

INDICE

1. DIABETE MELLITO	3
1.1 Definizione	3
1.2 Fisiologia della secrezione insulinica	3
1.3 Classificazione	4
1.4 Epidemiologia	6
1.5 Eziologia del diabete mellito 1	6
1.6 Patogenesi del diabete mellito 1	7
<i>1.6.1 Diabete immunomediato o tipo 1A</i>	7
<i>1.6.2 Diabete idiopatico o tipo 1B</i>	8
<i>1.6.3 Diabete autoimmune latente dell'adulto</i>	9
1.7 Clinica del diabete mellito tipo 1	9
1.8 Diagnosi di diabete mellito	10
<i>1.8.1 Classificazione diagnostica del diabete di tipo 1</i>	12
1.9 Complicanze del diabete mellito di tipo 1	15
<i>1.9.1 Chetoacidosi</i>	15
<i>1.9.2 Complicanze croniche</i>	16
1.10 Terapia del diabete di tipo 1	19
2. INFERTILITA' MASCHILE	21
2.1. Definizione	21
2.2. Eziologia	21
2.3 Diagnosi	21
<i>2.3.1 Spermogramma</i>	22
<i>2.3.2 Valutazioni ormonali basali</i>	23

3. INFERTILITA' FEMMINILE	25
3.1 Definizione.....	25
3.2 Eziologia	25
3.3 Diagnosi.....	26
<i>3.3.1 Gli ormoni dell'ovulazione</i>	<i>27</i>
<i>3.3.2 Importanza della valutazione dell'AMH</i>	<i>29</i>
4. RELAZIONE TRA DIABETE DI TIPO 1 ED INFERTILITA'.....	31
4.1 DM 1 e infertilità maschile.....	31
4.2 DM 1 e infertilità femminile.....	34
5. LO STUDIO	37
5.1 Introduzione	37
5.2 Obiettivo.....	37
5.3 Materiali e metodi.....	38
<i>5.3.1 Pazienti</i>	<i>38</i>
<i>5.3.2 Metodi</i>	<i>38</i>
<i>5.3.3 Analisi statistica</i>	<i>39</i>
5.4 Risultati.....	39
<i>5.4.1 Sesso femminile.....</i>	<i>39</i>
<i>5.4.2 Sesso maschile.....</i>	<i>42</i>
<i>5.4.3 Correlazioni</i>	<i>46</i>
5.5 Discussione	53
5.6 Conclusioni.....	55
BIBLIOGRAFIA	56

1. DIABETE MELLITO

1.1 Definizione

In base alla definizione dell'OMS, il diabete mellito comprende un gruppo di disordini metabolici a diversa eziologia, che influenza il metabolismo glucidico, lipidico e proteico. È caratterizzato da un'iperglicemia cronica causata da un difetto di secrezione o d'azione dell'insulina che, nel lungo termine, può portare allo sviluppo di diverse complicanze, soprattutto a carico dell'apparato vascolare e del sistema nervoso, con un'elevata morbilità e mortalità.

Le complicanze vascolari possono essere: macrovascolari (cardiopatìa, vasculopatìa cerebrale ed arteriopatia agli arti inferiori) e microvascolari (retinopatìa, nefropatia e coronaropatìa).

1.2 Fisiologia della secrezione insulinica

Poiché alla base del diabete mellito si riconosce un'alterazione insulinica, si riporta brevemente il meccanismo alla base della secrezione di questo ormone.

Una corretta omeostasi glicemica è mantenuta dalla secrezione di insulina da parte delle cellule B (beta) del pancreas, che si trovano nella porzione anteriore della testa e della coda del pancreas.

La secrezione basale di insulina è regolata dal glucosio: una riduzione della glicemia infatti, comporta anche una riduzione del rilascio di insulina.

La secrezione di questo ormone è stimolata dai pasti, in risposta alle variazioni glicemiche: il glucosio entra nella cellula B per diffusione passiva, facilitata da proteine specifiche, le *glucose transporter 2* (GLUT-2); una volta entrato nella cellula, il glucosio è fosforilato dall'enzima glucochinasi in *glucosio-6-fosfato*, il quale inibisce un canale del potassio-ATP-dipendente.

L'inibizione di questo canale induce una depolarizzazione della membrana delle cellule B, con conseguente rilascio di insulina.

L'azione dell'insulina sui tessuti bersaglio, è mediata dall'interazione dell'ormone con specifici recettori di membrana: i recettori insulinici sono dei recettori tirosinchinasici, costituiti da due subunità, una intracellulare (citoplasmatica, con attività tirosinchinasica intrinseca) e una extracellulare (che lega le molecole di insulina circolante).

Una volta avvenuto il legame insulina-recettore, viene stimolata l'attività tirosinchinasica, che determina l'autofosforilazione ed il reclutamento di molecole di segnale intracellulari: la cascata di reazioni che ne consegue, determina gli effetti metabolici e mitogeni dell'insulina.

Tutti i tessuti, direttamente o indirettamente, sono influenzati dall'insulina, ma gli effetti principali vengono esplicitati a livello di fegato, muscoli e tessuto adiposo.

Nel fegato, l'ormone stimola la sintesi di glicogeno e trigliceridi, mentre inibisce la glicogenolisi, la gluconeogenesi e la chetogenesi; nel tessuto muscolare, l'insulina stimola la captazione degli amminoacidi, la sintesi proteica, la captazione di glucosio e la glicogenosintesi. Infine nel tessuto adiposo promuove l'accumulo dei trigliceridi. (1)

1.3 Classificazione

L'attuale classificazione OMS delle diverse tipologie di diabete (riportate nella *tabella 1*) è basata sulla sua eziopatogenesi e le forme che risultano essere più frequenti sono il diabete di tipo 2 ed il diabete di tipo 1.

<p>1. Diabete mellito di tipo 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Tipo 1A autoimmune Tipo 1B idiopatico 	<p>E. Indotto da farmaci</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Vacor 2. Pentamidina 3. Acido nicotinico 4. Glicocorticoidi 5. Ormoni tiroidei 6. Agonisti β-adrenergici 7. Tiazidici 8. Fenitoina 9. Interferone α
<p>2. Diabete mellito di tipo 2</p>	<p>F. Infezioni</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Rosolia congenita 2. Citomegalovirus
<p>3. Altri tipi di DM</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Difetti genetici della funzione delle cellule beta <ul style="list-style-type: none"> 1. MODY 2. Alterazioni geniche nel DNA mitocondriale B. Difetti genetici dell'azione insulinica <ul style="list-style-type: none"> 1. Insulinoresistenza di tipo A 2. Leprecaunismo 3. Sindrome di Rabson-Mendenhall 4. Diabete lipoatrofico C. Disordini del pancreas esocrino <ul style="list-style-type: none"> 1. Pancreatiti 2. Pancreasectomia 3. Neoplasie 4. Fibrosi cistica 5. Emocromatosi 6. Pancreopatia fibrocalcolotica D. Endocrinopatie <ul style="list-style-type: none"> 1. Acromegalia 2. Sindrome di Cushing 3. Glucagonoma 4. Feocromocitoma 5. Ipertiroidismo 6. Somatostatinaoma 7. Aldosteronoma 	<p>G. Forme rare di diabete immunomediato</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Sindrome dell'uomo rigido 2. Anticorpi anti-recettore dell'insulina <p>H. Altre sindromi genetiche talvolta associate a diabete mellito</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Sindrome di Down 2. Sindrome di Klinefelter 3. Sindrome di Turner 4. Sindrome di Wolfram 5. Atassia di Friedreich 6. Corea di Huntington 7. Sindrome di Laurence-Moon-Biedl 8. Distrofia miotonica 9. Porfiria 10. Sindrome di Prader-Willi
	<p>4. Diabete mellito gestazionale</p>

Tabella 1: Classificazione eziologica del diabete mellito

Il diabete mellito di tipo 2 è costituito da un gruppo eterogeneo di disordini caratterizzati da gradi variabili di insulino resistenza. Questa forma di diabete può passare misconosciuta per anni, in quanto l'iperglicemia è frequentemente asintomatica.

C'è una importante predisposizione genetica nello sviluppare il DM di tipo 2, ma la malattia è precipitata da fattori ambientali, come l'obesità, l'elevato apporto calorico e la sedentarietà.

L'obesità viscerale in particolare, si accompagna a insulinoresistenza e ad iperinsulinismo, compensatorio dell'iperglicemia. L'iperinsulinismo, di per sé, comporta una riduzione del numero dei recettori per l'insulina.

Qualora la secrezione di insulina sia adeguata alle aumentate richieste periferiche, non si svilupperebbe il DM: si deduce quindi che la ridotta capacità secretoria delle cellule beta del pancreas ha un ruolo chiave nella patogenesi di questo tipo di diabete.

I meccanismi alterati nel DM di tipo 2 sono quelli che regolano trasporto e metabolismo del glucosio nelle cellule B; a ciò si aggiunge il fatto che l'iperglicemia può essere tossica per le cellule B.

In questi pazienti infine, l'iperglicemia non sopprime come di norma la secrezione di glucagone, i cui livelli risultano alti o inappropriatamente normali.

Ne consegue che la produzione epatica di glucosio, fisiologicamente inibita dall'insulina e stimolata dal glucagone, aumenta proporzionalmente ai livelli glicemici: il glucosio in eccesso però non può essere utilizzato dai tessuti periferici per l'insulinoresistenza e la carenza di insulina.

Per quanto concerne il diabete mellito di tipo 1, di cui si tratterà da qui in avanti, è possibile distinguere due principali categorie: il diabete mellito di tipo 1A autoimmune e il diabete mellito di tipo 1B idiopatico (come riportato dalla *figura 1*).

Questo tipo di diabete, meno frequente del precedente, si presenta soprattutto in età giovanile e presenta una forte componente genetica. (1)

Nella tabella seguente (*tabella 2*) si evidenziano le principali differenze tra questi due tipi di diabete.

	Tipo 1	Tipo 2
Prevalenza	Circa 0,3%	Circa 5%
Sintomatologia	Sempre presente Spesso eclatante e a inizio brusco	Generalmente assente, spesso modesta
Tendenza alla chetosi	Presente	Assente
Peso	Generalmente normale	Generalmente in eccesso
Età all'esordio	Più comunemente <30 anni	Più comunemente >40 anni
Comparsa di complicanze croniche	Non prima di alcuni anni dopo la diagnosi	Spesso presenti al momento della diagnosi
Insulina circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata
Autoimmunità alla diagnosi	Presente	Assente
Terapia	Insulina necessaria sin dall'esordio	Dieta, farmaci orali, agonisti recettoriali GLP1, insulina

Tabella 2: Principali differenze tra il diabete mellito 1 e 2

(2)

1.4 Epidemiologia

Nel 2017 circa 462 milioni di individui erano affetti da diabete mellito di tipo 2, pari al 6,28% della popolazione mondiale (4,4% di quelli di età compresa tra 15 e 49 anni, 15% di quelli di età compresa tra 50 e 69 anni e 22% di quelli di età superiore ai 70 anni), con un tasso di prevalenza di 6059 casi per 100.000 abitanti.

Si prevede inoltre, che la prevalenza globale del diabete di tipo 2 tenderà ad aumentare fino a 7079 individui ogni 100.000 entro il 2030, riflettendo un continuo incremento in tutte le regioni del mondo. (3)

Per quanto riguarda il diabete mellito di tipo 1 invece, nel 2021 circa 8,4 milioni (95% intervallo di incertezza 8,1-8,8) di persone nel mondo erano affette da diabete di tipo 1: di questi 1,5 milioni (18%) avevano meno di 20 anni, 5,4 milioni (64%) avevano un'età compresa tra 20 e 59 anni e 1,6 milioni (19%) avevano 60 anni o più. In quell'anno sono stati diagnosticati 0,5 milioni di nuovi casi (età media di insorgenza 29 anni) ed il trend si conferma in aumento. (4)

1.5 Eziologia del diabete mellito 1

La causa del diabete di tipo 1 è sconosciuta, ma è caratteristica la presenza nel sangue di anticorpi diretti contro antigeni presenti a livello delle cellule che producono insulina.

Questo danno, che il sistema immunitario induce nei confronti delle cellule produttrici di insulina, potrebbe essere legato sia a fattori ambientali (tra cui quelli dietetici), che a fattori genetici, in particolare una generica predisposizione a reagire contro fenomeni esterni, tra cui virus e batteri.

Studi effettuati su gemelli monozigoti hanno permesso di dimostrare che viene ereditata la predisposizione alla malattia, attraverso la trasmissione di geni che interessano la risposta immunitaria; perciò, nel corso di una banale risposta immunitaria verso agenti infettivi, si può verificare anche una reazione verso le cellule beta del pancreas, con la conseguente produzione di anticorpi verso quest'ultime (auto-anticorpi).

Questa alterata risposta immunitaria comporta una progressiva distruzione delle cellule beta con conseguente ridotta produzione di insulina e quindi malattia diabetica.

Per questo motivo, il DM di tipo 1 viene considerato una patologia autoimmune.

Tra i possibili agenti scatenanti la risposta immunitaria, sono stati individuati i virus della parotite, il citomegalovirus, i virus Coxsackie tipo B, i virus dell'encefalomiocardite. Sono inoltre oggetto di studio anche possibili agenti non infettivi, come ad esempio sostanze presenti nel latte. (5)

1.6 Patogenesi del diabete mellito 1

1.6.1 Diabete immunomediato o tipo 1A

Il DM tipo 1A rappresenta la forma autoimmune di diabete.

L'insorgenza della malattia è tipica dell'età giovanile, ma può essere possibile ad ogni età, quindi anche in età adulta.

Questa forma di diabete può essere anche correlata ad altre patologie autoimmuni, quali: morbo di Addison, malattia di Graves, tiroidite autoimmune, celiachia, gastrite autoimmune.

Nella storia naturale del diabete autoimmune possiamo riconoscere diverse fasi della malattia.

Un ruolo importante è giocato dalla suscettibilità genetica, che in questo caso è di tipo poligenico: viene infatti influenzata da geni del sistema maggiore di istocompatibilità di tipo II (o sistema MHC): il 90-95% dei pazienti con DM tipo 1 possiede infatti antigeni HLA-DR3, HLA-DR4 o entrambi.

Tuttavia, questi antigeni sono anche accoppiati a specifici antigeni DQ: in particolare è stata osservata una correlazione significativa tra il residuo amminoacidico in posizione 57 della catena DQ beta e la suscettibilità al DM, ma anche gli alleli che codificano per la catena alfa della molecola DQ, con un'arginina in posizione 52, sono associati positivamente con il DM tipo 1.

Perciò la contemporanea presenza di alleli DQB non Asp e DQA Arg 52 sembra possa essere un marker specifico di DM di tipo 1.

Poiché solo una minoranza di soggetti con suscettibilità genetica sviluppano il diabete, è necessaria la presenza di un evento precipitante (virale, tossico o mutazionale) per innescare il processo autoimmune, che comporta la produzione di autoanticorpi e di linfociti T autoreattivi verso antigeni insulari.

Con il progredire della distruzione autoimmune e la riduzione del numero di cellule beta funzionanti, compaiono anomalie metaboliche: mancanza di pulsatilità nella produzione di insulina, perdita del picco precoce di secrezione insulinica a seguito del carico endovenoso di glucosio.

L'esordio clinico della malattia si ha a seguito della distruzione dell'80-90% di cellule beta.

È stato dimostrato che gli autoanticorpi tuttavia, non partecipano direttamente alla distruzione delle isole pancreatiche, ma gli anticorpi antinsulina pancreatici (ICA) possono precedere l'esordio clinico del DM di vari anni e, quando presenti, sono un indice di rischio elevato per la successiva comparsa del DM di tipo 1 nei parenti di primo grado dei pazienti affetti. (1)

Altri anticorpi che possono aiutare nella diagnosi sono: gli anticorpi antiinsulina (IAA), che sembrano correlare con la rapidità di progressione della malattia, gli anticorpi antidecarbossilasi (GADA), più sensibili e specifici degli ICA e gli anticorpi anti trasportatore 8 dello zinco (ZnT8) che compaiono molto precocemente, già nella fase pre clinica. (2)

1.6.2 Diabete idiopatico o tipo 1B

È un tipo di diabete che non ha un'eziologia nota. I pazienti hanno una perdita di massa delle cellule beta con conseguente insulinopenia e tendenza alla chetoacidosi senza alcuna positività a marker autoimmuni e senza associazione con specifici HLA. (1) (6)

1.6.3 Diabete autoimmune latente dell'adulto

Viene diagnosticato in pazienti di età adulta e positività per i marcatori immunitari tipici del diabete mellito tipo 1.

La patogenesi non è ancora chiara, ma sembra che i marcatori dell'HLA tipici del DM tipo 1 siano meno evidenti.

In questi pazienti, il declino della funzionalità delle cellule beta del pancreas è più lento e graduale di quello osservato nel DM di tipo 1. (1)

1.7 Clinica del diabete mellito tipo 1

La malattia si presenta in genere con un esordio clinico improvviso e comparsa di poliuria, polidipsia, polifagia, calo ponderale e astenia.

Più raramente il DM di tipo 1 esordisce con il coma chetoacidotico, una grave complicanza acuta, che deve essere trattata tempestivamente.

La carenza di insulina condiziona iperglicemia e glicosuria: essendo il glucosio una molecola osmoticamente attiva, una sua perdita con le urine, fa sì che vengano perse anche notevoli quantità di acqua e di elettroliti (sodio, potassio, magnesio, fosforo).

La perdita di liquidi e l'iperglicemia determinano iperosmolarità plasmatica, disidratazione cellulare e polidipsia. Inoltre, l'iperglicemia è neurotossica e può comportare la presenza di parestesie transitorie.

La deplezione idroelettrolitica determina infine calo ponderale e debolezza muscolare: il dimagrimento si accentua nonostante la polifagia, per i processi catabolici a carico di muscoli e tessuto adiposo.

Questo quadro può peggiorare con la comparsa di grave chetoacidosi. L'accumulo di corpi chetonici in circolo determina anoressia, nausea e vomito, aggravando disidratazione e iperosmolarità plasmatica; quando quest'ultima supera le 300 mOsm/l inizia la compromissione dello stato di coscienza fino al coma.

In alcuni pazienti c'è un periodo, dopo l'esordio della malattia e l'inizio del trattamento insulinico, definito "luna di miele". È un periodo di remissione spontanea della sintomatologia che può durare da alcuni mesi fino ad un anno; tuttavia a seguito di un evento intercorrente (es. un'infezione) precipita l'insufficienza insulare con conseguente

aumento del fabbisogno di insulina. Risolto l'episodio acuto c'è una parziale ripresa della secrezione insulinica che tuttavia decresce nel tempo. (1)

1.8 Diagnosi di diabete mellito

La diagnosi di diabete mellito è sospettata clinicamente quando è presente una marcata iperglicemia responsabile di sintomi e segni fortemente suggestivi. (1)

In presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi di diabete è posta con il riscontro, anche in una sola occasione, di glicemia casuale superiore a 200 mg/dl. (IIB¹) (2)

In assenza di sintomi tipici invece, la diagnosi deve essere posta con il riscontro, confermato in almeno due diverse occasioni, di una di queste condizioni:

- Glicemia a digiuno (ovvero dopo almeno 8 ore di astensione dal cibo) \geq 126 mg/dl;
- Glicemia \geq 200mg/dl 2 ore dopo carico orale di glucosio eseguito con una soluzione contenente 75 g di glucosio;
- HbA1c \geq 48 mmol/mol (6,5%), a condizione che il dosaggio dell'emoglobina glicata sia standardizzato, allineato all'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) e che si tenga conto di fattori che possono interferire col dosaggio. (IIIA²) (2)

Oltre al diabete, si possono riconoscere altri stati di disglycemia. I valori dei seguenti parametri glicemici devono essere valutati con attenzione in quanto identificano soggetti a rischio di diabete e malattie cardiovascolari:

- Una glicemia a digiuno tra 100 e 125 mg/dl perché indica una condizione di alterata glicemia a digiuno (IFG);

¹ IIB: livello di prova "III" indica che le prove sono ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi; livello di raccomandazione "B" indica dubbi che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.

² IIIA: livello di raccomandazione "A" indica che l'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.

- Una glicemia a 2 ore dopo il carico orale di glucosio (OGTT) di 140-199 mg/dl in quanto indica una ridotta tolleranza al glucosio (IGT);
- Un valore di emoglobina glicata (HbA1c) di 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%). (IIB) (2)

Un confronto tra normale, pre-diabete e diabete basato su tre metodi di diagnosi.

	FPG	PG in OGTT	A1C
Normale	<100 mg/dL o 5,5 mmol/L	<140 mg/dL o 7,8 mmol/L	<5,7% o 39 mmol/mol
Pre- diabete	≥100 mg/dL o 5,5 mmol/L	≥140 mg/dL o 7,8 mmol/L	≥5,7% o 39 mmol/mol
Diabete	≥126 mg/dL o 7,0 mmol/L	≥200 mg/dL o 11,1 mmol/L	≥6,5% o 48 mmol/mol

Tabella 3: confronto dei valori glicemici di pre-diabete e diabete

(7)

A seguito della diagnosi di diabete, la ricerca di specifici autoanticorpi permette l'identificazione del tipo di diabete: elevati titoli anticorpali infatti, testimoniano la distruzione autoimmune delle cellule beta pancreatiche, tipica del diabete di tipo 1.

I principali marcatori immunologici comprendono: anticorpi diretti contro l'insulina (IAA), la decarbossilasi dell'acido glutammico (GADA), la proteina IA-2 e gli anticorpi anti cellule insulari (ICA). Più recentemente sono stati scoperti anche gli autoanticorpi anti ZnT8.

Nello specifico:

- *Anticorpi contro le cellule insulari (ICA)*: sono patognomici del DM di tipo 1, ma la determinazione di questi anticorpi è limitata dall'elevata variabilità dei risultati tra i vari laboratori; sono presenti all'esordio nel 95% dei pazienti con diabete di tipo 1, poi tendono a ridursi e a scomparire.

- *Anticorpi antiinsulina (IAA)*: sono presenti nel 50% dei pazienti di nuova diagnosi; in genere compaiono in circolo prima dell'esordio clinico del diabete e sono associati ad elevato rischio di malattia nei parenti di primo grado dei soggetti con diabete di tipo 1. Più elevati sono i livelli di questi anticorpi e più rapida sembra la progressione verso la malattia.
- *Anticorpi antidecarbossilasi dell'acido glutammico (GADA)*: sono più sensibili e specifici degli ICA e sono riscontrati nel 70-80% dei pazienti; l'isoforma GAD65 rappresenta l'isoforma predominante nelle isole pancreatiche.
- *Anticorpi contro la proteina simil-tirosin-fosfatasi IA-2 (ICA512)*: sono presenti nel 60-70% dei pazienti, soprattutto in quelli di sesso maschile; sembrano essere strettamente associati con l'esordio clinico della malattia. (8)
- *Anticorpi anti trasportatore 8 dello zinco (ZnT8)*: il trasportatore 8 dello zinco è una proteina di 360 AA, con diverse varianti polimorfiche; gli autoanticorpi anti-ZnT8 compaiono precocemente nella fase pre-clinica, dopo IAA e GAD, hanno specificità molto elevata e sono predittivi di una rapida evoluzione della malattia. (2)

Sono stati recentemente rivalutati alcuni aspetti dell'algoritmo per la diagnosi di diabete di tipo 1, in particolare:

- ✓ Il nuovo algoritmo per la diagnosi di DM di tipo 1 prevede il dosaggio degli anticorpi in modo sequenziale: si inizia con GAD e, se negativo, si procede con IA2 e/o ZnT8; non si consiglia il dosaggio degli ICA.
- ✓ Nell'ipotesi di un 5-10% di soggetti con autoanticorpi negativi, per una diagnosi differenziale con diabete monogenico e diabete mellito di tipo 2, si consiglia di utilizzare soprattutto come criterio l'età (il diabete di tipo 1 esordisce di solito in età giovanile) e i valori di peptide C circolante: studi presenti in letteratura mostrano come alcuni pazienti con DM1, di lunga durata, mantengano livelli di C-peptide dosabili o addirittura clinicamente rilevanti, perfino a distanza di 50 anni dall'esordio clinico della malattia. (9) (10)

1.8.1 Classificazione diagnostica del diabete di tipo 1

Sebbene tutti i pazienti con DM di tipo 1 mostrino distruzione pancreatica e conseguente disregolazione dei livelli di glucosio nel sangue, non tutti i casi della malattia sono guidati dagli stessi fattori o hanno la stessa sequenza temporale.

Molti pazienti vivono una fase clinicamente silente, a volte prolungata, in cui si potrebbe intervenire per prevenire o addirittura invertire il corso della malattia: questa conoscenza ha portato allo sviluppo di un sistema di stadiazione per diabete di tipo 1.

La malattia può essere classificata in fasi distinte e la probabilità che un individuo sviluppi uno stato clinicamente sintomatico può essere prevista con notevole precisione. (11)

Si propone che tutti i casi inizino con un periodo di "incubazione" in cui l'esposizione a fattori scatenanti crea le condizioni per l'emergere dell'autoimmunità delle cellule beta.

Quando inizia il processo di autoimmunità delle cellule β , lo sviluppo verso il diabete clinico può essere classificato in tre fasi principali:

1. Autoimmunità delle cellule β asintomatica, definita dalla presenza di ≥ 2 tipi di autoanticorpi come GAD65 (GADA), trasportatore di zinco 8 (ZnT8A), insulina (IAA), anticorpi delle cellule insulari (ICA), proteine associate all'insulinoma (IA-2A e IA-2 β), con normoglicemia;
2. Autoimmunità β -cellulare asintomatica, caratterizzata dalla presenza di ≥ 2 tipi di autoanticorpi ma con disglycemia, indicando un danno funzionale alle cellule β ;
3. DM di tipo 1 sintomatico, riconosciuto dai sintomi della disglycemia tra cui poliuria o chetoacidosi diabetica (DKA).

La sequenza di eventi, dall'autoimmunità emergente, alla disglycemia e quindi al diabete conclamato, si verifica lungo questo corso prevedibile, ma la durata di ogni fase può variare ampiamente tra individui diversi (*figura 1*). (11)

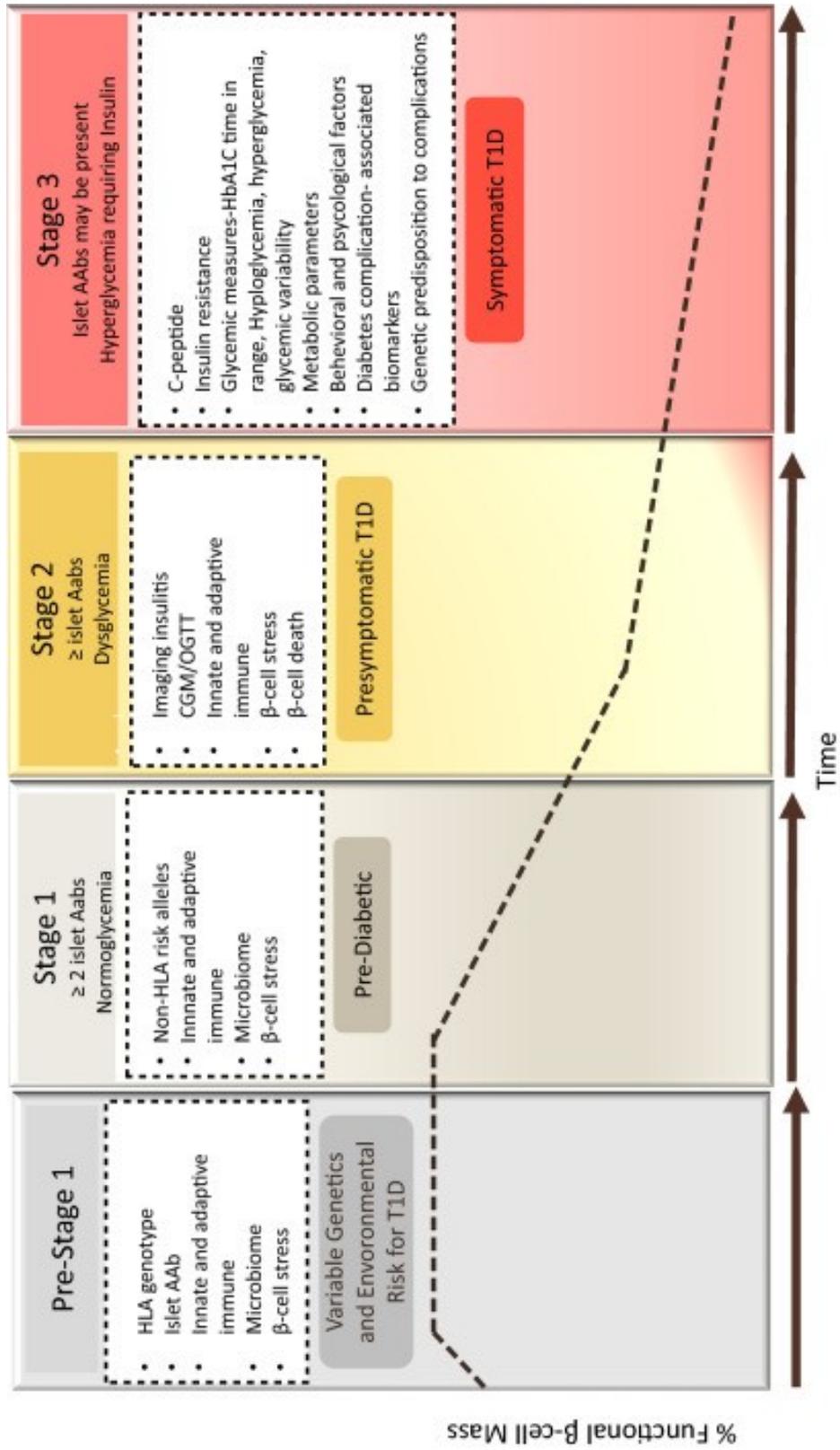


Figura 1: Sviluppo e stadiazione del diabete mellito di tipo 1

Il diabete di tipo 1 è caratterizzato da una graduale perdita della funzione delle cellule beta (linea tratteggiata nera) nel tempo. Con il progredire della malattia, la funzione delle cellule beta scende al di sotto della soglia richiesta per mantenere il controllo del glucosio, creando un requisito per la terapia sostitutiva dell'insulina.

Il rischio genetico e ambientale sono entrambi inclusi nell'eziologia della malattia.

Nella fase 1, sono presenti gli autoanticorpi contro le cellule beta, ma si ha normoglicemia e non ci sono sintomi clinici.

Durante la fase 2, il numero di autoanticorpi può indurre disglycemia ma ancora senza sintomi di diabete.

Nella fase 3, gli autoanticorpi sono predominanti sono presenti chiari sintomi di diabete.

Nelle caselle bianche ci sono categorie di biomarcatori che potrebbero essere sfruttati per perfezionare la stadiazione e migliorare le previsioni prognostiche. (11)

1.9 Complicanze del diabete mellito di tipo 1

1.9.1 Chetoacidosi

È un grave scompenso metabolico dovuto a deficit di insulina.

Può essere la prima manifestazione del DM 1 ma più spesso può insorgere in corso di trattamento per cause intercorrenti (stress, infezioni, interventi chirurgici...).

Il deficit grave di insulina si può presentare nell'arco di ore o giorni e si associa a un aumento assoluto o relativo della secrezione di glucagone: queste modifiche ormonali possono determinare un aumento massivo di gluconeogenesi e chetogenesi.

Dal punto di vista clinico la chetoacidosi esordisce con astenia, anoressia, nausea, vomito aumento della poliuria, dolori addominali.

All'esame obiettivo si evidenzia un alterato stato di coscienza, confusione e letargia; c'è disidratazione con ipotonia dei bulbi oculari, mucose aride e pelle secca, facilmente sollevabile in pliche. L'alito presenta un caratteristico odore di frutta fermentata per l'eliminazione, attraverso i polmoni, dell'acetone. Gli atti respiratori sono rapidi e profondi (respiro di Kussmaul).

Agli esami di laboratorio si rilevano: iperglicemia, glicosuria, chetoni marcatamente aumentati nel sangue e nelle urine. Il livello plasmatico di bicarbonati è ridotto, il gap

anionico aumentato, il pH è spesso $< 7,3$. La deplezione di volume può determinare iperazotemia. (1)

1.9.2 Complicanze croniche

Le complicanze croniche del diabete mellito di tipo 1 sono le stesse che ritroviamo nel diabete di tipo 2, in particolare:

- Retinopatia diabetica (proliferativa e non)
- Cataratta
- Nefropatia diabetica
- Neuropatia diabetica
- Disfunzioni gastrointestinali e genito-urinarie (gastroparesi, cistopatia, disfunzione erettile e disfunzione sessuale femminile)
- Aterosclerosi accelerata
- Piede diabetico
- Infezioni non usuali (otite media maligna, colecistite enfisematosa)
- Lesioni cutanee (1)

Retinopatia diabetica

La durata della malattia diabetica e il livello di controllo glicemico sono i migliori predittori dello sviluppo della retinopatia. La retinopatia diabetica è classificata in due stadi: non proliferativa e proliferativa.

La forma non proliferativa è caratterizzata da microaneurismi vascolari della retina, emorragie puntiformi ed essudati cotonosi.

La forma proliferativa è la comparsa di neovascolarizzazione in risposta all'ischemia retinica; i vasi neoformati possono apparire in corrispondenza del nervo ottico e/o della macula e possono rompersi facilmente, determinando emorragie del vitreo e distacco di retina per formazione di tessuto fibroso.

La prevenzione della retinopatia tramite controllo glicemico e visita oculistica annuale sono fondamentali. (1)

Nefropatia diabetica

È una delle principali cause di morbilità e mortalità correlate al DM.

Infatti la proteinuria è associata a marcata riduzione della sopravvivenza e aumentato rischio di malattia cardiovascolare.

L'ipoperfusione glomerulare e renale avvengono nei primi anni dopo l'insorgenza del DM e si riflettono in un incremento della velocità di filtrazione glomerulare (stadio 1).

Dopo 5-10 anni, nel DM di tipo 1, circa il 40% degli individui presenta microalbuminuria (definita come la presenza di 30 fino a 300 mg/dl di albumina nella raccolta delle urine delle 24 ore) (stadio 2).

La comparsa di microalbuminuria in due campioni su tre mesi è indicativa di proteinuria franca (stadio 3).

Una volta che si presenta albuminuria franca, si verifica un declino stabile della VFG (stadio 4) e il 50% circa degli individui raggiunge uno stadio terminale in 7-10 anni.

Gli interventi efficaci nel rallentare la progressione della microalbuminuria verso la nefropatia manifesta comprendono: normalizzazione glicemia, stretto controllo pressorio e utilizzo di ace inibitori e antagonisti dei recettori dell'angiotensina 2. (1)

Neuropatia diabetica

E' una complicanza frequente che compare in circa il 50% degli individui con DM di tipo 1 o di tipo 2 di lunga durata. Come per le altre complicanze del DM, lo sviluppo di questa neuropatia correla con la durata del diabete e con il controllo glicemico.

La forma più comune di neuropatia diabetica è la polineuropatia simmetrica distale, che si manifesta con la perdita di sensibilità distale o iperestesia, parestesia e dolore. Il dolore interessa di solito gli arti inferiori, è presente a riposo e peggiora di notte. Quando poi la neuropatia diabetica progredisce, il dolore si attenua fino a scomparire, mentre residua un deficit sensoriale alle estremità inferiori.

La poliradiculopatia diabetica è una sindrome caratterizzata da grave dolore invalidante nella distribuzione di una o più radici nervose. È di solito autolimitante e si risolve in 6-12 mesi.

La mononeuropatia, ovvero la disfunzione di un nervo cranico o periferico, è meno comune e si presenta con dolore ed ipostenia nel territorio di distribuzione del singolo nervo: ad esempio è molto comune il coinvolgimento del terzo paio di nervi cranici che si manifesta con diplopia.

La neuropatia autonoma può coinvolgere il sistema cardiovascolare, gastrointestinale, genitourinario, sudoriparo e metabolico.

L'interessamento dell'apparato cardiovascolare causa tachicardia a riposo e ipotensione ortostatica. (1)

Complicanze cardiovascolari

Nei pazienti con DM di tipo 1 e 2 l'infarto miocardico acuto risulta essere 3-5 volte più frequente e l'assenza di dolore toracico (ischemia silente) è molto comune.

Risulta aumentata anche l'incidenza dello scompenso cardiaco congestizio. La cardiomiopatia diabetica è determinata da diversi fattori tra cui: l'ischemia miocardica da aterosclerosi (in quanto sono molto frequenti le dislipidemie), l'ipertensione e le disfunzioni dei miocardiociti, secondarie ad iperglicemia cronica. (1)

Complicanze degli arti inferiori

Sono frequenti nei soggetti con DM le ulcere ai piedi, le infezioni e le amputazioni.

Tra i fattori di rischio per le ulcere pedine o amputazione troviamo: sesso maschile, durata del diabete superiore a 10 anni, neuropatia e vasculopatia periferica, fumo.

Anche il controllo glicemico è un fattore di rischio: ogni aumento del 2% dell'HbA1c aumenta il rischio di un'ulcera degli arti inferiori di 1,6 volte ed il rischio di amputazione di 1,5 volte. (1)

Infezioni

Nei pazienti con diabete mellito le infezioni sono più frequenti e severe, probabilmente per la presenza di anomalie dell'immunità cellulo-mediata e della fagocitosi associate all'iperglicemia e ad alterazioni della vascolarizzazione.

L'iperglicemia probabilmente favorisce la colonizzazione e la crescita di diversi microrganismi; sono tipiche della popolazione diabetica alcune infezioni rare come la mucormicosi rinocerebrale e l'otite esterna maligna, solitamente associata ad infezione da *Pseudomonas Aeruginosa* dei tessuti molli circostanti il canale uditivo esterno. (1)

1.10 Terapia del diabete di tipo 1

I cardini della terapia sono: dieta, esercizio fisico e terapia farmacologica.

Per ogni paziente la terapia deve essere individualizzata per garantire il raggiungimento e mantenimento degli obiettivi glicemici previsti e ridurre la frequenza degli effetti collaterali e delle reazioni avverse.

I pazienti necessitano quindi di programmi di educazione terapeutica, che devono prevedere anche una verifica periodica degli obiettivi conoscitivi e di addestramento pratico, oltre ovviamente che degli obiettivi terapeutici.

Nei pazienti con DM di tipo 1 la terapia insulinica intensiva riduce il rischio di sviluppo o di progressione della retinopatia, della nefropatia e della neuropatia del 50-75%. Ciò corrisponde ad una riduzione dei livelli medi di HbA1c.

I livelli della glicemia capillare ritenuti ottimali sono 80-130 mg/dl prima dei pasti e <180 mg/dl dopo 2 ore dal pasto.

Poiché questi pazienti mancano della produzione di insulina endogena, è essenziale la somministrazione dell'insulina basale esogena, mentre la sostituzione dell'insulina post prandiale dovrebbe essere adeguata all'apporto di carboidrati.

Per riproporre farmacologicamente la secrezione insulinica pancreatica, si è soliti usare schemi "basal bolus", dove l'insulina analogica lenta o ultralenta copre le 24h e gli analoghi rapidi il picco post prandiale di glicemia.

In generale, i soggetti con DM di tipo 1 richiedono da 0,5 a 1 U/kg al giorno di insulina suddivisa in dosi multiple: il 50% dell'insulina dovrebbe essere somministrata come insulina basale ed il restante 50% suddiviso tra i pasti, a seconda del contenuto in grammi dei carboidrati.

L'infusione sottocutanea continua dell'analogo dell'insulina (CSII) mediante microinfusore è un altro tipo di terapia intensiva: attraverso la programmazione di una pompa, è possibile somministrare insulina nelle 24 ore, con differenti velocità basali e con boli prandiali.

I controlli della glicemia capillare sono essenziali per questi tipi di schemi insulinici.

Sono attualmente in commercio dei dispositivi (sensori del glucosio) in grado di misurare in modo continuo il livello di glucosio nel liquido intracellulare; i sensori agiscono attraverso meccanismi semi-invasivi, come microdialisi o ad ago, e possono mostrare i valori glicemici real time e holter like.

Questi non sostituiscono l'autocontrollo glicemico su sangue capillare, ma possono offrire agli operatori sanitari e ai pazienti uno strumento valido per riconoscere ipoglicemia inavvertite o ottimizzare i dosaggi terapeutici. (1)

Lo step successivo alla combinazione di controllo continuo della glicemia (CGM) e infusione continua di insulina è il pancreas artificiale.

Utilizzando infatti un CGM accoppiato, tramite un algoritmo di controllo, a una pompa per insulina impiantata, i pazienti possono ottenere migliori risultati glicemici riducendo al contempo il carico di autogestione.

L'eventualità dell'utilizzo di un pancreas artificiale eliminerebbe del tutto la necessità per i pazienti di gestire i propri dosaggi di insulina; inoltre alcuni modelli proposti incorporano anche l'ormone pancreatico glucagone, consentendo la somministrazione di ormoni sensibili al glucosio, guidati dalle letture del sensore di glucosio in tempo reale.

Accanto agli sviluppi nella terapia sostitutiva dell'insulina, ci si è concentrati sull'identificazione di altri farmaci che possono essere combinati con l'insulina per migliorare le variabili metaboliche senza aumentare gli eventi avversi.

I pazienti obesi con DM di tipo 1 predisposti all'ipoglicemia e altri con funzione residua delle cellule beta potrebbero beneficiare di farmaci antidiabetici non insulinici.

Tra questi ricordiamo la metformina che ha un ruolo nel controllo glicemico sia del diabete di tipo 1 che tipo 2 e può ridurre modestamente i livelli di trigliceridi nei pazienti con DM di tipo 1, oltre a ridurre l'emoglobina A1c (HbA1c) e sostenere la perdita di peso.

Data la forte componente genetica dello sviluppo del DM di tipo 1, la terapia genica offre una promettente alternativa all'iniezione di insulina.

La terapia genica è la procedura di trasporto o manipolazione di sostanze genetiche all'interno della cellula come tecnica terapeutica per curare la malattia e mira a modificare i geni difettosi che sono responsabili della progressione della malattia e quindi prevenire la sua insorgenza o invertirne lo sviluppo.

Sono stati ora testati studi preclinici di terapia genica con l'obiettivo di prevenire o ritardare l'insorgenza del DM di tipo 1, correggere la carenza di insulina, promuovere la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule beta, modulare la risposta immunitaria/infiammatoria o indurre la secrezione di insulina da parte delle cellule non beta. (11)

2. INFERTILITA' MASCHILE

2.1. Definizione

Si definisce come infertilità l'incapacità di ottenere un concepimento dopo un anno di rapporti sessuali regolari e non protetti.

Essa colpisce circa il 15-20% delle coppie in età fertile ed è imputabile nel 30% a fattore maschile, nel 35% femminile, 20% a entrambi i partner e nel 15% è idiopatica. (12)

2.2. Eziologia

Le cause note di infertilità possono essere congenite o acquisite e sono suddivisibili in pre-testicolari (10%), testicolari (75%) e post testicolari (15%).

Le cause pre-testicolari sono rappresentate da mancata o ridotta produzione di spermatozoi per deficit di gonadotropine (ipogonadismo ipogonadotropo), disturbi della sfera sessuale (disfunzione erettile) e dell'eiaculazione (eiaculazione retrograda, ritardata).

Le cause testicolari sono rappresentate da patologie primitive testicolari (da aberrazioni cromosomiche, mutazioni geniche, difetti enzimatici nella biosintesi degli androgeni, criptorchidismo).

Le cause post testicolari sono infine dovute a ostruzioni bilaterali del tratto seminale prossimale (epididimo e dotti deferenti) o distale (dotti eiaculatori, prostata, vescicole seminali), malformazioni congenite, infezioni, cause autoimmuni. (12)

2.3 Diagnosi

L'iter diagnostico di infertilità maschile si basa su un'attenta anamnesi ed esame obiettivo, cui seguono esami di laboratorio e strumentali.

L'indagine cardine di primo livello è lo spermioγραμμα, che indirizza nella richiesta delle indagini successive in base al quadro riscontrato (azoospermia, oligozoospermia o astenozoospermia).

L'azoospermia deve essere confermata su due campioni a distanza di almeno 12 settimane l'uno dall'altro.

Nel caso di riscontro di azoospermia, occorre valutare se si è di fronte ad una forma secretoria (grave compromissione nella produzione di spermatozoi) o ostruttiva (mancata emissione di spermatozoi per cause post testicolari).

Lo studio biochimico comprende la valutazione di LH, FSH, testosterone totale, e inibina B. L'FSH è sempre il parametro cardine per la diagnosi differenziale tra forme ostruttive (FSH normale) e secretorie (FSH ridotto o elevato). (12)

2.3.1 Spermioγραμμα

Lo spermioγραμμα è un'analisi del liquido seminale eseguita su un campione raccolto in un recipiente sterile di vetro o plastica dopo 1-5 giorni di astinenza da rapporti sessuali: il campione deve essere mantenuto ad una temperatura di 37° e deve essere consegnato entro mezz'ora.

Il normale volume di eiaculato è > 1,5 ml. Al di sotto di tale valore si parla di ipoposia, che può essere causata da ipogonadismo, flogosi delle vie seminali distali, assenza di dotti deferenti o ostruzione delle vie seminali, ridotta astinenza, raccolta incompleta.

Si definisce normozoospermia un numero di spermatozoi >15 milioni/ml e 39 milioni/eiaculato; oligozoospermia quando gli spermatozoi sono tra 1 e 15 milioni/ml, criptozoospermia se inferiori a 1 milione/ml e azoospermia se gli spermatozoi sono assenti.

La motilità, valutata tra mezz'ora e un'ora dopo l'eiaculazione, viene suddivisa in "progressiva" (che comprende sia la motilità rettilinea che quella non rettilinea, ma comunque progressiva) e "non progressiva" (movimenti in sito).

Si parla di astenozoospermia quando la motilità progressiva è inferiore al 32% e di teratozoospermia se la presenza di forme normali è inferiore al 4%. (12)

	WHO 2010	WHO 2021
Semen volume (mL)	1.5 (1.4–1.7)	1.4 (1.3–1.5)
Total sperm number (10⁶ per ejaculate)	39 (33–46)	39 (35–40)
Total motility (%)	40 (38–42)	42 (40–43)
Progressive motility (%)	32 (31–34)	30 (29–31)
Non progressive motility (%)	1	1 (1–1)
Immotile sperm (%)	22	20 (19–20)
Vitality (%)	58 (55–63)	54 (50–56)
Normal forms (%)	4 (3–4)	4 (3.9–4)

Tabella 4: Valori di riferimento dello spermiogramma

Nella tabella precedente (*tabella 4*) sono stati riportati i parametri esaminati nella valutazione dello spermiogramma e le relative differenze tra i parametri utilizzati in precedenza e quelli attuali. (13)

2.3.2 Valutazioni ormonali basali

Poiché la secrezione di LH è pulsatile, non può essere effettuata una singola valutazione di questo ormone; pertanto sarebbe utile ripetere il dosaggio su 3 prelievi eseguiti a 20-40 minuti di distanza.

Il dosaggio basale del testosterone totale è un indice attendibile della funzione endocrina testicolare (valori normali 3-10 ng/ml), eccetto in condizioni associate a variazioni dei livelli di SHBG, come ad esempio: invecchiamento, ipotiroidismo, ipertiroidismo, acromegalia, obesità, malattie croniche.

In queste situazioni, e nei casi di testosterone totale borderline (8-10 nmol/l), si deve effettuare il dosaggio indiretto del testosterone libero in quanto il suo dosaggio diretto non è affidabile e può sottostimare i reali valori fino al 60%.

Valori elevati di LH e ridotti di testosterone indirizzano verso un deficit testicolare primitivo, mentre la riduzione di entrambi suggerisce una patologia ipotalamo-ipofisaria.

Se testosterone ed LH sono entrambi elevati, si può essere in presenza di patologia ipersecretiva ipotalamo-ipofisaria, o di resistenza all'azione degli androgeni.

Se i valori di FSH sono aumentati, vi è in genere un danno delle cellule germinali (valutabile con un esame del liquido seminale), più raramente un tumore ipofisario FSH-secerente.

Bassi valori di FSH, associati a deficit di LH e testosterone, sono tipici di una patologia ipotalamo-ipofisaria.

L'inibina B costituisce un parametro ad elevata sensibilità e specificità nella valutazione delle alterazioni della spermiogenesi.

Infine, per distinguere un ipogonadismo ipergonadotropo acquisito o genetico, è fondamentale l'analisi del cariotipo. (12)

3. INFERTILITA' FEMMINILE

3.1 Definizione

Come già spiegato nel caso dell'uomo, anche per la donna intendiamo come infertilità l'incapacità di concepire dopo 12 mesi di rapporti sessuali non protetti.

Questo termine in origine definiva l'incapacità di portare a termine una gravidanza in una donna in grado di concepire, mentre ora include anche il concetto di sterilità, un tempo intesa come incapacità da parte di un uomo o una donna di contribuire al concepimento. (14)

3.2 Eziologia

Le cause femminili sono responsabili del 30% dei casi di infertilità di coppia.

Le irregolarità del ciclo mestruale, come l'amenorrea e l'ipo-oligo-amenorrea, sono i disturbi che più frequentemente si associano ad infertilità femminile.

Lo stile di vita e i fattori ambientali, come il fumo e l'obesità, possono influire negativamente sulla fertilità.

I disturbi ovulatori rappresentano circa il 25% delle diagnosi di infertilità: il 70% delle donne con anovulazione soffre di sindrome dell'ovaio policistico.

L'infertilità può anche essere un indicatore di una malattia cronica sottostante associata all'infertilità.

Nella tabella seguente (*tabella 5*) sono riassunte le principali cause endocrine di infertilità femminile. (14)

Cause ipotalamiche/ipofisarie

- Lesioni espansive ipotalamo-ipofisarie (Craniofaringioma, germinoma, etc)
- Adenomi ipofisari secernenti e non secernenti
- Ippituitarismo
- Sindromi genetiche (sindrome di Kallmann)
- Iperprolattinemia funzionale
- Amenorrea funzionale (stress, dimagrimento, esercizio fisico)

•

Cause tiroidee

- Ipotiroidismo (clinico, subclinico, sindrome autoimmune polighiandolare tipo I e II)
- Iperitiroidismo

•

Cause surrenaliche

- Iperplasia surrenalica congenita (anche late onset)
- Sindrome di Cushing
- Sindrome di Addison

•

Cause ovariche

- Sindrome dell'ovaio policistico (POCS)
- Menopausa prematura (POF)
- Disfunzione del corpo luteo
- Disgenesia gonadica (sindrome di Turner)
- Sindrome autoimmune polighiandolare tipo I e II

•

Cause metaboliche

- Diabete mellito
- Obesità

Tabella 5: Principali cause endocrine di infertilità nella donna

3.3 Diagnosi

L'anamnesi, l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio e strumentali aiutano a comprendere se l'origine della disfunzione sia centrale (ipotalamica-ipofisaria), surrenalica o ovarica.

La determinazione dei livelli di gonadotropine (soprattutto dell'FSH e del rapporto LH/FSH), di PRL ed estradiolo è utile per un primo inquadramento diagnostico e andrebbe eseguita tra il 2° e il 3° giorno del ciclo mestruale; la valutazione del progesterone invece, è preferibile in 21° giornata.

Infine, la valutazione di TSH, fT4 ed AMH (ormone antimulleriano) può essere eseguita indipendentemente dal ciclo mestruale.

A queste valutazioni, può seguire una RMN della regione ipotalamo-ipofisaria, nel caso si sospettano lesioni organiche centrali; altre indagini sono la determinazioni dei livelli basali o ACTH-stimolati di 17-OH progesterone in presenza di irsutismo, test

cromosomici nel sospetto di disgenesia gonadica o anticorpi anti ovaio in presenza di autoimmunità.

Tra gli esami strumentali che possono essere effettuati, abbiamo a disposizione l'ecografia pelvica, l'isterosalpingografia o la laparoscopia. (14)

3.3.1 Gli ormoni dell'ovulazione

L'ovulazione è un processo fisiologico definito dalla rottura e dal rilascio del follicolo dominante dall'ovaio nelle tube di Falloppio dove ha il potenziale per essere fecondato. Il processo di ovulazione è regolato dal flusso dei livelli dell'ormone gonadotropico (FSH/LH). L'ovulazione è la terza fase all'interno del ciclo uterino più ampio (cioè il ciclo mestruale). Il rilascio follicolare segue la fase follicolare (cioè lo sviluppo del follicolo dominante) e precede la fase luteale (cioè il mantenimento del corpo luteo) che progredisce fino alla perdita o all'impianto dell'endometrio. Il rilascio follicolare avviene circa 14 giorni prima delle mestruazioni secondo uno schema ciclico se la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio è ben regolata. (6)

L'ovulazione è regolata da una controllata fluttuazione tra i seguenti ormoni:

- Ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH): è un ormone peptidico prodotto e secreto dall'ipotalamo; esso stimola il rilascio di FSH e LH dalla ghiandola pituitaria anteriore attraverso variazioni nella frequenza degli impulsi del GnRH. Gli impulsi GnRH a bassa frequenza sono responsabili della secrezione di FSH mentre gli impulsi ad alta frequenza sono responsabili della secrezione di LH.
- L'ormone follicolo-stimolante (FSH) è una gonadotropina sintetizzata e secreta dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta al GnRH pulsatile a frequenza lenta. L'FSH stimola la crescita e la maturazione degli ovociti immaturi in follicoli secondari maturi (di Graaf) prima dell'ovulazione. I recettori dell'FSH sono recettori accoppiati alle proteine G e si trovano nelle cellule della granulosa che circondano i follicoli ovarici in via di sviluppo. (6)

Le cellule della granulosa inizialmente producono gli estrogeni necessari per la maturazione del follicolo dominante in via di sviluppo. Dopo 2 giorni di aumentati livelli di estrogeni, il picco di LH provoca la luteinizzazione delle cellule della

granulosa che diventano quindi in grado di rispondere ai livelli di LH e produrre progesterone. (15)

- L'estrogeno è un ormone steroideo responsabile della crescita e della regolazione del sistema riproduttivo femminile e dei caratteri sessuali secondari. Gli estrogeni sono prodotti dalle cellule della granulosa del follicolo in via di sviluppo ed esercitano un feedback negativo sulla produzione di LH nella prima parte del ciclo mestruale.

Tuttavia, una volta che i livelli di estrogeni raggiungono un livello critico, mentre gli ovociti maturano all'interno dell'ovaio in preparazione all'ovulazione, gli estrogeni iniziano ad esercitare un feedback positivo sulla produzione di LH, portando all'aumento di LH attraverso i suoi effetti sulla pulsilità del GnRH. (15)

- L'ormone luteinizzante (LH) è una gonadotropina sintetizzata e secreta dalla ghiandola pituitaria anteriore in risposta al rilascio di GnRH ad alta frequenza.

L'LH è responsabile dell'induzione dell'ovulazione, della preparazione all'impianto uterino dell'ovocita fecondato e della produzione ovarica di progesterone.

Prima del picco di LH, l'LH interagisce con le cellule della teca adiacenti alle cellule della granulosa nell'ovaio. Queste cellule producono androgeni che si diffondono nelle cellule della granulosa e si convertono in estrogeni per lo sviluppo follicolare. (16)

Il picco di LH crea l'ambiente per l'eruzione follicolare, aumentando l'attività degli enzimi proteolitici che consentono il passaggio dell'ovocita. Dopo il rilascio dell'ovocita, i residui follicolari sono costituiti dalla teca e dalle cellule della granulosa luteinizzate. La loro funzione ora è quella di produrre progesterone, l'ormone responsabile nel mantenimento di un ambiente uterino in grado di accogliere un embrione fecondato. (17)

- Il progesterone è un ormone steroideo responsabile della preparazione dell'endometrio all'impianto uterino dell'ovulo fecondato e al mantenimento della gravidanza. Se un ovulo fecondato si impianta, il corpo luteo secreta progesterone all'inizio della gravidanza fino allo sviluppo della placenta e assume il controllo della produzione di progesterone per il resto della gravidanza. (18)

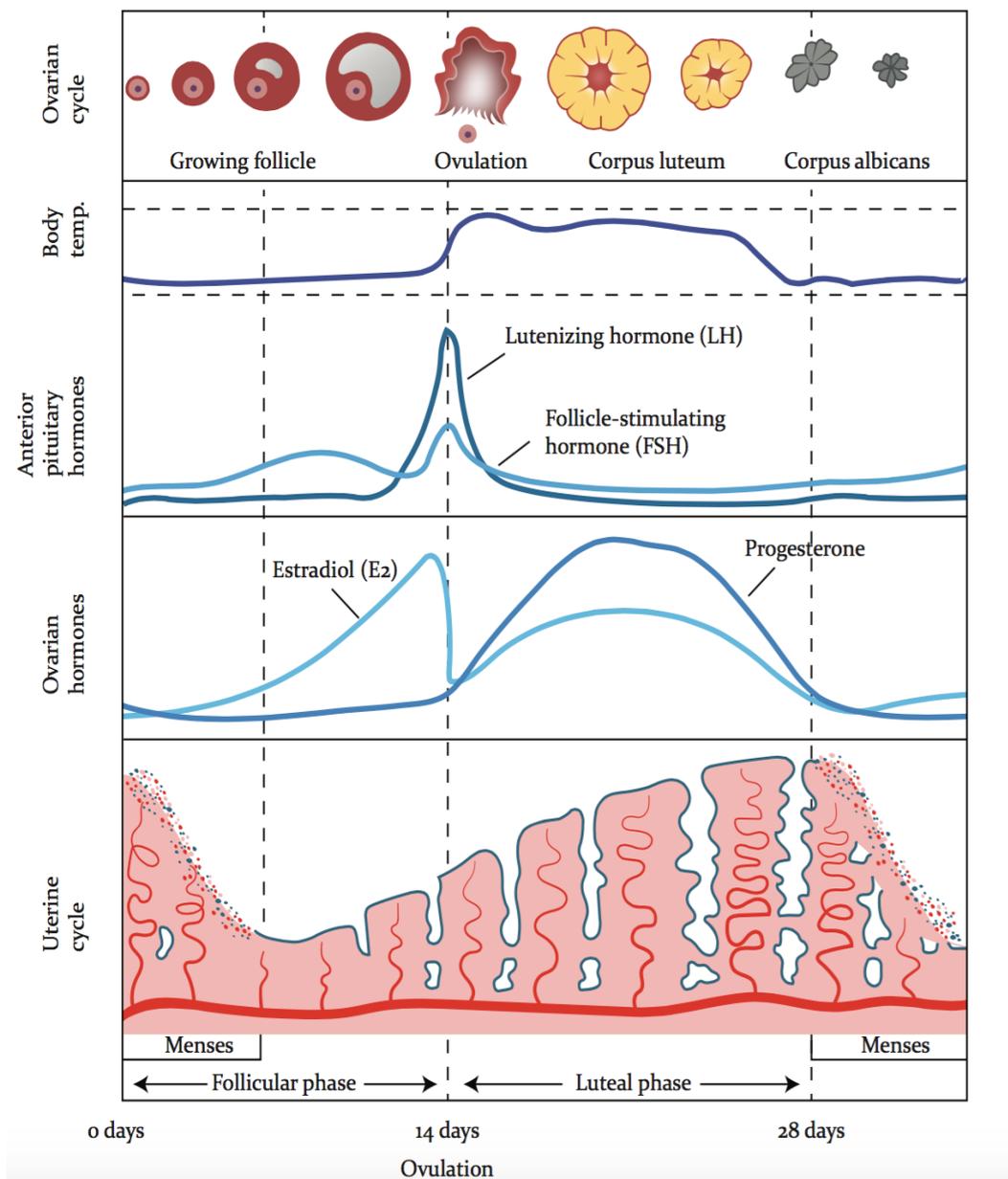


Figura 2: Fasi del ciclo mestruale

(19)

3.3.2 Importanza della valutazione dell'AMH

L'AMH è un prodotto dei piccoli follicoli antrali delle ovaie e funziona come regolatore autocrino e paracrino della maturazione follicolare.

Poiché la dimensione del pool follicolare residuo dipende dalla quantità di piccoli follicoli antrali e diminuisce nel tempo, il livello sierico di AMH nelle donne segue una traiettoria caratteristica: un declino graduale durante gli anni riproduttivi e un calo precipitoso durante la menopausa, diventando non rilevabile subito dopo.

Pertanto, l'AMH è clinicamente utile come strumento di screening per la ridotta riserva ovarica. (20)

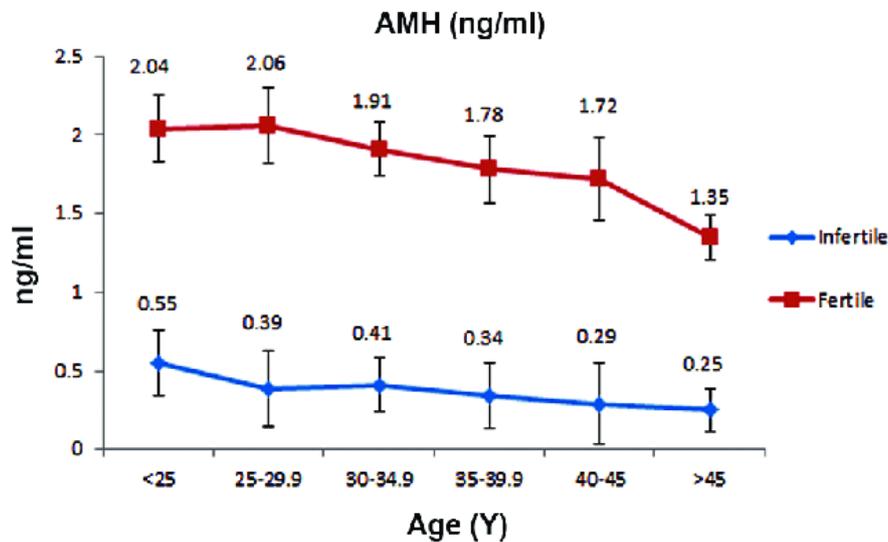


Figura 3: Variazione dell'AMH con l'età in donne fertili ed infertili

(21)

L'invecchiamento ovarico può essere definito come un periodo in cui si verifica un calo misurabile dei livelli circolanti di AMH e inibina B, nonché un aumento dei livelli di FSH ed estradiolo nel sangue (22) .

L'età femminile ha un effetto rilevante sulla concentrazione di AMH nel sangue: i livelli di questo ormone diminuiscono infatti ogni anno di circa 0,384 µg/L. (23)

Un vantaggio significativo nella misurazione dell'AMH sierico è la sua bassa variabilità intraciclo e interciclo, poiché è prodotto da piccoli follicoli antrali, che sono indipendenti dalle gonadotropine. La sua forte correlazione con il numero di follicoli e l'alto valore predittivo negativo per l'insufficienza ovarica prematura lo rendono uno strumento interessante nell'armamentario dello specialista dell'infertilità. (24)

4. RELAZIONE TRA DIABETE DI TIPO 1 ED INFERTILITÀ

4.1 DM 1 e infertilità maschile

La più frequente complicanza genito-urinaria cronica nei pazienti di sesso maschile con DM1, è la disfunzione erettile (DE).

La fisiopatologia della DE nel DM è multifattoriale, costituita da insulti vascolari, ormonali e neurologici: la neuropatia diabetica può compromettere i processi nervosi autonomi e somatici essenziali per l'erezione.

Il diabete è anche associato ad un alterato rilassamento della muscolatura liscia cavernosa a causa dell'ossido nitrico di origine endoteliale indotto dai prodotti di glicosilazione.

Inoltre gli uomini diabetici possono anche essere a maggior rischio di bassi livelli sierici di testosterone: la causa di ciò rimane poco chiara, ma potrebbe essere secondaria ad un calo dei livelli degli ormoni ipofisari, responsabili della stimolazione della produzione testicolare di testosterone. Bassi livelli di testosterone possono portare a un calo del desiderio sessuale e, direttamente o indirettamente, alla disfunzione erettile.

Il dosaggio appropriato e i valori di cut-off biochimici per il testosterone "basso" sono controversi; in generale, i sintomi dell'ipogonadismo sono progressivamente più comuni negli uomini con livelli di testosterone totale inferiori a 320 ng/dL e livelli di testosterone libero inferiori a 64 pg/mL.

Tuttavia, quando si valuta un paziente con un basso livello di testosterone, si dovrebbero anche valutare gli ormoni ipofisari (FSH, LH e prolattina) per escludere cause centrali di ipogonadismo. (25)

Tra le alterazioni che il DM di tipo 1 può generare a livello dei gameti maschili, si possono riscontrare: un aumento della perossidazione lipidica, una frammentazione del DNA dello sperma, alterazioni della struttura della cromatina, ridotte massa mitocondriale ed integrità acrosomiale, tutte alterazioni che possono causare un declino della fertilità.

La sovrapproduzione di molecole ossidative promossa dall'iperglicemia, associata ad una difesa antiossidante compromessa, si traduce in una combinazione minacciosa per la fisiologia dell'intero organismo (26) (27).

Lo stress ossidativo è noto per essere il principale fattore dannoso coinvolto nei disturbi riproduttivi rilevati nei pazienti con DM tipo 1.

L'uso di antiossidanti per ridurre la perossidazione lipidica e il danno endoteliale è stato suggerito come terapia adiuvante per controllare la sovrapproduzione di ROS.

A questo proposito è stato studiato, su modelli murini, il resveratrolo (RES), un polifenolo che è un modulatore biologico con caratteristiche multitarget e multiazione: oltre ad essere un potente antiossidante infatti, è anche un buon regolatore della glicemia, ed ha dimostrato effetti positivi sul miglioramento dei parametri quantitativi e qualitativi dello sperma in condizioni diabetiche.

Il trattamento RES presenta un'attività antiiperglicemizzante, osservata sia in presenza di trattamento singolo, sia se associato alla somministrazione di insulina. (28).

L'effetto modulatorio del resveratrolo sulla glicemia può ritardare la progressione del DM proteggendo le cellule beta dalla loro sovrastimolazione e degradazione, quindi ammortizzando l'insulinopenia nel DM di tipo 1. (29) (30)

Sempre in merito al danneggiamento dei gameti maschili, dovuto al danno cronico indotto dal diabete, c'è un altro studio degno di nota, finalizzato alla ricerca dei meccanismi fisiopatologici del danno spermatico nei pazienti con DM di tipo 1 e 2 in età fertile, valutando i parametri spermatici convenzionali, biofunzionali, gli indici di stress ossidativo, la presenza di infiammazione/infezione urogenitale e un esame andrologico. Questo studio mostra che vi è una diminuzione statisticamente significativa della concentrazione di spermatozoi nei soggetti inclusi nello studio, leggermente maggiore per i pazienti con DM di tipo 2.

La motilità progressiva degli spermatozoi è invece inferiore nei pazienti con diabete di tipo 1 rispetto a quelli con diabete di tipo 2 ed il volume del liquido seminale è significativamente inferiore nei pazienti con DM di tipo 1.

La concentrazione di leucociti perossidasi-positivi infine, valutata con microscopia ottica, è più alta nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. (31)

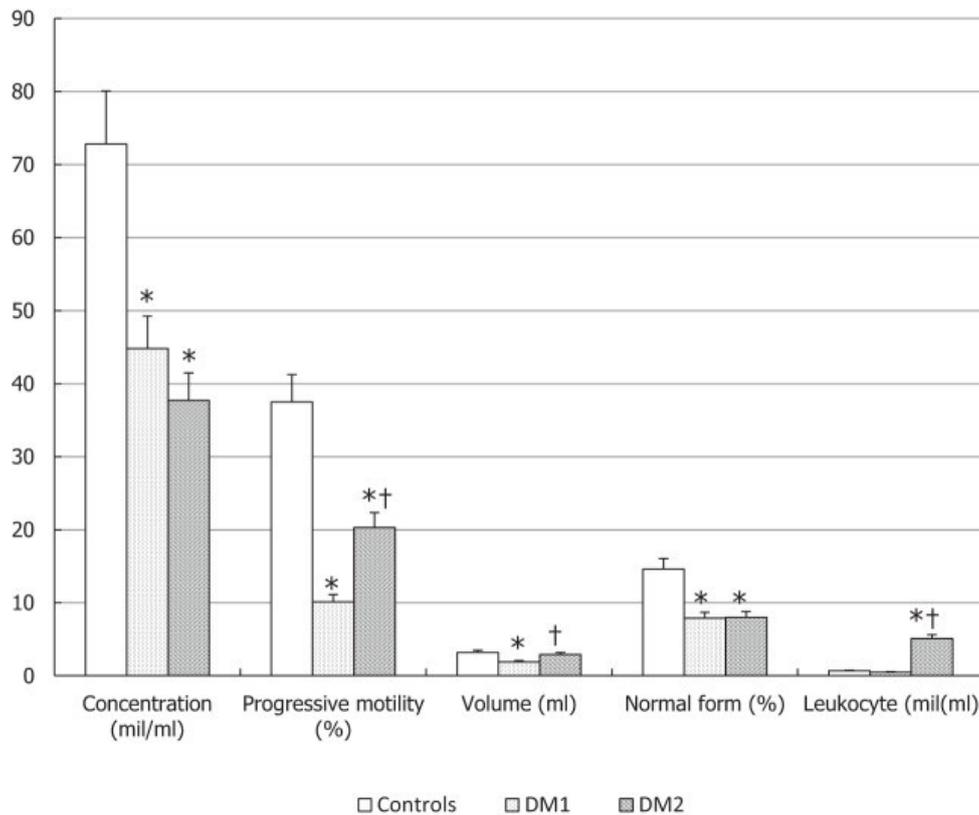


Figura 4: Parametri spermatici convenzionali in pazienti con DM1, DM2 e gruppo controllo

(31)

I risultati di questo studio hanno mostrato che i pazienti diabetici in età fertile presentano un'alterazione dei parametri spermatici convenzionali rispetto ai controlli non diabetici. In particolare, le principali alterazioni riguardano la concentrazione degli spermatozoi e la motilità progressiva.

I pazienti con DM di tipo 1 in particolare, hanno mostrato una motilità progressiva che è peggiorata significativamente con la durata della malattia.

L'alterazione della funzione mitocondriale è diventata evidente nei pazienti con una durata della malattia compresa tra 5 e 10 anni, mentre le alterazioni della motilità progressiva degli spermatozoi sono diventate significative nei pazienti con una durata della malattia superiore ai 10 anni.

I pazienti con DM di tipo 1 presentano inoltre un volume di eiaculato basso a causa della mancanza di contrazione fisiologica dell'epididimo, associata a danno mitocondriale che anticipa il successivo declino della motilità progressiva degli spermatozoi.

I pazienti con diabete mellito di tipo 2 invece, sembrano essere caratterizzati da una condizione infiammatoria amicrobica e da un'aumentata concentrazione di leucociti nel liquido seminale, che aumenta gli indici di stress ossidativo. (31)

Un altro studio clinico ha valutato il coinvolgimento della disbiosi intestinale nell'infertilità maschile dei pazienti con DM di tipo 1 ed è emerso che un microbioma benefico migliora significativamente la spermatogenesi e la qualità dello sperma.

In particolare nello studio è stato utilizzato l'oligosaccaride di alginato (AOS) e un trapianto di microbioma fecale (FMT) in topi che erano stati resi diabetici dalla somministrazione di streptozocina, un farmaco in grado di distruggere le cellule beta pancreatiche.

Al termine dello studio è stato possibile osservare come il miglioramento del microbiota intestinale comporti un significativo aumento della concentrazione e motilità degli spermatozoi.

Pertanto si è concluso che il microbiota intestinale, migliorato da AOS, potrebbe supportare il miglioramento della qualità dello sperma e della fertilità maschile nei pazienti con DM di tipo 1. (32)

4.2 DM 1 e infertilità femminile

Per quanto riguarda il sesso femminile, negli ultimi anni sono stati condotti molti studi sulla disfunzione sessuale femminile (FSD), tuttavia sono attualmente disponibili pochi e incoerenti dati sulla FSD nelle donne affette da DM di tipo 1. Una spiegazione per la mancanza di forti evidenze scientifiche su questo argomento, può essere trovata nell'assenza di standardizzazione dei diversi studi.

Vengono comunque riconosciute due tipi di cause: psicologiche ed organiche.

Per quanto concerne gli aspetti psicologici, è stata descritta un'associazione tra DM di tipo 1 e sindromi ansioso-depressive; mentre gli aspetti organici includono cambiamenti ormonali, un maggior rischio di infezioni del tratto genito-urinario, l'effetto neurotossico dell'iperglicemia e della disidratazione delle mucose (con conseguente secchezza vaginale) associati al DM.

Diversi autori hanno dimostrato un rischio più elevato di FSD nelle donne con un indice di massa corporea più elevato. A questo proposito sono state avanzate alcune ipotesi patogenetiche. (33)

In primo luogo, le risposte ormonali e infiammatorie indotte dai fattori citochinici secreti dalle cellule adipose (cioè TNF-alfa, IL-6 e leptina) possono contribuire all'insorgenza della disfunzione sessuale.

Inoltre, un aumento del BMI potrebbe determinare disturbi psicologici che influiscono sulla qualità della vita sessuale, fortemente correlata alla percezione dell'immagine corporea.

Nell'ambito del tipo di somministrazione di insulina, è stata osservata una maggiore prevalenza di FSD nelle donne con somministrazione di MDI (multiple daily injection) rispetto a CSII (continuous subcutaneous insulin infusion), mostrando risultati sessuali migliori nel secondo gruppo, anche se non statisticamente significativi. Ciò potrebbe essere dovuto ad una ridotta variabilità del profilo glicemico nei pazienti con CSII rispetto a MDI.

Per quanto riguarda la possibile relazione con le complicanze del diabete, è stata anche osservata una maggiore prevalenza di FSD nelle donne con diabete complicato rispetto al diabete non complicato.

Come fattori patogenetici, la neuropatia diabetica (principalmente la componente sensoriale) potrebbe influenzare la risposta sessuale genitale alla stimolazione tattile, mentre l'angiopatia diabetica potrebbe portare a ipotrofia delle strutture erettili del clitoride (con conseguente ridotta risposta alla stimolazione sessuale) e una riduzione o mancanza della lubrificazione vaginale (con maggior rischio di dispareunia).

A questo proposito, recenti studi hanno evidenziato che la risposta sessuale periferica nella donna è un evento vascolare-dipendente e la funzione vascolare del tratto genitale potrebbe essere influenzata da comuni alterazioni cardiometaboliche. (33)

Uno studio abbastanza recente si è posto come obiettivo la valutazione del tasso di fertilità femminile in donne taiwanesi prima e dopo la diagnosi di diabete mellito di tipo 1.

Ne sono emersi dei risultati molto interessanti, poiché sono stati riscontrati tassi di natalità e fertilità inferiori nelle pazienti con diabete; questi tassi tuttavia erano ancora più bassi prima di una diagnosi di diabete piuttosto che dopo la diagnosi. (34)

Il meccanismo alla base della diminuzione della fertilità nelle donne con DM di tipo 1 può essere identificato nel fatto che l'insufficienza di insulina e la perdita di grasso

inducono bassi livelli di leptina, con conseguente ipogonadismo ipogonadotropo, pubertà ritardata e ciclo mestruale irregolare.

A ciò si aggiunge che l'iperglicemia può causare tossicità e che i prodotti finali della glicazione avanzata possono indurre l'apoptosi del follicolo e causare la menopausa precoce. (35)

Lo studio ha quindi dimostrato che il DM di tipo 1 compromette effettivamente la fertilità femminile, ancor prima che venga diagnosticato. Inoltre, una condizione associata di ipertiroidismo riduce ulteriormente la fertilità. (34)

Ulteriori evidenze a favore della relazione tra infertilità femminile e diabete di tipo 1 vengono da indagini riguardanti l'influenza del diabete sulla follicologenesi, lo sviluppo degli ovociti, sulla fecondazione e sviluppo dell'embrione.

Seppure gli studi siano stati effettuati su modelli murini (dopo iniezione di streptozocina per indurre la distruzione delle cellule beta pancreatiche e quindi DM 1), i risultati ottenuti sono molto interessanti: si sono rilevate una diminuzione delle dimensioni dell'ovaio, dell'espressione dell'LHCGR (luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor) nelle ovaie, del numero di corpi lutei per ovaio, della maturazione degli ovociti e dei livelli di progesterone.

Un diabete scarsamente controllato può perciò avere gravi effetti sulla salute riproduttiva femminile, tra cui bassa fertilità, ipogonadismo dovuto alla compromissione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio (HPO), aborto spontaneo e malformazione congenita. (36)

Il ridotto utilizzo di GLUT 1 infine potrebbe promuovere l'apoptosi dei blastomeri allo stadio di blastocisti, a causa della compromissione dell'assorbimento e del metabolismo del glucosio negli embrioni pre-impianto. (37)

5. LO STUDIO

5.1 Introduzione

Come riportato in precedenza, il diabete mellito di tipo 1 è una patologia infiammatoria cronica che, insorgendo in età giovanile, può comportare negli anni lo sviluppo di diverse problematiche; tra le varie complicanze che il diabete può causare vi è una possibile compromissione della fertilità, sia maschile che femminile.

Nel sesso maschile in particolare, il diabete può comportare in primis problemi di disfunzione erettile, a causa dei danni al sistema nervoso e vascolare dovuti all'iperglicemia cronica; a ciò si aggiungono un aumento della perossidazione lipidica, una frammentazione del DNA degli spermatozoi ed alterazioni a carico della struttura della cromatina, tutte alterazioni che possono essere presenti in pazienti diabetici e che contribuiscono ad una riduzione della fertilità maschile. (25)

Per quanto riguarda il sesso femminile, l'insulto infiammatorio cronico al sistema neurovascolare può condurre ad alterazioni delle strutture dell'apparato genitale femminile, come l'ipotrofia delle strutture erettili del clitoride o una ridotta lubrificazione vaginale. (33)

A ciò si aggiunge il fatto che una condizione di iperglicemia cronica, possa influire anche sulla normale follicologenesi, sulla fecondazione e sullo sviluppo dell'embrione. (36)

Sulla base di queste evidenze, che mostrano quindi la presenza di un legame tra infertilità maschile e femminile e diabete mellito di tipo 1, è stato impostato uno studio con lo scopo di valutare i livelli ormonali di uomini e donne diabetici, così da studiarne la relazione tra un'eventuale variazione, rispetto ai livelli di normalità, e la loro condizione di malattia.

5.2 Obiettivo

L'obiettivo principale di questo studio è stato quello di esplorare l'effetto del DM di tipo 1 sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonade e valutare l'impatto del compenso glicemico sugli indici di fertilità in entrambi i sessi.

5.3 Materiali e metodi

5.3.1 Pazienti

I pazienti coinvolti nello studio sono stati arruolati tra i casi di diabete mellito 1 afferenti all'Ambulatorio Diabetologico della Clinica di Endocrinologia (Dipartimento di scienze cliniche e molecolari) dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona nel periodo compreso tra Marzo 2018 e Marzo 2023.

L'elenco dei nominativi è stato stilato utilizzando il registro degli accessi ambulatoriali. Dei 49 soggetti contattati telefonicamente, di cui 20 donne e 29 uomini con diabete di tipo 1 ed età inferiore ai 45 anni, 11 hanno acconsentito all'indagine (6 donne e 5 uomini), esprimendo verbalmente il proprio consenso alla partecipazione allo studio.

Un paziente di sesso maschile, arruolato inizialmente, ha mostrato un quadro di azoospermia associata a marcato rialzo delle gonadotropine, suggestivi per testicolopatia primitiva, ed è stato pertanto escluso. I dati relativi ai restanti 10 pazienti sono stati inclusi nell'analisi.

5.3.2 Metodi

Il presente studio è stato condotto nel periodo tra Marzo 2023 e Settembre 2023.

Ciascun paziente è stato contattato telefonicamente e, previo appuntamento, si è recato in ospedale (reparto di Endocrinologia Clinica, Ospedali Riuniti di Ancona) dove ha effettuato le analisi richieste.

Nello specifico, ciascuna donna contattata ha effettuato un prelievo ematico in cui sono stati valutati i seguenti parametri: emoglobina glicata, FSH, LH, PRL, estradiolo, progesterone ed AMH.

Ciascun paziente di sesso maschile invece ha consegnato un campione di liquido seminale, su cui è stato effettuato uno spermioγραμμα; inoltre è stato sottoposto a prelievo ematico per la valutazione di: emoglobina glicata, FSH, LH, PRL, testosterone totale ed SHBG. Per un paziente di sesso maschile non risultano disponibili i risultati dei livelli ormonali, mentre risulta disponibile lo spermioγραμμα.

I prelievi dei campioni ematici, sia per i soggetti di sesso maschile che femminile, sono stati effettuati tra le 9:00 e le 11:00, dopo un digiuno di almeno 8 ore.

Tutti gli ormoni sono stati analizzati con chemiluminescenza e, nel caso specifico del sesso femminile, le valutazioni sono state effettuate tenendo conto dei valori di

riferimento per fase luteinica del ciclo mestruale (21° giorno); i valori a cui è stato fatto riferimento sono: per FSH 1,5-9,5 mIU/ml, per LH 0,5-15 mIU/ml, per PRL 3-27 ng/ml, per E2 22-341 pg/ml, per AMH (donne tra 15 e 45 anni) 6,42-67,8 pmol/l, per progesterone 3,3-26 ng/ml, per testosterone totale 2,70-11,0 ng/ml, per SHBG 14,5-48.4 nmol/l.

I livelli di testosterone libero sono stati calcolati usando la formula di Vermeulen's (38).

Gli esami ematici effettuati dai pazienti sono stati valutati da un unico laboratorio analisi, presso l'ospedale di Ancona; la valutazione dei vari spermioigrammi è stata invece effettuata dal biologo della Clinica di Endocrinologia.

5.3.3 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata con il software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le variabili continue sono state sottoposte, qualora non risultasse evidente dalla rappresentazione grafica mediante istogramma e/o grafico di normalità, a test di normalità di Shapiro-Wilk. Le distribuzioni sono state descritte in termini di media e di deviazione standard. Le correlazioni bivariate sono state indagate mediante test di Pearson e successivamente sono stati utilizzati dei modelli di analisi multivariabile per esplorare eventuali fattori confondenti. Valori di $p < 0,05$ sono considerati statisticamente significativi.

5.4 Risultati

Hanno aderito allo studio 11 pazienti, di cui 6 donne, con età media di $32,8 \pm 3,3$ anni (quindi un'età compresa tra 29 anni e 36 anni) e 5 uomini, con età media di $28,5 \pm 5,4$ anni (ovvero un'età compresa tra 23 e 34 anni). Un uomo è stato escluso dallo studio, in quanto azoospermico.

5.4.1 Sesso femminile

Nell'analisi dei risultati degli esami ematici dei 6 soggetti di sesso femminile sono stati riscontrati i seguenti valori di HbA1c (emoglobina glicata): 85, 57, 61, 60, 69 e 60 mmol/mol per un valore medio di $65,3 \pm 10,4$ mmol/mol.

Nella valutazione dell'FSH (ormone follicolostimolante) i risultati presentano una maggiore variabilità: soltanto due valori infatti (5 e 6,4) sono abbastanza vicini tra loro e

alla media (6,5 mUI/ml), mentre gli altri quattro valori (15,5 – 0,7 – 9 – 2,4) sono più distanti dalla media, che presenta infatti una deviazione standard (DS) pari a 5,3.

La stessa condizione di ampia variabilità tra le diverse misurazioni, viene rilevata anche in tutti gli altri dosaggi ormonali ed è probabilmente legata all'esiguo numero delle pazienti: LH (ormone luteinizzante) presenta come valori 8,7 – 1,1 – 6,4 – 20,8 – 5,6 – 0,6 mUI/ml con un valore medio di $7,2 \pm 7,4$ mIU/ml; per la PRL (prolattina) sono stati riscontrati valori di 3,8 – 15,7 – 8,8 – 10,7 – 5,5 – 11,4 ng/ml per un valore medio di $9,3 \pm 4,3$ ng/ml; per l'E2 (estradiolo) i valori ottenuti sono: 259 – 11,5 – 38,9 – 88,8 – 113 – 133,9 pg/ml per un valore medio di $107,5 \pm 87,1$ pg/ml.

Gli ultimi due ormoni considerati sono PG (progesterone) ed AMH (ormone antimulleriano): nel primo caso si hanno come valori 0,18 – 0,05 – 2,42 – 0,15 – 16,47 – 13,1 ng/ml per un valore medio di $5,4 \pm 7,4$ ng/ml e nel secondo caso sono stati riscontrati i valori di 0,52 – 11,67 – 25,23 – 42,5 – 8,42 – 25,36 ng/ml con un valore medio di $18,9 \pm 15$ ng/ml.

		ETA	HBA1C	FSH	LH	PRL	E2	PG	AMH
N	Valido	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mancante	0	0	0	0	0	0	0	0
Media		32,83	65,33	6,5000	7,2000	9,3167	107,5167	5,3950	18,9500
Deviazione std.		3,312	10,443	5,29075	7,36451	4,29577	87,12188	7,40471	15,09088
Percentili									
	25	30,75	59,25	1,9750	,9750	5,0750	32,0500	,1250	6,4450
	50	31,50	60,50	5,7000	6,0000	9,7500	100,9000	1,3000	18,4500
	75	35,25	73,00	10,6250	11,7250	12,4750	165,1750	13,9425	29,6450

Tabella 6: Valori medi per età, emoglobina glicata, FSH, LH, E2, PG, AMH e relativa deviazione standard (DS)

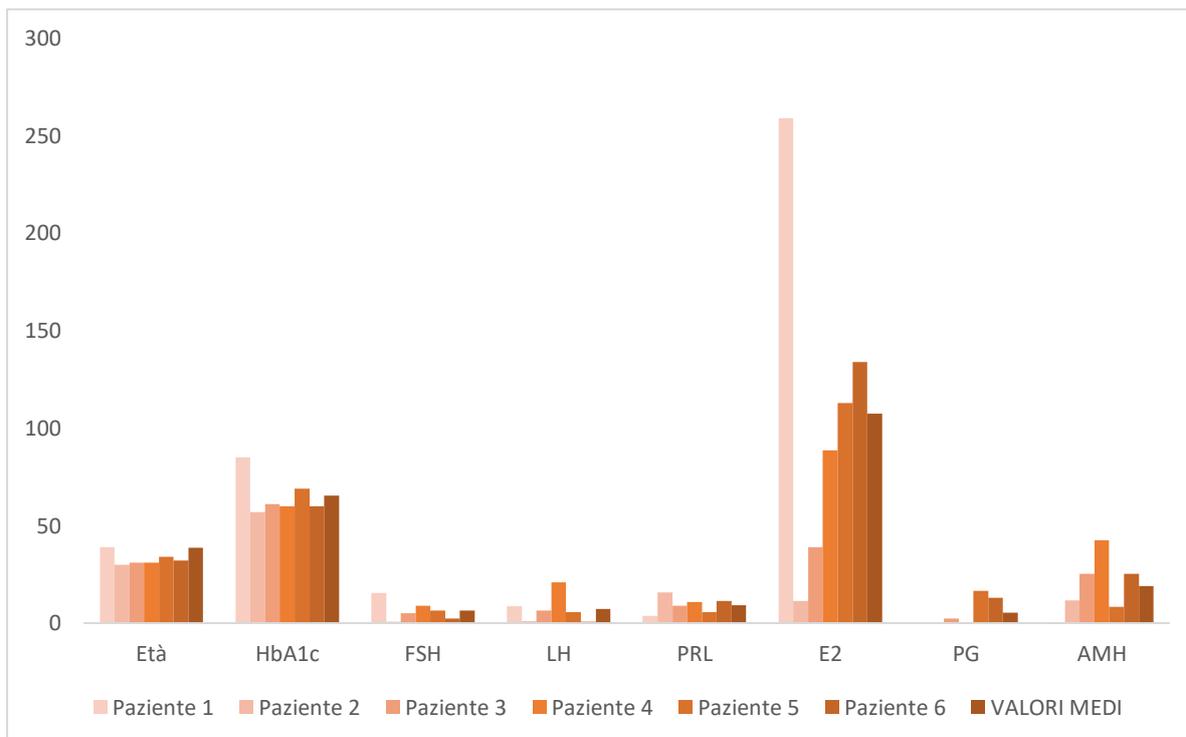


Figura 5: Rappresentazione grafica della distribuzione dell'età delle pazienti e dei valori riscontrati nella misurazione degli ormoni femminili.

Alla valutazione dell'emoglobina glicata e dei livelli degli ormoni femminili, è stata aggiunta anche la valutazione di altri 3 parametri, ovvero:

- BMI (body mass index): il valore medio è pari a $25,6 \pm 6,4$, di cui: tre soggetti risultano sottopeso ($22,7 - 23,8 - 23,2$), uno lievemente in sovrappeso ($26,6$), uno fortemente in sovrappeso ($37,8$) ed infine un soggetto fortemente sottopeso ($19,4$).
- CV (circonferenza vita): i valori della circonferenza vita sono disponibili solo per tre soggetti su sei e i valori riscontrati sono: $73 - 81,5 - 82,5$ cm per un valore medio di $79 \pm 5,2$ cm
- Anni di malattia: differiscono molto da un paziente all'altro, infatti è stato riscontrato un massimo di 24 anni ed un minimo di 8 anni e poi altri valori intermedi di $23 - 18 - 10 - 13$. Il valore medio stimato è pari a $16 \pm 6,7$ anni.

		BMI	CV	ANNI MAL
N	Valido	6	3	6
	Mancante	0	3	0
Media		25,5833	79,0000	16,0000
Deviazione std.		6,41387	5,22015	6,72309
Percentili	25	21,8750	73,0000	9,5000
	50	23,5000	81,5000	15,5000
	75	29,4000	.	23,2500

Tabella 7: Valori medi per BMI, circonferenza vita e anni di malattia e relative deviazioni standard (DS)

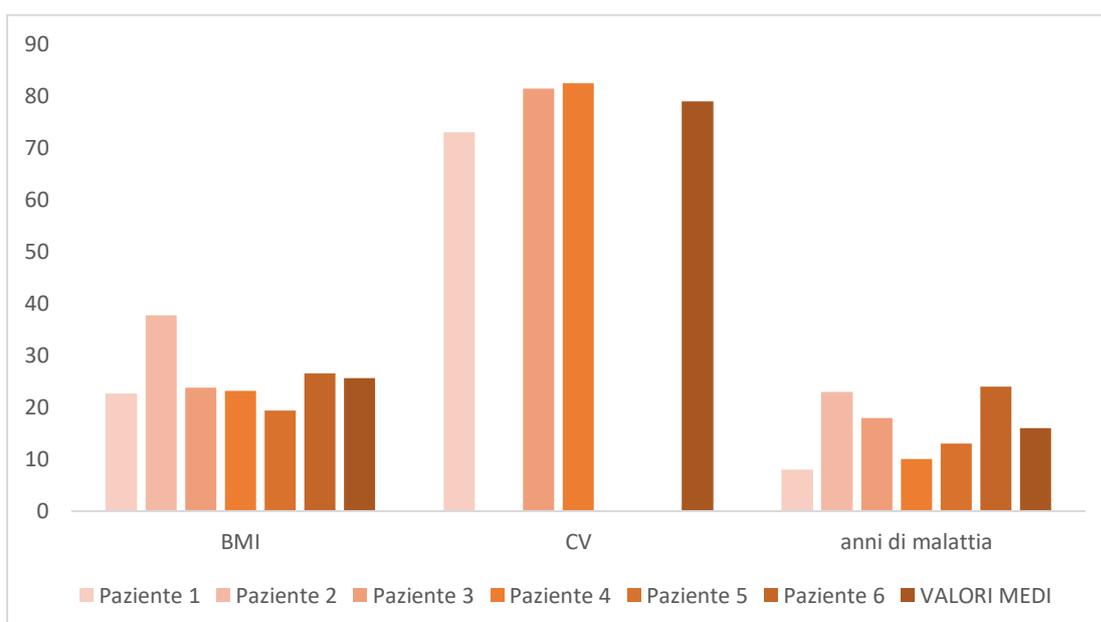


Figura 6: Rappresentazione grafica dei valori medi per BMI, CV ed anni di malattia

5.4.2 Sesso maschile

Per quanto riguarda i soggetti di sesso maschile, sono stati analizzati i risultati degli esami ematici, in particolare: HbA1c (emoglobina glicata) dove sono stati riscontrati come valori 42 – 42 – 44 – 67,21 mmol/mol per un valore medio di $46 \pm 6,7$ mmol/mol.

Le restanti valutazioni ormonali, come già anticipato, sono disponibili solo per tre pazienti sui quattro inclusi nello studio: la valutazione dell'FSH (ormone follicolostimolante) riporta come valori 2,3 – 3,6 – 1,7 IU/ml per un valore medio di 2,5 IU/ml; per la valutazione di LH (ormone luteinizzante) sono stati riportati come valori 2,6 – 3,8 – 4,1 mIU/ml per un valore medio pari a $3,5 \pm 0,8$ mIU/ml; i valori di PRL

(prolattina) sono stati 12,3 – 8,9 – 6,1 ng/ml per un valore medio di $9,1 \pm 3,1$ ng/ml; i valori di testosterone totale sono stati 5,19 – 7,42 – 6,99 ng/ml per un valore medio di $6,5 \pm 1,18$ ng/ml; i valori di SHBG (globulina legante gli ormoni sessuali) sono stati 33,8 – 43,3 – 38,4 nmol/l per un valore medio di $38,5 \pm 4,8$ nmol/l; i valori di testosterone libero sono 10,9 – 14,2 – 14,3 – 26,48; nell'analisi statistica non è stato incluso il valore di 26,48 poiché, a differenza degli altri 3 valori, è stato direttamente dosato dal laboratorio analisi e non calcolato con la formula sopra indicata, per cui il valore medio riscontrato è di $13,13 \pm 1,9$ nmol/l.

		ETA	HBA1C	FSH	LH	PRL	TESTO	SHBG	FREET
N	Valido	4	4	3	3	3	3	3	3
	Mancante	0	0	1	1	1	1	1	1
Media		28,50	46,00	2,5333	3,5000	9,1000	6,5333	38,5000	13,1333
Deviazione std.		5,447	6,733	,97125	,79373	3,10483	1,18306	4,75079	1,93477
Percentili									
25		22,75	42,00	1,7000	2,6000	6,1000	5,1900	10,9000	10,9000
50		30,00	43,00	2,3000	3,8000	8,9000	6,9900	14,2000	14,2000
75		32,75	53,00

Tabella 8: Valori medi per età, emoglobina glicata, FSH, LH, PRL, testosterone, SHBG, testosterone libero e relative deviazioni standard (DS)

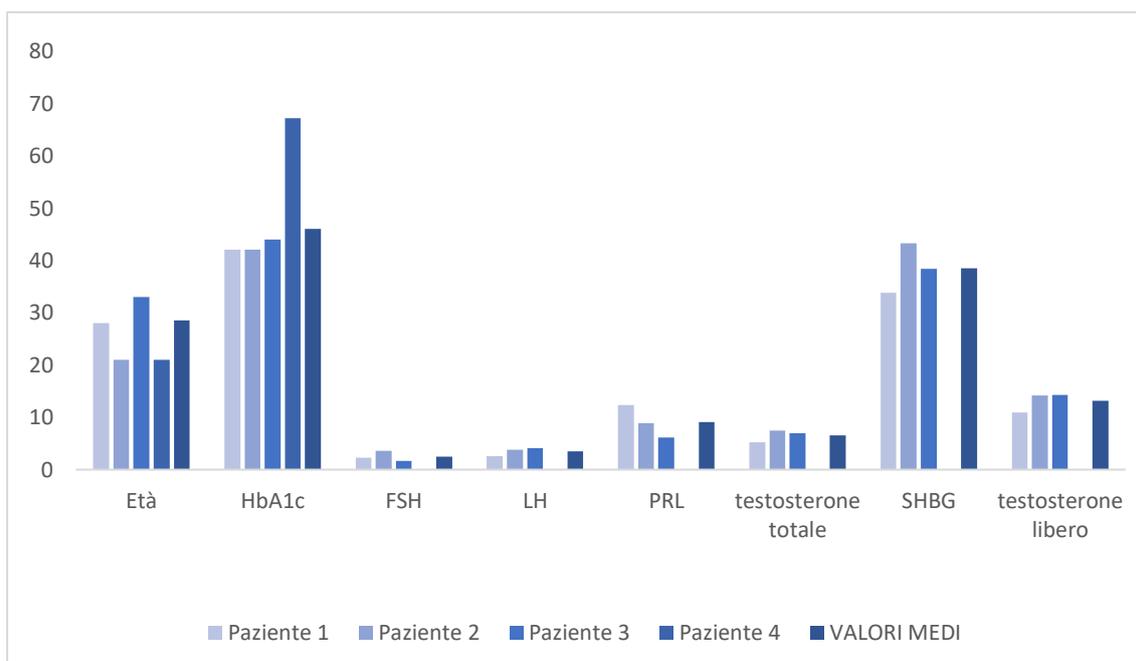


Figura 7: Distribuzione grafica dei valori di età, HbA1c, FSH, LH, PRL, testosterone totale, SHBG, testosterone libero

Nel caso specifico degli uomini, oltre agli esami ematici è stato richiesto anche un campione di liquido spermatico, su cui è stato possibile effettuare uno spermogramma, che ha dato i seguenti risultati, espressi come valore medio e relativa deviazione standard:

- Concentrazione / ml (10^6 per ml): $69,8 \pm 54,4$
- Numero totale spermatozoi (10^6 per volume eiaculato): $227,8 \pm 98,3$
- Motilità progressiva (%): 27 ± 18
- Motilità totale (%): $42,5 \pm 22,5$
- Forme tipiche (%): $10 \pm 2,4$
- Forme atipiche (%): $90 \pm 2,4$

		CONC	NUM_TOT	MP	MT	TIPICI	ATIPICI
N	Valido	4	4	4	4	4	4
	Mancante	0	0	0	0	0	0
Media		69,7500	227,7500	27,0000	42,5000	10,0000	90,0000
Deviazione std.		54,37754	98,28318	17,96292	22,54625	2,44949	2,44949
Percentili	25	16,7500	153,7500	8,5000	18,7500	7,7500	87,7500
	50	72,5000	198,0000	30,0000	50,0000	10,0000	90,0000
	75	120,0000	331,5000	42,5000	58,7500	12,2500	92,2500

Tabella 9: Valori medi spermogramma e relative deviazioni standard (DS)

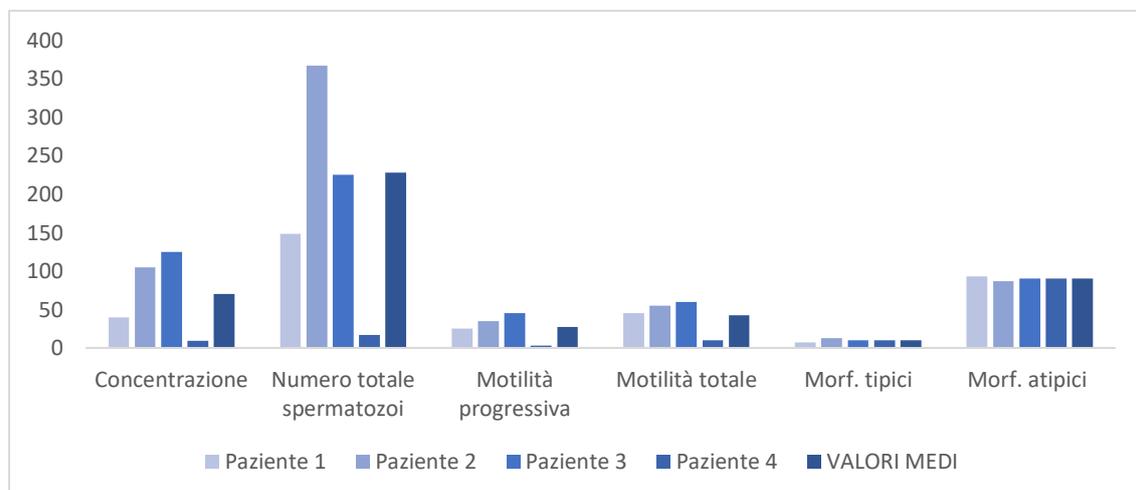


Figura 8: Distribuzione grafica dei valori riscontrati allo spermogramma

Infine, come per il sesso femminile, anche per quello maschile sono stati riportati i valori medi di BMI, circonferenza vita ed anni di malattia, con i seguenti risultati:

- BMI: è stato disponibile per tre pazienti su quattro considerati; i valori sono 24,7 – 20,7 – 23,7 – 23,8 per un valore medio di 23.1 ± 1.7
- CV (circonferenza vita): il dato è risultato disponibile per 2 pazienti su 4 analizzati con i valori di 99 cm e 77 cm ed un valore medio di $88 \pm 15,6$ cm
- Anni di malattia: i valori riscontrati sono 16 – 0,5 – 1 – 18 per un valore medio pari a $5,8 \pm 7$.

		BMI	CV	ANNI_MAL
N	Valido	3	2	4
	Mancante	1	2	0
Media		23,1	88,0000	5,7500
Deviazione std.		1,7	15,55635	7,08872
Percentili	25	14,3500	77,0000	1,0000
	50	23,0000	88,0000	3,0000
	75	23,9500	.	13,2500

Tabella 10: valori medi per BMI, CV, anni di malattia e relative deviazioni standard (DS)

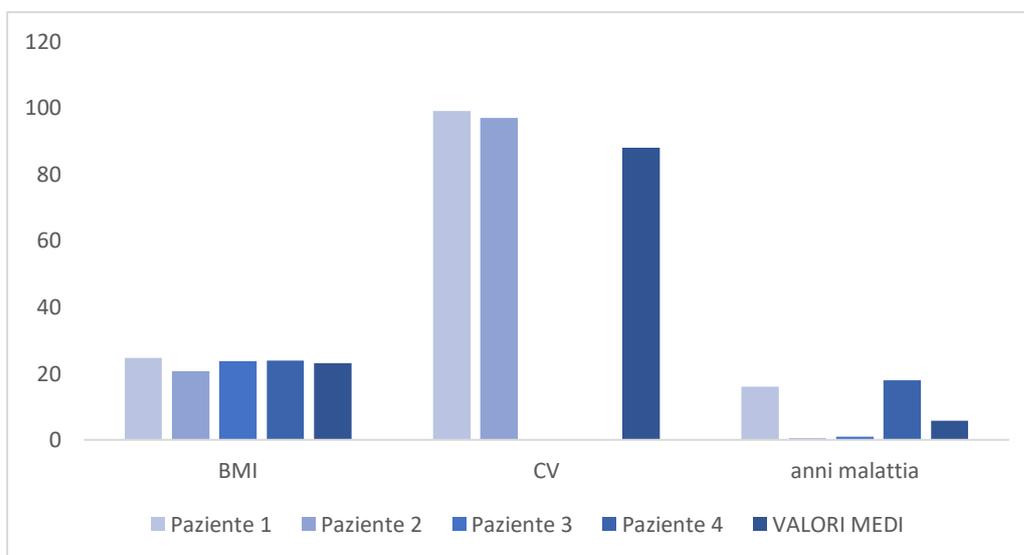


Figura 9: Rappresentazione grafica dei valori di BMI, CV e anni di malattia

5.4.3 Correlazioni

I risultati degli esami effettuati dalle pazienti donne sono stati messi in correlazione tra di essi così da valutare la presenza o meno di associazioni statisticamente significative.

			ETA	HBAIC	FSH	LH	PRL	E2	PG	AMH	BMI	CV	ANNI MAL
Rho di Spearman	ETA'	Coefficiente di correlazione	1,000	,868*	,667	,145	-,812*	,928**	,609	-,551	-,754	-,866	-,493
		Sign. (a due code)	.	,025	,148	,784	,050	,008	,200	,257	,084	,333	,321
		N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6
HBAIC		Coefficiente di correlazione	,868*	1,000	,754	,406	-,986**	,667	,522	-,638	-,841*	-,1000**	-,667
		Sign. (a due code)	,025	.	,084	,425	,000	,148	,288	,173	,036	.	,148
		N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6
FSH		Coefficiente di correlazione	,667	,754	1,000	,829*	-,829*	,600	,086	-,257	-,829*	-,500	-,943**
		Sign. (a due code)	,148	,084	.	,042	,042	,208	,872	,623	,042	,667	,005
		N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6
LH		Coefficiente di correlazione	,145	,406	,829*	1,000	-,543	,086	-,314	,029	-,543	,500	-,886*
		Sign. (a due code)	,784	,425	,042	.	,266	,872	,544	,957	,266	,667	,019
		N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6
PRL		Coefficiente di correlazione	-,812*	-,986**	-,829*	-,543	1,000	-,600	-,429	,600	,886*	1,000**	,771
		Sign. (a due code)	,050	,000	,042	,266	.	,208	,397	,208	,019	.	,072
		N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6
E2		Coefficiente di correlazione	,928**	,667	,600	,086	-,600	1,000	,486	-,314	-,543	-,500	-,371
		Sign. (a due code)	,008	,148	,208	,872	,208	.	,329	,544	,266	,667	,468
		N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6

	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6
PG	Coefficiente di correlazione	,609	,522	,086	-,314	-,429	,486	1,000	-,143	-,486	-,500	,143
	Sign. (a due code)	,200	,288	,872	,544	,397	,329	.	,787	,329	,667	,787
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6
AMH	Coefficiente di correlazione	-,551	-,638	-,257	,029	,600	-,314	-,143	1,000	,429	1,000**	,371
	Sign. (a due code)	,257	,173	,623	,957	,208	,544	,787	.	,397	.	,468
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6
BMI	Coefficiente di correlazione	-,754	-,841*	-,829*	-,543	,886*	-,543	-,486	,429	1,000	,500	,771
	Sign. (a due code)	,084	,036	,042	,266	,019	,266	,329	,397	.	,667	,072
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6
CV	Coefficiente di correlazione	-,866	-1,000**	-,500	,500	1,000**	-,500	-,500	1,000**	,500	1,000	,500
	Sign. (a due code)	,333	.	,667	,667	.	,667	,667	.	,667	.	,667
	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
ANNI_MAL	Coefficiente di correlazione	-,493	-,667	-,943**	-,886*	,771	-,371	,143	,371	,771	,500	1,000
	Sign. (a due code)	,321	,148	,005	,019	,072	,468	,787	,468	,072	,667	.
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	3	6

Tabella 11: Correlazioni tra tutti i valori considerati nello studio per pazienti di sesso femminile; * La correlazione è significativa a livello 0,05 (a due code); ** La correlazione è significativa a livello 0,01 (a due code).

Osservando la *tabella 11*, emerge una correlazione diretta statisticamente significativa tra l'età e l'estradiolo. Inoltre è evidente una correlazione diretta tra emoglobina glicata (HbA1c) ed età.

Queste correlazioni sono state approfondite tramite un'analisi multivariata, così da esaminare la presenza di eventuali fattori confondenti; utilizzando l'emoglobina glicata

come variabile dipendente, è stato osservato che l'età mantiene la sua correlazione con l'estradiolo, il quale però non influenza l'emoglobina glicata (HbA1c) (tabella 12).

Modello	B	Coefficienti non standardizzati		Coefficienti standardizzati		95,0% Intervallo di confidenza per B		
		Errore standard	Beta	t	Sign.	Limite inferiore	Limite superiore	
1	(Costante)	- 61,931	13,210		- 4,688	,018	- 103,972	- 19,890
	ETA'	3,991	,455	1,266	8,781	,003	2,545	5,438
	E2	-,035	,017	-,294	- 2,036	,135	-,090	,020

a. Variabile dipendente: HBA1C

Tabella 12: Valutazione della correlazione tra età, E2 ed emoglobina glicata

Una correlazione inversa, e statisticamente significativa, è stata evidenziata tra l'età e la prolattina (PRL). Considerato il precedente riscontro di correlazione tra HbA1c ed età, è stato messa in relazione la PRL con l'emoglobina glicata (HbA1c).

Anche in questo caso l'età mantiene la sua correlazione inversa con la prolattina, ma la prolattina non influenza l'emoglobina glicata. Quindi, la relazione riscontrata tra l'emoglobina glicata e la PRL, mostrata in *tabella 11*, potrebbe essere legata al fattore età che perciò, in questo caso, avrebbe il ruolo di fattore confondente (tabella 13).

Modello	B	Coefficienti non standardizzati		Coefficienti standardizzati		95,0% Intervallo di confidenza per B		
		Errore standard	Beta	t	Sign.	Limite inferiore	Limite superiore	
1	(Costante)	- 29,154	17,060		- 1,709	,186	- 83,447	25,139
	ETA'	2,929	,436	,929	6,713	,007	1,540	4,317
	PRL	-,179	,336	-,074	-,533	,631	- 1,250	,891

a. Variabile dipendente: HBA1C

Tabella 13: Relazione tra età, PRL ed emoglobina glicata (HbA1c)

Un' ulteriore correlazione inversa è stata evidenziata tra gli anni di malattia delle pazienti ed i valori di ormone follicolostimolante (FSH). Anche in questo caso è stata effettuata un'analisi multivariata che mostra un effettivo legame tra l'andamento inverso dell'FSH

e gli anni di malattia, mentre l'età sembra essere un fattore non influente sui livelli dell'FSH (tabella 14).

Modello	B	Coefficienti non standardizzati		Coefficienti standardizzati	t	Sign.	95,0% Intervallo di confidenza per B	
		Errore standard	Beta				Limite inferiore	Limite superiore
1	(Costante)	- 7,449	11,015		- ,676	,547	- 42,503	27,606
	ANNI_MAL	- ,508	,141	- ,645	- 3,599	,037	- ,956	- ,059
	ETA'	,672	,286	,421	2,348	,101	- ,239	1,583

a. Variabile dipendente: FSH

Tabella 14: Relazione tra anni di malattia, età e FSH

La tabella sottostante (tabella 15) mostra una sintesi statistica delle correlazioni che sono state individuate per i 6 soggetti di sesso femminile aderenti allo studio.

	Model 1 HbA1c	Model 2 HbA1c	Model 3 FSH
Età	1,266* (2,545 – 5,438)	0,929* (1,540 – 4,317)	0,421 (- 0,239 – 1,583)
E2	-0,294 (- 0,090 – 0,020)	-	-
PRL	-	- 0,074 (-1,250 – 0,891)	-
Durata malattia	-	-	- 0,645* [- 0,956 – (- 0,059)]

Tabella 15: E2:17-beta-estradiolo; PRL: prolattina; i dati sono stati presentati come coefficiente standardizzato beta (CI 95%); *p<0,05.

L'analisi statistica dei dati è stata ripetuta anche per i soggetti di sesso maschile; i risultati delle correlazioni ottenute sono riportate nella tabella seguente (tabella 16).

			ETA'	HBA1C	FSH	LH	PRL	TEST O	SHBG	FREE T	CONC	NUM_ TOT	MP	MT	TPI CI	ATIPI CI	BMI	CV	ANNI_ MAL	
Rho di Spear man	ETA'	Coeff.	1,00	,738	-	,500	-,500	-,500	-,500	,500	,200	-,200	,200	,200	-	,316	-	1,00	-,738	
		di corr.	0		1,00										,316		,500	0		
		Sign.	.	,262	.	,667	,667	,667	,667	,667	,800	,800	,800	,800	,684	,684	,667	.	,262	
		N	4	4	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	3	2	4
HBA1C		Coeff.	,738	1,000	-	,866	-,866	,000	,000	,866	-,316	-,105	-	-	,000	,000	-	.	-,889	
		di corr.			,866								,316	,316			,866			
		Sign.	,262	.	,333	,333	,333	1,00	1,000	,333	,684	,895	,684	,684	1,00	1,000	,333	.	,111	
		N	4	4	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	3	2	4
FSH		Coeff.	-	-,866	1,00	-	,500	,500	,500	-,500	-,500	,500	-	-	,500	-,500	-	-	,500	
		di corr.	1,00		0	,500							,500	,500			1,00	1,00		
		Sign.	.	,333	.	,667	,667	,667	,667	,667	,667	,667	,667	,667	,667	,667	,667	.	.	,667
		N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3
LH		Coeff.	,500	,866	-	1,00	-	,500	,500	1,000	1,000	,500	1,00	1,00	,500	-,500	-	-	-1,000**	
		di corr.			,500	0	1,00			**	**		0**	0**			1,00	1,00		
		Sign.	,667	,333	,667	.	.	,667	,667	.	.	,667	.	.	,667	,667	.	.	.	
		N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3
PRL		Coeff.	-,500	-,866	,500	-	1,00	-,500	-,500	-	-	-,500	-	-	-	,500	1,00	1,00	1,000**	
		di corr.				1,00	0			1,000	1,000		1,00	1,00	,500		0	0		
		Sign.	,667	,333	,667	.	.	,667	,667	.	.	,667	.	.	,667	,667	.	.	.	
		N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3
TESTO		Coeff.	-,500	,000	,500	,500	-,500	1,00	1,000	,500	,500	1,000**	,500	,500	1,00	-	-	-	-,500	
		di corr.					0	**							0**	1,000*	1,00	1,00		
		Sign.	,667	1,000	,667	,667	,667	.	.	,667	,667	.	,667	,667	,667	
		N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3

SHBG	Coeff.	-,500	,000	,500	,500	-,500	1,00	1,000	,500	,500	1,000**	,500	,500	1,00	-	-	-	-,500
	di corr.						0**							0**	1,000*	1,00	1,00	
	Sign.	,667	1,000	,667	,667	,667	.	.	,667	,667	.	,667	,667	,667
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	
FREET	Coeff.	,500	,866	-	1,00	-	,500	,500	1,000	1,000	,500	1,00	1,00	,500	-,500	-	-	-,1000**
	di corr.			,500	0**	1,00				**		0**	0**			1,00	1,00	
	Sign.	,667	,333	,667	.	.	,667	,667	.	.	,667	.	.	,667	,667	.	.	.
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	
CONC	Coeff.	,200	-,316	-	1,00	-	,500	,500	1,000	1,000	,600	1,00	1,00	,316	-,316	,500	-	-,105
	di corr.			,500	0**	1,00			**			0**	0**				1,00	
	Sign.	,800	,684	,667	.	.	,667	,667	.	.	,400	.	.	,684	,684	,667	.	,895
N	4	4	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	2	4	
NUM_ TOT	Coeff.	-,200	-,105	,500	,500	-,500	1,00	1,000	,500	,600	1,000	,600	,600	,949	-,949	-	-	-,316
	di corr.						0**	**							,500	1,00		
	Sign.	,800	,895	,667	,667	,667	.	.	,667	,400	.	,400	,400	,051	,051	,667	.	,684
N	4	4	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	2	4	
MP	Coeff.	,200	-,316	-	1,00	-	,500	,500	1,000	1,000	,600	1,00	1,00	,316	-,316	,500	-	-,105
	di corr.			,500	0**	1,00			**	**		0	0**				1,00	
	Sign.	,800	,684	,667	.	.	,667	,667	.	.	,400	.	.	,684	,684	,667	.	,895
N	4	4	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	2	4	
MT	Coeff.	,200	-,316	-	1,00	-	,500	,500	1,000	1,000	,600	1,00	1,00	,316	-,316	,500	-	-,105
	di corr.			,500	0**	1,00			**	**		0**	0				1,00	
	Sign.	,800	,684	,667	.	.	,667	,667	.	.	,400	.	.	,684	,684	,667	.	,895
N	4	4	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	2	4	

TIPICI	Coeff. di corr.	-,316	,000	,500	,500	-,500	1,00	1,000	,500	,316	,949	,316	,316	1,00	-	-	-	-,333
	Sign.	,684	1,000	,667	,667	,667	.	.	,667	,684	,051	,684	,684	.	.	,667	.	,667
	N	4	4	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	2	4
ATIPICI	Coeff. di corr.	,316	,000	-	-	,500	-	-	-,500	-,316	-,949	-	-	-	1,000	,500	1,00	,333
	Sign.	,684	1,000	,667	,667	,667	.	.	,667	,684	,051	,684	,684	.	.	,667	.	,667
	N	4	4	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	2	4
BMI	Coeff. di corr.	-,500	-,866	-	-	1,00	-	-	-	,500	-,500	,500	,500	-	,500	1,00	1,00	1,000**
	Sign.	,667	,333	,667	,667	,667	,667	,667	,667	.	.	.
	N	3	3	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3
CV	Coeff. di corr.	1,00	.	-	-	1,00	-	-	-	-1,000**	-	-	-	1,000*	1,00	1,00	1,000	
	Sign.
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ANNI_MAL	Coeff. di corr.	-,738	-,889	,500	-	1,00	-,500	-,500	-	-,105	-,316	-	-	-	,333	1,00	1,00	1,000
	Sign.	,262	,111	,667	.	.	,667	,667	.	,895	,684	,895	,895	,667	,667	.	.	.
	N	4	4	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	2	4

Tabella 16: Relazioni riscontrate tra i parametri valutati per i soggetti di sesso maschile: **la correlazione è significativa a livello 0,01 (a due code); Coeff. di corr = coefficiente di correlazione; Sign = Significatività.

Nei soggetti di sesso maschile che hanno aderito allo studio non sono stati riscontrati dei dati degni di ulteriori approfondimenti statistici, in quanto le correlazioni evidenziate non sono risultate statisticamente significative.

5.5 Discussione

Dallo studio che è stato effettuato emergono delle interessanti relazioni tra i parametri esaminati, soprattutto per quanto riguarda i soggetti di sesso femminile.

Una correlazione positiva e degna di nota è quella tra l'aumento dell'età e il peggioramento dei livelli di emoglobina glicata: le donne coinvolte nello studio sono giovani e tutte potenzialmente in età fertile; tuttavia, come evidenziato dai valori di emoglobina glicata, le pazienti hanno uno scarso controllo glicometabolico, con valori medi di HbA1c pari a 65,33 mmol/mol (si considera il diabete mellito in fase di compenso se l'HbA1c è compresa tra 48-52 mmol/mol).

Lo scarso controllo evidenziato espone queste donne ad un maggior rischio di complicanze micro- e macrovascolari, ma potrebbe aver influito anche sugli indici di fertilità delle pazienti che, come verrà spiegato di seguito, non sono risultati ottimali.

L'associazione positiva tra età e concentrazioni di HbA1c viene riportata anche da uno studio (39) dove vengono considerati soggetti magri, in sovrappeso e obesi: la relazione tra questi due parametri persiste in tutte e 3 le categorie. Escludendo successivamente i soggetti obesi, quelli che assumevano farmaci o erano affetti da malattie, la correlazione restava invariata, a dimostrazione della forte associazione tra queste due variabili.

Questa associazione positiva tra HbA1c ed età è stata dimostrata anche in studi antecedenti a quello citato e dimostrata in diverse popolazioni di diverse etnie. (40) (41) (42) (43) (44)

Un'altra correlazione riscontrata nel nostro studio è quella tra l'età, la prolattina (PRL) e l'emoglobina glicata, analizzata precedentemente (*tabella 13*).

Essa è stata valutata da uno studio del 2013 che, tenendo conto dell'età dei soggetti arruolati, ha riscontrato per quelli più giovani una relazione inversa tra PRL e sensibilità insulinica. (45)

Nello studio che è stato appena citato, sono stati presi in considerazione solamente il glucosio e la sensibilità insulinica, mentre nel nostro studio è stata presa in considerazione l'emoglobina glicata, tuttavia è emersa anche in questo caso una correlazione negativa tra HbA1c e PRL.

Una ulteriore correlazione, degna di futuri approfondimenti ed evidenziata dal nostro studio, è stata quella tra gli anni di malattia diabetica ed i livelli di FSH: maggiori sono risultati gli anni di malattia e minori sono risultati i livelli ematici di FSH, perciò è stata identificata una relazione inversa tra questi due parametri analizzati.

Tuttavia, questo dato è di difficile interpretazione in quanto i prelievi ematici per la valutazione ormonale sono stati effettuati in fase luteinica.

Lo studio infatti non ha avuto come scopo la valutazione dei livelli ematici di FSH (che in questa fase del ciclo mestruale sono fisiologicamente ridotti), quanto piuttosto quello di valutare se queste donne fossero andate o meno incontro ad ovulazione.

Inoltre, è emerso che il picco progesteronico, indicativo di ovulazione, è stato riscontrato solamente in 2 donne sulle 6 arruolate nello studio. Di fronte a questo dato si potrebbe ipotizzare che le altre 4 donne abbiano avuto una fase follicolare prolungata o che ci sia stata un'anovulazione.

A ciò si aggiunge che i valori riscontrati di AMH (indicativi della riserva follicolare) sono risultati inferiori ai livelli di riferimento; tuttavia il dato non è risultato statisticamente significativo per l'esiguità del campione.

Nonostante il nostro studio sia stato eseguito su un piccolo campione e la maggior parte delle correlazioni siano risultate statisticamente non significative, si può ragionevolmente ipotizzare che le alterazioni riscontrate nei soggetti di sesso femminile siano legate alla loro malattia diabetica, in quanto il compenso glicemico, valutato nello studio con la misurazione dell'emoglobina glicata, non era affatto ottimo.

Questo dato viene ulteriormente avvalorato da uno studio svedese (46) secondo cui le donne con DM di tipo 1 presentano una fertilità ridotta.

Precedenti studi su piccola scala condotti su donne con diabete hanno mostrato anomalie riproduttive come il ritardo del menarca, una maggiore incidenza di irregolarità del ciclo mestruale (47) e ritardo dell'ovulazione (48).

Tuttavia, un controllo metabolico più rigoroso, oltre a prevenire tutte le altre complicanze diabetiche, avrebbe un effetto positivo anche sulla fertilità, che sembra tuttavia rimanere inferiore rispetto alla popolazione non diabetica (46).

Diversa è risultata invece la situazione per il sesso maschile: lo studio che è stato effettuato non ha riscontrato delle correlazioni statisticamente significative da

approfondire con ulteriori studi clinici, ma va sottolineato che tutti i soggetti maschi arruolati presentavano un compenso glicemico migliore rispetto alle donne.

La mancanza di ulteriori dati inoltre, può derivare anche dall'età più giovane di questi pazienti e soprattutto dal numero esiguo di soggetti studiati (alla fine solamente 4 pazienti sono risultati idonei e sono stati arruolati nello studio).

5.6 Conclusioni

Sebbene molti dati riscontrati possiamo considerarli soltanto dati osservazionali in quanto non sono risultati statisticamente significativi, essi si mostrano comunque in linea con le pregresse conoscenze sul rischio aumentato di infertilità dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1.

I risultati più significativi sono stati ottenuti nella coorte femminile, dove lo scompenso glicemico ha avuto un ruolo importante, mentre in quella maschile non è stato possibile osservare dati particolarmente rilevanti.

Tuttavia, l'esiguo numero di pazienti che hanno partecipato allo studio ha comportato una grande variabilità nei dati statistici analizzati, perciò sarebbe auspicabile che i risultati ottenuti vengano approfonditi in futuro con studi multicentrici su dei campioni più numerosi.

BIBLIOGRAFIA

1. **E. Orsi, S. Corbetta, M. Peracchi, P. Beck-Peccoz.** Diabete e sindromi ipoglicemiche. [aut. libro] Paolo Beck-Peccoz, Anna Spada Giovanni Faglia. *Manuale di malattie del sistema endocrino e del metabolismo.* s.l. : Mc Graw Hill, 2017.
2. **Diabetologi, società italiana di diabetologia - associazione medici.** Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018.
3. **Moien Abdul Basith Khan, Muhammad Jawad Hashim, Jeffrey Kwan King, Romona Devi Govender, Halla Mustafa, and Juma Al Kaabi.** Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *nih.gov.* [Online] Mar 2020.
4. **Gabriel A Gregory, Thomas I G Robinson, Sarah E Linklater, Fei Wang, Stephen Colagiuri, Carine de Beaufort, Kim C Donaghue, Dianna J Magliano, Jayanthi Maniam, Trevor J Orchard, Priyanka Rai, Graham D Ogle.** Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *PubMed.* [Online] October 2022.
5. **Sanità, Istituto Superiore di.** Diabete. *www.epicentro.iss.it.* [Online] 15 January 2021.
6. *Molecular mechanisms of ovulation and luteinization.* **Richards JS, Russell DL, Robker RL, Dajee M, Alliston TN.** 25 October 1998, *Mol. Cell Endocrinol*, p. 47-54.
7. **Radia Marium Modhumi Khan, Zoey Jia Yu Chua, Jia Chi Tan, Yingying Yang, Zehuan Liao, Yan Zhao.** From pre-diabetes to Diabetes: diagnosis, treatments and translational research. *Medicina.* September 2019.
8. **Monaco, Fabrizio.** *Endocrinologia Clinica - 4° edizione.* s.l. : società editrice universo, 2007.
9. **Boris Draznin, Vanita R Aroda, George Bakris, Gretchen Benson, Florence M Brown, RaShaye Freeman, Jennifer Green, Elbert Huang, Diana Isaacs, Scott Kahan, Jose Leon, Sarah K Lyons, Anne L Peters, Priya Prahalad, Jane E B Reusch,**

Deborah Young-Hyman. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *PubMed*. [Online] 2022.

10. **Jennifer L Sherr, Tara Ghazi, Anna Wurtz, Linda Rink, Kevan C Herold.** Characterization of residual β cell function in long-standing type 1 diabetes. *PubMed*. [Online] February 2014.

11. **Ammira Al-Shabeeb Akil, Esraa Yassin, Aljazi Al-Maraghi, Elbay Aliyev, Khulod Al-Malki, Khalid A Fakhro.** Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *PubMed*. [Online] 1 aprile 2021.

12. **A. Pizzocaro, G. Colpi, P. Travaglini, P. Beck-Peccoz.** Malattie endocrine del testicolo e infertilità maschile. [aut. libro] Paolo Beck-Peccoz, Anna Spada Giovanni Faglia. *Malattie del sistema endocrino e del metabolismo*. s.l. : Mc Graw Hill, 2017.

13. **Florence Boitrelle, Rupin Shah, Ramadan Saleh, Ralf Henkel, Hussein Kandil, Eric Chung, Paraskevi Vogiatzi, Armand Zini, Mohamed Arafa, and Ashok Agarwal**. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. *PubMed*. [Online] 9 December 2021.

14. **L. Persani, M. Bonomi, M. Arosio, G. Faglia.** Malattie endocrine dell'ovaio e infertilità femminile. [aut. libro] Paolo Beck-Peccoz, Anna Spada Giovanni Faglia. *Malattie del sistema endocrino e del metabolismo*. s.l. : Mc Graw Hill, 2017.

15. *GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction.* **Rie Tsutsumi, Nicholas J G Webster.** 2009, *Endocr. J*, p. 729-737.

16. *Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS).* **Laven, Joop S. E.** 2019, *Front Endocrinol (Lausanne)*.

17. *Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction.* **Pratap Kumar, Sameer Farouk Sait.** 2011, *J Hum Reprod Sci*, p. 2-7.

18. **Holesh, Julie E., Bass, Autumn N. e Lord, Megan.** Physiology, Ovulation. *PubMed*. [Online] 1 May 2023.

19. **Aryal, Sagar.** Menstrual Cycle- Definition, Hormones, Phases, Diagram. *Microbe Notes*. [Online] 3 August 2023.
20. **Linlin Cui, Yingying Qin, Xuan Gao, Jun Lu, Ling Geng, Lingling Ding, Zhongyu Qu, Xiruo Zhang, Zi-Jiang Chen.** Antimüllerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause. *PubMed*. [Online] February 2016.
21. **Alireza Raeissi, Alireza Torki, Ali Moradi, Seyed Mehdi Mousavipoor.** Age-Specific Serum Anti-Mullerian Hormone and Follicle Stimulating Hormone Concentrations in Infertile Iranian Women. *ResearchGate*. [Online] April 2015.
22. **Anne Z Steiner, Amy H Herring, James S Kesner, Juliana W Meadows, Frank Z Stanczyk, Steven Hoberman, Donna D Baird.** Antimüllerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years. *PubMed*. [Online] April 2011.
23. **R Gomez, M Schorsch, T Hahn, A Henke, I Hoffmann, R Seufert, C Skala.** The influence of AMH on IVF success. *PubMed*. [Online] March 2016.
24. **Laxmi Shrikhande, Bhushan Shrikhande, Aditya Shrikhande.** AMH and Its Clinical Implications. *PubMed*. [Online] October 2020.
25. **Lue, Alan W. Shindel e Tom F.** Sexual Dysfunction in Diabetes. *NIH*. [Online] 8 june 2021.
26. *Study of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in diabetic nephropathy patients.* **Xu GW, Yao QH, Weng QF, Su BL, Zhang X, Xiong JH.** 2004, J Pharm Biomed Anal., p. 101-104.
27. **FEDERATION, INTERNATIONAL DIABETES.** *IDF Diabetes Atlas, 8th edn.* Brussels, Belgium. July 2018.
28. *Resveratrol attenuates reproductive alterations in type 1 diabetes-induced rats.* **Simas JN, Mendes TB, Paccola CC, Vendramini V, Miraglia SM.** 2017, Int J Exp Pathol., p. 312-328.

29. *Resveratrol role in autoimmune disease-a mini-review*. **Oliveira ALDB, Monteiro VVS, Navegantes-Lima KC, et al.** 2017, *Nutrients*, p. 1306.
30. **Joana N Simas, Talita B Mendes, Leonardo W Fischer, Vanessa Vendramini, Sandra M Miraglia.** Resveratrol improves sperm DNA quality and reproductive capacity in type 1 diabetes. *PubMed*. [Online] january 2021.
31. **Rosita A. Condorelli, * Sandro La Vignera, Laura M. Mongioi, Angela Alamo, and Aldo E. Calogero.** Diabetes Mellitus and Infertility: Different Pathophysiological Effects in Type 1 and Type 2 on Sperm Function. *PubMed*. [Online] 25 May 2018.
32. **Yanan Hao, Yanni Feng, Xiaowei Yan, Liang Chen, Rugun Zhong, Xiangfang Tang, Wei Shen, Qingyuan Sun, Zhongyi Sun, Yonglin Ren, Hongfu Zhang, Yong Zhao.** Gut microbiota-testis axis: FMT improves systemic and testicular micro-environment to increase semen quality in type 1 diabetes. *PubMed*. [Online] 25 Aprile 2022.
33. **Virginia Zamponi, Rossella Mazzilli, Olimpia Bitterman, Soraya Olana, Cristina Iorio, Camilla Festa, Chiara Giuliani, Fernando Mazzilli, and Angela Napoli.** Association between type 1 diabetes and female sexual dysfunction. *NIH*. [Online] 6 April 2020.
34. **Yung-Hsiang Lin, Ko-Jung Chen, Yun-Shing Peng, Pau-Chung Chen, Yao-Hsu Yang.** Type 1 diabetes impairs female fertility even before it is diagnosed. *PubMed*. [Online] September 2018.
35. **E Codner, P M Merino, M Tena-Sempere.** *Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings*. 2012, *Human reproduction update*, p. 568-585.
36. **Jaewang Lee, Hoi Chang Lee, So Youn Kim, Geum Joon Cho, Teresa K Woodruff.** Poorly-Controlled Type 1 Diabetes Mellitus Impairs LH-LHCGR Signaling in the Ovaries and Decreases Female Fertility in Mice. *PubMed*. [Online] July 2019.

37. **Maggie M-Y Chi, Amanda Hoehn, Kelle H Moley.** Metabolic changes in the glucose-induced apoptotic blastocyst suggest alterations in mitochondrial physiology. *PubMed*. [Online] August 2002.
38. **P Agretti, C Pelosini, L Bianchi, A Del Grosso, A Saba, D Canale, M R Sessa.** Importance of total and measured free testosterone in diagnosis of male hypogonadism: immunoassay versus mass spectrometry in a population of healthy young/middle-aged blood donors. *PubMed*. [Online] 30 May 2020.
39. **Annette Masuch, Nele Friedrich, Johannes Roth, Matthias Nauck, Ulrich Alfons Müller & Astrid Petersmann.** Preventing misdiagnosis of diabetes in the elderly: age-dependent HbA1c reference intervals derived from two population-based study cohorts. *BMC Endocrine Disorders*. 2019, 20.
40. **Arnetz BB, Kallner A, Theorell T.** The influence of aging on hemoglobin A1c (HbA1c). *J Gerontol*. 1982.
41. **Hashimoto Y, Futamura A, Ikushima M.** Effect of aging on HbA1c in a working male Japanese population. *Diabetes Care*. 1995.
42. **Yang YC, Lu FH, Wu JS, Chang CJ.** Age and sex effects on HbA1c. A study in a healthy Chinese population. *Diabetes Care*. 1997.
43. **Carrera T, Bonamusa L, Almirall L, Navarro JM.** Should age and sex be taken into account in the determination of HbA1c reference range? . *Diabetes Care*. 1998.
44. **FQ, Nuttall.** Effect of age on the percentage of hemoglobin A1c and the percentage of total glycohemoglobin in non-diabetic persons. *J Lab Clin Med*. 1999.
45. **Fritsche, R. Wagner • M. Heni • K. Linder • C. Ketterer • A. Peter • A. Bo“hm • E. Hatziagelaki • N. Stefan • H. Staiger • H.-U. Ha“ring • A.** Age-dependent association of serum prolactin with glycaemia and insulin sensitivity in humans. *Acta Diabetol*. 2013.
46. **Junmei Miao Jonasson, MD, MSC, et al.** Fertility in Women With Type 1 Diabetes: A population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care*. [Online] 1 September 2207.

47. **Yeshaya A, Orvieto R, Dicker D, Karp M, Ben-Rafael Z.** Menstrual characteristics of women suffering from insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1995.
48. **Steel JM, Johnstone SD, Corrie JE.** Early assessment of gestation in diabetics. *Lancet.* 1984.
49. **R Gomez, M Schorsch, T Hahn, A Henke, I Hoffmann, R Seufert, C Skala.** The influence of AMH on IVF success. *PubMed.* [Online] March 2016.
50. **John F. Randolph, Jr., MaryFran Sowers, Irina V. Bondarenko, Siobán D. Harlow, Judith L. Luborsky, Roderick J. Little.** Change in Estradiol and Follicle-Stimulating Hormone across the Early Menopausal Transition: Effects of Ethnicity and Age. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004, Vol. 89, 4.
51. **Anna Stefanska, autore corrisponente Paulina Cembrowska , Justyna Kubacka , Magdalena Kuligowska –Prusinska ,e Grazyna Sypniewska.** Gonadotropins and Their Association with the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Middle-Aged Postmenopausal Women. *National Library of Medicine.* [Online] 5 August 2019.
52. **Ningjian Wang, Lin Kuang, Bing Han, Qin Li, Yi Chen, Chunfang Zhu, Yingchao Chen, Fangzhen Xia, Zhen Cang, Chaoxia Zhu, Meng Lu, Ying Meng, Hui Guo, Chi Chen, Dongping Lin, and Yingli Lu**corresponding author. Follicle-stimulating hormone associates with prediabetes and diabetes in postmenopausal women. *Acta Diabetica.* 2015.