

# Dieta e Procreazione medicalmente assistita

[Alfonso Maria](#) IROLLO (1) ; [Maria Francesca](#) Gangale (2); Gennaro Calabrese (3);

[Raffaele](#) Aiello (1); [Catella](#) Criscuolo (2); Maria Laura de Simone (3);

[Simona Pizzinelli](#) (1) [Vittoria di Ieva](#) (3)

1: Clinica Chianciano Salute Chianciano Terme Si via C. Marchesi 73

2: Omia [Salute viale di Villa Massimo 8 Roma](#)

3: Centro A.G.O.I. Gragnano Na via Roma 137.

## Abstract

La sterilità di coppia è una patologia in continuo aumento: oggi giorno sempre più coppie si rivolgono a centri per tecniche di PMA IN VITRO per poter risolvere il loro problema. I due punti cruciali di tale metodica sono l'aumento della qualità ovocitaria, la comprensione ed il miglioramento dell'impianto embrionario.

L'Obiettivo del nostro studio è quello di stabilire se la NUTRIGENOMICA possa avere esiti positivi anche in tale settore. Quindi, partendo dagli esiti di uno studio sui topi in cui è stato dimostrato come la Nutrigenomica possa influenzare il tasso di fertilità e dai numerosi studi che dimostrano l'efficacia in termine di qualità degli ovociti e pregnancy rate grazie all'impiego dell'inositolo, si sono studiati gli effetti di una dieta iperproteica e chetogena su un gruppo di coppie affette da sterilità candidate a PMA.

L'utilizzo di tale programma dietetico ha palesato un miglioramento della qualità e del numero di ovociti reclutati, una migliore qualità embrionaria, il miglioramento dei livelli di un enzima implicato nei meccanismi d'impianto (IGF-1) ed il miglioramento dell'attività del PAI.

## INTRODUZIONE E SCOPO DELLO STUDIO

Si parla di sterilità di coppia in caso di una mancata gravidanza dopo 1 anno di rapporti liberi con lo scopo di procreare, per le donne con età inferiore ai 35 anni, e dopo 6 mesi, per le donne con età superiore ai 35 anni. Oggigiorno è una patologia notevolmente diffusa ed in continua crescita. (dati istat parlano di circa il 30—35% delle coppie affette da tale problema)

Le possibili causa vanno ricercate nell'età sempre più avanzata della donna che ricerca il primo figlio, dall'influenza di agenti esterni che alterano/danneggiano gli apparati riproduttivi ,dal progresso medico che permette a sempre più individui di raggiungere l'età per riprodursi.

La risoluzione di tale patologia, come per tutte le malattie, prevede il momento diagnostico per individuare e rimuovere la causa e, ove ciò non fosse possibile, il ricorso a metodiche di Procreazione Medicalmente Assistita. Dal 25 luglio del 1978 ,data in cui nacque Louise Brown grazie alla prima FIVET eseguita da Robert Edwards, ad oggi tanti progressi sono stati fatti nell'esecuzione di tali metodiche.

Nelle conclusioni degli ultimi congressi sulla sterilità di coppia emerge sempre più frequentemente l'auspicio di una personalizzazione del trattamento farmacologico per raggiungere l'obiettivo preposto. In tale direzione molto ha aiutato l'analisi dei polimorfismi per la farmacogenetica ( 1 ) e un miglioramento dei tassi d'impianto embrionario mediante la comprensione dei meccanismi d'impianto e l'individuazione di un *quid* che possa favorire tali meccanismi.

Il nostro studio ha lo scopo di evidenziare se sia possibile in qualche modo realizzare tale auspicio.

L'applicazione sempre più diffusa della nutrigenomica nella terapia medica, cioè l'uso di alimenti per condizionare l'espressione genica, ci ha indotto a provare se particolari programmi dietetici potessero influenzare positivamente i trattamenti di PMA in VITRO e con quali meccanismi.

## MATERIALI E METODI

Il regime alimentare a cui abbiamo sottoposto le pazienti è stato di tipo iperproteico ipocalorico, cioè in grado di indurre nel soggetto in esame una riduzione dei livelli di insulina e di far insorgere uno stato di chetosi.

La scelta di questo tipo di programma alimentare è stata dettata dai seguenti fattori:

1. Numerosi studi scientifici hanno mostrato come l'assunzione dell'INOSITOLE, favorendo una riduzione dell'insulina, sia in grado di indurre un aumento a livello epatico della sintesi della SHBG con conseguente riduzione in circolo del testosterone libero. Ciò comporta un miglioramento del rapporto LH/FSH tale da favorire lo sviluppo follicolare con conseguente miglioramento della qualità ovocitaria ( 5-6-8) con un effetto potenziato nel corso delle stimolazioni ovariche (8-10);
2. Uno studio condotto su topi femmina ha mostrato come sia possibile modificare il tasso di fertilità modificando il regime alimentare: sottoporre i topi ad un regime alimentare ipocalorico riduceva il tasso di fertilità. L'aggiunta alla dieta, indipendentemente se ipo o normocalorica, di proteine ripristinava il tasso di fertilità - obiettivo non raggiungibile sostituendo le proteine con i carboidrati- (2);
3. La riduzione dei tassi d'insulina comporta un aumento della dismissione del GH, che a sua volta induce un aumento della sintesi epatica dell'IGF-1 e una conseguente riduzione IGFBP-1 circolante, con un rapporto IGF-1/ IGFBP-1 a sfavore di quest'ultimo. Tale tipo di

rapporto è correlato al miglioramento dell'impianto a seguito di modifiche della parete endometriale.(3,4,9,14 ,15 ,16 ,17 ,18,);

4.A livello del glomerulo renale vi è una competizione tra il riassorbimento dei corpi chetonici e del testosterone, per cui in caso di aumento della concentrazione ematica dei corpi chetonici si ha una maggiore perdita urinaria di testosterone con i conseguenti effetti benefici sull'ovaio della riduzione della concentrazione ematica del testosterone ( 11,12,13);

Scrivi per inserire testo

Per il nostro studio sono state reclutate 40 donne affette da sterilità di coppia divise in 2 gruppi di età:

Gruppo A: donne con età compresa tra i 34 e i 37 anni

Gruppo B: donne con età compresa tra i 38 e 41 anni

Ogni gruppo presentava nella stessa percentuale una causa di sterilità:

- nel 35% causa maschile (severa oligoastenoteratospermia);
- nel 35% causa tubarica( impervietà bilaterale);
- nel 30 % endometriosi di 3° grado ( definizione breve endometriosi di 3 grado).

Tutte le donne reclutate erano normopeso, abituate ad una regolare dieta mediterranea caratterizzate da una normale funzionalità renale, normoinsulinemiche e con concentrazioni ematiche di testosterone

nella norma. Tutte le donne erano state sottoposte ad almeno un ciclo di IVF in vitro con esito negativo e lo staff era in possesso dei protocolli di stimolazione e dei dati delle tecniche di IVF: terreni di cultura adoperati; metodologia eseguita; numero di ovociti, caratteristiche degli ovociti; tasso di fertilizzazione, numero di embrioni.

Prima dell'inizio dello studio tutte le donne sono state sottoposte a dosaggio di testosterone, insulinemia di base, dosaggio corpi chetogeni, dosaggio ematico IGFBP-1 ( per avere informazioni indirette sui livelli di IGF-1).

TABELLA GRUPPO A

Concentrazione media testosterone libero	1ng/dl
Media insulinemia di base	7.8 microunità per millilitro
Dosaggio corpi chetogeni	Assenti nelle urine
IGF BP-1 medio	13,7 ng/ml

TABELLA GRUPPO B

Concentrazione media testosterone	1.3ng/dl
Media insulinemia di base	9,7 microunità per millilitro
Dosaggio corpi chetogeni	Assenti nelle urine
IGFBP-1 medio	15,8 ng/ml

Tre giorni prima della stimolazione ovarica tutte le donne hanno iniziato una dieta Iperproteica ipocalorica utilizzando lo stesso programma alimentare "NUTRIFERT" in modo da non avere differenze di regime iperproteico.

Per ogni paziente è stato scelto lo stesso protocollo farmacologico di stimolazione ovarica del ciclo precedente di riferimento per il nostro studio.

Il giorno del pick up tutte le pazienti sono state sottoposte di nuovo a dosaggio ematico di: testosterone, insulina, dellIGFBP-1 e corpi chetonici con i seguenti esiti.

Gruppo A

Testosterone media	0,6ng/dl
--------------------	----------

Insulina media	4,3 microU/m
IGFBP-1 media	9.4 mg/MI
Corpi chetonici	Presenti

Gruppo B

Testosterone media	0.7 ng/dl
Insulina media	5,2microU/ml
IGFBP-1 media	8,3 ng/MI
Corpi chetonici	Presenti

Terminate le tecniche si sono paragonati gli esiti nelle pazienti quando esse erano in regime alimentare normale e dopo in regime alimentare iperproteico.( Nutrifert)

## Gruppo A

## Gruppo B

PARAMETO VALUTATO	Nodieta	Si dieta	%	PARAMETRO VALUTATO	NO DIETA	SI DIETA	%
Testosterone	1ng/dl	0,7ng/dl		Testosterone	1,3ng/ml	0,6ng/l	
Insulinemia	7,8mu/ml	5,2mu/ml		Insulinemia	9,7mu/dl	4,3mu/dl	
IGFBP-1	13,7 ng/ml	8,3ng/ml		IGFBP-1	15,8ng/ml	9,4ng/ml	
CorpiChetoni ci	assenti	Presenti		CorpiChetonic i	Assenti	Preenti	
Ovociti aspirati	129	148		Ovociti aspirati	90	109	
Ov M2	113	130		Ov M2	70	84	
OV M1-GV	16	18		OV M1-GV	20	25	
N..RO EMBRIONI	74	98		N..RO EMBRIONI	47	60	
Embrioni I e II	51	71		Embrioni I e II	32	44	
Embrioni III-IV	23	27		Embrioni III-IV	15	16	



## DISCUSSIONE

La valutazione dei risultati in tabella mostra come l'impiego di una dieta iperproteica chetogenica nelle pazienti nelle medesime condizioni di trattamento (stimolazione con gli stessi farmaci, identiche modalità di esecuzione della PMA IN VITRO) ci sia stato un miglioramento sia in termini di numero e qualità degli ovociti, sia in termini di percentuali di fertilizzazione e di qualità embrionaria. Ciò dimostra che una dieta iperproteica chetogenica, che agisce riducendo i tassi di insulina e i livelli del testosterone e migliorando il rapporto IGF-1/IGFBP-1, favorisce anche l' impianto embrionario (21).

Tale miglioramento è risultato più evidente nel gruppo B, età compresa tra i 38/41 anni. Tale fascia di età rappresenta quella che principalmente si rivolge ai trattamenti di PMA.

Contestualmente, si è osservato un campione di controllo, le cui paziente non hanno osservato una dieta iperproteica.

Il campione aveva le stesse caratteristiche dei gruppi A e B: 40 pazienti suddivise per età e causa di sterilità, individuate come gruppo C (pz con età compresa tra i 34 e 37 anni a regime alimentare libero) e gruppo D (pz con età compresa tra i 38 e 41 anni a regime alimentare libero).

Dai dati ottenuti si evince un aumento del tasso di impianto nel gruppo A rispetto al gruppo C del 5% e un aumento del tasso di impianto nel gruppo B rispetto al gruppo D del 10%.

<b>Gruppo</b>	<b>Beta positive</b>	<b>% d'impianto</b>	<b>&lt; /&gt; % d'impianto rispetto al gruppo di riferimento</b>
Gruppo A	8	40	+5
Gruppo B	7	35	+10
Gruppo C	7	35	-5
Gruppo D	5	25	-10

## CONCLUSIONE

I dati dimostrano come l'applicazione della nutrigenomica possa essere utile nei trattamenti di PMA in vitro in quanto un regime alimentare iperproteico migliora la stimolazione ovarica, la qualità degli ovociti ottenuti, il tasso di fertilizzazione e d'impianto con pochi e sopportabili effetti collaterali quali: astenia, stipsi e alitosi; effetti che possono essere tenuti sotto controllo dall'impiego di integratori a base di potassio, di sali minerali alcalinizzanti, Coenzima Q E ROSA CANINA e da un aumento dell'apporto idropinico.

## BIBLIOGRAFIA

1. A Pharmacogenetic-driven Approach for Controlled Ovarian Hyperstimulation by FSH Treatment –  
R. Colognato , R. Aiello, F. Dulcetti, A.M. Ruggeri , S. De Toffol, L. Marcato,

A.M. IROLLO, C. Criscuolo, M.F. Gangale , F. Maggi and G. Simoni.

Clinica Chianciano Salute via C. Marchesi 73 Chianciano Terme Si  
MINERVA GINECOL-3588

2. Amino Acid-Dependent Activation of LIVER  
Estrogen Receptor Alpha Integrates Metabolic and  
Reproductive Functions via IGF-1 .

Cell Metabolism, Volume 13 Issue 2, 205-214, 2 february 2011

3. Effects of combined epidermal growth factor -1 on human  
oocyte maturation and early fertilized and  
cloned embryo development

YU Y , e al. Human Reprod. 2012 Jul, 27 :2146-59

4. Relationship between time of first cleavage and expression of  
IGF-1 growth factor , its receptor , and two housekeeping genes in  
bovine two-cell embryos and blastocysts produced in vitro

5. Effetti dell'inositolo sulla qualità oocitaria in pazienti affette da  
sindrome dell'ovaio policistico

M. Stracquadanio e al. Riv. It. Ost. GIN -2010 n.27

6. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial.

Fertil Steril. 2009 May;91(5):1750-4 .

Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP et al.

7. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. Lancet 1998;351,305

Sattar N, Hopkinson Z. et al

8. Inositol: effects on oocyte quality in patients undergoing ICSI. An open study.

Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013 vol 17 (22) 3095-102 Brusco, GF; Mariani, M

9. Follicular fluid insulin-like growth factor -1 is a biochemical marker of embryo quality and implantation rates in *in vitro* fertilization cycles .

J Hum Reprod Sci, 2013 vol 6 (2) pp 146-6

Mehta, BN; Chimote, NM et al.

10. Role of decreased androgens in the ovarian response to stimulation in older women

Fertil. Steril., 2013 vol 99(1) pp.5-11

Meldrum, DR; Chang, RJ; et al

11. Feed restriction as a biostimulant of the production of oocyte, their quality and GDF-9 gene expression in rabbit oocytes

Anim. Reprod, Sci., 2012 vol.136 (1-2)pp.127-7

Daoud,MN;e al.

12. The effects of a low-carbohydrate,ketogenicdiet on the polycysticovarysyndrome : a pilotstudy

NutrMetab(LOND),2005 vol.2 pp. 35

Mavropoulos,JC;Yancy.WS; e al

13. Ketogenicdietdecreasescirculatingconcentration of neuractivesteroids of femalerats

EpilepsyBehav ,2005 vol.7 (2) pp.231-9

14. Lahteenmaki A e al.:HumanReprod (1995) 10,2824-28

15. Francavilla F e al.: Front Biosc ( 1999)1,4,9-25

16. Bohring C et al.: HumReprod ( 2001) 7, 1113-18

17. Mozumdar S et al.: FertilSteiril ( 1998) 70,799-810

18. Abshagen K et al.: FertilStil ( 1998) 70,355-56

19. Insulinstimulates testosterone biosynthesis by human thecalcellsfromwomen with polycysticovarysindromevbyactivatngitsownreceptor and usinginisitolglycan mediator sas the signaltransductionsystem

JCE&M 1998 Vol 83 n.ro 6

20. Ovulatoory and metabolicceffects of D- Chiro-inositol in the polycysticovarysyndrome

Nestler J E, Daniela I.Jakubowicz

21. Inhibin B predicts oocyte number and the ratio IGF-1/IGFBP-1  
MAY INDICATE OOCYTE QUALITY DURING OVARIAN  
Hyperstimulation for in vitro fertilization

Journal of Assisted Reproduction and Genetics, vol. 20 ,no 5, may  
2003

Gabriel Fried, Katarina Remaeus , e al.

22. Differential regulation of insulin-like growth factor binding  
protein-1 and -2 by insulin in the baboon (*Paio anubis*)  
endometrium

Reprod Biol Endocrinol. 2008

Steven D Fleming Asgerally T Fazleabas e al.