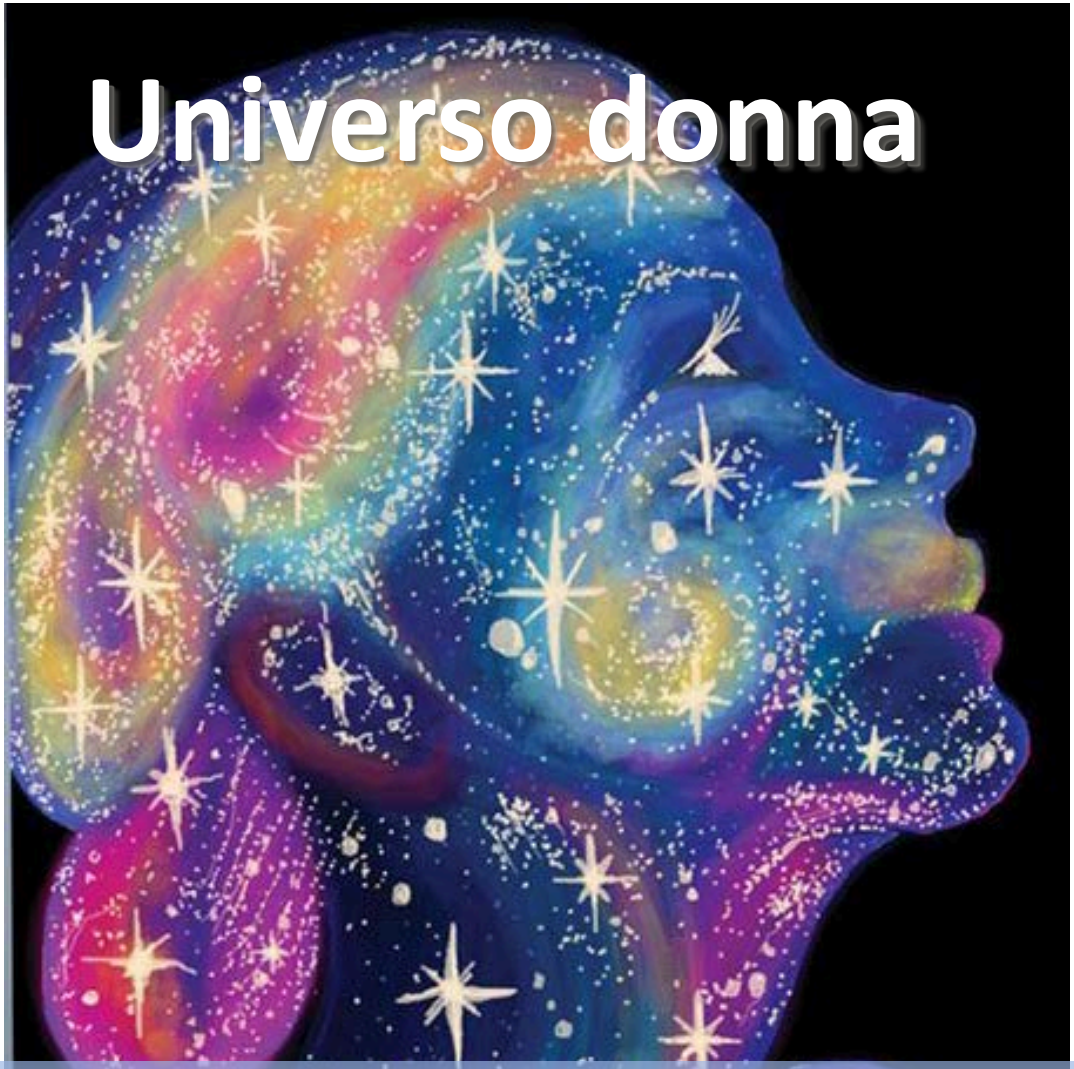
SINut
Società Italiana di Nutraceutica

Ketogenic
Diet
Academy

Universo donna

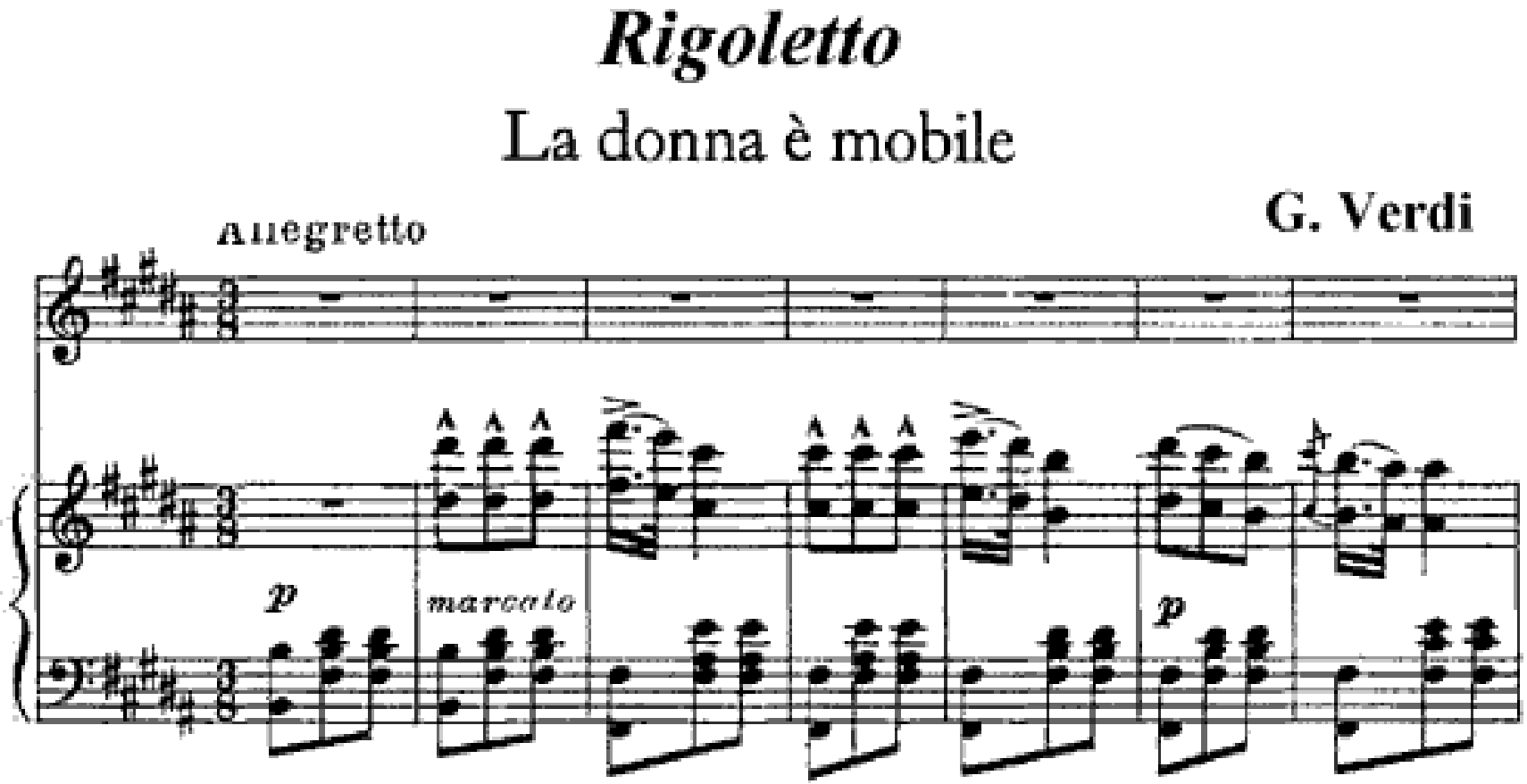


Drssa Elena Gianetti

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

S.D. Endocrinologia dei Trapianti d'Organo e Cellulari

Università di Pisa



La vita metabolica ed ormonale della donna è costantemente dinamica.

In ogni fase della vita di una donna possono esistere difficoltà nel mantenimento di un adeguato peso corporeo:

Situazioni fisiologiche:

- pubertà
- gravidanza e post-partum
- menopausa
- …

2

Situazioni patologiche:

- PCOS
- infertilità (trattamenti)
- diabete gravidico e post-partum
- …

1

PCOS - Storia

1721 Vallisneri:

"Giovane donna contadina sposata, moderatamente obesa ed infertile, con ovaie più grandi del normale, protuberanti, lucide e biancastre, come le uova di un piccione"

1884 Chereau:

"Ovaie sclerotiche da trattare con annesiectomia"

1896 Waldo e Findley

Proponeva come terapia delle ovaie micropolicistiche la parziale resezione o la decorticazione ovarica

PCOS - Storia

1910 Forgue e Massabuau

Suggerivano per primi la definizione di ovaie micropolicistiche

1935 Stein and Leventhal:

"Ovaie sclerotiche ingrandite alla laparotomia in donne che presentano anovulatorietà o irsutismo, o entrambi"

1996 Homburg:

Evoluzione da curiosità ginecologica ad endocrinopatia multisistemica

PCOS - Storia

Anni 70:

- **LH sierico e rapporto LH/FSH alterato**
- **Incremento del testosterone**

Anni 80:

- **La somministrazione di testosterone ai trans-sessuali causa ovaie policistiche**
- **Resistenza insulinica**
- **Agonisti GnRH provocano iper-risposta nella steroidogenesi ovarica**

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Viene definita come l'associazione di iperandrogenismo, anovulazione cronica, aspetto micropolicistico dell'ovaio, in donne senza sottostanti specifiche affezioni surrenaliche e ipofisarie

Rappresenta l'endocrinopatia più comune nelle donne in età fertile (5-10%) e la principale causa di infertilità anovulatoria e di irsutismo (73%)

Franks S. N. Engl. Med. 1995

E' una sindrome clinicamente eterogenea che comprende varie alterazioni endocrino-metaboliche che contribuiscono ad aggravarne il già complesso quadro sintomatologico

Criteri diagnostici

NICDH 1990

1. Anovulazione cronica
2. Segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo

(escludendo altre eziologie)

PCOS Consensus di Rotterdam 2003

Almeno 2 su 3 fra:

1. Oligo-anovularietà
2. Segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo
3. Ovaie di aspetto policistico

(escludendo altre eziologie)

Androgen Excess Society 2006

Segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo con almeno uno fra:

1. Oligo-anovularietà
2. Ovaie di aspetto policistico

(escludendo altre eziologie)

Spettro: il FENOTIPO PCOS

Table 1. Diagnostic Criteria for PCOS

Adult Diagnostic Criteria (Rotterdam)

Otherwise unexplained alternative phenotypes:

1. Phenotype 1 (classic PCOS)[a]
   a. Clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism
   b. Evidence of oligo-anovulation
   c. Ultrasonographic evidence of a polycystic ovary
2. Phenotype 2 (Essential NIH Criteria)[a]
   a. Clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism
   b. Evidence of oligo-anovulation
3. Phenotype 3 (ovulatory PCOS)[a]
   a. Clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism
   b. Ultrasonographic evidence of a polycystic ovary
4. Phenotype 4 (nonhyperandrogenic PCOS)
   a. Evidence of oligo-anovulation
   b. Ultrasonographic evidence of a polycystic ovary

Defining Hyperandrogenism in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Challenging Perspective

Renato Pasquali, Laura Zanotti, Flaminia Fanelli, Marco Mezzullo, Alessia Fazzini, Antonio Maria Morselli, Labate Andrea Repaci, Danilo Ribichini, Alessandra Gambineri

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 101, Issue 5, 1 May 2016, Pages 2013–2022,

La presentazione clinica e biochimica dell'iperandrogenismo nelle donne con PCOS è eterogenea

Nel 90% delle donne con PCOS e iperandrogenismo clinico è presente aumento di Testosterone totale, Androstenedione o FAI

Metà delle pazienti con oligo-anovulazione cronica e ovaie micropolicistiche presentavano incremento di Androstenedione o FAI

Defining Hyperandrogenism in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Challenging Perspective

Renato Pasquali, Laura Zanotti, Flaminia Fanelli, Marco Mezzullo, Alessia Fazzini, Antonio Maria Morselli, Labate Andrea Repaci, Danilo Ribichini, Alessandra Gambineri

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 101, Issue 5, 1 May 2016, Pages 2013–2022,

La concentrazione degli androgeni aumenta con la gravità del fenotipo.

L'incremento di Androstenedione, Testosterone e FAI aumenta il rischio metabolico (insulino resistenza, aumento glicemia, circonferenza addominale, decremento colesterolo HDL)

Non contemplate nella diagnosi

- **Resistenza insulinica**
- **Diabete mellito tipo 2**
- **Obesità**
- **Alterazioni LH/FSH**

PCOS - diagnosi

- **Anamnesi**
- **Esame obiettivo**
- **Esami ormonali e metabolici**
- **Esami strumentali**

PCOS – anamnesi

- Costituzione genetica
- Appartenenza razziale
- Storia del menarca e dei flussi mestruali
- Età di insorgenza
- Rapidità di evoluzione
- Farmaci
- Storia riproduttiva

PCOS – anamnesi

- Menarca anticipato (circa 12-18 mesi)
- Pubertà precoce (altissima frequenza: quasi 1/3)
- Pubarca prematuro (45% di PCOS dell'adolescente)
- Insorgenza peri-puberale-menarcale
- Oligo-amenorrea
- Iperinsulinemia

L. Ibanez, J Clin Endocrinol Metab 1998

PCOS – esame obiettivo

- Quantificazione clinica con score di Ferriman Gallwey
- Segni clinici di ipercortisolismo/acromegalia
- Segni di virilizzazione
- WHR/soprappeso/obesità
- Presenza di galattorea
- Presenza di masse addomino-pelviche

PCOS – esame obiettivo

1) Asintomatico	5%	Scoperto solo tramite ecografia eseguita per altri motivi
2) Irsutismo	60%	Compare generalmente in età perimenarcale
3) Virilizzazione	2,1%	Più frequente nelle forme con componente surrenalica
4) Alopecia	2%	La cadute dei capelli è di tipo diradante
5) Acne	31%	Compare in epoca perimenarcale per poi aggravarsi
6) Acanthosis nigricans	3,6%	Localizzata prevalente a livello della nuca e delle ascelle
7) Obesità	50%	Compare in età perimenarcale
8) Diabete mellito tipo II + IGT	50%	
9) Infertilità	25%	Epoca di scoperta variabile
10) Alterazioni mestruali: - amenorrea - eumenorrea - polimenorrea - oligomenorrea	 25% 15% 5% 55%	Generalmente secondaria

Produzione fisiologica di androgeni

Gli androgeni rappresentano un'indispensabile componente della fisiologia femminile.

- **Costituiscono i precursori della sintesi degli estrogeni**
- **Partecipano direttamente a determinare i caratteri sessuali secondari**
- **Influiscono sul comportamento sessuale**

Iperandrogenismo

Interessa circa il 5-10% delle donne in età fertile

- **Irsutismo**
- **Acne**
- **Virilizzazione:**
  - ✓ **alopecia androgenetica**
  - ✓ **voce grave**
  - ✓ **ipertrofia muscolare**
  - ✓ **distribuzione centrale del tessuto adiposo**
  - ✓ **ipertrofia del clitoride**

Iperandrogenismo

Il TESTOSTERONE è prodotto:

- **dall'ovaio (30%)**
- **dal surrene (20%)**
- **conversione periferica (50%)**

Diagnosi differenziale

PCOS *(65-85%)*

- Test allACTH per cortisolo e 17-OH-Pg
- Soppressione con 1 mg di DSM
- Escludere tumori ovarici/surrenalici

OVAIO

SURRENE

Hyperandrogenic-insulin resistant-acanthosis nigricans (HAIRAN) syndrome

Ipertecosi

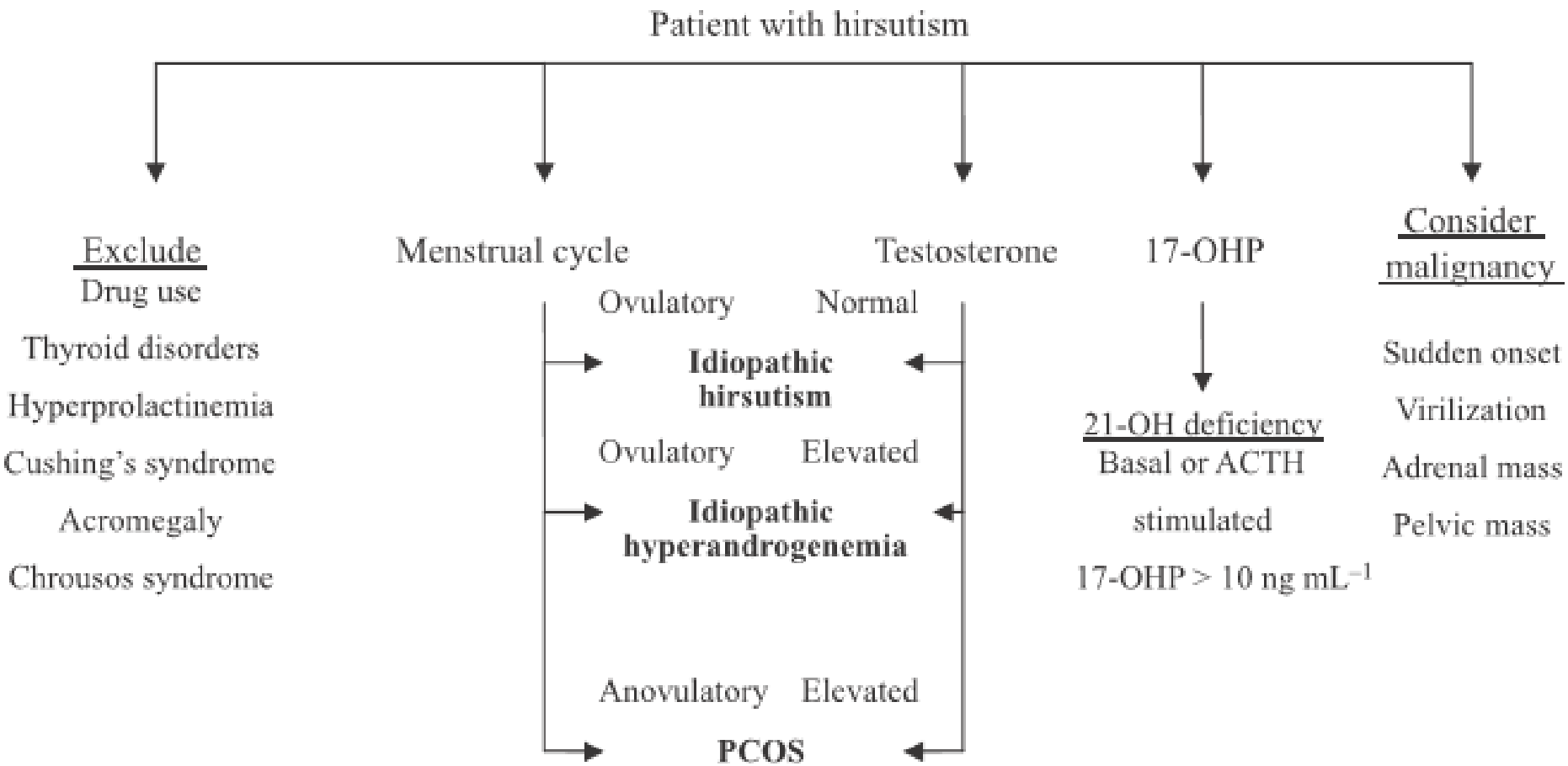
Tumori

Iperplasia surrenalica congenita

Malattia/Sindrome di Cushing

Tumori

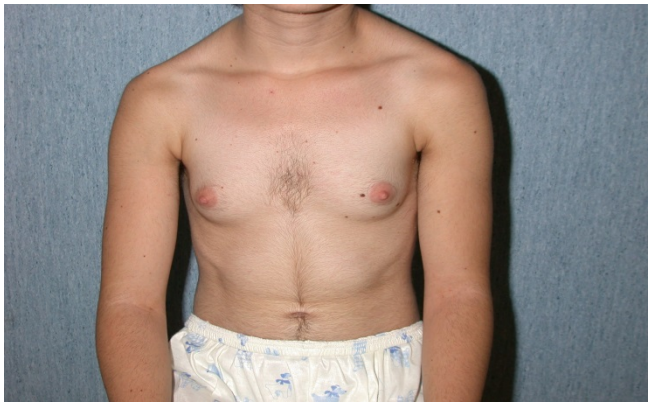
Cause di Iperandrogenismo



Dermatologic Therapy, Vol. 21, 2008, 272–281
Printed in the United States · All rights reserved

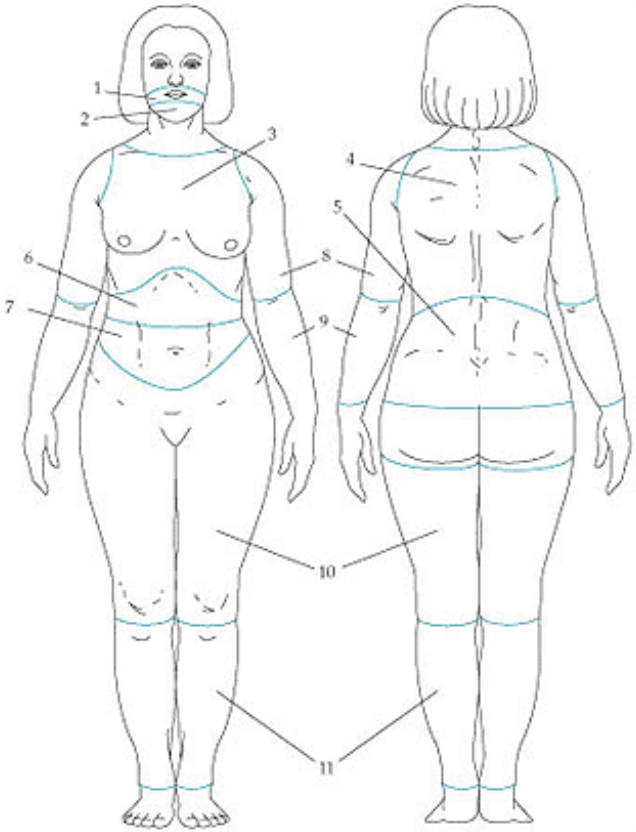
Irsutismo

Eccessiva crescita di peli terminali in sedi dove sono normalmente assenti nel sesso femminile



Irsutismo

Score di Ferriman&Gallwey



Site	Grade	Definition
1. Upper Lip	1	Few hairs at outer margin
	2	Small mustache at outer margin
	3	Mustache extending halfway from outer margin
	4	Mustache extending to midline
2. Chin	1	Few scattered hairs
	2	Scattered hairs with small concentrations
	3 and 4	Complete cover, light and heavy
3. Chest	1	Circumareolar hairs
	2	With midline hair in addition
	3	Fusion of these areas, with three-quarters cover
	4	Complete cover
4. Upper Back	1	Few scattered hairs
	2	Rather more, still scattered
	3 and 4	Complete cover, light and heavy
5. Lower Back	1	Sacral tuft of hair
	2	With some lateral extension
	3	Three-quarters cover
	4	Complete cover
6. Upper Abdomen	1	Few midline hairs
	2	Rather more, still midline
	3 and 4	Half and full cover
7. Lower Abdomen	1	Few midline hairs
	2	Midline streak of hair
	3	Midline band of hair
	4	Inverted V-shaped growth
8. Arm	1	Sparse growth affecting not more than one quarter of limb surface
	2	More than this; cover still incomplete
	3 and 4	Complete cover, light and heavy
9. Forearm	1, 2, 3, and 4	Complete cover of dorsal surface; 2 grades of light and 2 of heavy growth
10. Thigh	1, 2, 3, and 4	As for arm
11. Leg	1, 2, 3, and 4	As for arm

- **Punteggio da 1 a 4 per ogni zona**
- **Normale fino a 8**

Irsutismo in soggetto ginoide obeso

Acne

- Eccessiva produzione di sebo secondaria alla stimolazione androgenica
- Anomala cheratinizzazione risultante in otturazione del follicolo pilifero
- Proliferazione del Propionibacterium acnes (P. acnes), un microrganismo anaerobio normalmente residente nel follicolo
- Infiammazione

Acne comedonica

Acne nodulocistica

Alopecia androgenetica

- **diradamento diffuso**
- **retrazione della linea di attaccatura frontale**

Acanthosis nigrigans

Placche iperpigmentate localizzate nelle pieghe cutanee

Ascella

Gomito

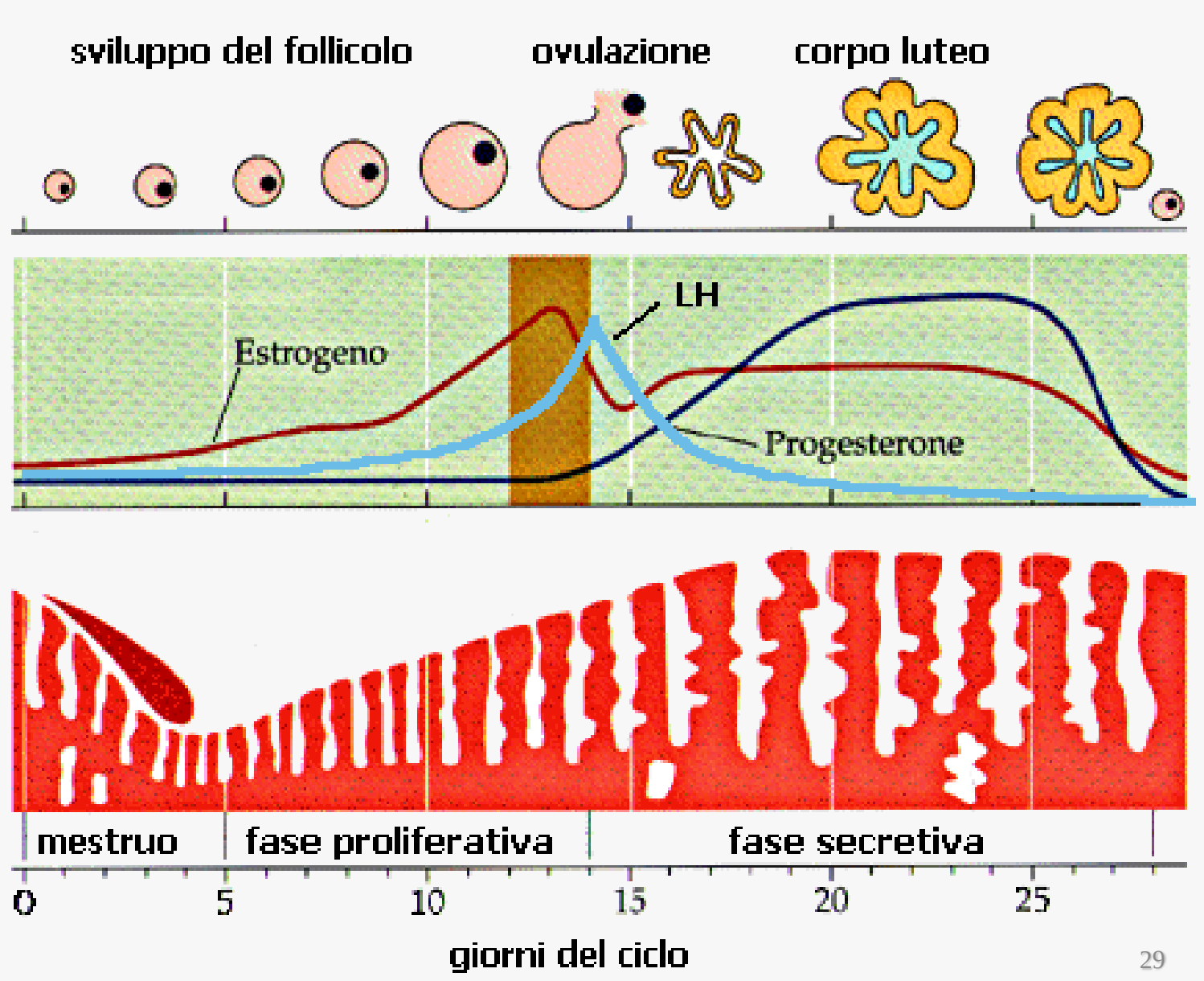
Collo

Esami ormonali e metabolici

Ovaie

Sangue

Utero



Esami ormonali e metabolici

- Testosterone, androstenediolo, Δ4 Androstenedione
- Progesterone
- DHEA-S (aumentato nel 50% dei casi e più)
- LH (aumentato nel 90% dei casi) LH/FSH >2
- SHBG ridotta
- Risposta esagerata dell'LH al test da stimolo con LHRH analoghi
- OGTT per glicemia ed insulinemia con tempi fino a 120'
- Profilo lipidico completo

Ecografia pelvica

Si definisce "PCO" (ovaio policistico) la presenza di 10 o più cisti follicolari sub-capsulari, del diametro di 2-8 mm, disposte intorno allo stroma ovarico ispessito.

Adams J et al. Lancet 1985
Adams J et al. Br Med J 1986

Il 25% delle donne con ovaie di aspetto ecografico suggestivo di PCO non presentano alterazioni endocrine e/o mestruali.

Swanson et al. J Clinical Ultrasound 1981

Benchè elevati livelli di testosterone libero ed irregolarità mestruali siano molto frequenti nelle donne con PCO, questi sintomi non sono sempre presenti in tutti i soggetti.

Farquhar et al. Aust NZ Obstet Gynaecol. 1994

Ecografia pelvica

Fisiopatologia della PCOS

Ipotesi "LH"

↑ LH conseguente ad un'aumentata pulsatilità del GnRH
(Un alterato rapporto LH/FSH (2/3 a 1) era considerato un criterio necessario per porre diagnosi di PCOS)

Ipotesi "androgen-school"

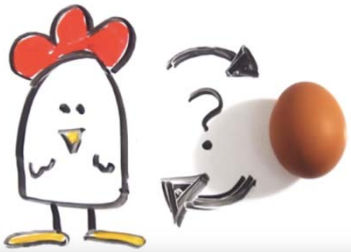
Iperandrogenismo di origine surrenalica, ovarica o combinata

Ipotesi "leptina"

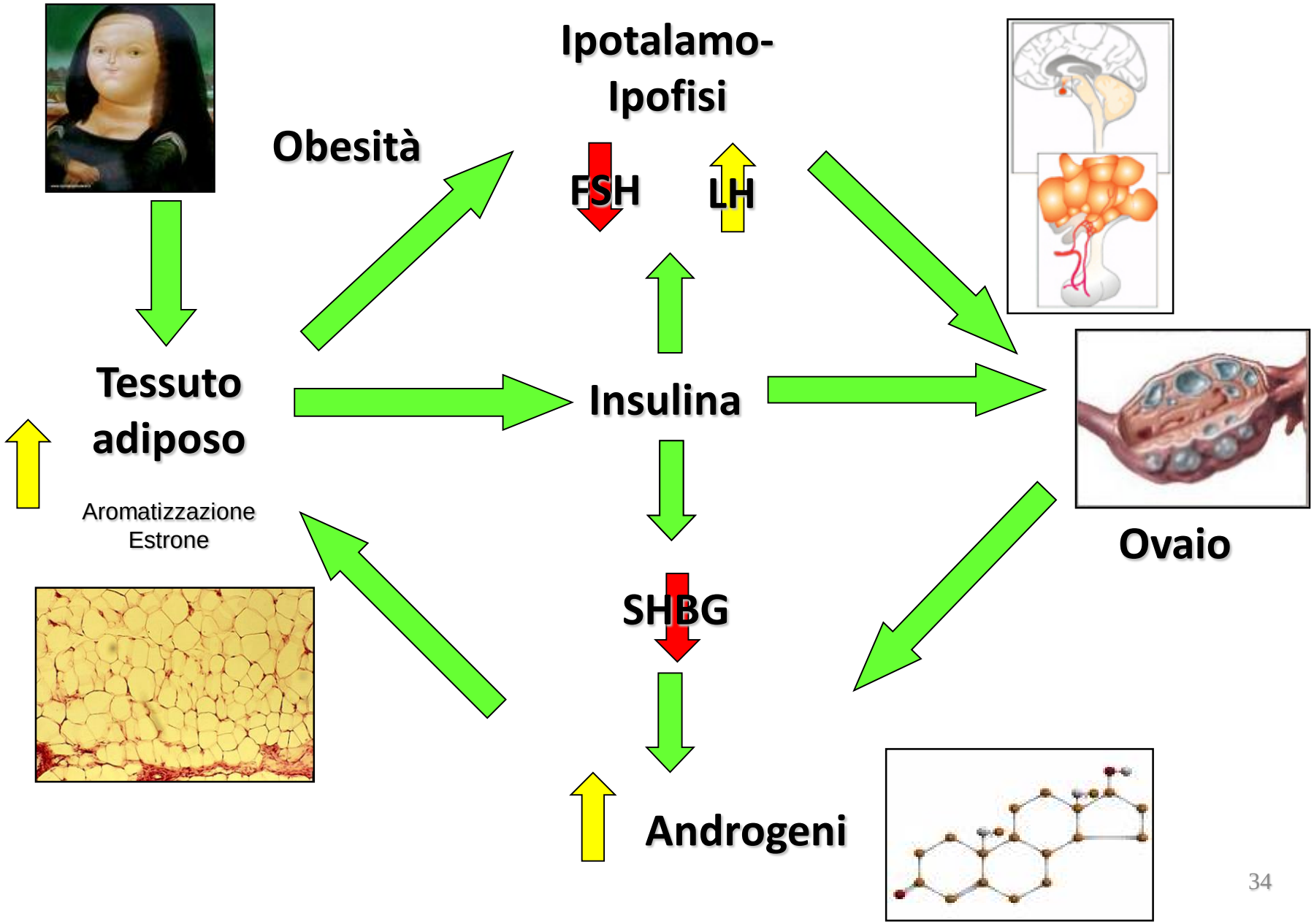
↓ SHBG con conseguente aumento degli androgeni liberi circolanti

Ipotesi "insulino-resistenza"

Iperandrogenismo per azione:
- ✓ a livello centrale
- ✓ a livello ovarico e surrenalico
- ✓ a livello periferico



Fisiopatologia della PCOS



Effetti dell'insulina nella PCOS

- stimolazione secrezione androgenica da parte dei fibroblasti ovarici

- attività LH simile

- riduzione della produzione epatica di SHBG, con conseguente aumento della biodisponibilità degli androgeni

- stimolo diretto della produzione di sebo

Implicazioni terapeutiche

Riduzione del peso corporeo

Miglioramento IR

↓ Secrezione androgenica

↓ LH

Ripresa cicli mestruali

Prevalence, pathogenesis and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome

S. Lazaridou, K. Dinas, K. Tziomalos

Hormones, 2017, 16(4):373-380

Review/meta-analisi:

- **IGT: 2.48-2.7 volte più frequente in PCOS *vs* controlli**
- **T2DM: 2.45-4.5 volte più frequente in PCOS *vs* controlli**
- **IR: in 60-80% delle PCOS; in 95% delle PCOS obese**
- **Obesità: in 40-70% delle PCOS**

Prevalence, pathogenesis and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome

S. Lazaridou, K. Dinas, K. Tziomalos

Hormones, 2017, 16(4):373-380

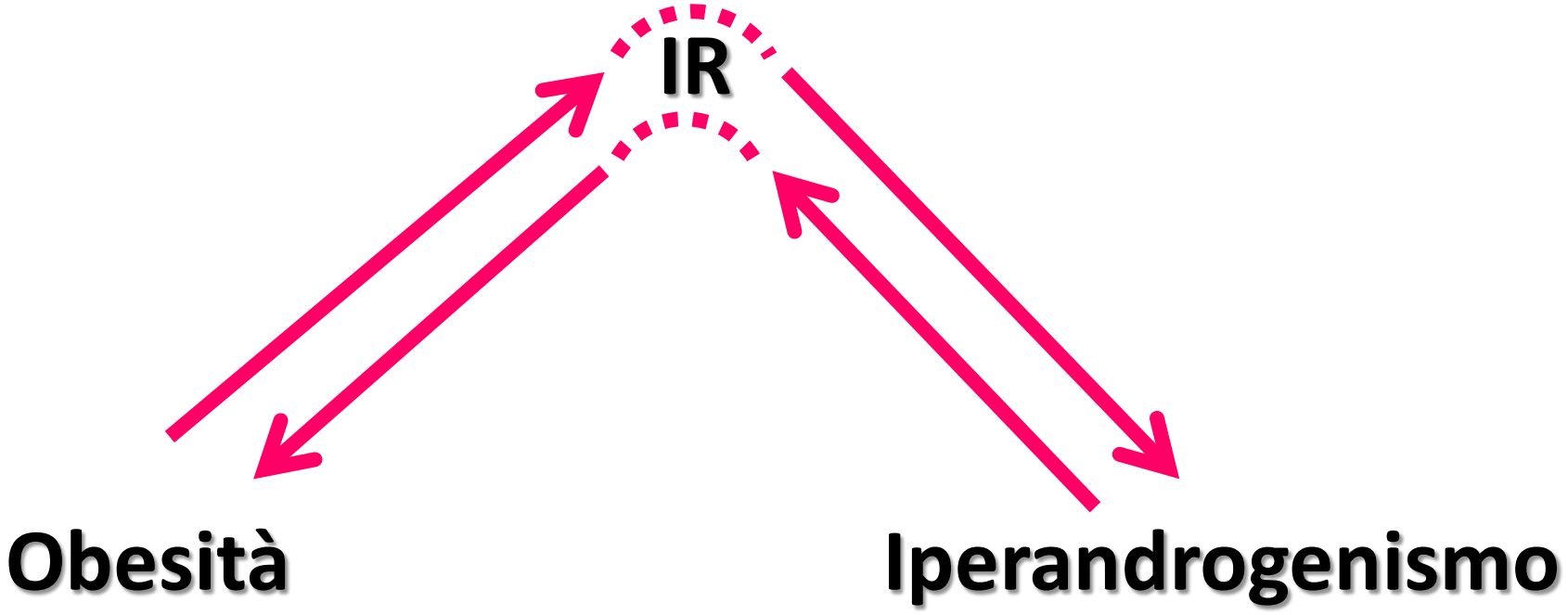
Patogenesi multifattoriale:

- **obesità- dipendente: PCOS con IGT hanno maggiori BMI e WHR rispetto a PCOS normoglicemiche.**
- **obesità-indipendente: IR presente in PCOS normopeso.**
- **androgeni-dipendente: PCOS con iperandrogenismo hanno maggiore prevalenza e gravità di PCOS non iperandrogeniche. La terapia antiandrogenica migliora IR.**
- **IR peggiora l'obesità in PCOS**
- **T è maggiore in PCOS con IGT che in PCOS normoglicemiche.**

Prevalence, pathogenesis and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome

S. Lazaridou, K. Dinas, K. Tziomalos

Hormones, 2017, 16(4):373-380



Circolo vizioso

Prevalence, pathogenesis and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome

S. Lazaridou, K. Dinas, K. Tziomalos

Hormones, 2017, 16(4):373-380

Strategie terapeutiche:

- **Prima linea: modifiche dello stile di vita:**
  - **Dieta**
  - **Attività fisica**
- **Metformina**
- **Altri farmaci per obesità e diabete: in studio.**

Stile di vita

- Miglioramento IR
- Miglioramento profilo lipidico
- Riduzione del peso
- Ovulazione
- Ciclicità mestruale
- Estetica
- Umore

Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome.

Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ.

Cochrane Database Syst Rev.. 2019 Mar 28;3

Metanalisi di studi controllati randomizzati che comparano variazione dello stile di vita (dieta, attività fisica, terapia comportamentale o una combinazione dei tre) e assenza di trattamento per PCOS.

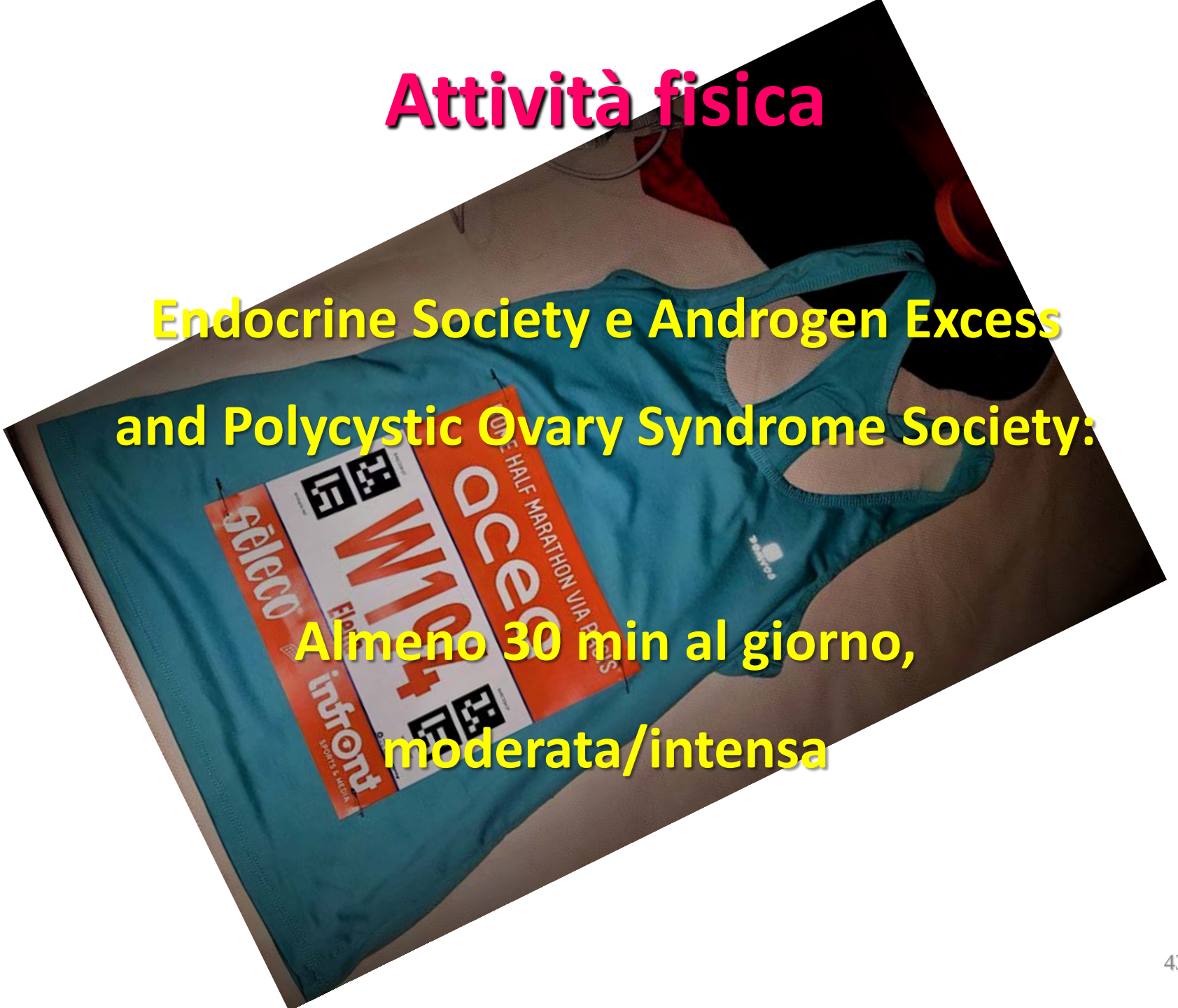
15 studi - 498 soggetti, trattati con interventi sullo stile di vita *vs* non trattati.

Gli interventi sullo stile di vita migliorano:

- Free androgen index
- Peso e BMI
- Lieve miglioramento della tolleranza glucidica

Non sono stati trovati studi su regolarità mestruale, aborti o nati vivi.
Studi eterogenei e spesso con bias.

Attività fisica



Endocrine Society e Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society:

Almeno 30 min al giorno, moderata/intensa

Alimentazione

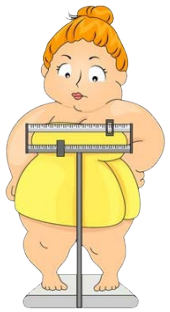
Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines

Moran, Ko, Misso, Marsh, Noakes, Talbot Frearson, Thondan, Stepto, Teede

J Acad Nutr Diet. 2013 Apr;113(4):520-45

- Outcomes: peso, circonferenza vita, massa grassa, regolarità mestruale, fertilità, livelli di androgeni, profilo lipidico e glucidico, qualità di vita.
- Durata: 16 giorni – 12 mesi.

- In acuto: dieta a basso contenuto di carboidrati risulta in maggiore perdita di peso, regolarità mestruale, qualità della vita (umore, autostima)



Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study.

Mehrabani, Salehpour, Amiri, Farahani, Meyer, Tahbaz

J Am Coll Nutr. 2012 Apr;31(2):117-25

- **60 PCOS sovrappeso/obese sottoposte per 12 mesi a dieta:**
  1. **CHCD (conventional hypocaloric diet): 15% proteine**
  2. **MHCD (modified hypocaloric diet): 30% proteine**

- **FSH, LH, HDL, trigliceridi: non modificati**
- **Peso, LDL: ridotti con entrambe le diete**
- **Testosterone, IR, PCR: migliorati maggiormente con MHCD**

The effect of low carbohydrate diets on fertility hormones and outcomes in overweight and obese women: a systematic review.

Melanie McGrice, Judi Porter

Nutrients. 2017, 9, 204

- **Low carbohydrate diets: meno di 45% di carboidrati**
- **Studio condotto su infertilità, non necessariamente PCOS.**

- **Risultati rispetto a dieta ipocalorica classica:**
  - **Miglioramento insulinemia, glicemia, testosterone, androgeni, regolarità mestruale, tasso di ovulazione, tasso di gravidanze.**

(In 6 studi su 7 inclusi nella review – più uno neutrale).

VLKCD

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

Nutr Metab. Dec 2005

- **PCOS sovrappeso/obese di 18-45 anni.**
- **6 mesi di VLKCD**

- **25 reclutate → 5 completato lo studio.**

- **Risultati:**
  - **Calo ponderale**
  - **Riduzione T**
  - **Riduzione LH/FSH**
  - **Riduzione insulinemia**
  - **2 gravidanze (in donne con precedente ridotta fertilità)**
  - **Riduzione (non significativa) del lipidi sierici**
  - **Miglioramento qualità di vita (irsutismo, infertilità, ciclicità mestruale)**

VLKCD

Ketogenic diet in endocrine disorders: current perspectives

Gupta, Khandelwal, Kalra, Gupta, Dutta, Aggarwal

J Postgrad Med. Oct 2017

Effetti positivi di VLKCD su:

- **Calo ponderale**
- **Testosterone**
- **LH/FSH**
- **Insulina basale**
- **Qualità di vita**

Chiara efficacia
MA
nessun confronto con regimi alimentari diversi.

Current insights into inositol isoforms, mediterranea and ketogenic diets for polycystic ovary syndrome: from bench to bedside.

Muscogiuri, Palomba, Laganà, Orio

J Postgrad Med. Oct 2017

Review su effetto di dieta mediterranea, VLKCD e inositolo sulla PCOS:
miglioramento del metabolismo
e della funzione ovarica

MA

studi non confrontabili per differenti dimensioni del campione, dose e durata

Personalizzazione della VLCKD

- Età
- Compliance
- Gusto
- Attività fisica
- Terapia in corso (metformina/antipertensiva)

Inositolo

- **46 pazienti affette da PCOS, trattate per 6 mesi con:**
  - **Myo- e D-chiroinositolo**
  - **Placebo (acido folico)**

- **Riduzione significativa di LH, T, Insulina, HOMA index e aumento di 17-beta-estradiolo solo nel gruppo trattato con inositolo**

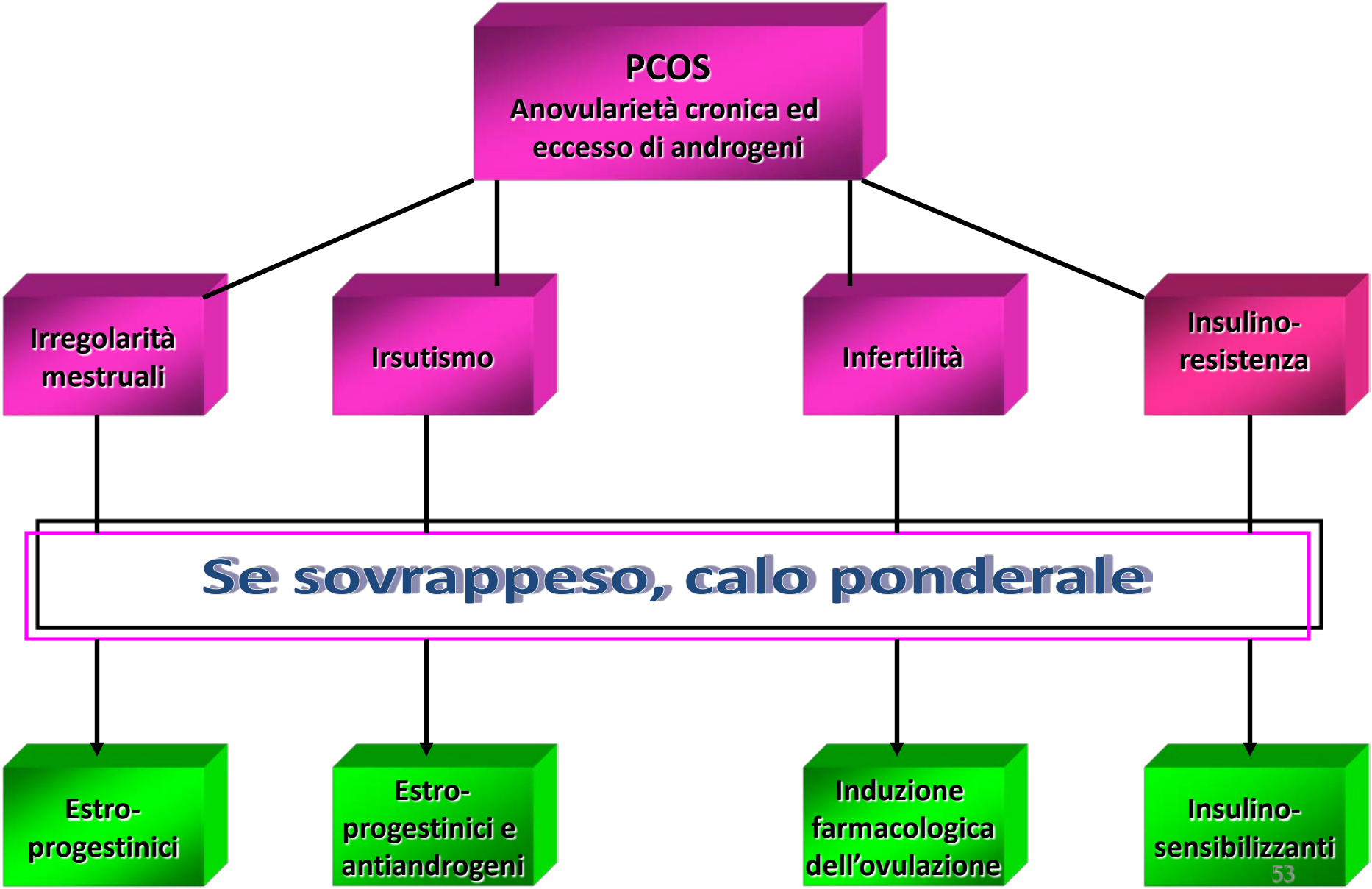
Benelli, Del Ghianda, Di Cosmo, Tonacchera. Int J Endocrinol, 2016

Altri strategie nutraceutiche

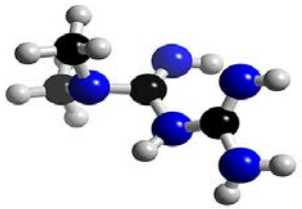
- **Vitamina D:**
  - **Riduzione IR**
  - **Miglioramento metabolismo dei carboidrati**
- **Cromo**
- **Omega 3**

Faghfoori, Fazelian, Shadnoush, Goodarzi. Diabetes Metab Syndr, Nov 2017

Terapia della PCOS



Metformina



- **Blocco steroidogenesi ovarica mediante stimolazione del recettore per l'insulina e feedback negativo su ipofisi**
- **Stimola produzione epatica di SHBG**
- **Riduzione di T tot, androstenedione, FAI e FG score**

(Velazquez et al.,1994, Pasquali et al., 2000 Sahin et al., 2004, Tan S et al., 2007)

Iperandrogenismo

- **Ripristino ciclicità mestruale e ovulazione**

(Velazquet et al, Diamanti-Kandarakis et al., Moghetti et al. Hoeger et al 2008, De Leo2006, Glueck et al 2001, Ibanez L,2001)

Capacità riproduttiva / qualità ovocitaria

- **Riduzione insulina, HOMA, AUC insulina**

(Ortega-Gomzales et al., 2005 Tan et al., 2007 Marcondes et al., 2007, Palomba S et al., 2007)

Insulino-resistenza

- **Riduzione BMI**

(Harbourne LR, 2005)

- **Miglioramento dislipidemia**

(Moghetti P et al 2000,Fleming R et al, 2002; Palomba S et al, 2007)

Profilo metabolico

Efficacia relativa e associazioni

Metanalisi di 12 studi clinici randomizzati controllati:

- **Stile di vita *vs* metformina per 6 mesi: non differenze in BMI.**

- **Stile di vita *vs* stile di vita+metformina per 6 mesi: con l'associazione si ottiene maggiore riduzione di BMI, tessuto adiposo e regolarizzazione dei cicli mestruali**

Naderpoor, Shorakae, de Courten, Misso, Moran, Teede. Hum Reprod Update. 2015

Riduzione del peso *vs* metformina:

- **Stesso effetto su riduzione della PCR**
- **Maggiore efficacia della riduzione del peso sulla riduzione della IR.**

Esfahanian, Zamani, Heshmat, Moini. J Obstet Gynaecol Res. 2013

Approccio multidisciplinare

Caso Clinico

1a visita: Ott. 2016

Donna, 32 anni. Estetista.
Peso 105 kg. Altezza 169 cm. BMI 36.8

Menarca a 12 anni. Oligomenorrea (30-60 giorni).

Da allora graduale comparsa di irsutismo al volto, trattato con laser (che ripete regolarmente). Dermatite del cuoio capelluto. Lieve acne al volto.

No attività fisica. Flessione dell'umore.

Assunta in passato metformina per poche settimane, sospesa per effetti gastrointestinali.

Caso Clinico

23/9/2017: 3° gg di ciclo (scarso):
Emocromo nella norma.
Coagulazione nella norma. Folati > 40. Vit. B12 428. Omocisteina 4.1,

Glicemia 100 mg/dl, Insulina 28.1.

Colesterolo 229, HDL 46, LDL 169, Trigliceridi 241.

AST 47, ALT 67, GGT 51.

Acido urico 4.7. Sodio 142, K 4.2, Cr 0.66.

FSH 4.5, LH 7.9, E2 89, T 0.52 (<0.5), PRL 6.1,

1/10/2016: 3° gg post ciclo (flusso normale):
FSH 6.11, LH 5.84, E2 56.17, Androstenedione 2.7, Androstenediolo 3.9. PRL 11.42, T 0.31.

Caso Clinico

Visita di controllo: Luglio 2017

Peso 78kg (-27 kg). Altezza 169 cm. BMI 27.3

Cicli regolari.

Netto miglioramento dell'irsutismo al volto (non si sottopone più a sedute laser). Acne scomparsa.

Netto miglioramento del tono dell'umore.
Inizio attività fisica.

Caso Clinico

9/8/2017:
Emocromo nella norma.

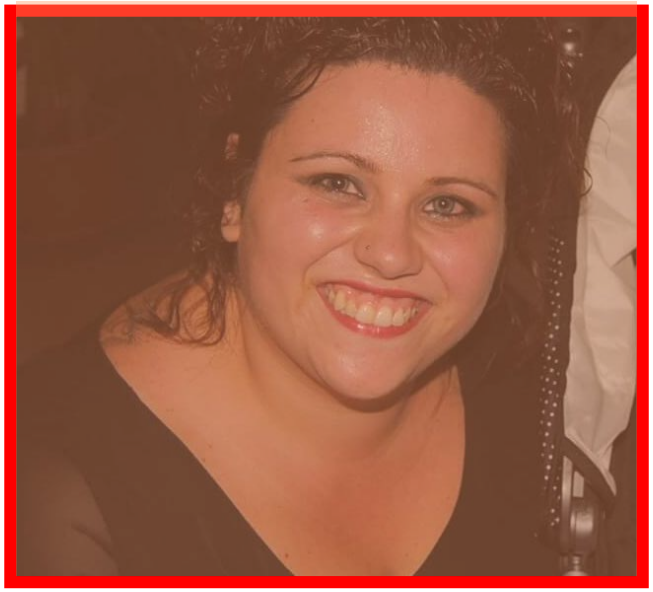
Glicemia 97 mg/dl, Insulina 14.3 (ex 28.1), HbA1c 4.8%

Colesterolo 212 (ex 229), HDL 50 (ex 46), LDL 146 (ex 169), Trigliceridi 79 (ex 241).

AST 15 (ex 47), ALT 21 (ex 67).

Acido urico 3.22. Sodio 141, K 4.2, Cr 85.

Caso Clinico



Take home messages

- Terapia di prima linea della PCOS: cambiamento dello stile di vita

- L'attività fisica,i regimi alimentari ipocalorici (dieta mediterranea, VLCD, VLKCD),alcuni nutraceutici (inositolo, vit. D, cromo, omega 3) e le terapie farmacologiche (metformina) migliorano diversi aspetti clinici della PCOS, ma non ci sono dati chiari sull'efficacia relativa dei diversi approcci.

- Necessità di adattamento della dieta alle singole pazienti (età, attività fisica, gusto personale, terapie in atto)

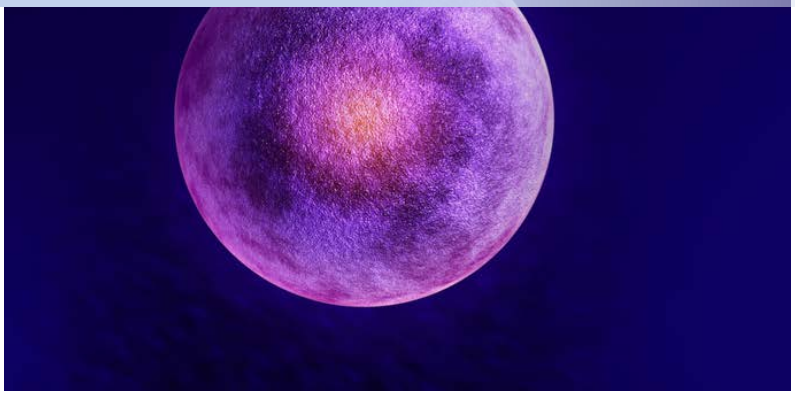
- Necessità di approccio multidisciplinare (diagnosi differenziale, associazioni terapeutiche, frequenza dei controlli, umore)

Questioni aperte

- **Personalizzazione: confronto tra diversi approcci terapeutici.**
- **PCOS normopeso: applicazione di diete chetogeniche normocaloriche?**
- **Altre cause di iperandrogenismo: possibile applicazione di VLKCD?**

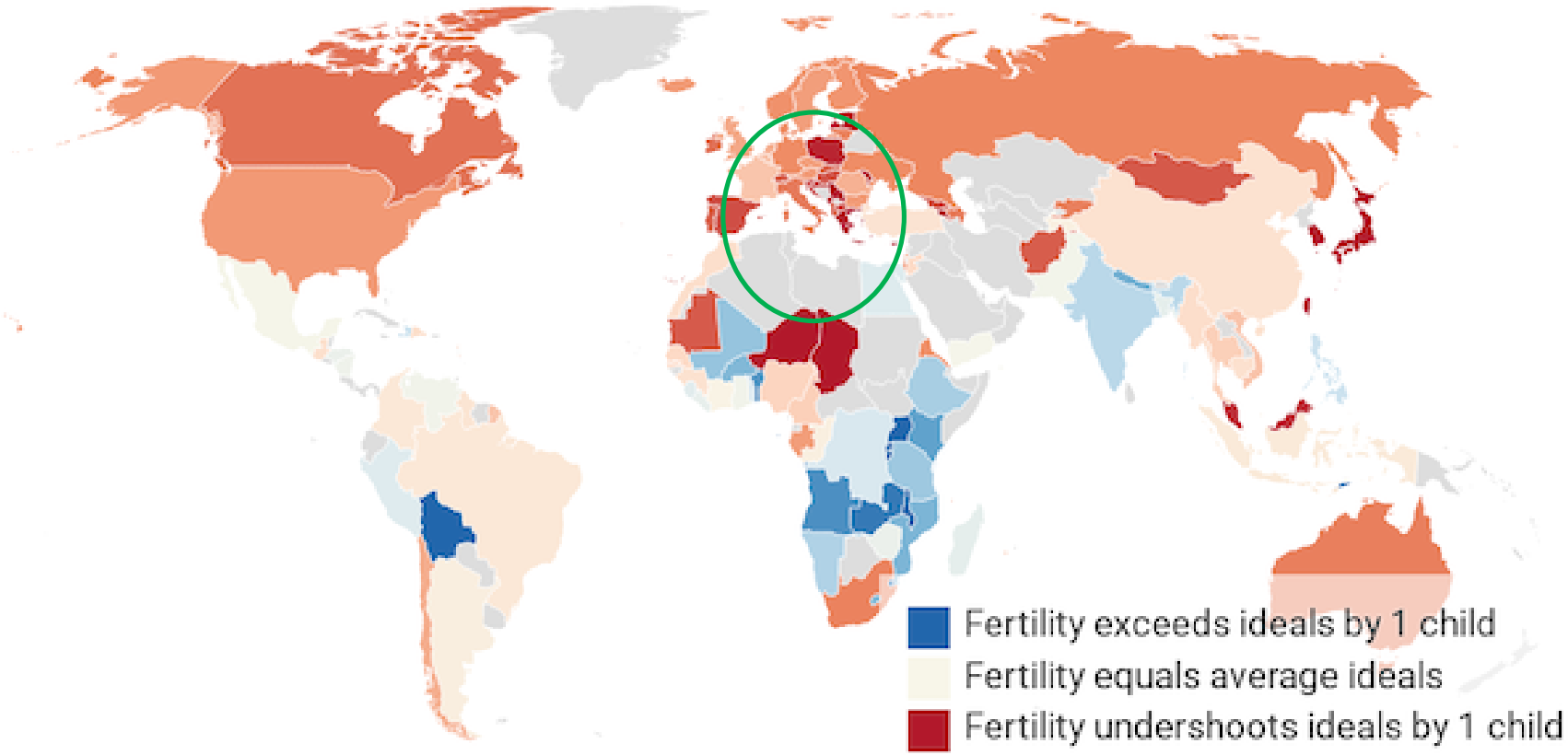
Infertilità

Mancato concepimento dopo 12 mesi di rapporti sessuali regolari senza uso di contraccettivo in donne entro i 35 anni di età e doo 6 mesi in donne sopra i 35 anni.



Average Fertility Gap by Country

Estimated Total Fertility Rate minus Average Ideal Fertility of Reproductive Age Women



World Fertility Ideals dataset. Average value of all available data on fertility gap, 2000-2018

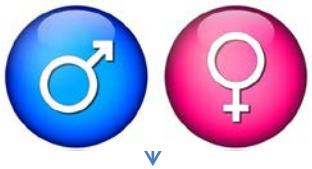
Institute for Family Studies

World Health Organization (WHO)

Studio su 8500 coppie infertili

37%

Fattori femminili



35%

Entrambi

8%

Fattori maschili

5%

Causa non nota

15%

Gravidanza durante lo studio

Studio su 780 coppie infertili inglesi

21%

Disfunzioni ovulatorie

14%

Danno tubarico

6%

Endometriosi

3%

Fattori cervicali

28%

Idiopatica

28% Causa maschile

AUHull MG et al. Clin Res Ed. 1985

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, Avanell, Bhattacharva

Hum Reprod Update. Nov 2017

Metanalisi da gen 1966 a mar 2016 (40 studi inclusi)

Modifiche dello stile di vita in soggetti con desiderio di gravidanza (esclusa chirurgia bariatrica e terapia medica)

- calo ponderale
- aumento del tasso di gravidanza di 1.59 volte
- miglioramento dell'ovulazione
- nessun effetto sul tasso di aborto.

Razionale alimentare in donne sovrappeso od obese che cercano una gravidanza: dieta ipocalorica (riduzione di grassi e carboidrati raffinati) e aumento dell'esercizio aerobico.

Take home messages

- La maggior parte dei casi di infertilità ha eziologia femminile

- Modifiche dello stile di vita aumentano il tasso di gravidanze nelle coppie senza cause organiche note di infertilità.

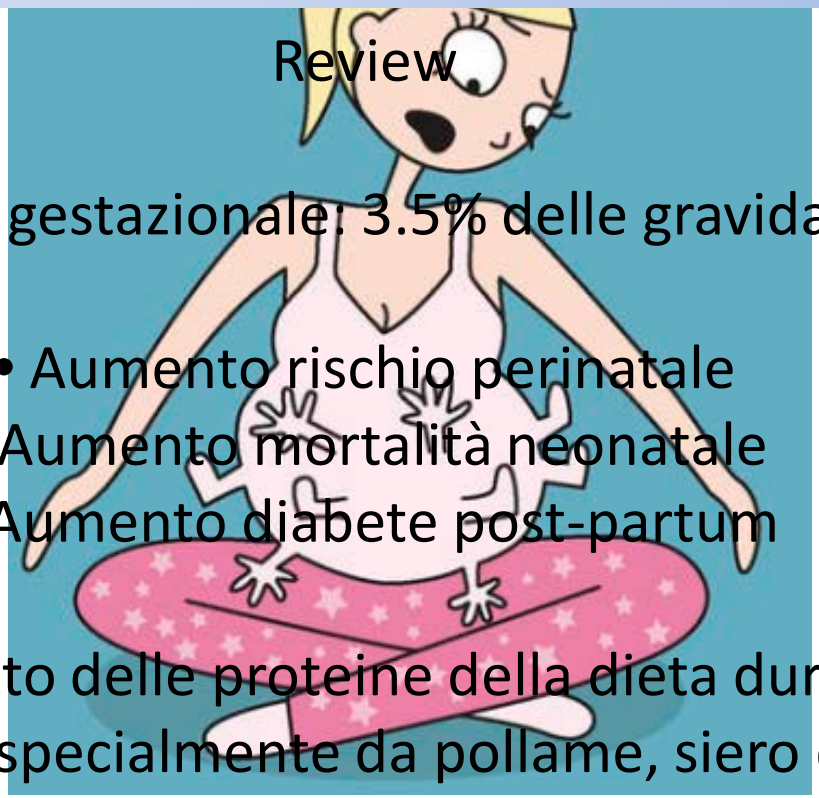
- Ulteriori studi saranno necessari per stabilire quale approccio dietetico e, più in generale, di stile di vita sia il più efficace per migliorare la fertilità (principalmente nella donna, ma anche nell'uomo).

Gravidanza

Low Protein Diets for Pregnant Women and Its Association with Insulin Secretion and Resistance.

Zarkos, Addai, Tolekova

Open Access Maced J Med Sci. Feb 2019



Review

Diabete gestazionale: 3.5% delle gravidanze.

- Aumento rischio perinatale
- Aumento mortalità neonatale
- Aumento diabete post-partum

Un aumento delle proteine della dieta durante la gravidanza (specialmente da pollame, siero del latte, pesce, noci e legumi) riduce il rischio di diabete gestazionale.

A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes

Browers, Tobias, Yeung, Hu, Zhang

The American Journal of Clinical Nutrition. Feb 2012

Studio prospettico su 13 475 donne in gravidanza fra il 1991 e il 2001.

860 diabete gestazionale, correlato a dieta pre-gravidanza con:

- apporto di grasso animale e colesterolo

- rischio aumentato se si sostituisce il 5% dell'energia da grassi animali con carboidrati

Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence

Cuilin Zhang Yi Ning

The American Journal of Clinical Nutrition. Dec 2011

1

Dieta

Durante la gravidanza

- Grassi saturi aumentano il rischio di diabete gestazionale
- Grassi poliinsaturi sono protettivi
- Deficit vit. D e C aumentano il rischio

POCHI STUDI

Prima della gravidanza

- Western dietary pattern (carne rossa o processata, prodotti del grano raffinati, dolci, patate fritte, pizza) aumenta il rischio.
- Prudent dietary pattern (frutta, verdura a foglia larga, pollo pesce) è protettiva.
- Carne rossa (grassi saturi, colesterolo, nitriti (formano nitrosamine, danneggianti la b-cellula), AGEs (advanced glycation end process – che si formano processando la carne)
- Eccesso di Fe (induce insulino-resistenza
- Fibre sono protettive
- Regular cola

Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence

Cuilin Zhang Yi Ning

The American Journal of Clinical Nutrition. Dec 2011

Attività fisica

In acuto migliora l'insulino-sensibilità per 48 ore.

In cronico: sia prima (1 anno prima) che durante (soprattutto le prime 20 settimane) la gravidanza riduce il rischio di diabete gestazionale in modo intensità- e tempo-dipendente.

Take home messages

- Modifiche dello stile di vita (dieta e attività fisica) sia durante che prima dell'inizio della gravidanza influenzano il rischio di diabete gestazionale.

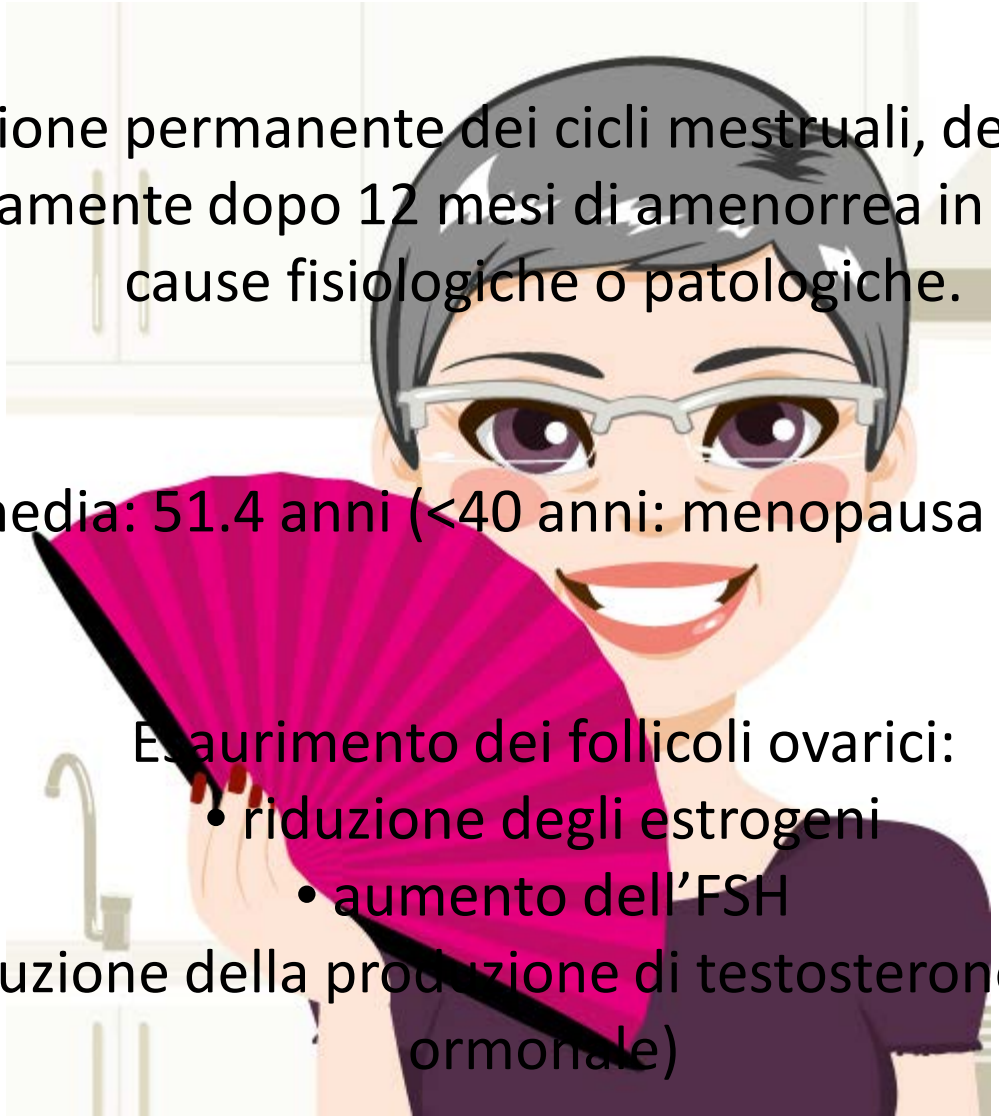
- I grassi animali e i carboidrati aumentano il rischio di diabete gestazionale, le proteine sembrano protettive.

- L'attività fisica riduce il rischio di diabete gestazionale sia prima che durante la gravidanza.

- Potenziale applicazione delle dieta chetogenica prima della gravidanza (durante è ad oggi una controindicazione).

- Potenziale applicazione nel post-partum, in particolare dopo diabete gestazionale.

Menopausa



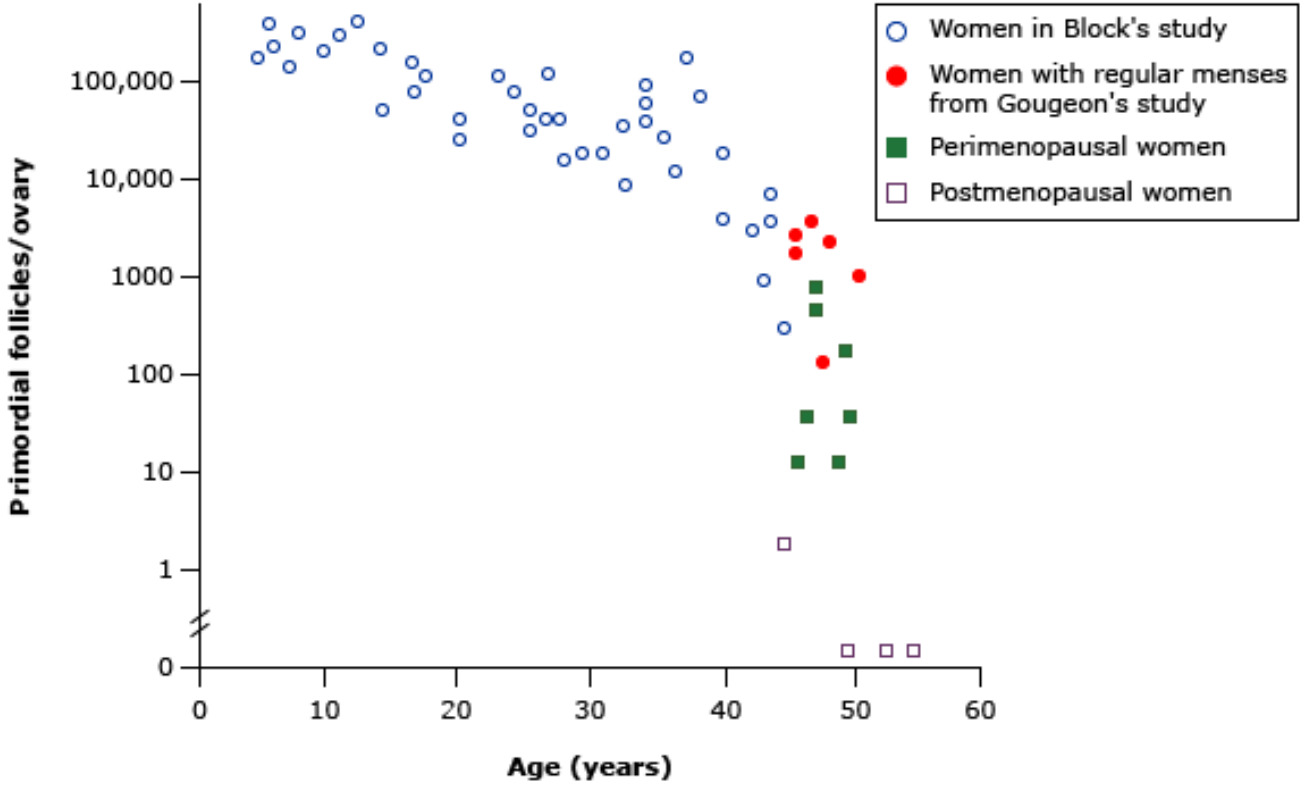
Cessazione permanente dei cicli mestruali, determinata retrospettivamente dopo 12 mesi di amenorrea in assenza di altre cause fisiologiche o patologiche.

Età media: 51.4 anni (<40 anni: menopausa precoce)

Esaurimento dei follicoli ovarici:

- riduzione degli estrogeni
- aumento dell'FSH
- prosecuzione della produzione di testosterone (squilibrio ormonale)

Declining follicle number with age



A comparison of the relationship between age and primordial follicle number in Block's study of 44 girls and women aged 7 to 44 years with that of Gougeon's study of women aged 45 to 55 years. Follicle depletion appears to accelerate in the decade preceding menopause.

Data from: Block E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations at different ages. Acta Anat 1952; 14:108.

Gougeon A. Caractères qualitatifs et quantitatifs de la population folliculaire dans lóvaire humain adulte. Contr Fert Sex 1984; 12:527.

Perimenopausa

Inizia circa 4 anni prima dell'interruzione dei cicli mestruali:

- cicli irregolari
- alterazioni endocrinologiche
- vampate (80%)
- alterazioni del sonno
- alterazioni dell'umore
- secchezza vaginale
- alterazioni del metabolismo lipidico
- perdita di massa ossea

Study of Women's Health Across the Nation (SWAN): studio epidemiologico sulle manifestazioni della menopausa, su oltre 3000 donne (42-52 anni, per 15 anni).

Perimenopausa

Fase di transizione: graduale diminuzione del flusso mestruale, ma a volte menorragie (spesso in associazione con gli ultimi cicli ovulatori: valori più alti di estrogeni).

Obesità: menorragie più probabili (>80 ml, >7 giorni).

Alterazioni del peso

Sintomi della menopausa

Sintomatologia - acuto

- **Vampate** (40-80%): a partenza dal torace e volto, durata 2-4 minuti. Tipicamente notturni. Scompaiono in media dopo 4-5 anni.
- **Secchezza vaginale** (21-47%): assottigliamento dell'epitelio vaginale con vaginite atrofica: secchezza, prurito e dispareunia. Ingravescente.
- **Disturbi del sonno** (32-46%): sveglia per vampate, ma non solo. Aumento di sleep apnea, sindrome delle gambe senza riposo.
- **Depressione/ansia**: rischio aumentato di 2.5 volte.
- (**Dolore articolare** – 50-60%: più in obese e depresse)
- (**Perdita di memoria**)
- **Dolore mammario**: iniziale
- **Emicrania catameniale**: aumenta in perimenopausa.

Sintomatologia - cronico

Finisce la produzione estrogenica ma continua quella di testosterone. Squilibrio ormonale.

- Perdita di **massa ossea**, soprattutto iniziale.
- Aumento del **rischio cardiovascolare**: aumento LDL, riduzione dell'effetto protettivo delle HDL (SWAN study)
- **Composizione corporea**: aumento massa grassa e riduzione mamma magra. La terapia sostitutiva contrasta la distribuzione centrale del grasso.
- **Demenza**: dati limitati sull'azione degli estrogeni sulla funzione cognitiva
- **Osteoartrite**: dati limitati
- **Alterazioni cutanee**: riduzione del collagene e formazione di rughe.
- **Alterazioni dell'equilibrio**: maggior rischio di cadute e fratture.

Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis.

Pu, Tan, Yu, Wu

Climateric. Dec 2017

La menopausa si associa ad un aumentato rischio di sindrome metabolica.

Metanalisi:

- Peggioramento, in menopausa, di tutti gli indici di sindrome metabolica eccetto HDL
- Menopausa chirurgica: rischio aumentato di 1.51 volte

- Estrogeni naturali: migliori per trigliceridi e pressione diastolica
- Estrogeni coniugati: migliori per HDL e LDL.

Obesity and weight management at menopause.

Proietto

Aust Fam Physician. Jun 2017

L’aumento ponderale in menopausa è dovuto principalmente a una riduzione dell’attività spontanea.

Donne precedentemente normopeso: controllo dell’alimentazione e aumento dell’attività fisica.

Donne precedentemente soprappeso od obese: risultati migliori e più rapidi con VLCD, seguita da terapia comportamentale per il resto della vita. Eventualmente farmaci.

ObInfluence of the degree of adherence to the Mediterranean diet on the cardiometabolic risk in peri and menopausal women. The Flamenco project.

Ruiz Cabello, Coll-Risco, Acosta-Manzano, Borges-Cosic, Gallo-Vallejo, Aranda, Lopez-Jurado, Aparicio

Nutr Metab Cardiovasc Dis. Mar 2017

198 donne in menopausa/perimenopausa: questionari sulla qualità della vita e grado di aderenza alla dieta mediterranea .

27% alta aderenza 40% media aderenza 30% bassa aderenza

- ↓ colesterolo totale/HDL ratio

- ↓ colesterolo totale
- ↓ frequenza cardiaca a riposo
- ↓ LDL
- ↓ trigliceridi
- ↓ PCR

Baccelli, cereali integrali e vino rosso: ridotto rischio cardiovascolare

Take home messages

- La menopausa rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare, sia attraverso l'aumento di peso che per altri fattori.

- Un'alta aderenza alla dieta mediterranea riduce il rischio cardiovascolare.

- In donne sovrappeso od obese è stata proposta VLCD per risultati migliori e più rapidi.

- Esiste un forte razionale per applicare anche la VLCKD in menopausa, ma futuri studi saranno necessari per confermarne l'efficacia e la sicurezza.

Conclusioni

- Lo stile di vita (attività fisica e alimentazione) è fondamentale per il mantenimento del peso e di un adeguato metabolismo durante tutte le fasi di vita della donna, sia in situazioni fisiologiche che patologiche .

- La VLCKD è dimostrata essere uno strumento utile in alcune situazioni (PCOS) ed ha un forte razionale per l'utilizzo in altri casi in cui sia necessario ottenere un peso ed un metabolismo adeguati.

- Ulteriori studi potranno verificare l'entità dell'efficacia di questo trattamento dietetico in condizioni non ancora adeguatamente studiate, anche in relazione ad altri approcci terapeutici.

- E' fondamentale la personalizzazione di ogni programma comportamentale e terapeutico ed è sempre utile un team multidisciplinare in grado di affrontare i diversi aspetti, organici e psicologici.

Grazie per l'attenzione