

Sovrappeso ed infertilità: le fasi clinico-terapeutiche per cercare la gravidanza col minimo dei rischi

Stefano Palomba, Angela Falbo, Annalisa Di Cello, Fulvio Zullo
CATTEDRA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA - UNIVERSITÀ DEGLI STUDI "MAGNA GRAECIA" DI CATANZARO

INTRODUZIONE

Sovrappeso ed obesità, disturbi a decorso cronico correlati ad un elevato tasso di mortalità e morbilità, sono sempre più diffusi nei paesi occidentali [1]. Sebbene i meccanismi fisiopatologici che determinano l'accumulo di grasso nel corpo siano complessi e non completamente conosciuti, si ritiene che fattori sia genetici sia ambientali ne siano implicati nella patogenesi.

Impiegando l'indice di massa corporea (body mass index, BMI, kg/m²) quale criterio diagnostico per definire sovrappeso e obesità, la World Health Organization (WHO) ha stimato che circa 1 miliardo di persone nel mondo è in sovrappeso (BMI >25 kg/m²) e circa 300 milioni sono obese (BMI >30 kg/m²) [1].

Ad oggi, il 54% della popolazione adulta degli Stati Uniti è in sovrappeso e il 22% è obeso. Peraltro, nuovi stili di vita e abitudini alimentari hanno determinato un aumento del tasso di obesità e sovrappeso nei paesi in via di sviluppo [1]. Nel corso degli anni, nelle donne in età fertile o gravide è stato registrato un forte incremento di incidenza di obesità. In particolare, il 26% delle donne di età compresa tra 20 e 39 anni è in sovrappeso ed il 29% è obesa [2].

A causa di disfunzioni ormonali correlate all'attività endocrina e metabolica del tessuto adiposo, obesità e sovrappeso sono spesso associate ad infertilità anovulatoria e disfunzioni mestruali. Infatti, sebbene non tutte le donne in sovrappeso o obese presentino disturbi della capacità riproduttiva, esistono in letteratura forti evidenze riguardo l'effetto negativo che l'eccesso di peso corporeo avrebbe sulla fertilità della donna [3, 4].

Stein e Leventhal [5] furono i primi a identificare una possibile correlazione tra obesità e disturbi della fertilità. Il 4-10% delle donne in età riproduttiva è affetta da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), condizione caratterizzata da anovulazione cronica ed iperandrogenismo frequentemente associata a sovrappeso e obesità addominale.

Il 10-50% circa delle donne affette da PCOS, infatti, ha un BMI superiore al range di normalità (18.5-24.9 Kg/m²). In particolare il grasso addominale sembrerebbe giocare un ruolo chiave nella patogenesi dell'insulino-resistenza e delle disfunzioni riproduttive presenti nelle donne affette da PCOS. Infatti, irregolarità mestruali ed infertilità anovulatoria sono più frequenti in donne con obesità addominale. Sebbene nella

pratica clinica sia possibile trovare donne obese o in sovrappeso che mantengono la propria fertilità ed ottengono spontaneamente una gravidanza, una paziente in sovrappeso o obesa dovrebbe essere sempre considerata potenzialmente sub-fertile o infertile.

Il peso corporeo potrebbe predire la fertilità in una donna: infatti, è stata osservata una correlazione diretta tra tasso di infertilità anovulatoria e BMI, e la probabilità di essere affette da infertilità anovulatoria nelle pazienti con BMI >32 Kg/m² è tripla rispetto a donne con BMI normale [3].

È stato, inoltre, dimostrato che l'obesità è in grado di ridurre la fertilità non solo in cicli ovulatori naturali ma anche in cicli di riproduzione assistita [6]. Le dosi di clomifene citrato (CC) e di gonadotropine richieste rispettivamente in corso di induzione dell'ovulazione semplice e multipla sono, infatti, significativamente superiori per le pazienti in sovrappeso rispetto a pazienti normopeso [7]. Il tasso di gravidanza nelle pazienti in sovrappeso sottoposte a trattamenti di fertilizzazione in vitro (in vitro fertilization, IVF), inoltre, è notevolmente ridotto [6]. Infine, il sovrappeso e l'obesità in gravidanza determinano un rischio elevato di complicanze materno-fetali, con una correlazione lineare tra BMI e rischio di complicanze, quali abortività ed anomalie congenite [3].

Sulla base di tali considerazioni, scopo della presente review sarà quello di identificare le fasi clinico-terapeutiche della gestione di una paziente in sovrappeso o obesa che desidera una gravidanza.

Descriveremo brevemente il meccanismo fisiopatologico attraverso cui l'obesità sembra determinare una compromissione della funzione riproduttiva nella donna. In particolare, saranno descritti gli effetti ormonali, ovulatori/ovarici ed endometriali che il tessuto adiposo esercita a carico dell'apparato riproduttivo femminile.

Saranno discusse le strategie per migliorare la fertilità nella donna sub-fertile in sovrappeso od obesa. In primo luogo, saranno esaminate le strategie di prima linea atte a modificare lo stile di vita della paziente (dieta e attività fisica). In secondo luogo, saranno descritti i trattamenti farmacologici e chirurgici dell'obesità, da considerarsi quali strategie di seconda linea per i soggetti che non ottengono benefici con la dieta e/o l'esercizio fisico. Infine, saranno descritti i trattamenti specifici per il ripristino della fertilità per quelle pazienti che, nonostante la

perdita di peso, non riescono ad ottenere una gravidanza spontanea. In tal senso, valuteremo quando è indicato sottoporre la paziente a tali trattamenti (induzione dell'ovulazione semplice e multipla, tecniche di riproduzione assistita) e quali sono le strategie da mettere in atto per aumentare la probabilità di successo del trattamento stesso.

OBESITÀ E INFERTILITÀ: POTENZIALI MECCANISMI PATOGENETICI

Attorno a meccanismi ormonali e metabolici ancora non completamente chiariti, il tessuto adiposo in eccesso sembrerebbe determinare delle alterazioni nella capacità riproduttiva della donna. Superata la tradizionale concezione secondo cui il tessuto adiposo sarebbe un tessuto inerte che funge esclusivamente da deposito di materiale lipidico, dati recenti hanno dimostrato che il tessuto adiposo è un vero e proprio organo sede di una intensa attività endocrina e metabolica [8].

Peraltro, nella donna, variazioni cicliche ormonali finemente regolate sia a livello centrale sia a livello periferico rappresentano un elemento fondamentale per il controllo del ciclo mestruale, dell'ovulazione e della funzione endometriale.

Sulla base di tali osservazioni, si ritiene che il grasso agisca negativamente sulla fertilità attraverso un'azione sia diretta sia indiretta: in maniera diretta, l'obesità altera la fisiologica secrezione degli ormoni sessuali e ne riduce la biodisponibilità, d'altra parte, il tessuto adiposo interferisce con la fertilità indirettamente modulando la secrezione e la biodisponibilità di ormoni non sessuali quali la leptina, l'insulina e altre adipochine. (Figura 1)

OBESITÀ E OVULAZIONE

Effetti sugli steroidi sessuali

Il tessuto adiposo rappresenta un'importante sede di sintesi e metabolizzazione degli steroidi sessuali. Nelle donne con obesità centrale (distribuzione centripeta del grasso in eccesso)

sono state riscontrate elevate concentrazioni di ormoni steroidei liberi [3]. Infatti, alterando il metabolismo delle proteine di trasporto e sequestrando parte degli ormoni steroidei liposolubili il grasso controlla la biodisponibilità degli ormoni sessuali, inoltre, il tessuto adiposo determina un iperestrogenismo relativo convertendo gli androgeni (A) in estrogeni (E).

Nelle donne che hanno un eccesso di grasso corporeo sono stati riscontrati bassi livelli sierici di sex hormone binding globulin (SHBG), proteine leganti gli ormoni sessuali che giocano un ruolo centrale nella patogenesi dell'infertilità correlata all'obesità.

Numerosi lavori hanno dimostrato che i livelli sierici di SHBG sono inversamente proporzionali al rapporto circonferenza vita/fianchi (waist-to-hip ratio, WHR), indicativo del grasso localizzato a livello addominale, e direttamente correlati ai livelli di insulina. La localizzazione del tessuto adiposo ha dunque un ruolo primario nel determinare modificazioni nella secrezione e nella biodisponibilità di SHBG. Infatti, è stato osservato che i livelli sierici di SHBG sono più elevati nelle donne che hanno una localizzazione del grasso a livello centrale rispetto a donne con un'obesità periferica [3]. Pertanto, il grasso viscerale non solo correla con un alto rischio di complicanze cardiovascolari e metaboliche ma potrebbe essere un fattore predittivo di infertilità. I ridotti livelli di SHBG, direttamente aumentando i livelli di ormoni sessuali liberi e indirettamente stimolando la sintesi di androgeni a livello ovarico, provocano una condizione di iperandrogenismo responsabile dei disturbi mestruali e dell'oligo-anovulazione. Sulla base di tali dati, la riduzione del grasso viscerale consente di aumentare i livelli circolanti di SHBG e di ridurre quelli di androgeni [3].

Effetti sull'ormone luteinizzante

In molte donne sovrappeso/obese che presentano disturbi della fertilità, sono stati riscontrati elevati livelli sierici di ormone luteinizzante (luteinizing hormone, LH) ed inversione del rapporto LH/ormone follicolo stimolante (follicle-stimulating hormone, FSH). In particolare, sarebbe il grasso in eccesso a

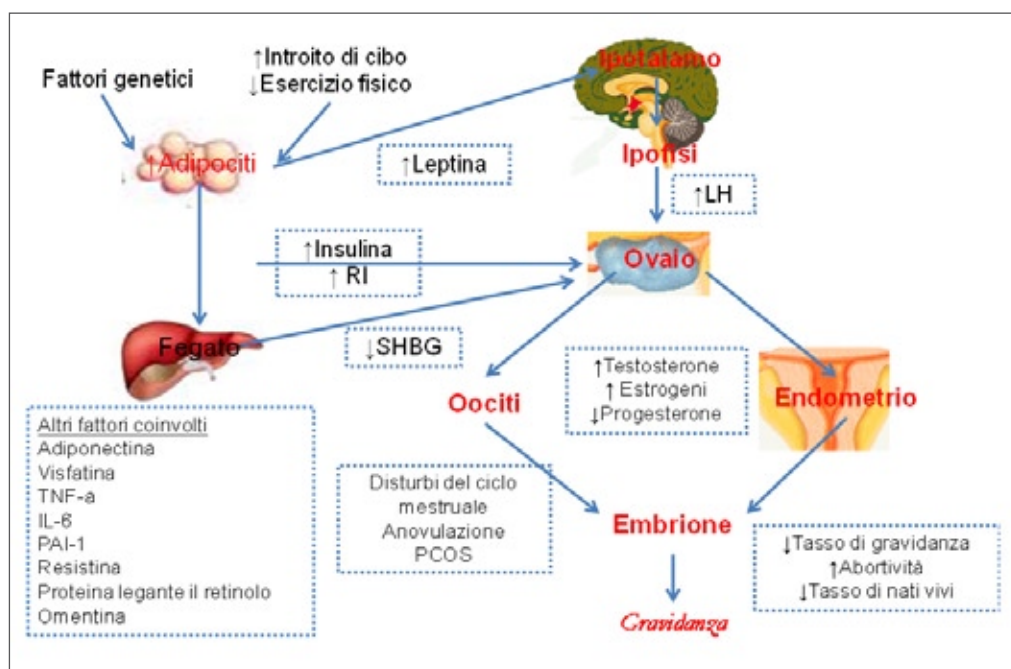


Figura 1. Schema del complesso intreccio di elementi endocrini e metabolici che legano il controllo del metabolismo, dell'alimentazione con la riproduzione neuromodulatori

determinare un'ipersecrezione di LH. Studi condotti su popolazioni di donne con PCOS obese, infatti, hanno dimostrato che la perdita di peso consente la riduzione dei livelli sierici di LH [4]. Gli elevati livelli sierici di LH, associati spesso allo stato di insulino-resistenza, stimolano la secrezione di A che agiscono, di conseguenza, negativamente sulla follicologenesi impedendo lo sviluppo del follicolo e, quindi, l'ovulazione.

Effetti sul metabolismo glucidico

Come già precedentemente accennato, il tessuto adiposo localizzato a livello addominale sembrerebbe correlato ad uno stato di insulino-resistenza e iperinsulinemia compensatoria. L'iperinsulinemia, a sua volta, ridurrebbe i livelli di SHBG, provocando un'iperandrogenemia relativa, e determinerebbe alterazioni di fattori di crescita insulino-simili (insulin-like growth factor, IGF), con conseguenti alterazioni del ciclo mestruale e dell'ovulazione.

L'insulina, infatti, stimola la steroidogenesi attraverso un'azione sia centrale sia periferica [3]. A livello centrale, migliorando la sensibilità delle cellule gonadotrope ipofisarie al fattore di rilascio delle gonadotropine (gonadotrophins releasing hormone, GnRH) l'insulina sembrerebbe implicata nella regolazione della secrezione di LH [33]. Tuttavia, studi in vivo e in vitro hanno ottenuto risultati contrastanti.

A livello periferico, l'insulino-resistenza influenza la funzione epatica, muscolare ed ovarica.

A livello epatico, l'iperinsulinemia inibisce la sintesi di SHBG con conseguente aumento di androgeni liberi; l'iperinsulinemia inibisce anche la secrezione epatica di proteine leganti i fattori di crescita insulino simili (insulin-like growth factor-binding protein, IGFBP) tipo-1 determinando una maggiore attività per le IGF tipo 1 e 2. Tali fattori, regolatori della maturazione follicolare e della steroidogenesi, agiscono sulle cellule tecali aumentando la produzione ovarica di androgeni [3].

A livello muscolare, la resistenza all'insulina comporta una minore espressione di geni coinvolti nel metabolismo ossidativo. Dati sperimentali ottenuti in pazienti con PCOS hanno dimostrato che l'insulino-resistenza comporta alterazioni nell'omeostasi degli acidi grassi liberi (free-fatty-acids, FFA) e del calcio [3].

A livello ovarico, legando il recettore per l'insulina e per IGF-1, l'insulina stimola le cellule della teca e della granulosa. Peraltro, l'insulina migliora la sensibilità ovarica all'FSH e, soprattutto, all'LH aumentandone l'espressione di recettori specifici. Il risultato è un aumento dei livelli intraovarici di estrogeni e di androgeni. È stato dimostrato che, inibendo l'apoptosi delle cellule della granulosa, una breve esposizione intraovarica agli androgeni, potrebbe prolungare la sopravvivenza di piccoli follicoli antrali destinati fisiologicamente a crescere rapidamente fino a diventare follicoli dominanti o atresici. D'altra parte, una prolungata esposizione agli androgeni, come osservato in donne affette da PCOS, porta all'accumulo di questi follicoli nello stroma ovarico, che diventa conseguentemente ipertrofico [3].

Effetti sulle adipochine

La principale adipochina è la leptina, una proteina regolatrice che viene secreta dagli adipociti in maniera pulsatile. La sua secrezione è stimolata dal senso di fame ed inibita dall'assunzione di cibo. Tale proteina svolge un ruolo essenziale nella regolazione sia del metabolismo glico-lipidico sia nel manteni-

mento della funzione riproduttiva.

A livello periferico, la leptina regola il metabolismo del glucosio inibendo la secrezione pancreatico di insulina ed antagonizzandone gli effetti sui tessuti bersaglio. A livello centrale, stimola l'ipotalamo aumentando il senso della fame. Il meccanismo risulta nell'accumulo di grasso corporeo [3].

In merito alla funzione riproduttiva, è stato dimostrato che concentrazioni sieriche normali di leptina sono in grado di stimolare l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio. Infatti, dati ottenuti da studi sperimentali su topi e sull'uomo hanno dimostrato che recettori per la leptina sono presenti a livello ipotalamico, ovarico (cellule della teca e della granulosa, oociti), endometriale e sulle cellule embrionali pre-impianto.

In particolare, è stato dimostrato che un deficit congenito di leptina o del recettore per la leptina impedisce lo sviluppo puberale e provoca ipogonadismo ed infertilità. Di contro, concentrazioni elevate di leptina sembrerebbero interferire con la normale funzione riproduttiva della donna. È stato osservato che livelli di leptina elevati sono presenti in donne sovrappeso/obese. La relazione tra leptinemia e tessuto adiposo è supportata dal fatto che una riduzione del peso corporeo pari al 10% riduce del 53% i livelli sierici di leptina.

In particolare, studi in vitro hanno dimostrato che livelli elevati di leptina, agendo sulle cellule della granulosa e della teca, interferiscono con la steroidogenesi e inibiscono conseguentemente la follicologenesi. A livello delle cellule della granulosa, mediante una riduzione della sensibilità all'FSH e all'IGF-1, essa inibisce la sintesi di E. A livello delle cellule della teca, la leptina stimola la sintesi di androstenedione. Mediante tali effetti, la leptina potrebbe impedire la follicologenesi, lo sviluppo del follicolo dominante, la maturazione dell'oocita e l'ovulazione.

Inoltre, è stato osservato che elevati livelli di leptina potrebbero impedire lo sviluppo follicolare e la maturazione dell'oocita mediante alterazioni della vascolarizzazione [4]. È stato dimostrato, infatti, che la leptina determina il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno provocando uno stress ossidativo sull'endotelio. Conseguentemente, il danno endoteliale provocherebbe una riduzione del flusso perifollicolare [3].

Ridotta sensibilità ipotalamica alla leptina e l'iperleptinemia compensatoria sono stati osservati nelle donne oligo-anovulatorie affette da PCOS [3]. Inoltre, pazienti con PCOS presentano livelli plasmatici di leptina maggiori rispetto a donne non affette da PCOS a parità di BMI. Numerosi autori ipotizzano, infatti, che l'alterato metabolismo della leptina sia correlato all'insulino-resistenza piuttosto che al peso della paziente. A conferma di tali dati, è stato dimostrato che un trattamento con insulino-sensibilizzanti riduce sia la resistenza all'insulina sia i livelli di leptina [3].

Gli adipociti, controllati dall'insulina sintetizzano e rilasciano molti altri peptidi (tumor necrosis factor, TNF- α ; interleuchin-6, IL-6; adiponectine; adiposine; resistina; plasminogen activator inhibitor, PAI-1; fattori chemiotattici per monociti e macrofagi; proteine del sistema renina angiotensina). Tali molecole funzionano anche come messaggeri del signalling insulino-dipendente. Pertanto, si ritiene che mediante un'azione diretta o indiretta (insulino-dipendente) alcuni di questi peptidi potrebbero agire nel regolare la funzione riproduttiva. Ad oggi, l'azione diretta mediante cui le adipochine determinano infertilità in donne sovrappeso obese non è ancora nota.

Obesità ed endometrio

L'eccesso di tessuto adiposo oltre agli effetti sull'ovulazione ha potenzialmente una ripercussione sulla fase di impianto mediante l'azione diretta sull'endometrio. Tuttavia, sebbene alcuni autori abbiano mostrato che nelle donne obese il tasso di fallimento dell'impianto è elevato [3] esistono ancora pareri contrastanti sul ruolo preciso dell'insulino-resistenza e del peso corporeo [3]. Inoltre, l'iperestrogenismo relativo osservato nelle donne obese potrebbe interferire con la recettività endometriale.

Ad oggi, i precisi meccanismi molecolari e cellulari attraverso cui l'obesità e l'eccesso di grasso corporeo alterino le funzioni endometriali non sono stati ancora completamente chiariti. Tuttavia, si ipotizza che l'obesità possa ridurre la fertilità modificando l'espressione endometriale di proteine, quali la glicodelina, l'IGFBP-1 ed il fattore di inibizione leucemico (leukemia inhibitory factor, LIF) coinvolte nelle fasi della finestra d'impianto [3].

Come detto sopra, l'obesità viscerale provoca una condizione di insulino-resistenza ed iperinsulinemia compensatoria. In particolare, è stato osservato che l'iperinsulinemia determina una riduzione dei livelli di glicodelina e IGFBP-1, inoltre, è stato dimostrato che in una popolazione di donne con aborti ricorrenti inspiegati l'espressione di LIF risulta inversamente proporzionale al BMI.

Nelle donne sovrappeso od obese è stata osservata un'alterata espressione di mediatori dell'infiammazione, della coagulazione e della fibrinolisi. Il tessuto adiposo in eccesso correla con elevati livelli di proteine infiammatorie della fase acuta e citochine pro-infiammatorie (IL-6; PAI-1 e TNF). Tali proteine dell'infiammazione sembrerebbero esercitare un effetto negativo sull'impianto e lo sviluppo precoce dell'embrione [4].

Inoltre, la resistenza all'insulina sembra determinata da una ridotta espressione dei trasportatori del glucosio, soprattutto del trasportatore del glucosio (glucose transporter, GLUT) tipo-4 [9, 10]. Dati recenti hanno dimostrato che i GLUT sono espressi anche dalle cellule endometriale. In particolare, dati sperimentali su donne con PCOS hanno dimostrato che la concentrazione dei GLUT-4 è inferiore nelle donne con PCOS obese rispetto a donne magre con e senza PCOS [9]. Sulla base di tali dati, si ritiene che nelle donne con PCOS ci sia una minore sensibilità endometriale all'insulina. Pertanto, poiché l'insulina controlla lo sviluppo, il metabolismo e la recettività dell'endometrio si potrebbe affermare che la resistenza endometriale all'insulina si ripercuote negativamente sulla fertilità.

Obesità ed alterazioni ovcitarie ed embrionarie

Secondo alcuni autori il grasso in eccesso, oltre ad impedire l'ovulazione ed alterare la recettività endometriale, si ripercuote negativamente sullo sviluppo ovcitario. In particolare, dati prospettici e retrospettivi hanno mostrato che la qualità ovcitaria di pazienti obese infertili sottoposte a cicli di riproduzione assistita (assisted reproduction technology, ART) è peggiore rispetto al donne infertili normopeso [3]. Inoltre, dati indiretti e riconducibili alle alterazioni ovcitarie/embrionarie chiaramente mostrano una correlazione positiva tra sovrappeso e/o obesità e rischio di aborto [3].

I meccanismi che sottendono a tale fenomeno non sono ben

conosciuti; è verosimile, tuttavia, che il tessuto adiposo sarebbe in grado di impedire le fisiologiche tappe maturative dell'ocita. Poiché lo sviluppo embrionario è strettamente correlato alla qualità ovcitaria, si ritiene che il tessuto adiposo potrebbe impedire, di conseguenza, anche il potenziale evolutivo embrionario [4].

Attualmente si ritiene che l'insulino-resistenza rappresenti la chiave patogenetica attraverso cui il tessuto adiposo agisce negativamente su oociti e embrione. In particolare, studi su animali [11] hanno dimostrato che la somministrazione di farmaci insulino-sensibilizzanti migliora la qualità dell'ocita e ne consente un normale sviluppo.

VALUTAZIONE CLINICO-DIAGNOSTICA

Al fine di ottenere una stima precisa quali e quantitativa della composizione corporea sono attualmente disponibili una serie di metodiche strumentali e non. Gli indici antropometrici e le varie tecniche di diagnostica per immagine impiegati nella misurazione del grasso corporeo e del grasso viscerale saranno di seguito discusse.

INDICI ANTROPOMETRICI

La misurazione del BMI rappresenta il metodo più semplice, accurato ed economico per avere una stima della composizione tissutale del corpo. Infatti, il BMI, pur non essendo una misura diretta di adiposità, fornisce in modo pratico una stima della massa grassa del corpo. La WHO infatti ne raccomanda la misurazione in tutte le pazienti al fine non solo di porre diagnosi di sovrappeso e di obesità ma anche al fine di inserire le paziente in sovrappeso o obesa nelle diverse categorie di rischio [1].

Indipendentemente dal sesso si definisce sovrappeso un individuo con BMI tra 25 e 30 kg/m². L'obesità è definita per BMI >30 kg/m². In particolare, per valori di BMI compreso tra 30 e 34.9 kg/m² si parla di obesità lieve, tra 35 e 39.9 kg/m² di obesità moderata e superiore a 40 kg/m² di obesità severa.

Recentemente, è stato dimostrato che già per valori di BMI superiori a 25 kg/m² la morbilità correlata al peso aumenterebbe gradualmente. Tali risultati sembrerebbero suggerire che il valore limite per definire l'obesità dovrebbe essere ridotto [12].

Tuttavia, sebbene la misurazione del BMI sia raccomandata da linee guida nazionali ed internazionali nella valutazione clinica della paziente obesa, l'appartenenza etnica, l'età e la percentuale di massa magra della donna condizionano l'accuratezza del dato. Pertanto, i valori cut-off dovrebbero essere modificati o "aggiustati" per le differenti popolazioni. D'altra parte la misurazione del BMI è vantaggiosa rispetto alla valutazione del solo peso corporeo poiché fornisce una misura più accurata sia della massa grassa corporea sia del rischio di malattia correlata ad obesità [12].

Il BMI non offre, invece, delle informazioni in merito alla distribuzione del grasso corporeo mentre proprio la distribuzione del tessuto adiposo nei differenti distretti anatomici sembra avere sostanziali implicazioni sulla morbilità. La distribuzione del grasso corporeo è essenziale non solo in termini di morbilità/morbosità cardiovascolare ma anche per il mantenimento della fertilità.

Altri indici antropometrici impiegati ambulatorialmente per ottenere una stima della composizione corporea in generale e del grasso viscerale in particolare sono la circonferenza vita (waist

circumference, WC) e il WHR. Nello specifico, una WC superiore a 88 cm e un WHR >0.8 sono indicativi nella donna di obesità viscerale.

La WC rappresenta la più piccola circonferenza dell'addome, tra la 12^a costa e la cresta iliaca, misurata alla fine di una espirazione normale. Il WHR viene calcolato valutando il rapporto tra WC e circonferenza fianchi (misurando il diametro più ampio a livello dei glutei). Entrambe le misurazioni vengono effettuate con la paziente in posizione eretta, addome rilassato, braccia rilasciate lungo i fianchi e piedi allineati. Molti autori sostengono che la WC sia utile soprattutto nella valutazione clinica di pazienti normopeso (18.5- 24.9 kg/m²) o sovrappeso (25-29.9 kg/m²) mentre in soggetti con obesità moderata o severa, la WC aggiungerebbe poco al valore predittivo del BMI. Tuttavia, anche il valore predittivo della WC, al pari del BMI, in termini di rischio cardiovascolare endocrino e metabolico dipende dall'età e dall'etnia della paziente, fattori che condizionano la distribuzione del grasso viscerale.

In considerazione della correlazione esistente tra grasso viscerale ed infertilità la misurazione della WC e del WHR rappresenta un punto cruciale nella valutazione clinica della paziente infertile.

Sebbene il WHR non sia universalmente riconosciuto come misurazione gold standard, tale parametro sembrerebbe essere l'indice antropometrico più appropriato per la stratificazione del rischio globale di mortalità negli anziani [13]. Inoltre, sebbene il WHR fornisca una stima del grasso localizzato a livello addominale, non consente, tuttavia, di distinguere il grasso sottocutaneo (sub-cutaneous fat, SC) dal grasso viscerale (visceral fat, VF), né rappresenta un buon fattore predittivo delle variazioni del VF.

Al fine di porre diagnosi differenziale tra obesità semplice e secondaria (sindrome di Cushing; ipotiroidismo; insulinoma; patologie ipotalamiche; sindromi genetiche specifiche), sarà opportuno valutare altri parametri clinici e biochimici oltre a misurare peso, altezza, BMI, WC e WHR. In particolare, nella donna sovrappeso o obesa con disturbi della fertilità sarà importante valutare la presenza di peluria e di acne sebbene quest'ultima abbia perso il valore diagnostico che prima aveva nella diagnosi di iperandrogenismo clinico.

La presenza di irsutismo verrà valutata attraverso il Ferriman-Gallwey Score [14]. Tale score consente di identificare la presenza o meno di peluria e, se presente, di identificarne la gravità. La peluria viene ricercata in 11 diverse parti del corpo: labbro superiore, mento, petto, schiena superiore, inferiore della schiena, addome superiore, inferiore dell'addome, del braccio, avambraccio, coscia e gamba [14]. Il medico ha a disposizione una scheda rappresentativa delle zone del corpo che vengono esaminate e per ciascuna zona verrà indicato un punteggio da 0 (nessuna eccessiva crescita di peli) a 4 (crescita estesa di peli). Un valore complessivo di Ferriman-Gallwey score superiore o uguale a 8 è diagnostico di irsutismo. La facilità d'impiego e il basso costo del sistema di Ferriman-Gallwey ne fanno uno strumento largamente impiegato nella pratica clinica.

Da un punto di vista biochimico sarà indicato effettuare un dosaggio degli ormoni sessuali ed una valutazione del profilo glicemico e dell'assetto lipidico.

Un'ecografia trans-addominale o trans-vaginale della pelvi potrà essere utile al fine di valutare il volume delle ovaie ed escludere altri disturbi organici.

IMAGING

Al fine di valutare più nello specifico il VF sono state sviluppate numerose tecniche di diagnostica per immagine molte delle quali, tuttavia, a causa degli elevati costi e della scarsa applicabilità clinica, vengono attualmente impiegate solo in via sperimentale.

La tomografia computerizzata (computed tomography, CT) e la risonanza magnetica (magnetic resonance imaging, MRI) rappresentano delle metodiche precise ed accurate per la quantificazione del grasso corporeo. Tuttavia, gli elevati costi di entrambe le tecniche, l'esposizione a radiazioni ionizzanti per la CT e i tempi di esecuzione della procedura per la MRI, rappresentano importanti limiti al loro impiego nella pratica clinica. Di contro, è stato osservato che l'ecografia è una metodica semplice, efficace ed ampiamente applicabile.

Impedenzometria

L'impedenzometria (Body Impedance Assessment, BIA) rappresenta un metodo preciso per calcolare la composizione tissutale della massa corporea. L'indagine viene effettuata attraverso degli appositi strumenti quali maniglie, elettrodi o pedane simili a comuni bilance, in grado produrre una debolissima corrente elettrica che viaggerà attraverso il corpo.

In tal modo è possibile misurare la cosiddetta impedenza, ovvero la resistenza che il corpo oppone al passaggio di tale corrente. Sebbene la BIA fornisca una misura precisa dello stato idrico del soggetto, della massa magra e grassa ed una stima del metabolismo basale, è una tecnica costosa e scarsamente disponibile nella clinica quotidiana.

Ecografia

Nel corso degli anni, sono stati proposti numerosi approcci per la valutazione ecografica della distribuzione del tessuto adiposo nel corpo.

Nel 1993, è stato condotto uno studio in cui veniva impiegato un nuovo indice ecografico per valutare la distribuzione del grasso corporeo. Nello specifico si procedeva misurando lo spessore sia dello strato di grasso pre-peritoneale (P) che del grasso addominale sottocutaneo (S) e calcolando, successivamente, il rapporto P/S.

In particolare veniva misurato il rapporto tra lo spessore massimo misurato per la P e lo spessore minimo per la S; il rapporto veniva definito come indice del grasso addominale (abdominal fat index, AFI). Sembrerebbe che una positività di AFI sia spesso riscontrata in pazienti con disturbi del metabolismo glicolipidico. Sulla base di tali osservazioni si ritiene che tale indice potrebbe essere impiegato non solo come un nuovo indicatore di deposito di VF ma anche come predittore del rischio metabolico [15].

Sfortunatamente, la difficoltà nell'ottenere dei risultati di provata efficacia della tecnica non ha consentito l'impiego clinico della stessa su larga scala.

Successivamente, Armellini et al. [16] per la valutazione del VF totale ha proposto l'impiego dell'ecografia intra-addominale profonda in quanto quest'ultima sembrava essere una metodica semplice ed efficace. Durante tale procedura la sonda viene posta ad 1 cm dall'ombelico secondo un piano trasversale e le misure stimate di VF ed SF vengono espresse in centimetri. SF è definito come la distanza tra la cute e la fascia addomina-

le, mentre VF è definito come la distanza tra la faccia interna del muscolo retto addominale e la parete anteriore dell'aorta. Il rapporto tra VF ed SF (VF/SF) può essere calcolato come parametro aggiuntivo. La maggiore difficoltà all'applicazione del metodo proposto da Armellini consiste nella impossibilità di avere sempre una visione chiara dell'aorta.

Per tale motivo, altri autori hanno proposto delle varianti del metodo [17] proponendo di misurare la distanza tra la faccia interna del muscolo retto e la parete anteriore delle vertebre in quanto, queste ultime, sono più facilmente visibili rispetto all'aorta.

Nella pratica clinica, i costi accettabili e la semplicità di esecuzione della procedura facilitano l'impiego dell'ecografia rispetto alla MRI o alla CT. Inoltre, in termini di efficacia, gli spessori intra-addominali misurati ecograficamente sembrano essere ottimi indicatori del grasso addominale. La misurazione ecografica della distanza intra-addominale muscolo-vertebra come indicatore di VF sembra, inoltre, essere sovrapponibile al dato riscontrato in CT, attualmente considerata il gold standard. Un recente studio, infatti, ha dimostrato che l'ecografia non solo ha un'efficacia sovrapponibile alla CT nel valutare il VF ma è anche una tecnica sicura, di rapida esecuzione e costi modesti [18].

Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (computed tomography, CT) rappresenta la tecnica più accurata e riproducibile ai fini della quantificazione del grasso corporeo e, in particolare, del grasso addominale. Tale tecnica, inoltre, non solo fornisce una misura accurata e precisa della composizione dei tessuti molli del corpo ma consente anche di distinguere il VF dal SF.

Il VF viene valutato attraverso la scansione CT del corpo in fettine o slice dallo spessore di 0.5 mm. La scansione viene effettuata a livello della quarta/quinta vertebra lombare (L4-L5) all'altezza dell'origine delle arterie iliache comuni dall'aorta. La regione anatomica considerata in CT per stimare il VF (VF-CT) è quella intra-addominale in cui sono comprese le seguenti strutture anatomiche: i muscoli retti dell'addome, obliqui interni, grande psoas, quadrati dei lombi, la vena cava inferiore e l'aorta addominale [19].

Densitometria assiale a raggi X

Un metodo alternativo da impiegare per avere una stima della composizione dei tessuti molli del corpo è la densitometria assiale a raggi X (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA), tecnica basata sulla misurazione dell'attenuazione che i raggi X emessi a due differenti livelli di energia subiscono durante il passaggio attraverso i tessuti corporei.

La DXA fornisce una stima sufficientemente accurata e precisa della percentuale di massa grassa, della massa magra e della densità minerale ossea. La valutazione densitometrica può essere effettuata in tutto il corpo o in regioni specifiche.

Poiché le immagini acquisite attraverso la DXA sono bidimensionali non è possibile, tuttavia, distinguere direttamente il VF e il SF. Una stima del VF potrebbe essere ottenuta attraverso una valutazione concomitante delle misure antropometriche oppure considerando l'attenuazione dei raggi in una regione specifica (sub-regione) dell'addome. Le sub-regioni così identificate forniscono una stima sufficientemente precisa del VF con minime variazioni intra- e inter-operatore [20].

Sebbene in letteratura non siano presenti studi di comparazione tra il valore predittivo di BMI e di DXA, gli esperti ritengono che quest'ultima fornisca misure più precise rispetto alla valutazione del solo BMI. Se comparata con la CT, la DXA è risultata sensibile e accurata nella misurazione del grasso addominale in soggetti giovani sia de sesso femminile sia maschile [20] sebbene sembri sottostimare il grasso addominale, in particolare quando quest'ultimo è scarso.

Sulla base di tale osservazioni è possibile affermare che la DXA non è superiore alle misurazioni antropometriche o alla CT nella misurazione del grasso viscerale [20]. L'esposizione della paziente a raggi X ed i tempi di esecuzione della procedura rappresentano, inoltre, importanti limiti all'applicabilità clinica di tale metodica.

Risonanza magnetica

Altra tecnica di imaging impiegata al fine di misurare il grasso corporeo è la MRI la cui precisione e accuratezza sembrerebbero sovrapponibili a quelle delle misurazioni antropometriche e della CT. Tuttavia la MRI, non impiegando radiazioni ionizzanti, espone i pazienti ad un rischio minore di radiazioni rispetto alla CT. Inoltre, la valutazione in MRI viene effettuata attraverso una sola scansione planimetrica ottenuta a livello ombelicale. Le scansioni vengono acquisite ed in secondo momento processate per essere visualizzate in 3 dimensioni.

Le sequenze pesate in T1 (3D T1-high resolution isotropic volume examination, THRIVE) consentono, inoltre, una soppressione del segnale dell'acqua, cosicché mediante la tecnica di attenuazione dell'immagine (spectral attenuation with inversion recovery, SPAIR) esclusivamente il segnale emesso dal grasso viene captato e trasformato in immagine. Attraverso tale procedura di elaborazione del segnale, la MRI consente una stima del tessuto adiposo, del muscolo scheletrico e degli altri tessuti e organi. In particolare, la MRI consente di avere una indicazione sulla distribuzione del tessuto adiposo a livello viscerale, sottocutaneo e, grazie a tecniche di nuova acquisizione, anche del grasso inter-muscolare.

I costi elevati correlati sia all'acquisizione delle immagini sia alla processazione dei dati rappresentano il limite principale all'impiego della MRI. L'obesità severa e la claustrofobia rappresentano delle controindicazioni relative all'impiego della procedura.

STRATEGIE PER MIGLIORARE LA FERTILITÀ NELLE PAZIENTI SOVRAPPESO-OBESE

La perdita di peso dovrebbe rappresentare l'obiettivo primario della gestione di donne in sovrappeso o obese con disturbi della fertilità. Solo dopo perdita di peso la donna dovrebbe essere sottoposta a trattamenti specifici per il ripristino della fertilità.

Attualmente si ritiene, infatti, che nelle donne in sovrappeso od obese anche una moderata perdita di peso sia in grado di migliorare lo stato di sub-fertilità/infertilità [21, 22]. In particolare, già una perdita di peso del 10% sembra migliorare il profilo ormonale, la regolarità mestruale, consente il ripristino dell'ovulazione e migliora i tassi di gravidanza [21]. Nelle donne con PCOS una riduzione del BMI pari al 5% rispetto al valore iniziale è in grado di ripristinare la ciclicità ovarica e la regolarità mestruale [23]. La perdita di peso ed in particolare

una riduzione della WC determinerebbe un aumento dei livelli di SHBG e una riduzione dei livelli di testosterone e l'iperandrogenemia [21, 23]. Tali modificazioni del profilo ormonale sono correlate al miglioramento dei tassi di concepimento e della riduzione dei tassi di aborto spontaneo [21]. Questi risultati sembrano correlati ad un miglioramento della sensibilità all'insulina determinata dalla perdita di grasso addominale. Ad oggi, sebbene siano disponibili numerose tipologie di intervento finalizzate alla riduzione del peso corporeo, è difficile raggiungere l'obiettivo prefissato per la scarsa compliance associata a tali trattamenti. Inoltre, pochi tra i pazienti che ottengono a breve termine un calo ponderale mantengono stabilmente il peso raggiunto. Tuttavia, le donne in sovrappeso od obese affette da disturbi della fertilità rappresentano una subcategoria di pazienti maggiormente motivate e recettive alle diverse strategie impiegate per la riduzione del peso corporeo. (Figura 2)

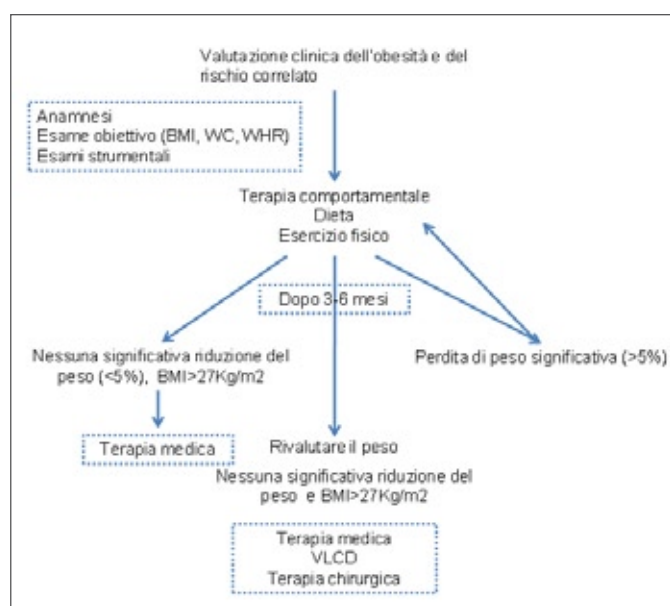


Figura 2. Valutazione del rischio legato all'obesità

COUNSELING PRE-GRAVIDICO

Secondo linee guida internazionali pazienti sovrappeso od obese devono essere scoraggiate ad intraprendere una gravidanza o a iniziare trattamenti per la fertilità senza aver ottenuto prima una perdita di peso. Infatti, l'obesità determina un rischio elevato di outcome riproduttivi sfavorevoli in corso di induzione dell'ovulazione e ART. Inoltre, anche per una donna che ottiene la gravidanza, spontaneamente o dopo trattamenti specifici, il rischio di complicanze materno fetali e di aborto risulta elevato.

Pertanto, le pazienti dovranno essere adeguatamente informate sui rischi che l'obesità presente già al concepimento o durante la gravidanza comporta sia per la madre sia per il nascituro.

Il rischio di aborto, di diabete gestazionale (DMG), di pre-eclampsia, di tromboembolismo venoso, di induzione al parto, di taglio cesareo, di complicanze anestesologiche, di infezioni della ferita chirurgica in donne in sovrappeso o obese che ottengono spontaneamente una gravidanza è, infatti, significativamente elevato [24]. Inoltre, è stato osservato che il numero

di madri che allatta il neonato al seno dopo il parto è significativamente inferiore in donne che prima della gravidanza erano obese o in sovrappeso rispetto a quelle normopeso [24].

In merito alle complicanze fetali, è stato dimostrato che il rischio di parto pre-termine nelle donne obese è maggiore rispetto a donne normopeso, così come i tassi di anomalie congenite, prematurità, macrosomia e mortalità neonatale risultano superiori nelle madri che erano obese già in epoca pre-gravidica. Inoltre, il tessuto adiposo materno cui il feto è esposto in ambiente intrauterino già dal momento del concepimento sembrerebbe aumentare il rischio per il bambino di sviluppare obesità e disturbi metabolici durante la crescita [24].

La donna deve essere informata della possibilità di minimizzare il rischio di complicanze materne e fetali mediante interventi atti a ripristinare il suo normale peso corporeo prima del concepimento [24]. Pertanto, tutte le donne con un BMI > 30 kg/m² devono essere invitate e motivate a perdere peso prima di programmare una gravidanza. Nel caso in cui la donna, consapevole dei rischi per lei ed il feto, voglia comunque avere una gravidanza sarebbe opportuno intraprendere degli interventi finalizzati a contenere i rischi correlati all'obesità in gravidanza.

Nelle donne obese sarà opportuno iniziare una terapia addizionale con acido folico in attesa della gravidanza: in particolare, le linee guida raccomandano la somministrazione di una dose giornaliera di 5mg di acido folico almeno per un mese prima del concepimento e durante il primo trimestre di gravidanza [24].

Indipendentemente dal peso materno il deficit di acido folico è in grado di determinare malformazioni congenite fetali quali difetti del tubo neurale (neural tube-defects, NTDs). Ad oggi, numerosi lavori hanno mostrato come la somministrazione in epoca pre-concezionale di supplementi di acido folico ad alte dosi (almeno 4mg/die) riduce il rischio di NTDs sia nella popolazione generale che in una popolazione a rischio [25]. Linee-guida internazionali, indicano la supplementazione di folati ad alte dosi in donne sovrappeso o obese quale strategia per minimizzare il rischio di NTDs [24].

Una recente meta-analisi su 12 studi di coorte ossessazionali in cui era stata valutato il rischio di NTD in donne sovrappeso, obese e con obesità severa ha dimostrato che le donne con un BMI > 25 kg/m² hanno un rischio di NTD significativamente maggiore rispetto alle donne con BMI < 25kg/m² [24]. Sembrerebbe, infatti, che a parità di dosi di supplemento di folato con la dieta i livelli sierici di acido folico si mantengano comunque inferiori ai valori misurati in donne con alto BMI [26].

Altro dato rilevante nel counselling pre-gravidico è la costatazione che i livelli sierici di vitamina D in gravidanza sono inversamente proporzionali al BMI e quelli cordonali sono risultati più bassi nei bambini nati da donne obese rispetto a quelli nati da donne non obese [27]. Pertanto, il rischio di complicanze correlate al deficit di vitamina D è maggiore nelle donne che prima del concepimento mostrano obesità rispetto a donne normopeso [27]. Per tale motivo, gli esperti considerano le donne sovrappeso o obese come una categoria a rischio per deficit di vitamina D e raccomandano la somministrazione di supplementi vitaminici (10 µg/die) in donne con BMI ≥ 30kg/m² sia durante la gravidanza sia durante allattamento [28].

RIDUZIONE DEL PESO CORPOREO MEDIANTE MODIFICHE DELLO STILE DI VITA

Le modifiche dello stile di vita rappresentano la strategia di prima linea per il miglioramento della fertilità e il contenimento del rischio di complicanze materno-fetali in donne sovrappeso/obese. Diversi interventi sullo stile di vita sono stati proposti: a) interventi dietetici; b) attività fisica; c) trattamento farmacologico; d) terapia chirurgica. (Figura 3)

Strategia di intervento per pazienti in sovrappeso/obesi					
Trattamento	BMI (Kg/m ²)				
	25.0-26.9	27.0-29.9	30.0-34.9	35.0-39.9	>40
Dieta, attività fisica, terapia comportamentale o tutt'e tre	+	+	+	+	+
Farmacoterapia	-	In pazienti con malattia obesità-coronaria	+	+	+
Chirurgia	-	-	-	In pazienti con malattia obesità-coronaria	+

Figura 3. Strategia di azione sui pazienti in sovrappeso o francamente obesi

A. Interventi dietetici

La dieta ipocalorica rappresenta il primo step terapeutico nella gestione della paziente sovrappeso o obesa affetta da disturbi della fertilità. Sebbene negli anni siano state proposte varie tipologie di dieta, scarse sono le evidenze a supporto di un regime dietetico piuttosto un altro.

La riduzione del bilancio energetico rappresenta tuttora il criterio fondamentale di un qualsiasi intervento dietetico atto alla perdita di peso. Peraltro, definire l'intervento dietetico considerando il peso iniziale della paziente e le sue abitudini alimentari e di vita aumenta la probabilità di mantenere nel tempo la perdita di peso. Associare inoltre la dieta all'esercizio fisico dà una maggiore probabilità di raggiungimento dell'obiettivo.

Quale dieta?

Una dieta ipocalorica rappresenta più spesso la scelta iniziale nella gestione di una donna in sovrappeso o obesa. Nello specifico una dieta ipocalorica prevede una riduzione dell'intake energetico di 1000-1200 kcal/die.

Si stima che una tale restrizione possa determinare una perdita di peso pari a 0.4-0.9 kg/settimana, con una perdita di peso dell'8-10% del peso iniziale dopo 6 mesi.

Per le donne affette da obesità severa che devono perdere molti chili in poco tempo, una dieta con una maggiore restrizione calorica (very low calorie diet, VLCD) può essere presa in considerazione. Una VLCD prevede un apporto calorico di 400-800 kcal/die e consente una perdita di peso pari a 20 kg in 12 settimane.

La VLCD prevede l'assunzione di dosi maggiori di proteine ad alta qualità e un minore apporto di grassi rispetto alla dieta

ipocalorica. Al fine di evitare deficit di nutrienti essenziali, le pazienti che seguono un regime restrittivo dovranno assumere supplementi di vitamine, minerali e oligoelementi. In aggiunta, l'eccessiva restrizione calorica potrebbe stimolare la lipolisi e la chetogenesi con conseguenti scompensi metabolici. Pertanto, diventa indispensabile il monitoraggio della paziente da parte di uno specialista.

La difficoltà nella gestione della paziente, i rischi a breve e lungo termine correlati all'eccessiva restrizione calorica della dieta e l'assenza di dati che mostrano l'efficacia di tale strategia ai fini del ripristino della fertilità limitano l'impiego di una VLCD nelle donne obese sub-fertili o infertili [29].

Sulla base di tali osservazioni, una dieta ipocalorica moderata rappresenta in termini di rapporto rischio/beneficio la scelta più ragionevole nella gestione di una donna in sovrappeso o obesa.

Linee-guida raccomandano di somministrare una dieta ipocalorica povera di grassi (<30%), ad alto contenuto di carboidrati (55%), ricca in proteine (>25%) e fibre (25 g al di) [30].

Sarebbe opportuno che la paziente aumentasse il consumo di carboidrati poco raffinati e limitasse invece l'assunzione di alimenti ad alto indice glicemico. Pertanto si dovrebbe consigliare alla paziente di limitare cibi quali il pane bianco o le patate (se ne consigliano non più di due porzioni al giorno) ed aumentare le dosi di legumi, frutta e verdura [31].

Riguardo all'intake lipidico, numerosi lavori hanno dimostrato che un ridotto consumo di grassi consente alla donna di perdere peso e migliorare il suo stato di salute. In particolare, è stato dimostrato che una dieta a basso contenuto di grassi, non associata a restrizione calorica, determinerebbe una perdita di peso sovrapponibile alla dieta ipo-calorica [32]. La donna dovrebbe limitare l'assunzione di grassi insaturi privilegiando i grassi saturi come quelli presenti nell'olio d'oliva. L'assunzione di acidi grassi mono o polinsaturi, inoltre, migliora la sensibilità all'insulina e riduce il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari [33].

Sarebbe, invece, opportuno suggerire alla paziente di assumere alimenti ricchi di grassi Omega 3 (pesce, crostacei, mandorle, noci), poiché agiscono migliorando il profilo lipidico e riducendo il rischio di ipertensione e di malattie cardiovascolari e metaboliche [34], sebbene recenti evidenze hanno dimostrato che, in soggetti insulino-resistenti, dosi eccessive di grassi Omega 3 potrebbero aumentare moderatamente i livelli sierici di glucosio e ridurre la sensibilità all'insulina [35]. Pertanto, in tali pazienti supplementi di Omega 3 vanno somministrati con cautela.

Sebbene una dieta povera di grassi e ricca di carboidrati determina la perdita di peso, migliora il profilo metabolico e la funzione riproduttiva, un crescente interesse hanno suscitato diete ad alto contenuto proteico/povere di carboidrati. La dieta iper-proteica/povera di carboidrati contribuisce in maniera sostanziale alla riduzione del peso corporeo e consente un mantenimento a lungo termine del calo ponderale [36]. La maggiore perdita di peso in corso di una dieta iperproteica è determinata, in parte, dal maggiore effetto saziante delle proteine rispetto ai carboidrati e i grassi, in parte all'azione delle proteine sulla termogenesi indotta dalla dieta stessa. Una dieta iper-proteica, inoltre, preserva la massa magra e determina un miglioramento nella sensibilità all'insulina [24].

Sebbene una dieta iper-proteica determini una maggiore riduzione di peso e grasso addominale rispetto ad una dieta ipo-proteica, non ci sono differenze significative tra i due regimi dietetici se si mantiene lo stesso apporto calorico [37]. Inoltre, non sono stati riscontrati vantaggi significativi riguardo la regolarità mestruale e le modificazioni dell'assetto glico-lipidico nelle donne trattate con una dieta iperproteica.

Numerosi autori hanno dimostrato che outcome riproduttivi favorevoli sono correlati ad un miglioramento della sensibilità insulinica, d'altra parte, un migliore profilo glicemico e una maggiore sensibilità insulinica sembrerebbe determinata dalla restrizione calorica e non dal contenuto proteico della dieta. Un regime dietetico a basso contenuto di carboidrati sembra in grado di determinare una significativa perdita di peso in un tempo più breve rispetto ad una dieta ad alto contenuto di carboidrati [38]. Di contro, numerosi autori hanno dimostrato che una dieta povera di carboidrati si associa ad alti livelli sierici di colesterolo a bassa densità di lipoproteine (low density lipoprotein, LDL) e acido urico e determina una eccessiva perdita di calcio nelle urine. Pertanto, considerando il rapporto rischio/beneficio, una dieta a basso contenuto di carboidrati non è attualmente raccomandata al fine di migliorare la fertilità in donne sovrappeso-obese.

Recentemente, è stata valutata l'efficacia nel ridurre la massa grassa di interventi dietetici innovativi. In particolare, sono state sperimentate diete che prevedono l'assunzione di cibi con un basso indice glicemico [39]. Tali diete hanno suscitato grande interesse e molti consensi nel mondo scientifico. In particolare, una dieta a basso indice glicemico si basa sulla riduzione nell'intake di carboidrati e assunzione libera di acidi grassi insaturi. La riduzione di carico glicemico proposto potrebbe migliorare il rischio cardiovascolare nella paziente obesa e determinare un'importante perdita di peso per l'effetto sazianta dei cibi a basso indice glicemico (glycemic index, GI). Sebbene questo tipo di dieta sia efficace con risultati rilevanti a breve termine, non ci sono studi che ne valutano l'efficacia a lungo termine.

B. Attività fisica

L'attività fisica rappresenta una parte integrante del management dell'obesità. L'esercizio non solo contribuisce ad aumentare la spesa energetica e a ridurre la massa grassa ma previene la perdita di massa magra, migliora la funzione cardiorespiratoria e riduce i rischi cardiovascolari e metabolici.

È difficile, tuttavia, dimostrare l'importanza di un programma di attività fisica come unica terapia dell'obesità, l'esercizio fisico sembra, invece, essere uno strumento utile per sostenere una terapia dietetica [40].

L'attività fisica da consigliare alla paziente in sovrappeso o obesa è l'esercizio di tipo aerobico (passeggiare, salire le scale, andare in bici). Linee-guida internazionali, si trovano d'accordo nel raccomandare per soggetti in sovrappeso o obesi un esercizio di intensità moderata (60-85% della frequenza cardiaca massima) eseguito per 30 minuti al giorno 3 volte a settimana [41]. Tale intervento, consente la perdita di 0.5 kg in un mese. Al contrario, un esercizio di intensità estrema è fortemente sconsigliato.

Il programma aerobico andrebbe disegnato tenendo conto delle prestazioni fisiche della paziente e della presenza di

comorbidità [41]. In particolare, per le donne che non hanno mai praticato un'attività fisica, è consigliato aumentare gradualmente intensità e durata dell'esercizio. Si inizierà con un esercizio fisico a bassa intensità e breve durata (10 minuti al giorno per esempio) con aumento graduale fino ai 30 minuti consigliati [41].

Quando la forza e la forma fisica del paziente saranno migliorate, l'intensità dell'esercizio fisico potrà essere aumentata [41]. Intensificare l'esercizio fisico consente, infatti, di ottimizzare la perdita di peso. Per attività fisica intensa si intende un esercizio condotto per 60 minuti 5 volte a settimana.

L'attività fisica regolarmente condotta non solo consente alla paziente di massimizzare la perdita di peso indotta dalla dieta ma anche di mantenere il calo ponderale stabilmente nel tempo [41]. Attualmente mancano dati chiari sul confronto di un esercizio fisico strutturato e supervisionato con la semplice attività fisica quotidiana condotta liberamente dal paziente.

Un aumento dell'attività fisica, semplicemente camminare a passo svelto, salire le scale risulta efficace nel determinare la perdita di peso. Peraltro, un esercizio condotto a casa regolarmente, anche se non supervisionato, è efficace ed elimina i costi correlati ad un esercizio condotto in una palestra o con la supervisione di un personal trainer.

Recentemente è stato dimostrato che un esercizio fisico strutturato (structured exercise training, SET) che consiste in 30 min al giorno, per 3 volte a settimana, per 24 settimane, ad intensità moderata, sia in grado di garantire un miglioramento della fertilità in maniera sovrapponibile ad un intervento dietetico ipocalorico iperproteico (riduzione dell'intake di 800 kcal al giorno e dieta così composta: 35% proteine, 45% carboidrati e 20% grassi) [42]. I due interventi comportamentali sono risultati sovrapponibili sia nella riduzione del peso corporeo sia nel ripristino della ciclicità ovarica. È stato ipotizzato che attraverso differenti meccanismi d'azione la dieta ipocalorica/ipero-proteica e l'esercizio fisico consentano il ripristino della fertilità determinando un incremento della sensibilità periferica all'insulina [42].

Dati recenti, hanno dimostrato, inoltre, che l'esercizio fisico non solo rappresenta un'efficace strategia di riduzione del peso nella gestione iniziale della paziente sovrappeso-obesa infertile ma è anche in grado di migliorare la risposta a trattamenti successivi per la fertilità. In particolare, un trattamento combinato di SET condotto per 6 settimane associato a dieta ipocalorica/ipero-proteica in donne obese con PCOS che erano risultate resistenti al clomifene citrato (CC) migliorano la risposta ovulatoria al trattamento con CC [43].

C. Trattamento farmacologico

L'impiego dei farmaci "anti-obesità" dovrebbe essere relegato ad un sottogruppo specifico di pazienti obese in epoca pre-gravidica o desiderose di prole. Secondo le raccomandazioni della Food and Drugs Administration (FDA), la somministrazione di farmaci per l'obesità deve essere limitato alle pazienti affette da obesità severa (BMI >30 kg/m²) o obesità moderata (BMI >27 kg/m²) in presenza di altri fattori di rischio dopo mancanza di perdita di peso significativa dopo sei mesi di dieta ed esercizio fisico [44].

Il trattamento medico mono-terapico a lungo termine offre dei vantaggi rispetto al non trattamento. Una meta-analisi di studi

clinici condotti al fine di valutare l'efficacia della terapia medica ha dimostrato che donne sottoposte a trattamento farmacologico per 7-48 settimane hanno ottenuto una perdita di peso superiore di 2-4 kg rispetto gruppo controllo [45]. Inoltre, il mantenimento della terapia medica oltre le 48 settimane sembrerebbe garantire una perdita di peso maggiore.

Sebbene alcuni autori abbiano dimostrato che l'associazione di più farmaci anti-obesità determini una maggiore perdita di peso rispetto alla mono-terapia, la poli-chemioterapia correla con un rischio di complicanze così elevato da controindicare l'impiego. Attualmente, in considerazione dei risultati presenti in letteratura sembrerebbe più razionale impiegare il trattamento medico esclusivamente in corso di programmi terapeutici/comportamentali combinati. Un trattamento combinato, farmacoterapia e modifiche dello stile di vita, induce, infatti, una perdita di peso significativamente maggiore rispetto al solo trattamento medico e alla sola dieta, consente di mantenere il peso a lungo termine e di contenere i rischi cardiovascolari e metabolici correlati all'obesità [41].

Prima di intraprendere la terapia medica la paziente dovrà essere bene informata sul trattamento cui verrà sottoposta. Sarà necessario discutere con lei dell'efficacia del farmaco e dei potenziali effetti collaterali che potranno presentarsi in corso del trattamento stesso. Non bisogna nascondere alla paziente, inoltre, l'assenza di dati di sicurezza a lungo termine sull'impiego della terapia con farmaci anti-obesità e sulla possibilità di un effetto rebound alla sospensione del farmaco.

La somministrazione di farmaci anti-obesità è controindicata in gravidanza e ne è raccomandata l'immediata sospensione appena posta diagnosi di gravidanza. I farmaci impiegati nel trattamento dell'obesità vengono generalmente distinti in due categorie in base al loro meccanismo d'azione: un primo gruppo comprende i farmaci anoressizzanti (sibutramina, feneteramina) che agendo a livello del SNC riducono l'appetito; un secondo gruppo è quello dei farmaci inibitori delle lipasi che agiscono a livello gastrointestinale dove riducono l'assorbimento dei grassi (orlistat). Altri farmaci di recente acquisizione sono gli antagonisti dei cannabinoidi (rimonobant) e medicinali a base di erbe.

I farmaci antiobesità efficaci nella gestione a lungo termine del peso corporeo sono tre: sibutramina, il rimobonant e l'orlistat [45]. Sebbene l'aggiunta di sibutramina o rimonobant alla dieta o all'esercizio fisico consenta una riduzione significativa del peso corporeo e delle complicanze cardiovascolari e metaboliche, la somministrazione di tali farmaci non è raccomandata nel trattamento di donne che desiderano una gravidanza. Di contro, l'impiego di orlistat in donne obese con disturbi della fertilità è risultata efficace e sicura.

L'orlistat, un inibitore della lipasi pancreatica, agisce a livello intestinale riducendo di circa il 30% l'assorbimento dei grassi [45]. Tuttavia, il trattamento con orlistat (120 mg ai pasti) riduce anche l'assorbimento intestinale di vitamine liposolubili quali la vitamina D. Pertanto, in corso di trattamento con orlistat si raccomanda la somministrazione di supplementi multivitaminici contenenti vitamina D e, al fine di garantirne l'assorbimento, il supplemento va assunto almeno due ore prima o dopo il farmaco.

Nelle pazienti con PCOS è stato osservato come la somministrazione di orlistat consenta una perdita di peso superiore

rispetto a interventi dietetici o attività fisica da soli. Numerosi autori hanno dimostrato che il farmaco migliora la sensibilità periferica all'insulina e riduce i livelli sierici di androgeni [46, 47]. Tuttavia, mancano dati che confermino l'efficacia e la sicurezza del farmaco nel migliorare la fertilità in cicli spontanei e/o in corso di trattamenti specifici di procreazione medicalmente assistita.

Manifestazioni gastrointestinali rappresentano effetti collaterali comunemente osservati durante il trattamento. La terapia con orlistat è controindicata nei pazienti affetti da sindromi da malassorbimento cronico e colestasi.

Controversa appare, invece, la somministrazione di agenti insulino-sensibilizzanti come farmaci per ridurre il peso corporeo. Nelle donne obese con PCOS un trattamento con metformina, tioglitazone e D-chiro-insotolo determina una riduzione dell'iperinsulinemia e dell'iperandrogenismo [47].

Una recente meta-analisi ha dimostrato che le donne sottoposte a trattamento con metformina presentano una riduzione del BMI maggiore rispetto alle donne sottoposte a trattamento con placebo [48]. La somministrazione del biguanide anche in corso di trattamenti di induzione dell'ovulazione combinati (metformina+placebo; metformina+CC) è correlata con una perdita di peso superiore rispetto al trattamento con placebo o CC senza metformina [49].

Sebbene la metformina sia risultata efficace nel ridurre il peso corporeo anche in corso di trattamenti di breve durata e a basse dosi (<1500 mg/die), dati recenti hanno dimostrato che un trattamento con metformina a dosi maggiori per un tempo più lungo sarebbe più efficace nel determinare una riduzione del BMI rispetto ad un trattamento a breve termine [48]. In particolare, una meta-analisi condotta su 14 randomizzati ha dimostrato che un trattamento di almeno 8 settimane con metformina ad alte dosi (≥ 1500 mg/die) in donne obese affette da PCOS determina una riduzione più pronunciata del BMI rispetto al placebo [48].

Negli anni numerosi autori hanno studiato l'effetto aggiuntivo della metformina nelle pazienti affette da PCOS che già seguivano un programma di variazione dello stile di vita. I risultati appaiono controversi. L'aggiunta di metformina ad una dieta a basso contenuto calorico sembrerebbe più efficace nel ridurre il peso corporeo, il BMI ed il grasso viscerale rispetto al placebo. Un altro studio [50] condotto su pazienti obese affette da PCOS ha confermato che la combinazione di metformina e modifiche dello stile di vita è più efficace in termini di riduzione dei livelli sierici di androgeni e del peso corporeo rispetto a programmi di modifiche dello stile di vita e placebo. Non è stata, invece, riportata alcuna differenza riguardo il tasso di ovulazione tra i due regimi terapeutici [50].

Un altro studio randomizzato controllato (randomized controller trial, RCT) [22] ha valutato la somministrazione di metformina (850 mg per 2 volte/die) insieme alle variazioni sullo stile di vita in donne obese con PCOS e non ha rilevato miglioramenti significativi sul peso corporeo o sulla frequenza dei cicli mestruali. Le pazienti trattate con metformina perdevano il doppio del peso rispetto al gruppo che assumeva placebo e presentavano una significativa differenza nella riduzione della WC. Inoltre, i risultati ottenuti suggeriscono che la terapia con metformina potrebbe favorire una modesta perdita di peso ed una riduzione del grasso viscerale, soprattutto se

combinata ad una dieta ipocalorica, ma alcuni di questi effetti potrebbero essere dose-correlati [22, 50].

Di contro, è stato recentemente dimostrato che un trattamento combinato dieta e metformina non consente una riduzione del BMI maggiore rispetto alla sola dieta [48]. Tale risultato potrebbe essere correlato alla scarsa adesione a programmi di modifiche dello stile di vita da parte delle pazienti sottoposte a terapia farmacologica indicando, pertanto, che il trattamento con metformina non ha un ulteriore effetto sulla perdita di peso nei pazienti sottoposti ad interventi dietetici.

Una recente metanalisi ha comparato l'efficacia e la sicurezza del trattamento a lungo termine con metformina vs. tiazolidinedioni nelle donne infertili con PCOS. È stato osservato come, sebbene i due trattamenti siano sovrapponibili per il tasso di ovulazione e di gravidanza, per sensibilità all'insulina e profilo ormonale, nel trattamento a lungo termine (sei mesi) la metformina, rispetto ai tiazolidinedioni, induce una maggiore riduzione dei livelli di trigliceridi e del BMI [51].

In conclusione, sulla base dei dati attuali, la metformina risulta avere un effetto marginale sulla perdita di peso quando somministrata in mono-terapia. Pertanto, considerando la mancanza di un'evidenza clinica circa l'efficacia della metformina quale farmaco anti-obesità, sarebbe opportuno limitarne l'impiego al fine di ottenere una perdita di peso corporeo nella paziente obesa. D'altra parte, la variazione dello stile di vita rimane il trattamento basilare per la perdita di peso nelle pazienti obese (o in sovrappeso) affette o non da PCOS, anche se la metformina in co-trattamento potrebbe migliorarne l'efficacia.

D. Terapia chirurgica

Secondo le attuali linee guida, la chirurgia bariatrica rappresenta una valida strategia di trattamento dell'obesità in donne con un BMI ≥ 40 kg/m² o BMI >35 kg/m² in presenza di comorbidità associate, inoltre, la chirurgia bariatrica dovrebbe sempre essere presa in considerazione per pazienti con BMI ≥ 50 kg/m² [52].

Sebbene siano disponibili diverse procedure chirurgiche per il trattamento dell'obesità, tutte presentano un obiettivo univoco, ossia ridurre la capacità gastrica e conseguentemente il senso di fame. Il risultato sarà un minore apporto calorico giornaliero con riduzione del grasso corporeo.

Il bendaggio gastrico restringibile per via laparoscopica (laparoscopic adjustable gastric banding, LAGB), consiste nell'apposizione di una benderella in silicone posta nella porzione superiore dello stomaco così da restringere il lume gastrico e limitare conseguentemente il volume di cibo che può essere ingerito. Inoltre, tale restringimento determina una ridotta sensazione di fame e un precoce senso di sazietà dopo i pasti [53]. Tuttavia, l'allentamento della benderella, l'erosione o l'infezione della ferita sono complicanze abbastanza comuni a seguito di un LAGB, sebbene il tasso totale di complicanze associate alla chirurgia bariatrica mediante approccio laparoscopico è minimo risultando, in centri ultra-specialistici, sovrapponibile a quello di una colecistectomia laparoscopica [53].

La gastroplastica mediante bende verticali (vertical banded gastroplasty, VBG) è una procedura in cui il restringimento mediante staples riduce il lume dello stomaco.

Nelle procedure in cui è previsto l'impiego di bypass gastrico su ansa a Y alla Roux (roux-en-Y gastric bypass, RYGB), un

piccolo pouch gastrico è isolato dal resto dello stomaco così che lo stesso si svuoti direttamente nella porzione terminale del duodeno. Anche tale procedura riduce il senso di fame ed offre una sazietà precoce. Possibili complicanze sono la deiscenza dell'anastomosi con possibile peritonite, trombosi venosa profonda (TVP) e ernie interne.

Il VBG e gli interventi di bypass gastro-duodenali non si associano a fenomeni di malassorbimento. Contrariamente, fenomeni di malassorbimento sono frequenti dopo interventi di derivazione bilio-pancreatica (biliopancreatic diversion, BPD) e bilio-pancreatico-duodenale (duodenal switch, DS). Tali procedure, infatti, alterano il transito dei nutrienti attraverso l'intestino tenue. Steatorrea, malnutrizione proteica, deiscenza dell'anastomosi, TVP e ernia interne sono altre possibili complicanze legate all'intervento.

Ad oggi, non esiste ancora un'unica linea di pensiero riguardo gli effetti sulla fertilità e sugli outcome ostetrici della perdita di peso mediante chirurgia bariatrica.

In una popolazione di donne affette da PCOS il trattamento chirurgico è risultato efficace nel migliorare la fertilità. In particolare, la chirurgia aumenta il tasso di ovulazioni, riduce l'irsutismo, modifica il profilo ormonale e migliora la sensibilità all'insulina [53]. Inoltre, le pazienti trattate ottengono benefici anche in termini di attività sessuale e libido.

Dall'analisi di una serie di casi clinici è stato osservato un miglioramento nella capacità di concepire dopo chirurgia bariatrica sia per pazienti sottoposti a LAGB sia per quelli sottoposti a BPD [54]. Tuttavia, non esistono al momento studi che dimostrino inequivocabilmente l'efficacia della chirurgia bariatrica in termini riproduttivi. Non sono disponibili, inoltre, risultati chiari riguardo il ruolo della chirurgia bariatrica nel ridurre il tasso di abortività spontanea nelle donne obese [54].

Recentemente una meta-analisi, valutando l'impatto della chirurgia bariatrica sugli outcome materni e ostetrici, ha dimostrato che in donne obese il trattamento chirurgico è correlato ad un miglioramento della fertilità [55]. Una revisione successiva dei dati ha mostrato che anche le complicanze ostetriche materno-fetali risultano significativamente ridotte nelle donne sottoposte a trattamento chirurgico rispetto a pazienti obese non trattate [56]. Nelle donne obese sottoposte a trattamento chirurgico è stato dimostrato un aumento del tasso di gravidanza e una riduzione delle complicanze materno-fetali rispetto a donne obese non trattate. Nello specifico, il tasso di gravidanze e di complicanze ostetriche dopo il trattamento sono risultati sovrapponibili a quelli della popolazione generale [57].

Sebbene tali risultati sembrano incoraggianti, il trattamento chirurgico nelle donne obese sub-fertili o infertili che desiderano una gravidanza deve essere impiegato con cautela. Nelle pazienti sottoposte a chirurgia bariatrica è stata osservata infatti una maggiore incidenza di riduzione della crescita fetale (intra uterine growth restriction, IUGR) [54]. In particolare per le pazienti che ottengono una gravidanza subito dopo l'intervento, deficit nutrizionali correlati al malassorbimento potrebbero essere responsabili di disturbi dello sviluppo e della crescita fetale [56]. Un ampio studio di popolazione su 159.210 donne ha mostrato come le 298 donne sottoposte precedentemente a procedura bariatrica presentavano un tasso di parto cesareo, rottura prematura delle membrane, induzione al parto e macrosomia fetale maggiori [58].

Sembrirebbe, inoltre, che il tasso di complicanze ostetriche e neonatali sia minore nelle donne obese sottoposte a LAGB rispetto ad altra chirurgia. In particolare, nelle donne trattate con LAGB è stata dimostrata una minore incidenza di DMG, ipertensione indotta da gravidanza, pre-eclampsia, parto cesareo e parto vaginale assistito rispetto al gruppo controllo [59], mentre il tasso di parti spontanei è significativamente maggiore nelle donne sottoposte a LAGB [59].

In letteratura, mancano dati che valutano l'efficacia della chirurgia bariatrica con bypass nel ridurre il rischio di complicanze correlate alla gravidanza. Sebbene non sembrerebbero esserci variazioni nel tasso di DMG, ipertensione indotta dalla gravidanza, parto cesareo in donne sottoposte a bypass gastrico rispetto a donne obese non trattate, i risultati non appaiono del tutto chiari.

Sebbene la VBG, LAGB e RYGB non rappresentino per definizione procedure correlate a malassorbimento, potrebbero comportare una riduzione dell'assorbimento di vitamine. Per tale motivo tutte le donne sottoposte a sudette procedure dovranno assumere supplementi vitaminici non solo durante la gravidanza ma per tutta vita. Al fine di evitare deficit nutrizionali materni e fetali si raccomanda di evitare la gravidanza nel primo anno dopo il trattamento. Infatti, questo rappresenta il periodo in cui si avrà la maggiore perdita di peso e il maggior rischio di malassorbimento. Pertanto, si consiglia sempre l'impiego di contraccettivi orali nel periodo post-operatorio. Inoltre, complicanze chirurgiche, quali deiscenza della sutura e allentamento della benderella gastrica, non sono infrequenti durante la gravidanza pertanto è indicato attendere almeno un anno prima del concepimento.

Dati recenti hanno dimostrato che, sebbene la maggior parte delle donne sottoposte a trattamento chirurgico presenti una riduzione del peso corporeo, il loro BMI non viene riportato nel range di normalità. In particolare, nelle donne affette da PCOS la terapia chirurgia determina una riduzione dei livelli sierici di insulina. Pertanto, la chirurgia bariatrica sembrerebbe migliorare la fertilità e consentire il ripristino dell'ovulazione attraverso un meccanismo insulino-dipendente.

In sintesi, il trattamento chirurgico rappresenta una valida alternativa per il trattamento dell'obesità in donne infertili affette da obesità severa o moderata in presenza di altri fattori di rischio. L'obiettivo del trattamento consiste nel ridurre il peso corporeo, migliorare le condizioni generali di salute della paziente, aumentare la probabilità di concepimento spontaneo e ridurre il rischio di complicanze ostetriche materno-fetali.

MANAGEMENT DELLA PAZIENTE INFERTILE OBESA

La fertilità di donne sovrappeso ed obese risulta ridotta rispetto a donne con peso corporeo normale sia in corso di cicli naturali sia in corso di trattamenti per la fertilità [6]. Dopo una moderata perdita di peso il 90% delle donne anovulatorie ottengono un ripristino della regolare attività ovarica e il 45% di esse avranno una gravidanza spontanea. Il resto delle pazienti richiede trattamenti specifici per l'infertilità.

Diversi studi [51, 60] sono stati condotti al fine di valutare gli effetti che sovrappeso e obesità hanno sulla risposta ovarica all'induzione dell'ovulazione e sugli outcome riproduttivi in corso di ART: dai risultati ottenuti sembrerebbe che sovrappeso e obesità possano influenzare negativamente la risposta ovarica sia a trattamenti per l'induzione della monovulazione sia a quelli per l'induzione della superovulazione. Infine, non è da trascurare l'effetto dell'obesità sulla compliance ai rapporti programmati in corso di programmi di induzione dell'ovulazione [61].

Poiché la riduzione del peso corporeo, ottenuta in maniera graduale e mantenuta nel tempo, sembra poter migliorare la risposta ai trattamenti per la fertilità, tutte le donne che hanno problemi di sovrappeso ed obesità dovrebbero ottenere una perdita di peso prima di essere sottoposte a dette terapie.

Sulla base di tali osservazioni, linee guida internazionali [52, 62] raccomandano di sottoporre a trattamenti per la fertilità esclusivamente donne con BMI normale [62]. In particolare, secondo linee guida NICE è auspicabile che la donna raggiunga un BMI <29 kg/m² prima di sottoporsi a qualsiasi trattamento per la fertilità. La British Fertility Society (BSF), raccomanda che il trattamento sia rinviato finché la donna non raggiunga un BMI <35 kg/m². Tuttavia, un BMI ≤30kg/m² sarebbe auspicabile nelle donne sotto i 37 anni con FSH normale [62]. Sebbene esistano tali indicazioni, spesso le cliniche per il trattamento dell'infertilità impiegano delle linee guida interne offrendo pertanto trattamenti per la fertilità anche a donne obese.

Molti autori ritengono inappropriato l'impiego del BMI come unico criterio di selezione per regolare l'accesso della paziente ai trattamenti per la fertilità. Le ragioni sono molteplici. In primo luogo, poiché la prevalenza dell'obesità è in crescente aumento e negare trattamenti per la fertilità a donne sovrappeso e obese significherebbe escludere dal trattamento più della metà della popolazione femminile. In secondo luogo, interventi atti a normalizzare il peso sono spesso inefficaci. In terzo luogo, valori soglia indicati per il BMI hanno scarso valore scientifico e predittivo, infatti, i dati che dimostrano la stretta correlazione tra BMI e scarsa risposta ai trattamenti per la fertilità non vengono quasi mai normalizzati per età della paziente.

Considerando che le donne ricorrono ad un trattamento per la fertilità ad un'età sempre più avanzata e che l'effetto del BMI sulla risposta ovarica è strettamente correlato all'età, sembra poco realistico pensare di impiegare il BMI come unico criterio restrittivo per regolare l'accesso ai centri di trattamento per la fertilità [62]. Il tentativo degli esperti di indicare valori di BMI diversi per fascia d'età riflette l'esigenza di disporre di linee guida più flessibili e realizzabili nella pratica clinica.

COUNSELING PRE-GRAVIDICO

Considerando che l'eccesso di peso è correlato ad una riduzione della fertilità ma anche ad una maggior rischio di complicanze materno-fetali, come già sottolineato precedentemente, linee-guida internazionali raccomandano di invitare pazienti sovrappeso od obese ad intraprendere una gravidanza o a sottoporsi a trattamenti per la fertilità solo dopo aver raggiunto un BMI ottimale [24]. Le pazienti dovranno essere informate dei rischi che l'obesità presente al concepimento e durante la gravidanza comporta per la madre (aborto, diabete gestazionale, pre-eclampsia, tromboembolismo venoso, taglio cesareo) ed il feto (anomalie congenite, prematurità, macrosomia). Di contro, la donna dovrà essere consapevole che riportare il suo peso a valori normali consente di minimizzare

il rischio di complicanze [24].

Come già detto sopra, nel caso in cui la donna decida di sottoporsi a trattamenti per la fertilità senza aver raggiunto il peso ideale sarà indicato invitare la paziente ad iniziare l'assunzione di acido folico e supplementi di vitamina D [24].

PAZIENTI SOTTOPOSTE A INDUZIONE DELL'OVULAZIONE SEMPLICE

Ad oggi, gli effetti dell'obesità sulla risposta all'induzione dell'ovulazione semplice non sono ancora del tutto chiari. I primi dati che valutano l'effetto del peso corporeo sulla risposta ai trattamenti per l'induzione dell'ovulazione semplice risalgono alla fine degli anni '90, quando Imani et al. [63, 64] per primi studiarono la risposta al CC in pazienti obese infertili. I tassi di ovulazione tra le sotto popolazioni di pazienti suddivise in base al BMI risultavano comparabili [64], mentre i tassi di gravidanza erano significativamente e negativamente influenzati dalla presenza di obesità [63].

Studi successivi [65] di comparazione tra terapie per l'induzione della monovulazione hanno mostrato un effetto benefico del basso BMI sulla risposta al trattamento con CC. Una subanalisi [66] di uno studio prospettico su pazienti PCOS infertili non precedentemente trattate [67] ha chiaramente mostrato il ruolo centrale del peso corporeo sulla risposta al CC. Le donne che ovulavano e quelle che ottenevano una gravidanza sotto trattamento erano quelle con BMI più basso rispetto a donne che non rispondevano alla terapia. Più recentemente è stato costruito un modello predittivo di successo terapeutico in termini di ovulazione, concepimento, gravidanza e nati-vivi in donne affette da PCOS e sottoposte ad induzione dell'ovulazione con CC [68]. Come atteso, il BMI, insieme ad altri fattori, quali l'età e la durata dell'infertilità, è rientrato nel modello predittivo di risposta al trattamento mostrando che donne con un BMI <30 kg/m² avevano una maggiore probabilità di successo rispetto a donne con BMI ≥ 35 kg/m² [67].

Dati apparentemente controversi emergono dall'analisi dell'effetto del peso corporeo sulla risposta al trattamento con metformina. Il primo studio, condotto su pazienti affette da PCOS e trattate con metformina alla dose di 1500 mg al giorno per sei mesi, suggeriva che tale farmaco fosse più efficace in pazienti non-obese rispetto a quelle obese [68]. Al contrario, studi successivi [66, 69] erano concordi nell'affermare l'effetto positivo del basso BMI sulla risposta riproduttiva al trattamento con metformina. In realtà, le evidenze disponibili sono inficiate da bias correlati a sovra- o sotto-trattamento; infatti, mancano totalmente studi di dose-finding che possano dare un'indicazione precisa al dosaggio ed al protocollo di metformina da utilizzare, considerando anche il BMI del soggetto.

In un recente studio [47], la metformina è stata comparata al trattamento con orlistat in una popolazione di donne obese anovulatorie, riportando tassi di ovulazione comparabili probabilmente mediati dalla perdita di peso, risultata anch'essa simile nei due gruppi di trattamento.

PAZIENTI SOTTOPOSTE AD INDUZIONE DELL'OVULAZIONE MULTIPLA

Risultati non ottimali in corso di trattamento di induzione dell'ovulazione multipla con gonadotropine sono stati riportati in donne obese e sono stati correlati alla

presenza dell'obesità stessa e dell'insulino-resistenza ad essa correlata. Le donne con elevato BMI richiedono maggiore durata del trattamento e dosi più elevate di gonadotropine, inoltre, in tali pazienti è stato osservato un tasso di ovulazione minore ed un rischio di cancellazione dei cicli maggiore rispetto alla popolazione non obesa [60]. Tuttavia, nella popolazione di donne obese, a fronte delle maggiori dosi di gonadotropine richieste, non si sono rilevate differenze nel tasso di ovulazione e di gravidanza, così come nel tasso di fertilizzazione e nel numero medio di follicoli maturi nel corso di induzione della superovulazione e successiva inseminazione intrauterina (intra-uterine insemination, IUI) [70].

Anche per quanto riguarda l'induzione della superovulazione in cicli di IVF, è stato dimostrato come sovrappeso ed obesità agiscano negativamente su ogni singolo outcome riproduttivo. Le donne sovrappeso od obese sottoposte a stimolazione ovarica per IVF richiedono dosi maggiori di gonadotropine e presentano un rischio maggiore di scarsa risposta ovarica al trattamento [70]. Inoltre, le dosi di gonadotropine richieste sono maggiori nelle donne obese anche rispetto a quelle in sovrappeso [60]. In confronto a donne con peso corporeo normale, i tassi di cicli cancellati [60] e di scarsa risposta ovarica [70] sono maggiori nelle donne obese. Una recente meta-analisi ha dimostrato che il rischio di OHSS non risulta aumentato in maniera significativa in presenza di obesità, tuttavia, tali conclusioni non sono definitive vista la paucità degli studi analizzati [60].

Nelle donne con BMI elevato, sono state, inoltre, osservate alterazioni qualitative e quantitative degli ovociti. Il numero di oociti prelevato è significativamente ridotto in donne in sovrappeso rispetto a donne normopeso ed il numero di ovociti maturi e fecondati ottenuti in corso di ART è minore in donne obese/sovrappeso [70]. Peraltro, è stato osservato che il peso in eccesso correla con un ridotto tasso di fertilizzazione. Non è ancora chiaro l'effetto dell'obesità sulla qualità embrionaria.

L'obesità sembrerebbe determinare anche un minore tasso di impianto e di gravidanza in donne sottoposte a cicli di IVF [71]. Ad oggi, però, sono necessari ulteriori studi che confermino tali risultati.

Infine, i dati che riportano un aumentato rischio di aborto dopo IVF e ovodonazione nelle donne in sovrappeso o obese sembrano, indirettamente, dimostrare la compromissione della follicolo genesi e/o della scarsa qualità ovocitaria e l'alterata recettività endometriale in donne con BMI elevato [71].

Gli outcomes riproduttivi in corso di trattamento con gonadotropine nelle donne affette da infertilità anovulatoria sembrano strettamente correlate a età, BMI, numero di follicoli evidenziati mediante ecografia, livelli di steroidi sessuali e sensibilità insulinica.

Sembrerebbe esistere una stretta correlazione tra BMI e dosi di gonadotropine impiegate, il tasso di cancellazione dei cicli e di ovulazione. Come precedentemente accennato, infatti, donne con un BMI elevato sottoposte ad induzione dell'ovulazione con gonadotropine richiedono dosi maggiori di gonadotropine e una maggiore durata del trattamento. A riguardo, una meta-analisi che aveva l'obiettivo di valutare l'effetto del peso corporeo sulla risposta ovarica ai trattamenti con gonadotropine ha dimostrato che le dosi di gonadotropine richieste erano tre volte superiori nelle pazienti sovrappeso o obese rispetto a quel-

le normopeso [70]. Le pazienti con elevato BMI presentano, inoltre, un numero elevato di follicoli antrali e, al contrario, un numero ridotto di follicoli di media e grande dimensione [72]. Sulla base dei dati presenti in letteratura, è possibile affermare che una riduzione del peso potrebbe ridurre le dosi di gonadotropine richieste e la durata del trattamento [72] migliorando conseguentemente la risposta ovarica alle gonadotropine in termini di tasso di ovulazione e di gravidanza. Sebbene il meccanismo patogenetico non sia ancora del tutto noto, la migliore sensibilità all'insulina e la normalizzazione del metabolismo degli androgeni indotta dalla perdita di peso sembrerebbe giocare un ruolo fondamentale nel migliorare la risposta ovarica alle gonadotropine e nel ridurre le complicanze correlate al trattamento. Considerando che l'insulina esercita un ruolo essenziale nel regolare la normale funzione ovarica e che la resistenza all'insulina sembrerebbe il fattore determinante nella patogenesi dell'infertilità in donne obese e affette da PCOS, si ritiene che in queste stesse donne la somministrazione di farmaci insulino-sensibilizzanti, quali la metformina, potrebbe avere un effetto benefico. La metformina, potrebbe pertanto non solo ripristinare la ciclicità ovarica ma anche migliorare la risposta ovarica ad altri farmaci impiegati nel trattamento dell'infertilità [73].

Una meta-analisi [74], che aveva lo scopo di valutare gli effetti clinici e riproduttivi della somministrazione di metformina in pazienti con PCOS obese e non obese trattate con gonadotropine per l'induzione dell'ovulazione semplice, ha dimostrato che la metformina ha un importante effetto sulla risposta ovarica, riducendo significativamente la durata dei protocolli di stimolazione, la dose di gonadotropine utilizzate, i livelli sierici di E2 nel giorno della maturazione ovarica. Tuttavia, non sono stati riscontrati effetti significativi della somministrazione di metformina sul tasso di ovulazione, di gravidanza e di nati-vivi [74].

Risultati simili sono stati ottenuti anche in cicli di IVF. Infatti, in donne trattate con metformina è stata osservata una riduzione significativa delle dosi di gonadotropine usate nonché del rischio di OHSS, senza alcun effetto sugli outcome clinici [75].

In un ulteriore RCT, è stato confermato che la metformina somministrata in pre e co-trattamento in pazienti non obese che ricevono gonadotropine in cicli di COS seguita da rapporti mirati o inseminazione intrauterina, ha indotto uno sviluppo follicolare più fisiologico riducendo lo sviluppo follicolare multiplo [76].

Di recente, uno studio retrospettivo condotto su ampia popolazione di donne infertili affette da PCOS che erano state trattate con gonadotropine in corso di stimolazione ovarica per cicli di IVF e non IVF [77], ha confermato i risultati ottenuti dal un precedente studio randomizzato, controllato con placebo, condotto su giovani donne normopeso insulino-resistenti affette da PCOS sottoposte a trattamento con gonadotropine in corso di stimolazione ovarica per cicli non-IVF [76]. Le donne sottoposte a trattamento con metformina somministrata in pre e/o co-trattamento con gonadotropine richiedevano una maggiore durata del trattamento e dosi più elevate di gonadotropine rispetto ai controlli. Il numero di follicoli dominanti al giorno dell'ovulazione e i livelli di E2 risultano significativamente più bassi nelle pazienti che assumono la metformina. Una sub-analisi dei dati relativi ai due gruppi ha evidenziato, inoltre, come il BMI, l'età e i livelli basali di FSH possano predire il tasso di cancellazione dei cicli in pazienti sottoposte a trattamento con gonadotropine e metformina in pre- e co-

trattamento.

Sebbene l'esatto meccanismo alla base di questi effetti non sia noto, si ritiene che effetti sistemici e locali siano coinvolti [78, 79]. La metformina, infatti, riduce l'iperandrogenismo ovarico e l'insulino-resistenza, fenomeni potenzialmente coinvolti nella eccessiva risposta ovarica alle gonadotropine, tipica delle pazienti affette da PCOS.

Tuttavia, la riserva ovarica, determinata attraverso i livelli basali di FSH, è stato il principale fattore che influenza il tasso di annullamento del ciclo in pazienti sottoposti a stimolazione ovarica con gonadotropine. Pertanto, nelle pazienti con una scarsa riserva ovarica, la metformina ha influenzato in modo significativo la risposta alle stimolazioni ovariche aumentando il rischio di cancellazione dei cicli per scarsa risposta. Al contrario, nelle pazienti con buona riserva ovarica, la metformina, modulando la sensibilità insulinica e l'iperandrogenismo, ha determinato una riduzione del tasso di cicli cancellati per alto rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica (ovarian hyper-stimulation syndrome, OHSS).

In conclusione, in pazienti infertili affette da PCOS sottoposte a stimolazione ovarica con gonadotropine l'impiego di metformina potrebbe modulare la risposta ovarica alla stimolazione in cicli di IVF. Questo effetto può essere benefico o dannoso in relazione alla riserva ovarica e le caratteristiche dei pazienti.

Sulla base di tali osservazioni, un ulteriore studio prospettico randomizzato in doppio cieco, ha valutato l'efficacia della metformina nel migliorare la risposta ovarica alle gonadotropine in pazienti affette PCOS con scarsa riserva ovarica (età > 35 anni; elevati livelli di FSH) sottoposte a stimolazione ovarica per programmi di IVF. In particolare è stato osservato che, in donne affette da PCOS e con scarsa riserva ovarica, il trattamento con metformina in corso di stimolazione ovarica con gonadotropine correla con una scarsa risposta al trattamento. Si ritiene opportuno pertanto che donne con scarsa riserva ovarica interrompano l'assunzione di metformina prima di sottoporsi a trattamenti di iperstimolazione ovarica controllata per i cicli di IVF [80].

Risulta chiaro dalla letteratura che le donne obese o affette da PCOS presentano un alto rischio di cicli cancellati per OHSS [81]. Un recente studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo ha cercato di valutare se la somministrazione di metformina riduce l'incidenza di OHSS in pazienti infertili affette da PCOS che ricevono gonadotropine per cicli di IVF [82].

Il tasso di OHSS e cicli cancellati è risultato significativamente ridotto in corso di trattamento con metformina (500 mg, 3 volte al giorno). Le pazienti trattate con metformina inoltre richiedevano maggiore durata del trattamento di stimolazione e dosi più elevate di gonadotropine rispetto alle pazienti trattate con placebo. Al contrario, i livelli di picco E2 erano significativamente ridotti.

In considerazione di tali risultati, nelle pazienti con PCOS che ricevono gonadotropine per i programmi di fecondazione in vitro o a rischio elevato di OHSS, la somministrazione di metformina riduce l'incidenza di OHSS e regola la risposta ovarica al trattamento di stimolazione ovarica.

In conclusione, sebbene la perdita di peso sembra poter migliorare la risposta a trattamenti per la fertilità aumentando il tasso di fertilizzazione e di gravidanza e ridurre i rischi in ter-

mini di cancellazione del ciclo e OHSS, la decisione di rinviare il trattamento per consentire la perdita di peso dovrà tenere conto dell'età della paziente. In particolare, nelle donne con età ≥ 36 anni l'effetto negativo del BMI sulla risposta ovarica al trattamento per la fertilità diventa meno influente rispetto al

fattore età. Sulla base di tali osservazioni, per le donne obese e sovrappeso che non possono rinviare il trattamento in attesa di raggiungere un BMI ottimale, strategie alternative potrebbero essere considerate al fine di migliorare la probabilità di successo.

KEY POINTS

- » Donne in sovrappeso o obese presentano un maggior rischio di disfunzioni mestruali e infertilità anovulatoria. La presenza di sovrappeso e obesità in gravidanza aumenta il rischio di complicanze ostetriche e neonatali.
- » Un counselling pregravidico è essenziale per la donna con BMI elevato al fine di informare la paziente non solo sulle complicanze cardiovascolari e metaboliche correlate al peso ma anche del rischio di complicanze ostetriche e neonatali.
- » Il BMI rappresenta un fattore limitante l'accesso alle cure per la fertilità. la perdita di peso sembra poter migliorare la risposta a trattamenti per la fertilità aumentando il tasso di fertilizzazione e gravidanza e riducendo i rischi in termini di cancellazione del ciclo. Si raccomanda che il trattamento per il ripristino della fertilità sia rinviato fino a quando la donna non raggiunga un BMI < 35 kg/m². Un BMI ≤ 30 kg/m² è preferibile nelle donne sotto i 37 anni con FSH normale.
- » La perdita di peso migliora la fertilità in cicli spontanei e migliora la risposta a trattamenti per la infertilità.
- » Interventi sullo stile di vita mediante un regime dietetico ipo-calorico ed esercizio fisico rappresentano la strategia di prima linea nel trattamento della paziente infertile con obesità o sovrappeso.
- » Supplementi di acido folico e vitamina D dovranno essere somministrati a donne in sovrappeso o obese che cercano una gravidanza spontaneamente o che si sottopongono a trattamenti specifici per la fertilità.
- » Un terapia medica è consigliata solo in pazienti in cui dieta e attività fisica sono risultati inefficaci ed in combinazione a quest'ultime.
- » La metformina in associazione a dieta ipocalorica consente una perdita di peso maggiore al solo trattamento dietetico nelle pazienti con PCOS. La metformina, inoltre, è in grado di per sé di ripristinare la ciclicità ovarica e migliorare la fertilità.
- » La scarsità di dati di efficacia e sicurezza limita l'impiego di farmaci anti-obesità in pazienti che desiderano una gravidanza.
- » In pazienti con BMI > 40 kg/m² la chirurgia bariatrica rappresenta una strategia efficace per perdere peso e ridurre la morbidità obesità correlata.

{BIBLIOGRAFIA}

1. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Obesity and overweight 2010. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/> 2010
2. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:171-177
3. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* 2010;140:347-364.
4. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:219-231.
5. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1934;1-3
6. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. *BMJ* 2000;321:1320-1321
7. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1086-1091
8. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue—an update. *Horm Metab Res* 2007;39:314-321
9. Mioni R, Chiarelli S, Xamin N, Zuliani L, Granzotto M, Mozzanega B, Maffei P, Martini C, Blandamura S, Sicolo N, Vettor R. Evidence for the presence of glucose transporter 4 in the endometrium and its regulation in polycystic ovary syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4089-4096
10. Mozzanega B, Mioni R, Granzotto M, Chiarelli S, Xamin N, Zuliani L, Sicolo N, Marchesoni D, Vettor R. Obesity reduces the expression of GLUT4 in the endometrium of normoinsulinemic women affected by the polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2004;1034:364-374
11. Minge CE, Bennett BD, Norman RJ, Robker RL. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reverses the adverse effects of diet-induced obesity on oocyte quality. *Endocrinol* 2008;149:2646-2656
12. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H, Eglash A, Schragger S. Obesity and women's health: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2011;24:75-85
13. Srikanthan P, Seeman TE, Karlamangla AS. Waist-hip-ratio as a predictor of all-cause mortality in high-functioning older adults. *Ann Epidemiol*. 2009;19:724-31
14. Ferriman D and Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-1447

15. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y, Murayama H, Ohshima H, Shinomiya M, Shirai K, et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med* 1993;95:309-314
16. Armellini F, Zamboni M, Harris T, Micciolo R, Bosello O. Sagittal diameter minus subcutaneous thickness. An easy-to-obtain parameter that improves visceral fat prediction. *Obes Res* 1997;5:315-320
17. Sonographic subcutaneous and visceral fat indices represent the distribution of body fat volume. Koda M, Senda M, Kamba M, Kimura K, Murawaki Y. *Abdom Imaging* 2007;32:387-392
18. Palomba S, Zupi E, Russo T, Oppedisano R, Manguso F, Falbo A, Tolino A, Mattei A, Mastrantonio P, Zullo F. Presurgical assessment of intraabdominal visceral fat in obese patients with early-stage endometrial cancer treated with laparoscopic approach: relationships with early laparotomic conversions. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:195-201
19. Lamvu G, Zolnoun D, Bogges J, Steege JF. Obesity: physiologic changes and challenges during laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:669-674
20. Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Fuerst T, Tykavsky F, Cauley J, Lang T, Nevitt M, Harris TB. The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:984-993
21. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-1505
22. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH and Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, doubleblind multicentre study. *Hum Reprod* 2006;21:80-89
23. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;13:1148-1159
24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-Top Guideline. CMACE/RCOG Joint Guideline: Management of Women with Obesity in Pregnancy Management of Women with Obesity in Pregnancy March 2010
25. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD001056
26. Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol* 2004;19:1029
27. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Pre-pregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nut* 2007;137:2437-2442
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE public health guidance 11. Improving the nutrition of pregnant and breastfeeding mothers and children in low-income households. London 2008
29. Golden Tsai A, Wadden T: The evolution of very low calorie diets: an up-date and meta-analysis. *Obesity* 2006;14:1283-1293
30. [No authors listed]. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899-917
31. Willett WC, Stampfer MJ. Rebuilding the food pyramid. *Sci Am* 2003;288:64-71
32. Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WH, Hill JO. The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1545-1552
33. Pirozzo S, Glasziou P. Weight loss. The role of low fat diets. *Aust Fam Physician* 2000;29:566-569
34. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Dietary fish as a major component of a weight-loss diet: effect on serum lipids, glucose, and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;70:817-825
35. Mostad IL, Bjerve KS, Bjorgaas MR, Lydersen S, Grill V. Effects of n-3 fatty acids in subjects with type 2 diabetes: reduction of insulin sensitivity and time-dependent alteration from carbohydrate to fat oxidation. *Am J Clin Nutr* 2006;84:540-550
36. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a lowcarbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082-2090
37. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:812-819
38. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-293
39. Diaz EO, Galgani JE, Aguirre CA: Glycaemic index effects on fuel partitioning in humans. *Obes Rev* 2006;7:219-226
40. Pavlou KN. Exercise and obesity: lifestyle modification as a means in prevention and treatment. *World Rev Nutr Diet* 2008;98:106-130
41. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-1892

42. Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo T, Oppedisano R, Tolino A, Colao A, Vigorito C, Zullo F, Orio F. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod* 2008;23:642-650
43. Palomba S, Falbo A, Giallauria F, Russo T, Rocca M, Tolino A, Zullo F, Orio F. 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. *Hum Reprod* 2010;25:2783-2791
44. Serdula MK, Khan LK, Dietz WH. Weight loss counseling revisited. *JAMA* 2003;9:289:1747-1750
45. Haddock CK, Poston WS, Dill PL, Foreyt JP, Ericsson M. Pharmacotherapy for obesity: a quantitative analysis of four decades of published randomized clinical trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:262-273
46. Cho LW, Kilpatrick ES, Keevil BG, Coady AM, Atkin SL. Effect of metformin, orlistat and pioglitazone treatment on mean insulin resistance and its biological variability in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:233-237
47. Metwally M, Amer S, Li TC, Ledger WL. An RCT of metformin versus orlistat for the management of obese anovulatory women. *Hum Reprod* 2009;24:966-975
48. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:57-68
49. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-566
50. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, Craig K, Miller RK, Guzik DS. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2004;82:421-429
51. Li XJ, Yu YX, Liu CQ, Zhang W, Zhang HJ, Yan B, Wang LY, Yang SY, Zhang SH. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:332-339
52. National Institute for Clinical Excellence. Obesity. Clinical Guideline 43. London: NICE; 2004
53. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium, Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, Pories W, Courcoulas A, McCloskey C, Mitchell J, Patterson E, Pomp A, Staten MA, Yanovski SZ, Thirlby R, Wolfe B. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361:445-454
54. Marceau P, Kaufman D, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Outcome of pregnancies after biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2004;14:318-24
55. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, Newberry S, Suttrop M, Hilton L, Santry HP, Morton JM, Livingston EH, Shekelle PG. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2286-2296
56. Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update* 2009;15:189-201
57. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4275-4283
58. Sheiner E, Menes TS, Silverberg D, Abramowicz JS, Levy I, Katz M, et al. Pregnancy outcome of patients with gestational diabetes mellitus following bariatric surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:431-435
59. Ducarme G, Revaux A, Rodrigues A, Aissaoui F, Pharisien I, Uzan M. Obstetric outcome following laparoscopic adjustable gastric banding. *Int J Gynecol Obstet* 2007;98:244-247
60. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology - A systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13:433-444
61. Pagidas K, Carson SA, McGovern PG, Barnhart HX, Myers ER, Legro RS, Diamond MP, Carr BR, Schlaff WD, Coutifaris C, Steinkampf MP, Cataldo NA, Nestler JE, Gosman G, Giudice LC; National Institute of Child Health and Human Development-Reproductive Medicine Network. Body mass index and intercourse compliance. *Fertil Steril* 2010;94:1447-1450
62. Balen AH, Anderson RA. Impact of obesity on female reproductive health: British fertility society, policy and practice guidelines. *Hum Fertil* 2007;10:195-206
63. Imani B, Eijkemans MJ, Te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2361-2365
64. Imani B, Eijkemans MJ, Te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1617-1622
65. Pandey S, Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *J Hum Reprod Sci* 2010;3:62-67
66. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Tolino A, Zullo F. Efficacy predictors for metformin and clomiphene citrate treatment in anovulatory infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91:2557-2567
67. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Clomiphene citrate versus metformin as first-line approach for the treatment of anovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3498-3503

68. Rausch ME, Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER, Coutifaris C; Reproductive Medicine Network. Predictors of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3458-3466
69. Maciel GA, Soares Júnior JM, Alves da Motta EL, Abi Haidar M, de Lima GR, Baracat EC. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril* 2004;81:355-360
70. Orvieto R, Meltzer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby EY, Ashkenazi J. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. *Int J Gynecol Obstet* 2009;104:53-55
71. Wattanakumtornkul S, Damario MA, Stevens Hall SA, Thornhill AR, Tummon IS. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril* 2003;80:336-340
72. Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sørensen P, Helmgård L, Arce JC. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG* 2006;113:1195-1202
73. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009;30:1-50
74. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1-13
75. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, et al., Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD006105
76. Palomba S, Orio Jr F, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carmina E, Colao A, Zullo F. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4068-4074
77. Palomba S, Falbo A, Russo T, Di Cello A, Morelli M, Orio F, Cappiello F, Tolino F, Zullo F. Metformin administration in patients with polycystic ovary syndrome who receive gonadotropins for in-vitro fertilization cycles: 10-year experience in a large infertile population. *Gynecol Endocrinol* in press.
78. Falbo A, Rocca M, Russo T, D'Ettore A, Tolino A, Zullo F, Orio F, Palomba S. Serum and follicular anti-Mullerian hormone levels in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) under metformin. *J Ovarian Res* 2010;21:3-16
79. Palomba S, Falbo A, Russo T, Orio F, Tolino A, Zullo F. Systemic and local effects of metformin administration in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationship to the ovulatory response. *Hum Reprod* 2010;25:1005-1013
80. Palomba S, Falbo A, Di Cello A, Cappiello F, Tolino Achille, Zullo Fulvio. Can metformin affect ovarian response to gonadotropins for in-vitro fertilization treatment in patients with polycystic ovary syndrome and predictors of poor ovarian response? A randomized controlled trial. *Fertil Steril* (submitted for publication)
81. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In-vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:597-600
82. Palomba S, Falbo A, Rocca M, Russo T, Di Cello A, Orio F, Cappiello F, Capasso S, Tolino A, Zullo F. Metformin reduces ovarian hyperstimulation syndrome risk in polycystic ovary syndrome patients who receive gonadotropins for in-vitro fertilization cycles. A parallel randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod* (submitted for publication)