

Ciclicità mestruale, qualità del sonno e attività fisica non strutturata: impatto sul compenso glicemico in donne affette da diabete mellito tipo 1

Menstrual cyclicity, sleep efficiency and unplanned physical activity: glycemic response in women suffering from T1DM



E. Gamarra¹, F. Fop², G. Beccuti¹, A. Bisio¹, G. Grassi¹

giorgio.grassi@gmail.com

RIASSUNTO

Introduzione Le evidenze scientifiche sulla correlazione tra ciclo mestruale, qualità del sonno e compenso glicemico sono eterogenee in termini di popolazioni, metodi di indagine e conclusioni.

Scopo del Lavoro Il nostro studio pilota ha l'obiettivo di evidenziare eventuali differenze nel controllo glicemico/fabbisogno insulinico, la presenza di un modello inter/intra-individuale di variabilità, la correlazione tra efficienza del sonno, attività fisica non pianificata e risposta glicemica durante le fasi del ciclo.

Materiale e metodi Lo studio è stato condotto in un campione di 10 paz. affette da DMT1 in terapia con MDI/CSII seguite per 4 cicli mestruali consecutivi tramite RT-CGM ed activity-sleep-tracker. L'ovulazione è stata identificata con test urinario (picco di LH) e dosaggio del progesterone ematico; ogni paz. ha compilato il questionario PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index) sulla qualità del sonno. Durante 120gg di valutazione sono stati rilevati e usati per l'analisi 221.106 valori di glucosio (24.567 dati/donna e 6.700 dati/ciclo), il fabbisogno insulinico (totale, basale, boli), l'efficienza del sonno e i risvegli notturni di 448 notti (56 notti/donna), il numero di passi di 547 gg (61 gg/donna).

Risultati Nella popolazione studiata, confermiamo: aumento della glicemia media in fase luteale precoce/periovulatoria (SS), aumento della variabilità glicemica in fase luteale precoce/tardiva o periovulatoria (SS), aumento delle ipoglicemie (<70 mg/dl) in fase foll precoce/tardiva ed iperglicemie (>180 mg/dl) in fase luteale precoce (SS), non variazioni SS del fabbisogno insulinico nelle diverse fasi del ciclo (riscontro di minime variazioni del fabbisogno in 6/9 paz.). Pur utilizzando strumenti di valutazione del sonno non validati in ambito scientifico e non standardizzati al gold standard (polisonnografia), abbiamo effettuato alcune osservazioni qualitative meritevoli di ulteriori indagini: assenza di variazioni intra-individuali dell'efficienza del sonno durante le fasi del ciclo; elevato numero di risvegli notturni registrati (7.25/donna/notte); coerenza tra dati forniti dal tracker e punteggio PSQI. Abbiamo infine osservato una riduzione non SS dei passi/die in fase periovulatoria/lut in 8/9 donne.

Conclusioni Il nostro studio conferma l'incremento (statisticamente significativo) di glicemia media e variabilità glicemica in fase luteale e/o periovulatoria e la maggiore frequenza (statisticamente significativa) di ipoglicemia (≤ 70 mg/dl) in fase follicolare e di iperglicemia (≥ 180 mg/dl) in fase luteale precoce. Per quanto riguarda la posologia insulinica, abbiamo riscontrato minime variazioni, non significative, in sei pazienti. Uno degli obiettivi dello studio è stato valutare il sonno durante le fasi del ciclo mestruale, attraverso dispositivi non invasivi e di facile utilizzo. Tali strumenti, seppur non scientificamente validati né standardizzati al gold standard (polisonnografia), ci hanno consentito di effettuare osservazioni qualitative (su un totale di 448 notti) sulla base delle quali è possibile formulare alcune ipotesi

¹ S.C.U. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Città della salute e della scienza, Torino.

² Divisione Nefrologia Dialisi e Trapianti, Città della salute e della scienza, Torino.

meritevoli di ulteriori indagini. Non abbiamo riscontrato variazioni intra-individuali significative in termini di efficienza del sonno durante le fasi del ciclo mestruale; solamente in due pazienti è stata rilevata una riduzione di tale variabile durante la fase luteale (-13% e -8%). I punteggi PSQI hanno dato risultati coerenti con l'efficienza registrata dai tracker in 5/8 donne: un punteggio PSQI >5, indicativo di disturbi del sonno, corrispondeva a un'efficienza del sonno <90%, mentre punteggi PSQI minori si associavano ad efficienze >90%.

Parole chiave Ciclicità mestruale, Sonno, Attività fisica, Compenso glicemico, Diabete mellito tipo 1.

SUMMARY

Introduction Scientific evidences available in literature regarding the correlation between female menstrual cycle, sleep quality and glycemic response are heterogeneous.

Aim of the study Our study aim is to point out further correlations between the variables mentioned in a sample of type 1 diabetic patients, in order to find which ones deserve further investigations to become clinically relevant. Endpoints: statistically significant differences in mean blood glucose (MBG), glycemic variability (GV), insulin intake (II) during menstrual cycle phases; correlation between sleep efficiency (SE), unplanned physical activity (PA) and glycemic response throughout the menstrual cycle.

Materials and methods 10 T1DM women followed up at the A.O.U. Città della Salute e della Scienza or the A.O. Ordine Mauriziano in Turin, in CSII or MDI therapy, were recruited. RT-CGM data, activity and sleep tracker (iHealth®) to monitor unplanned PA and sleep were collected. To establish ovulation, a digital test was used in order to notice the urinary LH peak. During the 120 days continuous evaluation, we analyzed: glucose values, Insulin intake, Sleep efficiency (SE), nocturnal awakenings, Steps/day, PSQI test (Pittsburg Sleep Quality Index).

Results In the studied population, we confirm: increase of MBG in early luteal phase (ELP) or periovulatory phase (PP), Increase of GV in ELP or PP, increased number of hypoglycemic episodes (<70 mg/dl) in early or late follicular phase and increased number of hyperglycemic episodes (>180 mg/dl) in early luteal phase, minimal variations regarding insulin in-

take, no significant intra-individual variations in SE throughout the menstrual cycle, coherent results in a compared valuation of PSQI scores and SE, decrease of the number of steps/day in PP and luteal phase.

Conclusions Our study confirms the increase (statistically significant) of average blood glucose and glycemic variability in the luteal phase and/or periovulatory and more often (statistically significant) of hypoglycemia (≤ 70 mg/dl) in the follicular phase and hyperglycemia (≥ 180 mg/dL) in the early luteal phase. Regarding insulin intake, we found minimal and insignificant variations in six patients only. One of the targets of the study was to evaluate sleep during menstrual cycle through non invasive and easy-to-use devices. Even though those are not scientifically approved devices, not standardized to the gold standard (polysomnography), they let us make qualitative observations (on 448 nights in total) on which grounds it is possible to make some assumptions that may deserve further investigations. We didn't find significant intra-individual variations in sleep efficiency throughout the menstrual cycle in each woman, except two patients who present a reduction of that variable during the luteal phase (-13% and -8%). The number of sleep awakenings registered was rather high (7,25 awakenings/night/woman, range 5-10), higher than the awakenings really felt by the patients. A compared valuation of PSQI total scores and the sleep efficiency registered by the tracker gave coherent results in 5 out of 8 women: a PSQI score >5, that indicates sleep disorders, matched with a sleep efficacy < 90%, while lower PSQI scores matched a sleep efficacy >90%.

Key words Menstrual cyclicity, Sleep, Physical activity, Blood glucose control, Diabetes mellitus type 1.

INTRODUZIONE

L'influenza degli ormoni sessuali sulla sensibilità insulinica nelle donne è un dato noto dalla letteratura; restano tuttavia poco chiari i meccanismi che correlano ciclo mestruale e insulino sensibilità.

Alcuni studi su donne sane avrebbero infatti rilevato un'alterazione della sensibilità insulinica (mediante oral glucose tolerance test – OGTT o intra-venous glucose tolerance test – IVGTT) in contrasto con altri dati da cui non emergerebbero significative alterazioni. Già nel 1999 Pulido et al.⁽⁴⁾, in uno studio su 12 donne sane valutate mediante IVGTT in fase follicolare e in fase luteale, documentarono una riduzione dell'insulino sensibilità (IS) in fase luteinica, postulando un ruolo de-

gli steroidi sessuali (alta concentrazione sia di estrogeni che di progesterone) mediato da meccanismi agenti sul recettore insulinico e da meccanismi post recettoriali.

Alla luce dell'ipotesi di una maggiore prevalenza di disturbi del ciclo in donne giovani, un secondo studio prospettico, pubblicato su *Fertility and Sterility* nel 2010⁽²⁾, ha focalizzato l'attenzione sulla correlazione tra livelli di HbA1c, dose insulinica ed irregolarità mestruali in adolescenti affette da DMT1: gli autori hanno evidenziato come anche in adolescenti diabetiche in ottimo controllo glicemico possano essere riscontrate alterazioni del ciclo, che tuttavia sarebbero tanto più severe quanto peggiore risulta il grado di compenso. L'HbA1c rappresentava infatti l'unico fattore di rischio con impatto sulla durata del ciclo mestruale (con un incremento di 5.1 giorni per ogni punto % di HbA1c), mentre una maggiore dose insulinica giornaliera risultava correlabile ad una maggiore variabilità dei cicli. I meccanismi ipotizzati dagli autori spaziano da un'alterazione ipotalamica (ipogonadismo ipogonadotropo) ad un effetto diretto dell'iperglicemia e/o dell'insulina sugli oociti (con ritardo maturativo e aumento dell'apoptosi e/o anomalie nella steroidogenesi o follicologenesi) ad ancora meccanismi autoimmuni (Ab anti ovaio).

La disponibilità di nuove tecnologie ha incrementato la possibilità di ottimizzazione del compenso glicemico attraverso una sempre più accurata identificazione dei pattern glicemici del paziente ed un conseguente adeguamento sartoriale della terapia insulinica.

Uno dei problemi di tutti gli studi mirati ad evidenziare una correlazione tra ciclicità mestruale e insulino resistenza o compenso glicemico, prima dell'avvento dei CGM, consisteva nel fatto che l'analisi era sempre focalizzata su periodi temporali limitati all'interno del ciclo mestruale (tipicamente 3 giorni in fase follicolare + 3 giorni in fase luteale) e nessuna di esse valutava l'intero ciclo femminile.

Il primo studio in cui venne utilizzato un CGM per l'identificazione di un pattern glicemico e della sua eventuale riproducibilità nei vari cicli mestruali fu condotto da Goldner et al. e pubblicato su *Diabetes Technology & Therapeutics* nel 2004⁽³⁾. Gli autori dello studio identificarono un incremento riproducibile della frequenza di iperglicemia (glicemia >140 mg/dl) durante la fase luteale in due donne, con una correlazione positiva tra iperglicemia e livelli di progesterone (dato statisticamente significativo) e negativa tra iperglicemia e livelli di estrogeni (dato statisticamente significativo). Analoga correlazione era riportata tra insulino sensibilità (prodotto glicemia-insulina) e livelli ormonali. Non vi era invece evidenza di alcun pattern glicemico ciclo-correla-

to nelle altre due donne studiate. Sebbene il pattern iperglicemico luteale non fosse evidenziabile in tutte le donne, il profilo di ciascuna era riproducibile tra i cicli. Non veniva infine evidenziata alcuna variabilità nella dieta e attività fisica correlabile al ciclo.

Un secondo lavoro pubblicato su *Diabetes Care* nel 2013⁽⁴⁾, condotto su 6 donne affette da DMT1 e con analoghi criteri di inclusione rispetto al precedente studio citato, ha utilizzato il CGM per la valutazione del compenso glicemico.

Tuttavia il monitoraggio veniva impiegato solo per 72 ore in fase follicolare (giorni 4-8) e altrettante ore in fase luteale (giorni 18-22).

Anche in questo caso gli autori evidenziarono in fase luteale un incremento del tempo in iperglicemia (28.5 vs 22.8%), una glicemia 2h post colazione, 2h post pranzo e prima di cena più elevate (rispettivamente 199 vs 163 mg/dl, 150 vs 110 mg/dl, 178 vs 139 mg/dl), ed una riduzione delle ipoglicemie (10.7 vs 15.8%) rispetto alla fase follicolare, mentre il numero di episodi di ipoglicemie notturne era simile nelle due fasi del ciclo. Un ultimo recente lavoro è stato presentato all'ATTD 2014 da Brown et al.⁽⁵⁾

Esso ha analizzato il pattern glicemico di 12 donne affette da DMT1 in terapia con CSII durante 3 cicli mestruali, utilizzando il CGM Dexcom Platinum.

Le fasi del ciclo venivano identificate tramite test urinario e prelievi ematici.

I risultati hanno messo in evidenza un aumento del rischio iperglicemico (HBGI) in fase luteale precoce (particolarmente nelle donne con un picco del livello di estradiolo prima dell'ovulazione), un aumento del rischio ipoglicemico (LBGI) in fase follicolare ed un incremento della variabilità glicemica (ADRR) dopo l'ovulazione con una lenta riduzione nel corso della fase luteale. L'insulino sensibilità risultava minore in fase luteale medio-tardiva, mentre la posologia insulinica giornaliera e l'intake calorico e di CHO non hanno mostrato variazioni significative.

Nel complesso gli studi sono concordi nel sostenere l'utilità del CGM che, utilizzato per uno o più cicli mestruali nelle donne affette da DMT1, potrebbe consentire di identificare eventuali fluttuazioni metaboliche e pattern glicemici ricorrenti sulla base dei quali attuare modifiche terapeutiche volte all'ottimizzazione del compenso glicemico e quindi alla riduzione delle complicanze acute e croniche della malattia.

Diversi studi hanno cercato di far luce sull'impatto delle variazioni ormonali caratteristiche del ciclo mestruale femminile sulla qualità del sonno⁽⁶⁻⁹⁾.

In relazione al sonno, sebbene la percezione soggettiva delle donne sia di una peggiore qualità subito prima e durante il flusso mestruale, la sua durata e composi-

zione restano sostanzialmente invariate nelle fasi del ciclo, ad eccezione di un incremento della frequenza dell'attività spindle rilevabile all'EEG e di una minore riduzione del sonno REM in fase luteale⁽¹⁰⁾.

Tuttavia l'eterogeneità dei dati raccolti dai vari studi in merito resta notevole, probabilmente a causa di differenze individuali nei livelli di steroidi sessuali, parametri metabolici e della complessità dei fattori che si intersecano nel corso del ciclo mestruale.

SCOPO DEL LAVORO

Il nostro studio pilota si pone l'obiettivo di evidenziare eventuali correlazioni tra le variabili sopra elencate in un campione di pazienti affette da DMT1, al fine di ipotizzare quali tra esse possa essere meritevole di approfondimento e possa assumere una rilevanza clinica in termini di ottimizzazione del compenso glicemico.

In particolare gli end point sono stati i seguenti:

- evidenziare eventuali differenze statisticamente significative nel controllo glicemico (glicemia media e variabilità glicemica) e/o nel fabbisogno insulinico durante le varie fasi del ciclo mestruale;
- identificare la presenza di un eventuale pattern intra-individuale ed inter-individuale nell'andamento di tali variabili;
- evidenziare una eventuale correlazione tra qualità del sonno, attività fisica non strutturata e compenso glicemico nelle diverse fasi del ciclo mestruale.

MATERIALI E METODI

Per lo studio sono state reclutate 10 donne affette da DMT1, in follow-up diabetologico presso l'Ambulatorio di Diabetologia A.O.U. Città della Salute e della Scienza o A.O. Ordine Mauriziano di Torino, in terapia insulinica multi-iniettiva (MDI, 1 paziente in degludec + aspart) con schema ottimizzato o microinfusore (9 pazienti in CSII Medtronic®, Roche®, Animas®, Ypsomed®) + monitoraggio glicemico continuo in real-time (RT-CGM, G4 Platinum (Dexcom®) o EnliteGuardian (Medtronic®) (Tabella 1).

Sono stati raccolti i dati del RT-CGM di quattro cicli mestruali consecutivi.

Ogni paziente ha inoltre indossato per tutto il tempo dello studio un activity and sleep tracker (iHealth®) per il monitoraggio dell'attività fisica non strutturata (numero di passi/die) e del sonno.

Per stabilire il momento dell'ovulazione è stato utilizzato un test digitale che rileva, con un'accuratezza > 99%, il picco di LH urinario che si verifica circa 24-36 ore prima dell'ovulazione stessa (Clearblue Easy, Inverness Medical®).

È inoltre stato eseguito a tutte le pazienti (ad eccezione delle pazienti che assumevano terapia EP) un prelievo per il dosaggio del progesterone tra la V e la VIII giornata successiva al picco di LH urinario in ogni ciclo mestruale.

Ogni paziente ha infine compilato il questionario PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index) in merito alla qualità del sonno.

Tabella 1 Caratteristiche delle pazienti.

ETÀ	17-40 anni
DURATA DEL DMT1	>5 anni dalla diagnosi
CICLI MESTRUALI	Eumenorrea (ultimi 12 mesi) o terapia EP
GRAVIDANZA	No nei 12 mesi precedenti lo studio
ALLATTAMENTO	No nei 12 mesi precedenti lo studio
COMPLICANZE DIABETICHE MICRO/MACRO VASCOLARI	No (ad eccezione di RD non proliferante)
HBA1C	42-69 mmol/mol
BMI	<30 Kg/m ²
ESPERIENZA NELL'USO DEL CGM-RT	Sì (almeno 12 mesi)
ESPERIENZA NELL'USO DEL CONTEGGIO-CARBOIDRATI	Sì (almeno 12 mesi)

Per l'analisi dei dati ogni ciclo mestruale è stato suddiviso in 5 fasi:

- 1) follicolare precoce (dal I al V giorno di flusso mestruale);
- 2) follicolare medio-tardiva (dal VI giorno di flusso al giorno precedente il picco urinario di LH);
- 3) periovulatoria (dal giorno precedente al successivo al picco urinario di LH);
- 4) luteale precoce (dal II al VI giorno successivi al picco urinario di LH);
- 5) luteale tardiva (dal VII giorno successivo al picco urinario di LH al giorno precedente il successivo flusso mestruale).

Nel complesso sono stati rilevati e utilizzati per l'analisi:

- 221.106 valori di glucosio (24.567 valori/donna e 6.700 valori/ciclo) relativi a un periodo di 120 giorni consecutivi;
- il fabbisogno insulinico (totale, basale, boli) di 120 giorni consecutivi/donna;
- l'efficienza del sonno e il numero di risvegli di 448 notti (56 notti/donna);
- il numero di passi di 547 giorni (61 giorni/donna).

ANALISI STATISTICA

Nel corso delle analisi statistiche abbiamo riscontrato una distribuzione normale delle glicemie nel campione specifico oggetto di studio, sebbene sia nota dalla letteratura la distribuzione abitualmente non normale di tale parametro; pertanto ci è stato possibile utilizzare la SD come indice di variabilità glicemica e test parametrici quali analisi della varianza (ANOVA) con test di Bonferroni, a cui di seguito faremo riferimento. Le variabili categoriche sono state descritte con frazioni e le differenze tra i gruppi sono state valutate con test χ_2 di Pearson o, qualora fosse necessario, test χ_2 di Fisher. Nei casi rilevanti è stato stimato un rischio con odds-ratio e intervallo di confidenza al 95%. Alfa è stato fissato a 0.05. Per le analisi statistiche sono stati utilizzati i software SPSS® e STATA®.

RISULTATI

Compenso glicemico

I risultati ottenuti appaiono in linea con quanto riportato in letteratura negli studi di Goldner, Barata e Brown.

In particolare, anche nella popolazione da noi studiata si conferma quanto segue:

- incremento della glicemia media in fase luteale precoce o periovulatoria rispetto alla fase follicolare precoce/tardiva (risultato statisticamente significativo) (Figura 1).

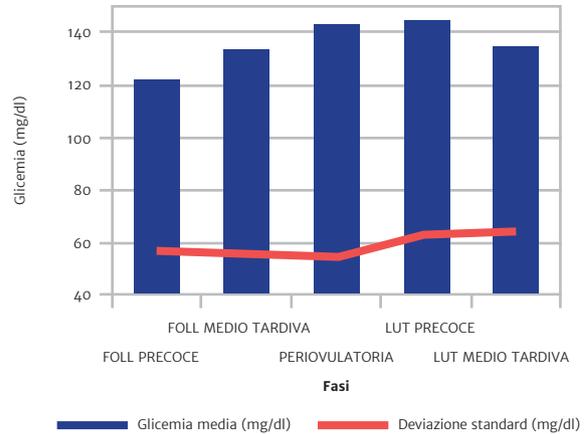


Figura 1 Glicemia media e deviazione standard durante le fasi del ciclo mestruale.

- incremento della variabilità glicemica in fase luteale precoce/tardiva o periovulatoria rispetto alla fase follicolare precoce/tardiva (risultato statisticamente significativo)
- incremento della frequenza di ipoglicemia (≤ 70 mg/dl) in fase follicolare precoce/tardiva e di iperglicemia (≥ 180 mg/dl) in fase luteale precoce (risultato statisticamente significativo) (Figura 2).

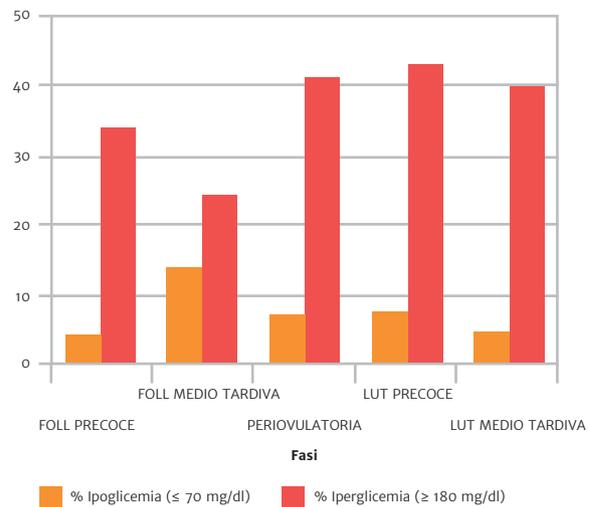


Figura 2 Frequenza di ipoglicemia/iperglicemia durante le fasi del ciclo mestruale.

- non variazioni statisticamente significative del fabbisogno insulinico nelle diverse fasi.

Considerando nel particolare ogni donna abbiamo osservato una glicemia media maggiore in fase periovulatoria/luteale precoce nelle pazienti 1-2-5-7-9

(max +24 mg/dl vs fase follicolare, $p < 0.001$) e una variabilità glicemica maggiore in fase periovulatoria/lutale precoce o tardiva nelle pazienti 1-3-5-7-9 (max +16 mg/dl vs fase follicolare, $p < 0.001$).

Tale pattern inter-individuale non è stato invece riscontrato in due pazienti (3-8), che hanno presentato una glicemia media maggiore (max +16 mg/dl, $p < 0.001$) in fase follicolare precoce rispetto alle fasi periovulatoria/lutale; tuttavia in entrambe si è evidenziato un nadir glicemico in fase follicolare tardiva e un secondo zenit in fase periovulatoria/luteale.

Analogamente, nelle pazienti 2-8 è risultata massima la variabilità glicemica in fase follicolare precoce vs le fasi luteali (max +16 mg/dl, $p < 0.001$).

Un ulteriore forte dato, riscontrato in tutte le donne oggetto del presente studio e coerente con la letteratura, consiste nella maggiore frequenza (statisticamente significativa) di ipoglicemie (≤ 70 mg/dl) in fase follicolare (soprattutto medio-tardiva) e di iperglicemie (≥ 180 mg/dl) in fase luteale (soprattutto precoce) o periovulatoria.

All'interno della popolazione di donne studiate (ad esclusione della paziente 4, che ha mantenuto una costante stabilità di compenso) abbiamo inoltre evidenziato un andamento ripetitivo di glicemia e variabilità glicemica nei vari cicli in sei donne, della sola glicemia in una donna, mentre non abbiamo riscontrato alcun pattern intra-individuale in una donna.

Da notare infine come la paziente numero 7, in trattamento EP, abbia presentato lo stesso pattern glicemico e di variabilità riscontrato nella maggior parte delle altre pazienti (non in terapia EP).

Fabbisogno insulinico

In merito al fabbisogno insulinico abbiamo riscontrato solo minime e non significative variazioni del fabbisogno in sei pazienti su nove.

Non abbiamo pertanto eseguito valutazioni in merito a variazioni dell'insulino sensibilità nelle varie fasi del ciclo da raffrontare ai dati riportati in letteratura (minore sensibilità insulinica in fase luteale medio-tardiva).

Tuttavia risultano meritevoli di nota le pazienti 2-5-7: nella prima (paziente 2) è evidente un incremento del fabbisogno insulinico (+ 52%, soprattutto basale) in fase periovulatoria/luteale precoce (caratterizzata anche dalla max glicemia media) vs fase follicolare; nella seconda (paziente 5) si rileva un fabbisogno aumentato (+24%, sia basale che boli) in fase luteale precoce (caratterizzata anche dalle max glicemia media e SD) vs follicolare; infine nella terza (paziente 7, in terapia EP) abbiamo osservato un "doppio picco" del fabbisogno insulinico, uno in fase follicolare

tardiva + uno in fase luteale precoce (caratterizzata anche dalle max glicemia media e SD) rispetto alla fase follicolare precoce (rispettivamente + 16% e + 14%, prevalentemente a carico dei boli).

Intake di carboidrati

Una valutazione preliminare al presente studio, condotta sulle stesse 10 donne circa 6 mesi prima dell'attuale periodo di osservazione, aveva già evidenziato l'assenza di fluttuazioni significative dell'intake di carboidrati. Pertanto, su tale base, e confortati dalle evidenze dello studio Brown, non abbiamo incluso nell'analisi il quantitativo giornaliero di CHO (dato peraltro riportato quotidianamente solo da una minoranza delle pazienti).

Qualità del sonno

Un obiettivo dello studio è stato fornire, attraverso dispositivi non invasivi e facilmente utilizzabili da parte delle pazienti nella real-life, una valutazione dell'andamento di alcuni parametri del sonno durante le fasi del ciclo mestruale. Pur essendo strumenti non validati in ambito scientifico e non standardizzati rispetto al gold standard (polisonnografia), e quindi non in grado di fornire valutazioni quantitative dei parametri monitorati, essi ci hanno permesso di effettuare alcune osservazioni puramente qualitative (relative ad un totale di 448 notti cumulative), sulla base delle quali è possibile formulare alcune ipotesi, meritevoli di eventuali ulteriori studi ed approfondimenti:

- 1) non abbiamo riscontrato significative variazioni intra-individuali dell'efficienza del sonno durante le fasi del ciclo mestruale di ciascuna donna, ad eccezione delle pazienti 4 e 9 in cui tale parametro risulta ridotto in fase luteale (rispettivamente -13% e - 8%) rispetto alla follicolare (Figura 3);
- 2) il numero di risvegli notturni rilevati è stato piuttosto elevato (range 5-10, media 7.25 risvegli/notte/donna), certamente maggiore del numero di risvegli percepiti dalle pazienti. Resta da chiarire se tale dato, ipoteticamente imputabile a fasi del sonno caratterizzate da maggiore irrequietezza, abbia una reale ricaduta metabolica o sia semplicemente un "falso positivo" legato al meccanismo di funzionamento del tracker (accelerometro);
- 3) la valutazione comparata del PSQI total score e dell'efficienza del sonno fornita dal tracker (vedi tabella a seguire) ha fornito risultati coerenti in cinque donne su otto: a score ≥ 5 , indicativi di presenza di disturbi del sonno, corrispondeva un'efficienza del sonno $< 90\%$, mentre punteggi inferiori alla scala di autovalutazione erano da correlare ad

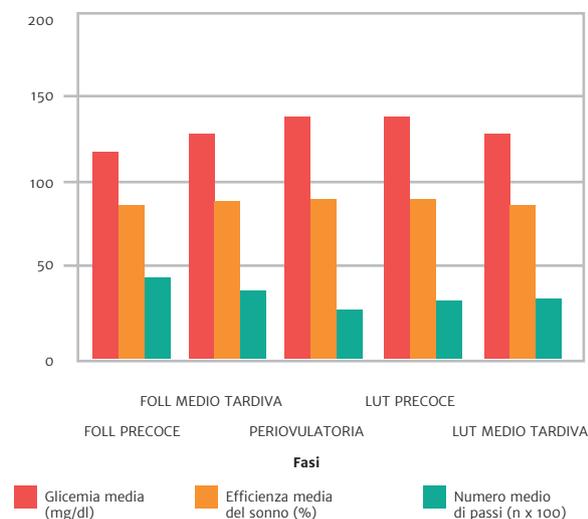


Figura 3 Valore medio di glicemia, efficienza del sonno e numero di passi durante le fasi del ciclo mestruale.

un'efficienza misurata >90%. Nelle pazienti 7 e 9, in cui tale correlazione non risulta evidente, sono stati tuttavia osservati (pur con tutte le riserve legate alle considerazioni del punto 2 un maggior numero di risvegli notturni).

Attività fisica non strutturata/pianificata

L'utilizzo del tracker ci ha consentito di aggiungere alla nostra valutazione un ulteriore elemento, costituito dall'attività fisica "non strutturata", misurata in termini di numero di passi giornalieri compiuti da ogni paziente (per un totale di 547 giorni di monitoraggio). Il dato emerso in modo più evidente, seppur di tipo puramente osservazionale e senza alcuna significatività statistica, consiste in una riduzione del numero di passi/die in fase periovulatoria/luteale rispetto alla fase follicolare, in otto donne su nove (di cui cinque in fase periovulatoria e tre in fase luteale) (Figura 3). Resta da chiarire la rilevanza clinica di tale dato, qualora confermato, nel determinare la tendenza riscontrata dal nostro e da altri studi all'incremento di glicemia media e variabilità glicemica nella seconda metà del ciclo mestruale.

CONCLUSIONI E SVILUPPI FUTURI

Allo stato attuale dell'arte solo tre studi hanno valutato, attraverso il sistema di monitoraggio in continuo della glicemia, le variazioni del glucosio nel corso del ciclo mestruale e la riproducibilità di queste fluttuazioni in cicli mestruali consecutivi.

In accordo con tali studi, il controllo glicemico sembrerebbe variare durante le fasi del ciclo mestruale, con una tendenza all'iperglicemia e un incrementato rischio iperglicemico durante la fase luteale, una maggiore frequenza e rischio ipoglicemico durante la fase follicolare ed un'accentuazione dell'instabilità glicemica durante il periodo periovulatorio.

Il nostro studio pilota, in linea con la letteratura, conferma l'incremento (statisticamente significativo) di glicemia media e variabilità glicemica in fase luteale e/o periovulatoria e la maggiore frequenza (statisticamente significativa) di ipoglicemia (≤ 70 mg/dl) in fase follicolare e di iperglicemia (≥ 180 mg/dl) in fase luteale precoce.

Non abbiamo dati sufficienti per poter avanzare ipotesi in merito a quanto i dati glicemici rilevati siano correlabili ai valori di progesterone dosati. Ci siamo pertanto limitati ad utilizzare il valore di progesterone, in associazione al picco urinario di LH, quale indice di ovularietà del ciclo preso in esame.

Nello studio di Brown et al. era evidente un aumento del HBGI in fase luteale precoce, in particolare nelle donne con un picco di estradiolo prima dell'ovulazione.

Un possibile sviluppo futuro del nostro studio potrebbero pertanto focalizzare l'attenzione sull'impatto dell'assetto ormonale caratteristico della ciclicità mestruale sul compenso glicemico, attraverso il dosaggio, su una più ampia casistica, di progesterone ed estradiolo.

Segnaliamo inoltre che, per la prima volta, è stata inclusa nei soggetti in esame una paziente in terapia EP (abituamente considerato criterio di esclusione); pur con i limiti legati all'unicità del dato ed alla via di somministrazione (vaginale) dell'estroprogestinico nella nostra paziente, abbiamo riscontrato le stesse caratteristiche glicemiche (statisticamente significative) osservate nelle pazienti che non assumono EP. Anche in questo caso, una maggiore chiarezza in merito potrebbe derivare dall'incremento della numerosità di pazienti in terapia EP studiate.

Infine, è a nostro avviso doveroso sottolineare come la rilevanza clinica delle fluttuazioni di glicemia e variabilità glicemica nella popolazione da noi presa in esame, sia smorzata dalla capacità di controllo pro-attivo del compenso glicemico da parte delle pazienti, tutte esperte utilizzatrici dei dispositivi di monitoraggio glicemico in real-time, a sottolineare le potenzialità delle tecnologie in questione in caso di pazienti selezionati (addestrati ed esperti nel loro utilizzo).

In tale ottica, riteniamo inoltre rilevante il fatto che, per la prima volta in uno studio sul ciclo mestruale-

le, sia stato utilizzato un monitoraggio in continuo della glicemia real-time in “real-life”, senza cioè sottoporre le donne a numerosi e frequenti prelievi per dosaggi ormonali, con un conseguente basso impatto in termini di “stress da medicalizzazione” e con rispetto della quotidianità della paziente, al fine di ottenere dati il più possibile rappresentativi della real-life dei soggetti.

In merito alle due nuove variabili inserite nel nostro studio in relazione al compenso glicemico (qualità del sonno e attività fisica “non strutturata”), i dati raccolti non ci consentono di trarre conclusioni statisticamente significative. Abbiamo tuttavia osservato una riduzione del numero di passi/die in fase periovulatoria/luteale (peraltro caratterizzate da una maggiore glicemia media e variabilità glicemica) rispetto alla fase follicolare, il cui significato ed interpretazione clinica andrebbero, qualora confermata, chiariti.

Riteniamo importante sottolineare come, anche in questo contesto, emerga sempre più la necessità di migliorare i sistemi di monitoraggio glicemico (facendo riferimento nello specifico all’accuratezza del dato CGM in relazione alla posizione assunta dal paziente durante il sonno) e di standardizzare i dispositivi di sleep-track in commercio al fine di consentire una validazione dei dati acquisiti attraverso tali dispositivi e sfruttarne quindi i vantaggi (legati al basso costo e alla bassa complessità di utilizzo, ottimali quindi per un uso nell’ambito di studi su popolazioni in ampia scala).

Partendo dalle osservazioni relative all’attività fisica non strutturata nella popolazione da noi studiata, un altro punto che potrebbe essere preso in considerazione nello sviluppo delle tecnologie legate alla terapia del diabete, consiste nel valutare l’utilità di integrare gli attuali sistemi di monitoraggio glicemico continuo/microinfusori con un semplice contapassi. Ciò consentirebbe infatti di inserire un’ulteriore rilevante variabile all’interno di algoritmi decisionali utilizzati da tali dispositivi (in modo più o meno automatico), o dal paziente stesso, per determinare la posologia insulinica da somministrare.

Un’ultima considerazione sull’utilità di valutare tutti gli aspetti che possono condizionare il compenso glicemico in donne con DMT1, scaturisce da un dato riportato in letteratura: è infatti nota la maggiore prevalenza di disturbi della ciclicità mestruale riscontrata in donne diabetiche rispetto alla popolazione non diabetica, alla base della quale sono ipo-

tizzati meccanismi di azione diretta dell’iperglicemia sulla maturazione ed apoptosi oocitaria. In questo contesto, il miglioramento del compenso glicemico, perseguibile attraverso l’identificazione di pattern “ciclo e donna-specifici” tramite le nuove tecnologie di monitoraggio, potrebbe a sua volta avere risvolti positivi in termini di regolarizzazione della ciclicità mestruale (e forse anche di fertilità?) nelle donne affette da DMT1.

In conclusione risulta chiaro come la comprensione delle interazioni tra le variabili che determinano l’omeostasi glucidica può essere solo approssimata in pazienti affette da DMT1.

Crescenti evidenze scientifiche mettono a fuoco le correlazioni e l’impatto della ciclicità mestruale sul compenso glicemico.

Su tale base, al fine di orientarci nella pratica clinica volta ad identificare la migliore terapia per le pazienti, risulta a nostro avviso ancora fondamentale lo studio accurato e personalizzato del pattern glicemico individuale di ogni paziente, tramite l’impiego delle emergenti tecnologie.

BIBLIOGRAFIA

1. Pulido JME et al. Changes in insulin sensitivity, secretion and glucose effectiveness during menstrual cycle. *Arch Med Res* 30:19–22, 1999.
2. Gaete X. et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Fertility and Sterility* 94(5):1822–1826, 2010.
3. Goldner WS. et al. Cyclic changes in glycemia assessed by continuous glucose monitoring system during multiple complete menstrual cycles in women with type 1 diabetes. *Diab Techn Ther* 6(4):473–480, 2004.
4. Barata SD. et al. The effect of the menstrual cycle on glucose control in women with type 1 diabetes evaluated using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 36:e70, 2013.
5. Brown S. et al. Risk of hypoglycemia and hyperglycemia are linked to menstrual cycle phases in women with T1D. Oral presentation at ATTD 2014.
6. Lee KA. et al. Sleep patterns related to menstrual cycle phase and premenstrual affective symptoms. *Sleep* 13(5):403–409, 1990.
7. Manber R. et al. Sex, steroid, and sleep: a review. *Sleep* 22(5):540–555, 1999.
8. Moline ML. et al. Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause. *Clinical review. Sleep Med Rev* 7(2):155–177, 2013.
9. Lord C. et al. Sleep regulation and sex hormones exposure in men and women across adulthood. *Review. Path Biol* 62:302–310, 2014.
10. Drivers HS. et al. Sleep and the sleep electroencephalogram across the menstrual cycle in young healthy women. *JCEM* 81(2):728–735, 1996.