



# Infertilità

## Introduzione

La malattia celiaca (MC) rappresenta un importante fattore di rischio riproduttivo per entrambi i sessi evidenziando problemi legati alle carenze alimentari che possono interagire, con meccanismi diversi, con i sistemi endocrino ed immunitario sia della donna che dell'uomo<sup>(1)</sup>.

## Aspetti clinico-epidemiologici

Dall'esame degli studi clinici ed epidemiologici disponibili in letteratura, si ottiene un quadro coerente del complesso dei disturbi riproduttivi che fanno parte della MC.

Le alterazioni riproduttive più frequentemente riscontrate nelle donne affette da MC sono: infertilità<sup>(2,3)</sup>, aborti spontanei<sup>(4)</sup>, amenorrea e ridotta durata della vita riproduttiva (ritardo nella comparsa della prima mestruazione, menopausa precoce)<sup>(5-8)</sup>; inoltre non sono esclusi i ritardi di crescita fetale intrauterina<sup>(10)</sup>.

### Infertilità

In uno studio caso-controllo su donne con infertilità<sup>(2)</sup> per cause inspiegate, il 4.1% (4 su 98 pazienti) dei casi era affetto da MC rispetto a 0 su 150 controlli. Anche studi più recenti hanno confermato una più alta incidenza di MC nelle donne con problemi di infertilità<sup>(3)</sup>. Sembra, quindi, possibile che in alcune pazienti, l'infertilità inspiegata possa essere conseguenza di una malattia clinicamente silente, costituendone il primo e, talvolta, unico sintomo. La correlazione tra infertilità e malattia celiaca rimane, tuttavia, ancora un argomento controverso; dai risultati di un recente studio<sup>(9)</sup>, infatti, si evince che le donne affette da celiachia hanno una fertilità simile a quella della popolazione femminile generale, ma ad una età più avanzata. Sono state, infatti, confrontati i dati di 1521 donne celiache con quelli di 7732 donne non celiache. La percentuale è stata di 48.2 e di 47.7 parti vivi per 1000 persone-anno per le donne con celiachia e per le donne non celiache rispettivamente. La percentuale di fertilità, specifica per età, ha evidenziato che le donne celiache hanno una fertilità inferiore se più giovani, ma hanno una fertilità maggiore se più anziane rispetto alle donne non celiache. Questo incremento della fertilità relativa con l'aumentare dell'età si è mantenuto nonostante che le donne si fossero sottoposte o meno a trattamento della malattia celiaca. Infine, la minore fertilità nelle donne celiache potrebbe non essere correlata alle difficoltà di concepimento ma ai problemi che insorgono durante la gestazione, quali l'aborto ripetuto e la morte intrauterina.

### Aborto spontaneo

Uno studio su celiache non trattate<sup>(4)</sup>, ha riportato una prevalenza di aborti pari al 17.8%, che è stato dimostrato ridursi al 2.4% se viene instaurato un regime dietetico adeguato. Questa differenza è ancora più marcata se si prendono in considerazione le sole pazienti con aborto ripetuto, nelle quali la dieta priva di glutine è in grado di ridurre il rischio di ben nove volte (43.3% vs. 7.7%). Quindi, come sottolineato da altri autori<sup>(10)</sup>, sarebbe importante sottoporre a test clinici per la MC, donne che presentano una storia di aborti multipli.

### Menarca ed alterazioni del ciclo mestruale

Le donne con malattia celiaca, anche in forma subclinica, hanno il menarca in età più avanzata. In uno studio<sup>(5)</sup> caso-controllo eseguito nel 1990 in Italia su 180 donne, aveva osservato che il menarca nella popolazione affetta avviene in media a 13.5 anni, mentre nei soggetti normali questo evento si presenta all'età di 12 anni. Recentemente<sup>(6)</sup>, analizzando la storia mestruale di 200 donne brasiliane, è stato osservato un significativo ritardo dell'età di comparsa del menarca nelle celiache, rispetto al gruppo di controllo, costituito da pazienti con sindrome del colon irritabile. Tale differenza, seppur più evidente nei soggetti con grave stato nutrizionale, era presente anche in coloro che presentavano un corretto stato nutrizionale, ma che continuavano ad assu-

# Patologia riproduttiva e malattia celiaca

mere glutine. Nei pazienti celiaci non a dieta priva di glutine è stata riscontrata, inoltre, una maggiore frequenza di amenorrea secondaria. Nello studio di Molteni<sup>(5)</sup>, un'amenorrea secondaria era presente nel 38.8% delle donne con malattia non trattata, contro il 9.2% delle donne non celiache usate come controlli. Nello studio di Kotze<sup>(6)</sup> era presente nel 28% delle donne celiache, con una prevalenza diversa a seconda dell'aderenza o meno alla dieta senza glutine (rispettivamente 12.5% e 30.0%) ed indipendentemente dallo stato nutrizionale.

Questi dati risultano importanti considerando che, uno studio di Eastell<sup>(7)</sup> ha indicato una precedente amenorrea tra i fattori di rischio di osteoporosi postmenopausale nelle donne.

## Età alla menopausa

Un esempio è fornito dalla ricerca di Sher e Mayberry<sup>(8)</sup> in cui l'età media delle donne con MC era più precoce (circa 47.6 anni) rispetto alle donne non celiache usate come controlli (circa 50.1 anni). Tale dato ci deve far riflettere sul fatto che, abbassandosi l'età della menopausa nelle donne con MC, aumenta anche il rischio di andare incontro ad osteoporosi più precocemente; infatti Eastell<sup>(7)</sup>, come per l'amenorrea, l'annovera tra i fattori di rischio di osteoporosi.

## Risultati sfavorevoli della gravidanza

Studi epidemiologici dimostrano che bimbi nati da donne celiache presentano maggiore rischio di basso peso alla nascita e maggior rischio di ritardi di crescita fetale intrauterina. Recenti studi, inoltre, hanno messo in evidenza come tali disturbi della sfera riproduttiva femminile risultino più frequenti tra le donne celiache per le quali la malattia risulta non diagnosticata<sup>(11,12)</sup> (Tabella 1) e come il ripristino della mucosa intestinale determini un miglioramento del supporto nutrizionale fetale che si riflette anche sul complessivo esito perinatale<sup>(13)</sup>.

**Tabella 1. Esiti sfavorevoli della gravidanza.**

	Percentuale con risultati sfavorevoli in gravidanza N (%)	Odds ratio; 95% CI OR	P
<b>IUGR<sup>a</sup></b>			
No CD	88073/2806297 (3.1)	1.00	
CD non diagnosticata	51/923 (5.5)	1.80; 1.36 2.39	<.001
CD diagnosticata	39/1141 (3.4)	1.09; 0.79 1.50	.588
<b>Basso peso alla nascita<sup>b</sup></b>			
No CD	95531/2814664 (3.4)	1.00	
CD non diagnosticata	65/926 (7.0)	2.15; 1.67 2.76	<.001
CD diagnosticata	47/1147 (4.1)	1.22; 0.91 1.63	.137
<b>Estremamente basso peso alla nascita<sup>c</sup></b>			
No CD	14567/2814664 (0.5)	1.00	
CD non diagnosticata	11/926 (1.2)	2.31; 1.28 4.19	.006
CD diagnosticata	6/1147 (0.5)	1.01; 0.45 2.25	.979
<b>Nascita prematura<sup>d</sup></b>			
No CD	139921/2815329 (5.0)	1.00	
CD non diagnosticata	74/925 (8.0)	1.66; 1.31 2.11	<.001
CD diagnosticata	72/1146 (6.3)	1.28; 1.01 1.63	.041
<b>Nascita estremamente prematura<sup>e</sup></b>			
No CD	9548/2815329 (0.3)	1.00	
CD non diagnosticata	6/925 (0.6)	1.92; 0.86 4.28	.112
CD diagnosticata	4/1146 (0.3)	1.03; 0.39 2.75	.954

NOTE.

CD, Malattia celiaca.

a. Ritardo di sviluppo intrauterino.

b. Basso peso alla nascita <2500 g.

c. Estremamente basso peso alla nascita <1500 g.

d. Nascita prematura <37 settimane di gestazione.

e. Nascita estremamente prematura <30 settimane di gestazione.

# Patologia riproduttiva e malattia celiaca

## Malattia celiaca e sistema riproduttivo maschile

Per quanto riguarda gli effetti della malattia celiaca sul sistema riproduttivo maschile, anche l'uomo presenta un rischio maggiore di infertilità e di altri disturbi della sfera riproduttiva oltre ad una maggiore incidenza di ipoandrogenismo. Un punto di notevole interesse è che la presenza della MC nel padre sembra essere un fattore di rischio anche per il basso peso dei piccoli alla nascita. Uno studio di Ludvigsson e Ludvigsson<sup>(14)</sup>, su 10 597 nati con basso peso, ha rilevato che 53 bambini avevano le madri con MC, 27 bambini avevano padri con MC, 70 bambini avevano fratelli con MC e 442 avevano entrambi i genitori con MC. I nati da padri con MC pesavano meno rispetto a quelli da padri non celiaci ed anche rispetto ai nati da padri che erano colpiti da altre malattie autoimmuni. In particolare, i bambini di madri celiache pesavano 222 g in meno rispetto alla media della popolazione ed i bambini di padri celiaci pesavano 266 g in meno; per i padri con MC il rischio di bambini con basso peso era 5 volte più alto di quello della popolazione generale (11 vs 2.5%).

## Patogenesi

Al momento attuale, il meccanismo patogenetico alla base dei disturbi della sfera genito-riproduttiva non è noto; tuttavia, sono state formulate le seguenti ipotesi:

- 1) **Alterazione dello stato nutrizionale e deficit carenziali** (ferro, zinco, acido folico, vitamina B12, B6 e K). Riguardo al malassorbimento cronico di vitamine, è ben nota la carenza di acido folico nella MC<sup>(15,16)</sup>, una vitamina essenziale per il metabolismo degli acidi nucleici il cui deficit si ripercuote particolarmente su tessuti caratterizzati da rapida proliferazione, come il sistema emopoietico, l'embrione e l'epitelio seminifero. Inoltre, nell'uomo non va sottovalutata la carenza di vitamine liposolubili quali A<sup>(17)</sup> ed E<sup>(18,19)</sup>. Infatti, la vitamina A, considerata un fattore protettivo per gli epitelii, è importante per la funzionalità delle cellule del Sertoli e per le prime fasi della spermatogenesi<sup>(20)</sup>. La vitamina E, fattore antiossidante, ha diversi ruoli importanti ai fini della salute riproduttiva maschile, quali la corretta differenziazione e funzionalità dell'epitelio dell'epididimo, nonché la maturazione degli spermatici<sup>(21)</sup> e la secrezione di proteine da parte della prostata<sup>(22)</sup>. Inoltre, l'effetto antiossidante può essere protettivo nei confronti di agenti con attività endocrina<sup>(23)</sup>, molti dei quali hanno come bersagli specifici lo stroma testicolare e l'epitelio seminifero.
- 2) **Deficit di 5 alfa-reduttasi**. È stata suggerita una resistenza tissutale degli ormoni circolanti nell'uomo con enteropatia da glutine e con atrofia dei villi intestinali. In particolare, si ritiene che la disfunzione gonadica sia dovuta alla riduzione della conversione del testosterone a DHT causato dai bassi livelli di 5 alfa-reduttasi (enzima responsabile della riduzione del testosterone ad alpha-diidrotosterone nei soggetti di sesso maschile) nella MC, questo porta allo sconvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisario<sup>(1)</sup>.
- 3) **Meccanismi immunitari**: va detto che il locus HLA coinvolto nella predisposizione della MC è importante anche per altre malattie a base autoimmune. La DPG potrebbe ripristinare solo il normale assorbimento dei micronutrienti ma non altri meccanismi ormai innescati. Inoltre la MC conclamata si può riattivare o apparire durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante l'allattamento suggerendo che, anche in questi casi, possono intervenire alterazioni immunitarie ed ormonali proprie dello stato di gravidanza e del puerperio<sup>(24)</sup>;
- 4) **Stress ossidativo**: può essere associato alle forme croniche di MC, con conseguente aumento di radicali liberi di origine lipidica e proteica. L'attività del sistema xantina ossidoriduttasi a livello intestinale è una delle principali fonti di radicali liberi, ed è molto più evidente nelle forme classiche di MC<sup>(25)</sup>. Tuttavia, anche nelle forme subcliniche di MC può essere presente uno squilibrio ossido-riduttivo evidenziato da indicatori plasmatici, quali ad esempio gruppi carbonilici di derivazione proteica<sup>(26)</sup>.

## Conclusioni

Negli ultimi anni, le segnalazioni relative alla esistenza di una possibile associazione tra malattia celiaca e disturbi della sfera riproduttiva sono diventate sempre più numerose. Giacché le alterazioni riproduttive sono reversibili, risulta molto importante una diagnosi tempestiva e l'adozione della dieta senza glutine. Perciò, l'uso di indicatori precoci della malattia, come le carenze vitaminiche e/o di ferro, le disfunzioni andrologiche o endocrinologiche, dovrebbe portare all'avvio tempestivo di strategie di prevenzione e trattamento.

# Patologia riproduttiva e malattia celiaca

## Bibliografia

1. AV Stazi, B. Trinti. Aspetti riproduttivi della malattia celiaca. *Ann. Ital. Med. Int.* 2005; 20: 143-157.
2. P. Collin, S. Viiska, PK Heinonen, O. Hallstrom, P. Pikkarinen. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39: 382-4.
3. S. Machac, A. Kolek, J. Dostal, et al. Celiac disease and fertility disorders in women. *Ceska Gynekol* 2003; 68: 80-3.
4. C. Ciacci, M. Cirillo, G. Auriemma, G. Di Dato, F. Sabbatini, G. Mazzacca. Celiac disease and pregnancy outcome *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 718-22.
5. N. Molteni, MT. Bardella, F.A. Bianchi. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:37-9.
6. L.M. Kotze. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38:171-3.
7. R. Eastell. Management of osteoporosis due to ovarian failure. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; 41: 222-7.
8. K.S. Sher, J.F. Mayberry. Female fertility, obstetric and gynecological history in celiac disease. A case-control study. *Acta Pediatr* 1996; 412: 576-7.
9. L.J. Tata, T.R. Card, R.F.A. Logan, R.B. Hubbard, C.J.P. Smith, and J. West. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterol* 2005; 128:849-855.
10. F. Foschi, F. Diani, E. Cardini, G. Zanoni, P. Caramasci. Celiac disease and spontaneous abortion. *Minerva Ginecol* 2002; 54: 151-9.
11. M. Michael. Recognizing and managing celiac disease in primary care. *J Am Acad Nurse Pract* 2003; 15: 108-14.
12. JF Ludvigsson, S.M. Montgomery, and A. Ekbom. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterol* 2005; 129:454-463.
13. R. Eliakim, DM Sherer. Celiac disease: fertility and pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51: 3-7.
14. JF Ludvigsson, J. Ludvigsson. Coeliac disease in the father affects the newborn. *Gut* 2001; 49: 169-75.
15. AV Stazi, A. Mantovani. La malattia celiaca: fattore di rischio per la donna in età fertile. *Minerva Ginecologica* 2000; 52: 189-96.
16. AV Stazi, A. Mantovani. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 454-63.
17. S. Mohindra, SK Yachha, A. Srivastava, et al. Coeliac disease in Indian children: assessment of clinical, nutritional and pathologic characteristics. *J Health Popul Nutr* 2001; 19:204-208.
18. SP Rothenberg. Increasing the dietary intake of folate: pros and cons. *Semin Hematol* 1999; 36:65-74.
19. H. Reynaert, S. Debeuckelaere, B. De Waele, et al. The brown bowel syndrome and gastrointestinal adenocarcinoma: two complications of vitamin E deficiency in celiac sprue and chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16:48-51.
20. G. Livera, V. Rouiller-Fabre, C. Pairault, et al. Regulation and perturbation of testicular functions by vitamins A. *Reproduction* 2002; 124:173-180.
21. K. Bensoussan, CR Morales, L. Hermo. Vitamin E deficiency causes incomplete spermatogenesis and affects the structural differentiation of epithelial cells of the epididymis in the rat. *J Androl* 1998; 19:266-288.
22. MJ Wilson, D. Kaye, HT Quach, et al. Effect of vitamin E deficiency on the growth and secretory function of the rat prostatic complex. *Exp Mol Pathol* 2003; 74:267-5.
23. UR Deshpande, LJ Joseph, UN Patwardhan, AM Samuel. Effect of antioxidants (vitamin C, E and turmeric extract) on methimazole induced hypothyroidism in rats. *Indian J Exp Biol* 2002; 40:735-738.
24. JC Erdozain, C Martin de Argila, E Cerezo, J Lizasoain, M Presa. Adult celiac disease: reactivation during pregnancy and puerperium. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1139-40.
25. M Boda, I Nemeth, D Boda. The caffeine metabolic ratio as an index of xanthine oxidase activity in clinically active and silent celiac patients. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29:546-50.
26. Odetti, S. Valentini, I. Aragno, et al. Oxidative stress in subjects affected by celiac disease. *Free Radic Res* 1998; 29:17-24.