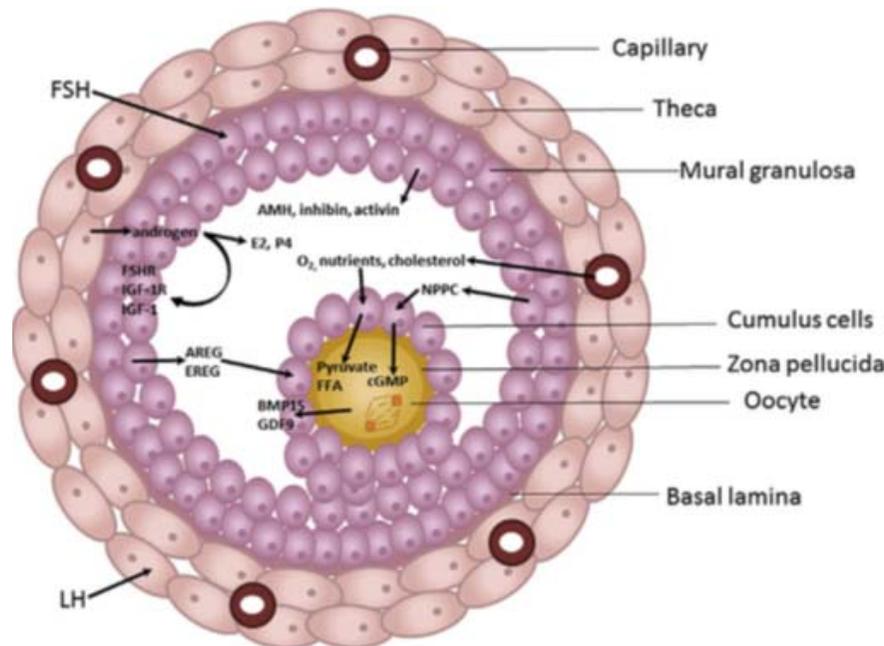
Kawai et al., 2021



Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health

2014

Daniel A. Dumesic, M.D.,^a David R. Meldrum, M.D.,^b Mandy G. Katz-Jaffe, Ph.D.,^c Rebecca L. Krisher, Ph.D.,^c and William B. Schoolcraft, M.D.^c



La maturazione degli ovociti è particolarmente sensibile ai cambiamenti chimici ed endocrini ed è fortemente influenzata da

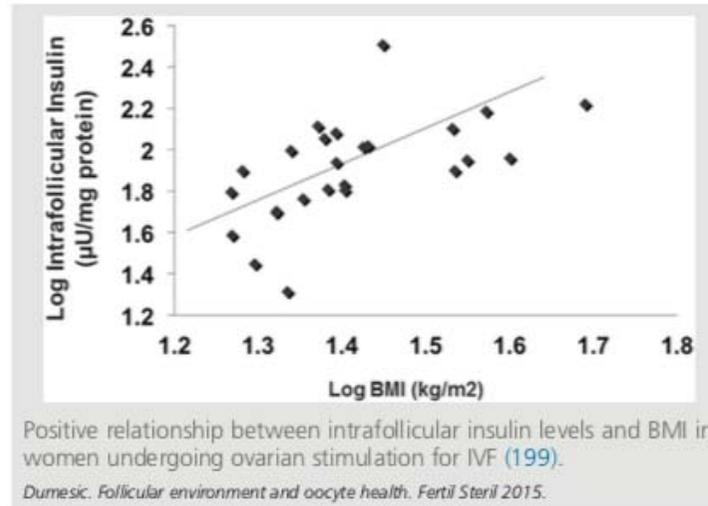
- Interazione con cellule del cumulo
- Steroidogenesi
- Metabolismo glucidico
- Metabolismo lipidico
- Turnover amminoacidico
- Fosforilazione ossidativa
- ROS
- Apoptosi cellulare
- Transcrittomica, metabolomica, proteomica
- miRNAs



Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health

2014

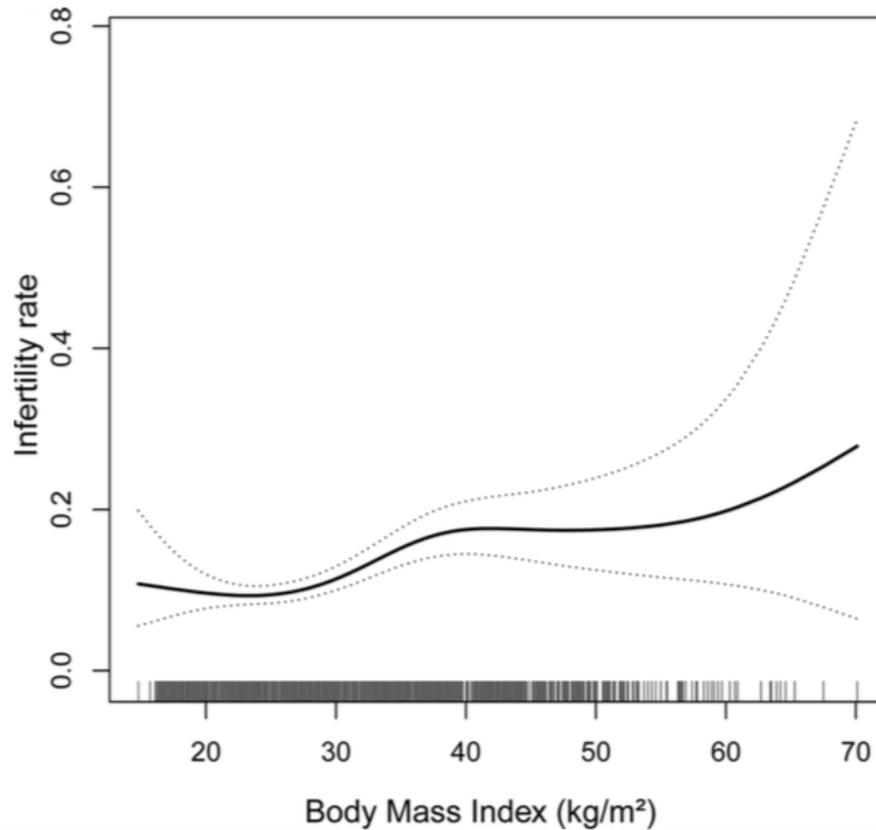
Daniel A. Dumesic, M.D.,^a David R. Meldrum, M.D.,^b Mandy G. Katz-Jaffe, Ph.D.,^c Rebecca L. Krisher, Ph.D.,^c and William B. Schoolcraft, M.D.^c



- I livelli intrafollicolari di insulina e glucosio correlano positivamente con il BMI
- Un rapporto alterato glucosio/insulina è stato associato ad un peggioramento della qualità ovocitaria
- Un eccesso di acidi grassi e trigliceridi esogeni e la lipogenesi da iperglicemia può aumentare il contenuto lipidico degli ovociti causando danno ossidativo con effetti negativi sulla fertilità



Infertilità e BMI sono correlate secondo una curva a U



BMI <19.5: ogni incremento di un'unità del BMI riduce il rischio di infertilità del 33%

BMI ≥19.5: ogni incremento di un'unità del BMI aumenta il rischio di infertilità del 3%

Zhu et al., 2022





68 studies

Potential Adverse Effects of Female and Male Obesity on Fertility: A Narrative Review

Mina Amiri¹ and Fahimeh Ramezani Tehrani^{1,*}

- Aumento del time-to-pregnancy
- Ridotta risposta alla stimolazione
- Ridotto recupero ovocitario
- Ridotta qualità ovocitaria ed embrionale
- Ridotto tasso di sviluppo a blastocisti
- Ridotto tasso di fecondazione
- Ridotto tasso di impianto
- Aumentato tasso di aborto
- Squilibrio ormonale
- Infertilità

Box 1. The Main Mechanisms Involved in the Effects of Female Obesity/Overweight on Fertility

Effects of Female Obesity/Overweight on Fertility

1) Disturbances in the hypothalamus-pituitary-ovary axis²

↑ LH

↓ SHBG

↑ Androgen

↓ Estrogen



2) Impact on the number and quality of the oocyte

↓ Ovarian reserve

↑ Insulin and insulin resistance lead to hyperandrogenism

3) Indirect effects

↑ Triglyceride and fatty acids lead to insulin resistance, further hyperandrogenism, and toxic effect in reproductive tissues

Abnormal levels of adipokines lead to a decrease in ovarian responsiveness to gonadotropin, impairing steroidogenesis, and damaging the developing embryo

Disrupted meiotic spindle formation and mitochondrial dynamics lead to disrupting the oocyte and preimplantation embryo

Inflammation, coagulation, and fibrinolysis lead to a deleterious effect on the reproduction organs

Impaired receptivity increases the risk of placental abnormalities as manifested by higher rates of miscarriage, stillbirth, and preeclampsia in the obese population

Abbreviations: LH, luteinizing hormone; SHBG, sex hormone-binding globulin; ↑, increase; ↓, decrease.

²All these hormonal disturbances can lead to hyperandrogenism and ovulatory dysfunction.





68 studies

Potential Adverse Effects of Female and Male Obesity on Fertility: A Narrative Review

Mina Amiri¹ and Fahimeh Ramezani Tehrani^{1,*}

- Riduzione della fertilità
- Riduzione del tasso di fecondazione
- Ridotto volume
- Riduzione del numero di spermatozoi
- Aumento di forme atipiche
- Aumento della frammentazione
- Ridotto sviluppo embrionale
- Ridotti tassi di impianto, gravidanza e nascita anche con ICSI

4. Conclusions

This review showed the **negative effects of female and male overweight and obesity on their fertility**, indicating the need for **educational interventions** based on the adverse effects of obesity and the benefits of weight reduction in increasing pregnancy rates among couples suffering from infertility.

Box 2. The Main Mechanisms Involved in the Effects of Male Obesity/Overweight on Fertility

Effects of Male Obesity/Overweight on Fertility

1) Disturbances in the hypothalamus-pituitary-testis axis^a

Normal or ↓ LH

↓ SHBG

↑ Aromatization of testosterone

↓ Testosterone

↑ Estrogen

2) Effect on sperm quality

Sperm DNA damage (leading to lower pregnancy and higher miscarriage rates)

↑ Testicular temperature (leading to reducing sperm quality and infertility)

Impairment of the physical and molecular structure of sperm during both spermatogenesis in the testis and sperm maturation in the epididymis

↓ Sperm concentration, sperm motility, and acrosome reaction decline

3) Indirect effects

Chronic inflammation in the reproductive tract and an increase in scrotal temperature due to high-fat content in the scrotum area

Abnormal levels of adipokines (leading to hypogonadism, severe inflammation, and oxidative stress in the male reproductive tract, which can damage testicular and epididymis tissues)

Erectile dysfunction due to peripheral vascular disease

Abbreviations: LH, luteinizing hormone; SHBG, sex hormone-binding globulin; ↑, increase; ↓, decrease.

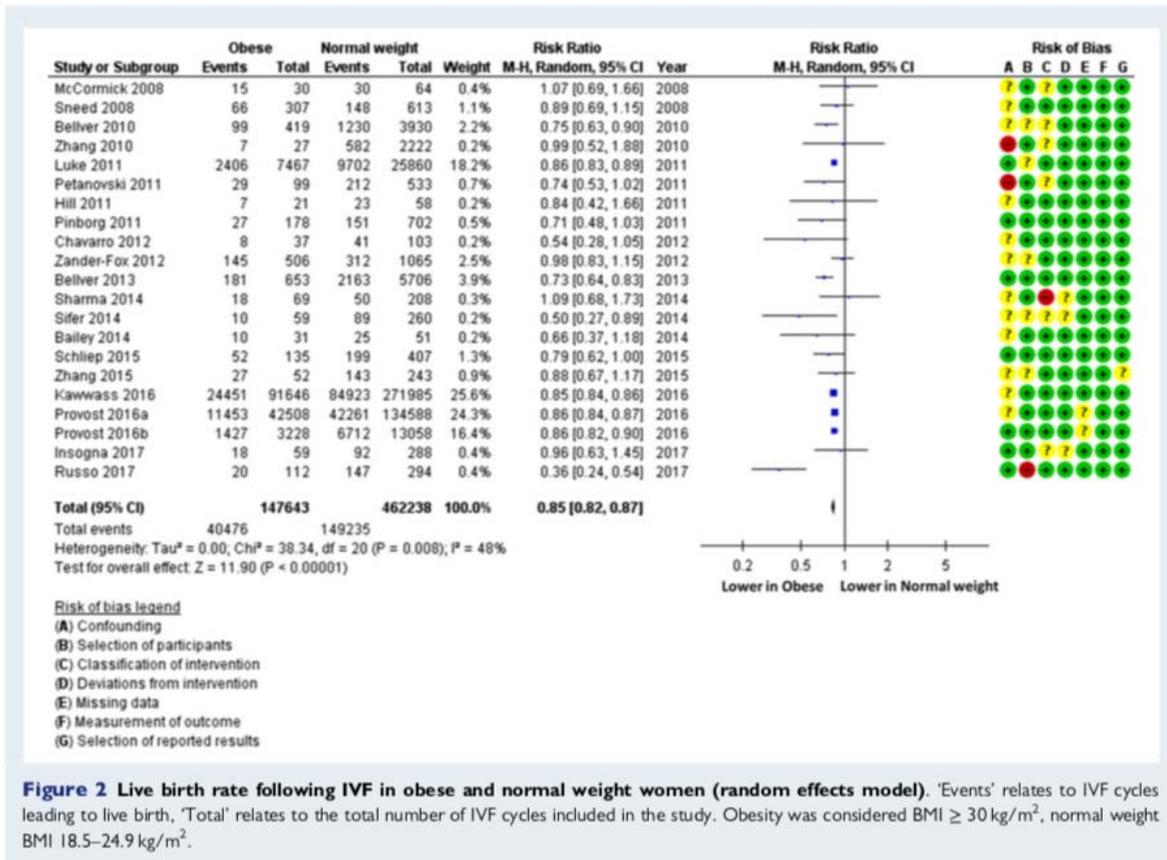
^aAll these hormonal disturbances can lead to spermatogenesis impairment.



Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis

Nathalie Sermondade¹, Stéphanie Huberlant², Vanessa Bourhis-Lefebvre³, Elisangela Arbo⁴, Vanessa Gallot⁵, Marina Colombani³, and Thomas Fréour^{6,*}

Impaired folliculogenesis
Oocyte quality
Embryonic development
Uterine environment



- Decreased probability of LB following IVF in obese (BMI≥30) women vs normal weight women
- LBR was also significantly lower in overweight women
- Oocyte origin (donor or non-donor) did not modify the overall interpretation



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

Damian Best¹, Alison Avenell², and Siladitya Bhattacharya¹

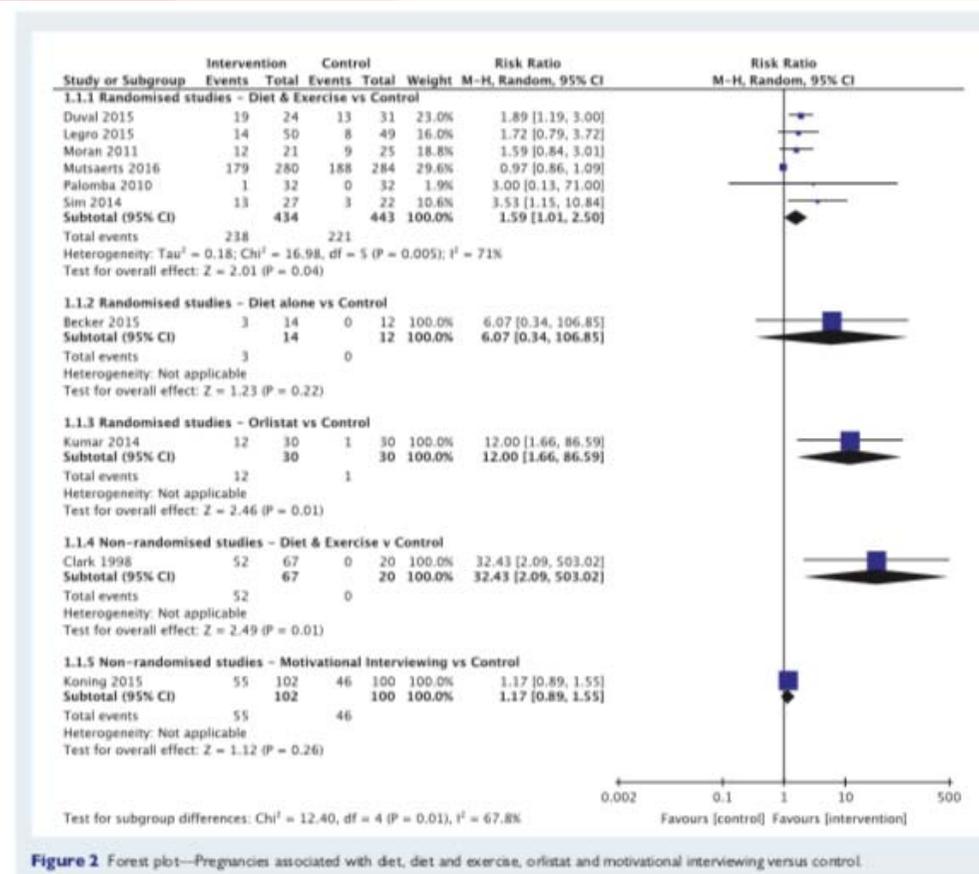


Figure 2 Forest plot—Pregnancies associated with diet, diet and exercise, orlistat and motivational interviewing versus control.

DIET & EXERCISE:

- Improve pregnancy rates
- Improve ovulatory status
- Increase natural pregnancies (trend)
- No effect on miscarriage rates
- Suggested improvement in semen quality: number, motility, morphology and DNA integrity (NS)



2016

Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women

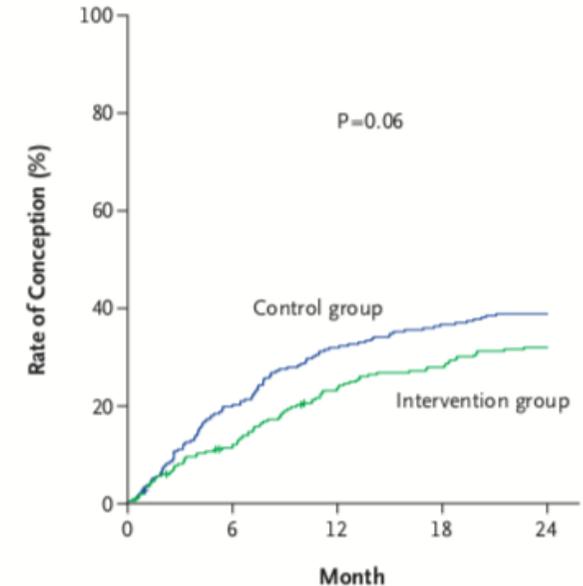
Meike A.Q. Mutsaerts, M.D., Ph.D., Anne M. van Oers, M.D.,
Henk Groen, M.D., Ph.D., Jan M. Burggraaff, M.D.,
Walter K.H. Kuchenbecker, M.D., Ph.D., Denise A.M. Perquin, M.D., Ph.D.,
Carolien A.M. Koks, M.D., Ph.D., Ron van Golde, M.D., Ph.D.,
Eugenie M. Kaaijk, M.D., Ph.D., Jaap M. Schierbeek, M.D.,
Gerrit J.E. Oosterhuis, M.D., Ph.D., Frank J. Broekmans, M.D., Ph.D.,
Wanda J.E. Bemelmans, Ph.D., Cornelis B. Lambalk, M.D., Ph.D.,
Marieke F.G. Verberg, M.D., Ph.D., Fulco van der Veen, M.D., Ph.D.,
Nicole F. Klijn, M.D., Ph.D., Patricia E.A.M. Mercelina, M.D., Ph.D.,
Yvonne M. van Kasteren, M.D., Ph.D., Annemiek W. Nap, M.D., Ph.D.,
Egbert A. Brinkhuis, M.D., Niels E.A. Vogel, M.D., Robert J.A.B. Mulder, M.D.,
Ed T.C.M. Gondrie, M.D., Jan P. de Bruin, M.D., Ph.D., J. Marko Sikkema, M.D.,
Mathieu H.G. de Greef, Ph.D., Nancy C.W. ter Bogt, Ph.D.,
Jolande A. Land, M.D., Ph.D., Ben W.J. Mol, M.D., Ph.D.,
and Annemieke Hoek, M.D., Ph.D.

- Multicenter randomized trial
- 23 centers
- 6-months lifestyle intervention
- 577 obese women BMI ≥ 29

CONCLUSIONS

In obese infertile women, a lifestyle intervention preceding infertility treatment, as compared with prompt infertility treatment, did not result in higher rates of a vaginal birth of a healthy singleton at term within 24 months after randomization. (Funded by the Netherlands Organization for Health Research and Development; Netherlands Trial Register number, NTR1530.)

A Vaginal Birth of Healthy Singleton at Term



B Live Birth

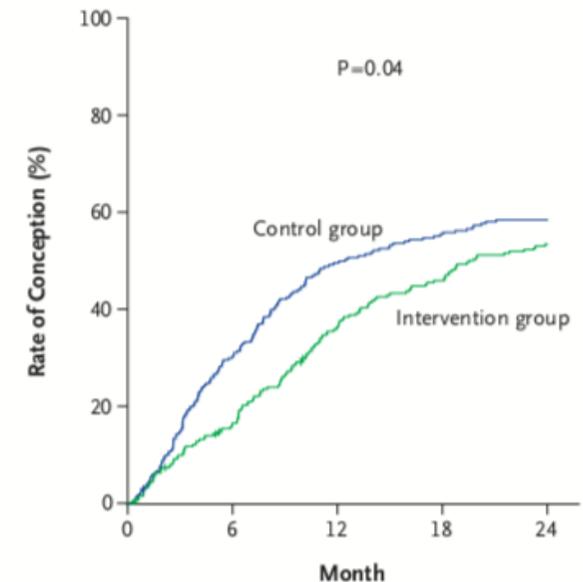


Table 2. Pregnancy Outcomes within 24 Months after Randomization, According to Trial Group.*

Outcome	Intervention Group (N=280)	Control Group (N=284)	Rate Ratio (95% CI)
Fetal or neonatal outcomes			
Primary outcome: vaginal birth of healthy singleton at term — no. (%)	76 (27.1)	100 (35.2)	0.77 (0.60 to 0.99)
Live birth — no. (%)	123 (43.9)	153 (53.9)	0.82 (0.69 to 0.97)
Ongoing pregnancy — no. (%)	150 (53.6)	167 (58.8)	0.91 (0.79 to 1.05)
Clinical pregnancy — no. (%)	175 (62.5)	186 (65.5)	0.95 (0.84 to 1.08)
Ectopic pregnancy — no. (%) [†]	4 (1.4)	7 (2.5)	0.58 (0.17 to 1.96)
Miscarriage — no. (%)	41 (14.6)	27 (9.5)	1.54 (0.98 to 2.43)
Multiple gestation — no. (%)	6 (2.1)	9 (3.2)	0.68 (0.24 to 1.87)
Twins	5 (1.8)	9 (3.2)	0.56 (0.19 to 1.66)
Triplets	1 (0.4)	0	NA
Stillbirth — no./total no. (%) ^{†‡}			

- Within 24 months after randomization, the frequency of vaginal births of healthy singletons at term was significantly lower in the intervention group than in the control group
- Rates of live births within 24 months after randomization followed a similar pattern



Table 3. Method of Conception and Outcome of Infertility Treatment within 24 Months after Randomization.*

Outcome	Intervention Group (N=280)	Control Group (N=284)	Rate Ratio (95% CI)
Method of conception leading to ongoing pregnancy — no. (%)			
Natural	73 (26.1)	46 (16.2)	1.61 (1.16–2.24)
Ovulation induction	34 (12.1)	64 (22.5)	0.54 (0.37–0.79)
Intrauterine insemination	21 (7.5)	25 (8.8)	0.85 (0.49–1.48)
IVF or ICSI	22 (7.9)	32 (11.3)	0.70 (0.42–1.17)
Infertility treatment — no. (%)			
Any infertility treatment	177 (63.2)	231 (81.3)	0.78 (0.70–0.86)
Ovulation induction	73 (26.1)	114 (40.1)	0.65 (0.51–0.83)
Intrauterine insemination	68 (24.3)	74 (26.1)	0.93 (0.70–1.24)
IVF or ICSI	58 (20.7)	79 (27.8)	0.75 (0.55–1.00)

- After the inclusion of data from pregnancies that were conceived within 24 months after randomization but ended following that period, there were no significant between-group differences
- Overall, significantly more women in the intervention group than in the control group had ongoing pregnancies that resulted from natural conception
- The mean (\pm SD) weight loss after 6 months was 4.4 ± 5.8 kg in 236 nonpregnant women and 1.1 ± 4.3 kg in the 128 women in the control group ($P<0.001$)



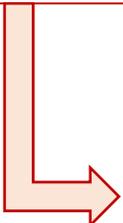
The Impact of Traditional Medicine-Based Lifestyle and Diet on Infertility Treatment in Women Undergoing Assisted Reproduction: A Randomized Controlled Trial

Iran
180 donne

Zeinab Alibeigi^{a,b} Effat Jafari-Dehkordi^{a,b} Soleiman Kheiri^c Maryam Nemati^d
Gholamreza Mohammadi-Farsani^{e,f} Mojgan Tansaz^g

Gruppo controllo: raccomandazioni generali su alimentazione + trattamento per l'infertilità

Gruppo di studio: dieta, educazione alimentare mirata, recall 24h ogni 2 settimane, un incontro mensile, gruppi di confronto, raccomandazioni sullo stile di vita (attività fisica, sonno, stress, agenti inquinanti, alcol e bevande) + trattamento per l'infertilità

- 
- ✓ ↑ N° ovociti e N° ovociti maturi
 - ✓ ↑ N° embrioni e qualità embrionale
 - ✓ ↑ tasso di gravidanza
 - ✓ ↑ tasso di gravidanza spontanea



Time to pregnancy after a pre-pregnancy very-low-energy diet program in women with obesity: substudy of a randomized controlled trial

FS 2020

VLED

- Migliore perdita di peso
- Riduzione del TTP

Sarah A. Price, Ph.D.,^{a,b,c,d,e} Priya Sumithran, Ph.D.,^{a,b} Luke A. Prendergast, Ph.D.,^f Alison J. Nankervis, M.D.,^{c,e} Michael Permezel, M.D.,^d and Joseph Proietto, Ph.D.^{a,b}

Objective: To examine the impact of a pre-pregnancy very-low-energy diet (VLED) program on time to pregnancy in women with obesity.

Design: Substudy of a two-arm parallel group randomized controlled trial.

Setting: Multiple tertiary care centers.

Patient(s): Women 18–38 years old with obesity (body mass index 30–55 kg/m²) and planning conception.

Intervention(s): One hundred sixty-four normoglycemic women with body mass index 30–55 kg/m², aged 18–38 years, and planning pregnancy were recruited through a social media platform for a two-arm randomized controlled trial. Women were allocated to a 12-week standard dietary intervention (SDI) or modified VLED. Completers of the intervention were observed for up to 48 weeks, and time to pregnancy was recorded.

Main Outcome Measure(s): The prespecified exploratory outcome for this substudy was time to pregnancy between the completion of the 12-week intervention and the date of conception.

Result(s): Maternal weight loss at the end of the 12-week intervention was 3.1% in the SDI group and 11.9% in the VLED group. In completers of the 12-week intervention, time to pregnancy was significantly shorter in the women allocated to the VLED group than in the SDI group. Post hoc analysis showed that this difference in time to conception was particularly overt within 90 days of the intervention.

Conclusion(s): A VLED program that achieves substantial weight loss before conception reduces time to pregnancy compared with an SDI in women with obesity.

Trial Registration Number: ACTRN12614001160628. (Fertil Steril® 2020; ■ : ■ – ■. ©2020 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Obesity, preconception, time to pregnancy, very-low-energy diet, weight loss

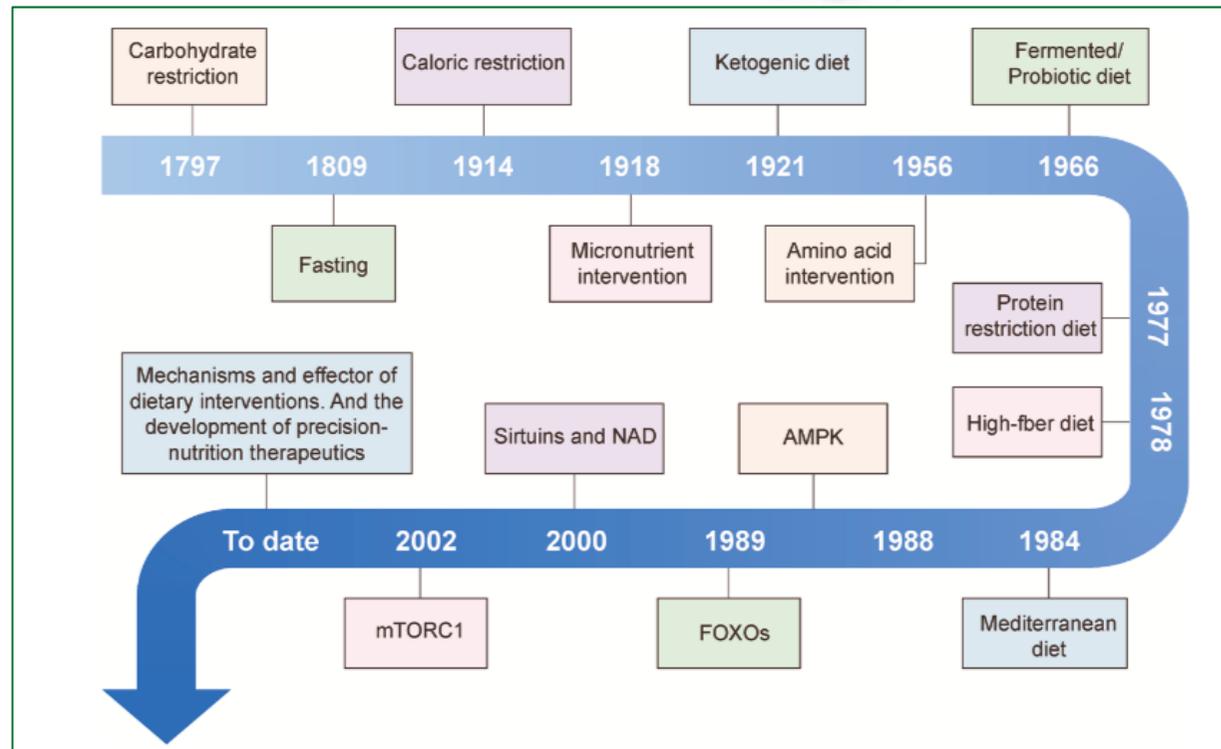


QUINDI???



QUAL E' LA COMPOSIZIONE MIGLIORE PER LA DIETA?

- Mediterranea
- Low-carb
- Low-fat
- DASH
- Chetogeniche
- VLCKD
- Paleo
- Dissociata
- Digiuno intermittente
- A basso IG
- Bilanciata
- Iperproteica



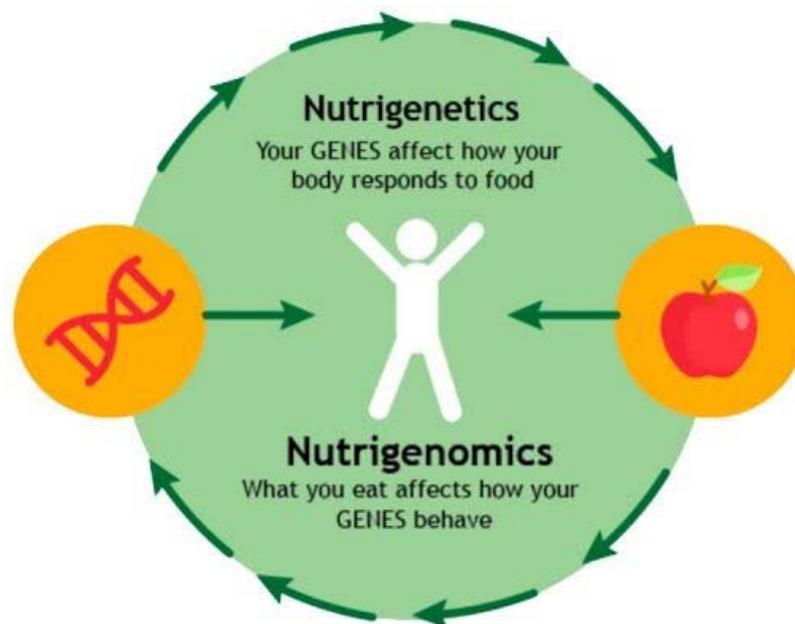
Nutrizione di precisione

Wu et al., 2022



NUTRIGENETICA

descrive come il **profilo genetico individuale** possa avere un impatto sull'assorbimento e sul metabolismo dei nutrienti assunti con la dieta



NUTRIGENOMICA

studia il modo in cui il **cibo influenza l'espressione genica**



Esempio Nutrigenetica: LA CAFFEINA

Sensibilità alla caffeina: coinvolto un enzima epatico, il **citocromo CYP1A2**

AC o CC metabolizzatore normale



AA metabolizzatore veloce



A parità di dose assunta gli effetti sull'organismo cambiano tra gli individui!

LARN: dose raccomandata giornaliera di 400 mg di caffeina



Esempio Nutrigenomica: LE API



Ape operaia o Ape Regina?



Non è il DNA a determinarlo, ma l'alimentazione a base di **pappa reale**: solo pochi giorni per le operaie e tutta la vita per la regina

La dieta a base di pappa reale induce cambiamenti nella metilazione di circa 600 geni che risultano diversamente espressi nelle due caste, sintetizzando proteine diverse

Superfood che trasforma l'ape in regina: l'unica in grado di procreare, deporre fino a 2.000 uova al giorno, la più veloce, la più grossa e con una vita più lunga delle altre



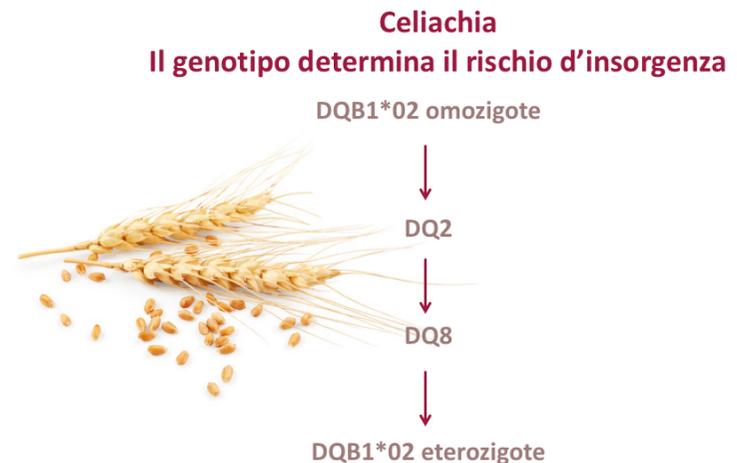
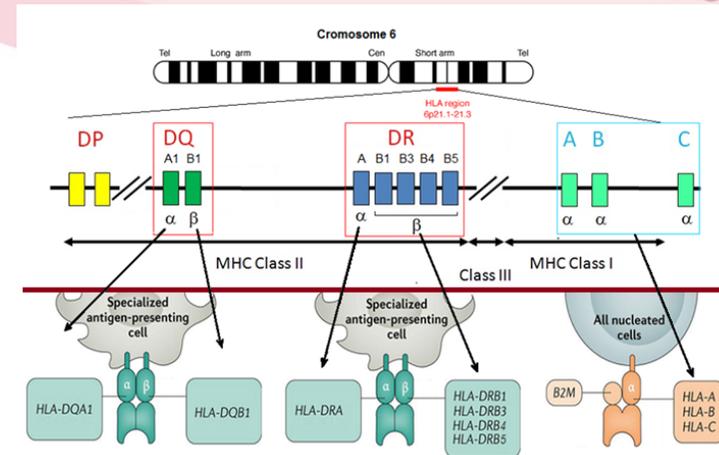
Esempio pratico: LA CELIACHIA

La celiachia è una patologia cronica dell'intestino immuno-mediata, innescata dall'esposizione al glutine alimentare in individui geneticamente predisposti legata al sistema dell'antigene leucocitario umano HLA e in particolare ai geni HLA-DQA2 (90% dei casi) e HLA-DQB1 (5% dei casi)

Si stima che colpisca 1 persona su 100 (1 su 10 se si ha un parente di primo grado celiaco). Non avere la predisposizione genetica riduce il rischio a meno del 1%

Gold standard per diagnosticare la celiachia è la biopsia dei villi intestinali. In prima battuta lo specialista può decidere di testare anticorpi specifici

Azioni correttive: eliminazione totale e definitiva del glutine. La diagnosi precoce è fondamentale per prevenire altre patologie



Esempio pratico: LA CELIACHIA

Il consumo di **alimenti contenenti glutine** in soggetti celiaci comporta una risposta infiammatoria importante nell'intestino tenue che se non diagnosticata può diventare cronica

I sintomi della celiachia sono sfumati e spesso sovrapponibili a quelli di molte altre patologie e diversi studi correlano **l'infertilità *sine causa*** alla celiachia non diagnosticata

Sintomi aspecifici: diarrea, gonfiore, dolori addominali, perdita di peso, malassorbimento, rallentamento della crescita, stanchezza, affaticamento, alopecia, aftosi orale ricorrente, ipoplasia, infertilità, poliabortività, osteopenia, osteoporosi, atassia

Conoscere la suscettibilità individuale alla celiachie costituisce un importante campanello di allarme che permette al clinico di intervenire tempestivamente evitando il peggioramento dei sintomi e dell'infertilità e soprattutto evitando di perdere tempo prezioso!



Esempio pratico: IL DIABETE GESTAZIONALE

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è definito come:
qualsiasi grado di intolleranza al glucosio che si sviluppa o che viene riconosciuto per la prima volta durante la gravidanza

Secondo i dati di prevalenza **nazionali ed europei**, circa il **6-7% di tutte le gravidanze** è complicato dal diabete e ogni anno **in Italia più di 40.000 gravidanze** (dati ISS)

Nel mondo colpisce circa il 9-25% delle gravidanze con tassi che variano a seconda delle popolazioni di studio e dei criteri diagnostici

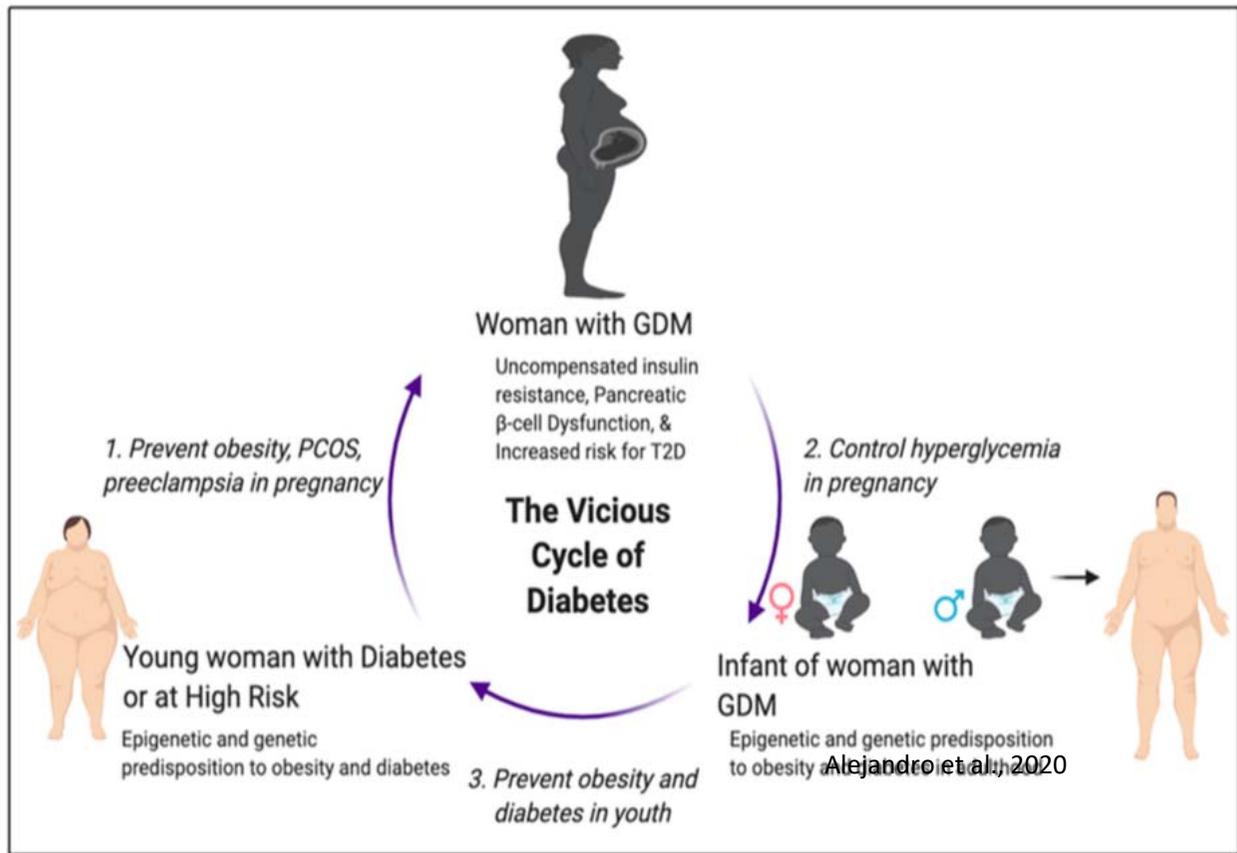
La sua **prevalenza è in aumento** a causa principalmente:

- ✓ Aumento dei tassi di obesità
- ✓ Stili di vita sedentari
- ✓ Ricerca di gravidanza in età avanzata

Conseguenze a breve e lungo termine sia sulla madre che sul feto



CIRCOLO VIZIOSO DEL DIABETE GESTAZIONALE



Sebbene il GDM sia una condizione transitoria, le sue conseguenze durano per tutta la vita e la ricerca sul GDM dovrebbe essere una **priorità di salute pubblica**

Sfide della gestione del GDM: **identificazione, trattamento e prevenzione**



DIABETE GESTAZIONALE

SINTOMI (aspecifici e non sempre evidenti):

- Necessità di bere frequentemente
- Necessità di urinare più frequentemente del solito
- Bocca asciutta
- Sensazione di stanchezza

DIAGNOSI:

- Misurazione della glicemia
- Emoglobina glicata
- Test di Tolleranza al Glucosio Orale (OGTT) alla 24-28 settimana di gestazione da anticipare alla 16-18 settimana in caso di presenza di fattori di rischio



Table 2. Commonly used diagnostic criteria for GDM [118,137]. ADA, IADPSG.

75-g OGTT	Glucose Threshold for Diagnosing GDM in mmol/L (mg/dL)		
	ADA **	IADPSG *	WHO *
GLUCOSE MEASURE			
FASTING	5.1 (92.0)	5.1 (≥ 92.5)	5.1–6.9 (92.0–125.0)
1 H	10.0 (180.0)	10.0 (≥ 180.0)	≥ 10.0 (180.0)
2 H	8.5 (152.0)	8.5 (≥ 153.0)	8.5–11.0 (153.0–199.0)

Legend: * any one value meeting the threshold leads to a diagnosis of GDM; ** any two values meeting the threshold lead to a diagnosis of GDM.

Alejandro et al., 2020

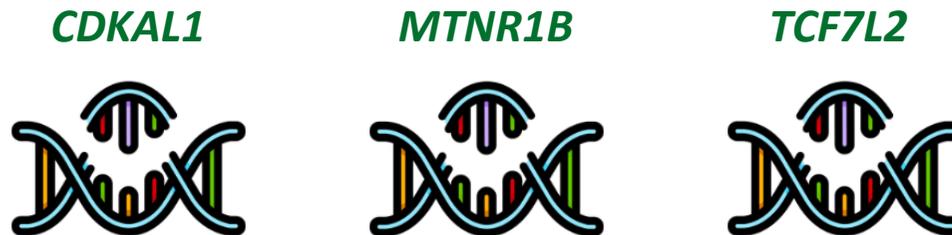


DIABETE GESTAZIONALE E NUTRIGENETICA

L'approccio nutrigenetico potrebbe essere utile per definire i fattori genetici che influenzano il metabolismo materno durante il GDM

Recentemente è stata identificata la relazione tra varianti alleliche situate in geni correlati ai nutrienti e al metabolismo, rischio di GDM e fattori di rischio cardio-metabolici

L'associazione è risultata particolarmente forte con 3 geni noti per essere associati a un rischio più elevato di sviluppare il diabete:



Chang et al., 2017; Smolarz et al., 2020; Yu et al., 2021; Popova et al., 2021



Tratti indagabili grazie alla nutrigenetica



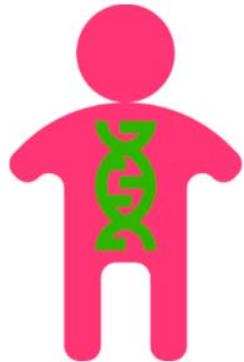
- ✓ GDM
- ✓ Endometriosi
- ✓ PCOS
- ✓ Abortività ricorrente
- ✓ Risposta alla stimolazione
- ✓ Caffeina
- ✓ Lattosio
- ✓ Nichel
- ✓ Alcol
- ✓ Istamina
- ✓ Glutine
- ✓ Obesità
- ✓ DMT2
- ✓ Sindrome metabolica
- ✓ Alcol
- ✓ Rischio cardiovascolare
- ✓ Ipertensione
- ✓ Rischio trombotico
- ✓ Profilo lipidico
- ✓ Osteoporosi
- ✓ Osteoartrite
- ✓ Metabolismo dell'omocisteina
- ✓ Stress ossidativo
- ✓ Risposta antinfiammatoria
- ✓ Predisposizione allo sport
- ✓ Suscettibilità al danno muscolare e infortuni

Identificare per tempo l'eventuale presenza di varianti sfavorevoli, consente di fare un **intervento tempestivo personalizzato** sui fattori modificabili, quali alimentazione e stile di vita, per prevenirne gli effetti negativi



CONCLUSIONI

Non esiste un **approccio dietoterapico universale** che debba essere prescritto *a priori* per favorire la fertilità. Tuttavia il ruolo determinante che alimentazione e stile di vita hanno sulla fertilità stessa non può essere trascurato



La **nutrizione di precisione** valuta le interazioni tra dieta, ritmo biologico e -omiche (variazioni nel genoma, epigenoma, metaboloma, proteoma e microbioma intestinale) e il loro effetto sulla salute

La nutrizione di precisione consent(irà) di fornire raccomandazioni su alimentazione e stile di vita più precise ed efficienti basate su una **comprensione più profonda della variabilità individuale**

La nutrizione di precisione mira a prescrivere "la dieta giusta per il paziente giusto al momento giusto"



L'attenzione per grazie!



MARIA GIULIA MINASI

 mg.minasi@gmail.com

 339 66 01 222

[@lavitaminasi](https://www.instagram.com/lavitaminasi)  

