

RIUNIONE ANNUALE DELLA SEZIONE SARDEGNA DELL'ASSOCIAZIONE MEDICI DIABETOLOGI E DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA

ALGHERO, 14-15 DICEMBRE 2001

Comitato Scientifico: A. Gigante, A. Pacifico

Riassunti

Diabete e ossidazione delle LDL -1 (ipotesi)

P. Brizzi, G. Tonolo, F. Carusillo, C. Severino, M. Maioli, *G. Bertrand, **M. Malaguarnera, ***S. Musumeci

Servizio Diabetologia, Clinica Medica; *Servizio Trasfusionale, Sassari; ** Dip Med Interna Università di Catania, ***Dipartimento Università di Sassari

Razionale. Il diabete (DM) è una malattia cardiovascolare, spesso associata a dislipidemia e in particolare ipertrigliceridemia. Nel DM è stata descritta una maggiore ossidazione delle LDL (oxLDL) e anche una maggiore produzione di anticorpi anti-LDL ossidate (OLAB). Le oxLDL rappresenterebbero un fattore decisivo per lo sviluppo della malattia aterosclerotica nel diabetico, perché la loro captazione da parte del recettore "scavenger" del macrofago, porterebbe alla formazione di quelle cellule schiumose, che a livello sottoendoteliale innescano la formazione della placca aterosclerotica. Se diversi fattori regolano lo stress ossidativo, tra cui: capacità antiossidante del plasma, le HDL, la densità e la composizione delle LDL, non è ancora definito il ruolo degli OLAB.

Pazienti e metodi. Lo stato di ossidazione delle LDL (dosaggio dei dieni coniugati nel plasma) e la concentrazione di OLAB sono state valutate in diverse situazioni patologiche umane (ipercolesterolemia, diabete, talassemia, obesità).

Risultati. Da questa indagine è emersa una correlazione positiva tra la quantità di LDL ossidate (dieni coniugati/L) e i trigliceridi totali, l'età e il colesterolo LDL, mentre lo stato di ossidazione delle LDL (dieni coniugati/colesterolo LDL) è inversamente correlato con il rapporto colesterolo LDL/trigliceridi totali. Questo indica che "normali" concentrazioni di lipidi plasmatici possono non essere di per sé protettivi verso l'ossidazione. Inoltre i dati ottenuti dalla analisi di due situazioni cliniche diametralmente opposte per i valori di colesterolo LDL (l'ipercolesterolemia e la talassemia) indica che lo stato di ossidazione delle LDL può influenzare la produzione di OLAB. Nei pazienti ipercolesterolemici, infatti, abbiamo trovato una minore concentrazione di OLAB, un minore rapporto OLAB-dieni coniugati/L, un minore rapporto dieni coniugati/colesterolo-LDL e una maggiore concentrazione di dieni coniugati/L rispetto ai soggetti normali. Invece nei pazienti talassemici (modello ad alto stress ossidativo e bassi livelli plasmatici di colesterolo) abbiamo invece trovato un rapporto OLAB-dieni coniugati/L significativamente più elevato, indicando che forse lo

stato ossidativo della singola LDL, piuttosto che la quantità totale di LDL ossidate in circolo, è decisivo per la produzione degli OLAB. **Conclusioni.** Alla luce di questi dati ipotizziamo un ruolo protettivo degli OLAB nei riguardi della malattia aterosclerotica. Il complesso OLAB-LDL ossidate porterebbe all'eliminazione delle LDL ossidate attraverso il recettore FC, del macrofago evitando la formazione di "cellule schiumose" e l'inizio della placca aterosclerotica.

Presentazione clinica del diabetico di tipo 1 alla diagnosi. Un'analisi sul Registro Eurodiab in Sardegna 0-29 anni (1989-99)

V.M. Cambuli, A. Casu, M. Songini e il Gruppo Collaborativo per l'Epidemiologia dell'IDDM in Sardegna

U.O. di Diabetologia, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari

Come noto la Sardegna presenta una delle più alte incidenze al mondo di diabete di tipo 1 (T1D). Gli studi sulla presentazione clinica del T1D nei Paesi europei sono pochi, ma tutti dimostrano come l'esordio del T1D sia più severo nelle fasce d'età più giovani.

Scopo di questo studio è stato: 1) analizzare il fenotipo del T1D alla diagnosi in Sardegna e confrontarlo con quello in altre aree geografiche; 2) valutare le differenze di presentazione in base all'età d'esordio.

Materiali e metodi. Tutti i nuovi casi di T1D al di sotto dei 29 anni manifestatisi in Sardegna dal 1989 al 1999 sono stati registrati secondo i criteri dell'Eurodiab ACE. Le informazioni sul fenotipo alla diagnosi sono desunte da quelle riportate nelle schede di notifica della nuova diagnosi di diabete per il registro. Di tutti i dati clinici disponibili sono stati calcolati la prevalenza e gli intervalli di confidenza al 95%.

Caratteristica	n. 0-14	% 0-14 [95% CI]	n. 15-29	%15-29 [95% CI]
Ospedalizzazione	1016	89,6 [87,7-91,4]	650	46,6 [42,8-50,5]
Chetonuria	1008	75,5 [72,8-78,2]	601	67,0 [63,3-70,8]
Fluidi endovena	975	57,5 [54,4-60,6]	593	26,8 [23,2-30,4]
Malattie autoimmuni	935	1,8 [1,1-2,9]	548	3,1 [1,8-4,9]
Coma chetoacidotico	1209	0,3 [0,1-0,8]	1209	0,5 [0,1-1,2]
Esito fatale	942	0	604	0,3 [0,04-1,2]

Risultati. Il Registro contiene 1209 nuove diagnosi nella fascia 0-14 anni e 868 nella fascia 15-29; non in tutte le schede i dati (n.) erano disponibili:

Caratteristica	n. 0-14	Mediana 0-14	n. 15-29	Mediana 15-29	p
Durata sintomi	976	15 giorni	595	30 giorni	< 0,0001
Glicemia	1028	364 mg/dL	634	302 mg/dL	< 0,0001

Conclusioni. 1) il fenotipo dei nuovi diagnosticati in Sardegna è risultato simile a quello di altri Paesi europei; 2) in Sardegna l'esordio è risultato più severo nei diagnosticati al di sotto dei 15 anni mentre la mortalità all'esordio parrebbe comportarsi in maniera opposta.

Educazione di gruppo nella nostra struttura. Realizzazioni e riflessioni

L. Carboni, A.M. Sanna, M. Floris, P. Putzu

Servizio Diabetologia, Divisione Geriatria, Ospedale SS. Trinità, ASL 8, Cagliari

Educazione in diabetologia.

Educazione Terapeutica.

Un modo di sapere, di essere, di fare.

Una storia. 1978 (Iglesias): gli inizi, le paure, i primi gruppi → tante tappe → oggi ?

Un credo, e continuare a "inventarsi" qualcosa.

Cosa?

Spazi: le pareti, la sala d'aspetto.

Il tempo "istituzionale" per il gruppo: tre ore ogni settimana, dalle 17 alle 20, il mercoledì.

Strumenti: metaplan, esperienza diretta, simbologia, strumenti autoprodotti.

Collaborazioni: con psicologi di diverse scuole.

Un'atmosfera: i colori, la musica, il sorriso,...

Le realizzazioni: **"Parlare di diabete"* – tema libero, prescelto dai partecipanti, a periodicità variabile

* *"Corsi di alfabetizzazione per persone con diabete tipo 2"* – 10 ore, in 5 diverse sedute, a programma predeterminato (1-cos'è il diabete, 2-dieta per dimagrire, 3-dieta per la glicemia, 4-attività fisica, 5-cosa faremo?).

* qualche *"calcetto"*, qualche *"pizzata insieme"*

* partecipazione ai *"GED-campi scuola per adolescenti"*

* *"strumenti educativi autoprodotti"* in collaborazione con i partecipanti

* *"il piede"* un tentativo con una storia difficile

Le prospettive: nuovi modelli e modi per educazione di gruppo
I risultati.

Il fare.

Il continuare a fare.

Con periodicità, con costanza, con un progetto.

È un risultato?

Un tempo insieme per lo scambio di opinioni, di pareri..., un tempo insieme per le domande e per le risposte..., un tempo insieme per condividere paure, speranze, problemi, difficoltà..., un tempo insieme per raccontarsi soluzioni..., un tempo insieme per la curiosità..., un tempo insieme per progettare la ricerca..., un tempo insieme per stare insieme...

È un risultato?

Emoglobina glicata, WHR, kg, lipidi, pressione arteriosa, corretta assunzione dei farmaci.

Sono risultati!

Cosa rappresentano questi risultati nella "medicina della persona"?

TRIGR: progetto multicentrico di prevenzione primaria del T1D in neonati ad alto rischio

A. Casu, M. Songini

U.O. di Diabetologia, Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari

Nella eziopatogenesi del diabete tipo 1 (T1D) sono chiamati in causa fattori genetici e ambientali, e tra questi ultimi il latte vaccino in particolare. Negli animali l'esposizione al latte favorirebbe l'insorgenza del T1D. Nell'uomo si ha un maggiore consumo di latte vaccino nei Paesi a maggiore incidenza di T1D, inoltre una precoce esposizione alle proteine del latte vaccino (prima dei 6 mesi) e quindi una minore durata dell'allattamento al seno sarebbero correlate con l'insorgenza del T1D. Tali evidenze tuttavia non sono univoche. Per chiarire il ruolo delle proteine del latte vaccino nella genesi del diabete, sin dai primi anni Novanta un gruppo internazionale coordinato dal prof. Akerblom (Helsinki) ha lavorato alla implementazione dello studio denominato TRIGR (Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes in Genetically at Risk). L'U.O. di Diabetologia e la Neonatologia dell'Osp. Brotzu di Cagliari hanno aderito fin dall'inizio a tale progetto che oggi raccoglie 43 centri in 4 aree (Europa, USA, Canada e Australia). È un trial randomizzato in doppio cieco che ha lo scopo di valutare se la totale abolizione delle proteine del latte vaccino durante i primi 6-8 mesi di vita prevenga, in neonati ad alto rischio genetico, la comparsa di T1D o di anticorpi anti-insulina pancreatica come marker surrogati. Obiettivi secondari dello studio sono la valutazione dell'ordine di comparsa degli Abs anti beta-cellula, la relazione tra risposta umorale e cellulare contro le proteine del latte e di queste con la autoimmunità umorale e cellulare contro la beta-cellula. Si tratta dell'unico studio di prevenzione primaria del T1D finora disegnato. Il pilot study condotto in Finlandia ha mostrato minore comparsa di Abs anti-insulina nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo. Si dovranno randomizzare almeno 2730 neonati ad alto rischio e pertanto dovranno essere screenati circa 6220 neonati parenti di primo grado di diabetici. L'intervento prevede, dopo l'allattamento al seno, l'alimentazione con formula con idrolizzato di caseina [Nutramigen (Mead Johnson)] o con formula tradizionale fino ai 6 mesi, evitando l'assunzione di proteine del latte vaccino. Periodiche verifiche della alimentazione del neonato, esame clinico e studio dell'autoimmunità forniranno i dati per la futura analisi.

Familiarità per diabete tipo 1 nei giovani diabetici sardi (registro eurodiab 1989-99)

R. Cavallo, V.M. Cambuli, A. Casu, M. Songini e il Gruppo Collaborativo per l'Epidemiologia dell'IDDM in Sardegna

U.O. di Diabetologia, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari

Introduzione. La Sardegna mostra una delle incidenze più elevate di diabete tipo 1 nel mondo. Il Registro Sardo per le nuove diagnosi di T1D ha riportato tra il 1989-99 un'incidenza di 38.6/100.000 nella fascia 0-14 e di 19.3/100.000 nella fascia 15-29.

L'obiettivo di questo lavoro è descrivere la familiarità per diabete, al

momento dell'esordio, nelle due fasce d'età 0-14 e 15-29 e confrontare questi risultati con quelli pubblicati in letteratura per altri Paesi. **Materiali e metodi.** I dati sulla familiarità per diabete derivano dalle schede del Registro Eurodiab Sardo. Tali dati sono frutto di un'informazione data dal paziente e non di un esame clinico diretto dei familiari, possono quindi essere soggetti a eventuali errori di informazione. Il numero totale dei soggetti nuovi diagnosticati dal 1989 al 1999 è stato 1209 nella fascia 0-14 e 868 nella fascia 15-29.

Analisi dei dati. Sono state calcolate le percentuali e il C.I. 95% della familiarità nei diversi gruppi: 0-14 e 15-29. Erano disponibili informazioni relative alla familiarità in 947/1209 nella fascia 0-14 e 595/868 nella fascia 15-29.

Familiarità	0-14 (%) (C.I. 95%)	15-29 (%) (C.I. 95%)	0-14 < 15-29
1° grado	12,9 (10,7-15,0)	24,5 (21,1 - 28,0)	0-14 < 15-29
1° grado IDDM	10,6 (8,6-12,5)	15,5 (12,6 - 18,4)	0-14 < 15-29
2° grado o sup.	51,8 (48,7-55,0)	42,5 (38,5 - 46,5)	0-14 > 15-29
2° o sup. IDDM	20,8 (18,2-23,4)	12,4 (9,8-15,1)	0-14 > 15-29
Tutti i gradi	61,2 (58,1-64,3)	62,0 (58,1 - 65,9)	0-14 ≤ 15-29

Tali risultati sono concordi con quelli pubblicati in letteratura per la familiarità di primo grado, mentre è difficile un confronto della familiarità di grado superiore data la peculiarità dello studio.

Conclusioni. La familiarità per diabete all'esordio del T1D in Sardegna è simile a quella di altre casistiche. La familiarità di 1° grado è statisticamente maggiore nei soggetti diagnosticati dopo i 14 anni, mentre quella di grado superiore è significativamente più frequente nei diagnosticati al di sotto dei 15 anni.

Aspetti etici della prevenzione del diabete mellito di tipo 1 nella pratica clinica

C. Clausi

Serv. Diabetologia, Osp. S. Francesco, Nuoro

Sono sempre più frequenti, nella pratica clinica diabetologica, domande, di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1, sulla probabilità di insorgenza della malattia nella prole e sulla attuabilità di un'efficace prevenzione. In Sardegna, con incidenza del diabete di tipo 1 di 30 casi per 100.000 abitanti nella fascia di età 0-14 anni, questi quesiti rivestono particolare significato, in ordine al counselling e agli aspetti etici.

Obiettivo di questo contributo è analizzare gli aspetti etici del counselling diabetologico incentrato sulle reali possibilità di prevenzione, sull'importanza della predizione di malattia, sulla probabilità di ammalare per i figli e altri familiari di soggetti affetti da diabete di tipo 1. Sono stati esaminati i fattori predisponenti l'insorgenza della malattia, genetici, immunologici e ambientali, ai fini di individuare la popolazione a rischio. Si è quindi preso in considerazione lo stato delle attuali conoscenze, provenienti in genere da trial sperimentali, sulle possibilità di prevenzione del diabete di tipo 1.

Riguardo la probabilità di ammalare di diabete di tipo 1, si evidenzia come un soggetto di sesso maschile, con esordio della malattia prima dei 25 anni di età, abbia una probabilità di prole affetta del 33%, men-

tre per un soggetto di sesso femminile, indipendentemente dall'età di insorgenza della malattia, la probabilità di figli affetti è di circa il 4%. I germani dei soggetti affetti hanno invece una probabilità del 6-7%. La riflessione etica è stata sviluppata alla luce del personalismo ontologicamente fondato, guardando perciò alla globalità della persona, e in particolare basandosi sui principi terapeutico, di libertà e responsabilità, di sussidiarietà.

Analisi del ruolo della porzione non ricombinante del cromosoma Y nella predisposizione al diabete mellito di tipo 1 nella popolazione sarda

D. Contu^{1*}, L. Morelli^{2*}, P. Zavattari¹, R. Lampis¹, M.A. Asunis¹, P. Frongia³, M. Chessa³, R. Ricciardi³, E. Angius³, P. Francalacci² e F. Cucca¹

*Questi due autori hanno contribuito in uguale misura a questo lavoro; ¹Laboratorio di Immunogenetica del Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie dell'Università degli Studi di Cagliari; ²Dipartimento di Zoologia e Antropologia Biologica, Università di Sassari; ³Servizio di Diabetologia Pediatrica, Ospedale G. Brotzu, Cagliari

Il diabete mellito di tipo 1 (T1D) è il solo disordine autoimmune che non esibisce un forte eccesso di pazienti di sesso femminile. Per contro, specifiche classi di pazienti affetti da T1D, definite dall'età d'esordio e dal genotipo al locus maggiore di suscettibilità, *HLA-IDD1*, mostrano un eccesso di maschi. Inoltre, padri con T1D presentano un più alto rischio di generare figli affetti rispetto alle madri con T1D. Questi effetti legati al sesso potrebbero suggerire un coinvolgimento del cromosoma Y nella suscettibilità al T1D. Peraltro, questa porzione del genoma umano non è mai stata studiata in relazione alla suscettibilità alla malattia. I pazienti con T1D sardi mostrano il più forte eccesso di maschi al mondo. Perciò, se il cromosoma Y svolgesse un ruolo nella predisposizione al T1D, questo effetto sarebbe particolarmente evidente in questa popolazione.

In questo studio abbiamo analizzato il ruolo della porzione non ricombinante del cromosoma Y (NRY) nel diabete mellito di tipo 1. A tal fine abbiamo stabilito e confrontato la distribuzione delle linee e degli aplotipi più frequenti osservati a livello del cromosomi Y, in 325 pazienti e 340 controlli maschi provenienti dalla provincia di Cagliari. I nostri risultati non supportano un coinvolgimento del cromosoma Y nel T1D. Altre regioni cromosomiche potrebbero essere associate con l'eccesso di pazienti maschi osservato in questa comune malattia multifattoriale.

Studio della velocità di conduzione nervosa in giovani affetti da diabete di tipo 1: correlazioni cliniche e metaboliche

A. Demurtas, A.M. Marinaro, A. Ogana, M. Puggioni

Servizio di Neurofisiopatologia ASL n. 1 Sassari, Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi di Sassari

Sono stati studiati 61 giovani diabetici (38 M e 23 F) di età compresa tra 14 e 24 anni, con durata di malattia superiore ai 5 anni. Tutti i pazienti sono stati valutati da un punto di vista clinico, neurofisiologico e metabolico.

L'esame clinico del sistema nervoso periferico includeva l'esame della sensibilità superficiale e profonda, della forza muscolare e dei riflessi:

l'ipoestesia distale, l'ipostenia e la riduzione o assenza dei R.O.T. erano considerati indicativi di neuropatia.

L'indagine neurofisiologica (velocità di conduzione nervosa, VDC) è stata eseguita su due nervi motorio-sensitivi degli arti superiori (mediano, ulnare), un nervo motorio e uno sensitivo agli arti inferiori (SPE e surale) e il riflesso H (soleo), con metodica standard. I risultati sono stati confrontati con un gruppo di pazienti sani di pari età. Tutti i pazienti, trimestralmente, hanno effettuato un controllo glicometabolico con la determinazione della HbA_{1c}.

Sono state eseguite le correlazioni fra i parametri neurofisiologici valutati, la durata del diabete, il grado di controllo metabolico e i segni clinici di neuropatia.

Dei 61 pazienti studiati, 22 (36%) hanno presentato tutti i parametri neurofisiologici nella norma; 17 (28%) hanno presentato 1 parametro alterato, 22 (36%) hanno presentato > 1 parametro alterato.

Saranno discusse le correlazioni clinico-metaboliche ed elettrofisiologiche.

Importanza della standardizzazione dei valori di A_{1c} e dei relativi controlli di qualità

F. Dominici, A. Loi, L. Cancedda, A. Casu, A. Mosca*, M. Songini

U.O. di Diabetologia, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari; *Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università di Milano

Gli studi finora effettuati hanno chiaramente dimostrato l'importanza del buon controllo metabolico nel prevenire le complicanze croniche del diabete. Il parametro che meglio esprime il grado del controllo glicometabolico e che meglio correla con l'insorgenza delle complicanze è l'A_{1c}. Numerosi sono gli studi su diabete e complicanze, il DCCT (Diabetes Control and Complication Trial), per il diabete di tipo 1, e l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), per il diabete di tipo 2. Tali studi hanno evidenziato che i pazienti con livelli di A_{1c} fino a 6-7% presentano una minore incidenza e progressione delle complicanze diabetiche a lungo termine rispetto ai soggetti con livelli pari o superiori all'8%; la soglia di A_{1c} clinicamente accettabile è del 6,5%. Il sistema più valido affinché sia realizzabile una standardizzazione dell'A_{1c} è quello di attuare un "controllo qualità", tramite un programma di valutazione esterna a cui i laboratori possono aderire per un corretto allineamento agli standard del DCCT, che ha prodotto degli intervalli di riferimento per i soggetti sani compresi tra 4,3% e 5,9%. Il controllo esterno di qualità a cui ha aderito il laboratorio dell'U.O. di Diabetologia dell'Ospedale Brotzu di Cagliari nel marzo 2001 è patrocinato da alcune Società Scientifiche (A.I.Pa.C., A.M.D., S.I.Bio.C., S.I.D. e S.I.Me.L.) e dalla Menarini Diagnostics e si articola in quattro prove annuali con la determinazione nel laboratorio da sottoporre a valutazione di due campioni ignoti e differenti. Infine, il laboratorio riceve un attestato della propria attività, valutata in termini di riproducibilità e accuratezza. Tale programma da noi svolto con la metodica Menarini HA 8140, ha riportato nella prima prova che i livelli di A_{1c} presentavano uno scostamento dai valori di riferimento del DCCT pari a -12,7% / -14,1% a cui corrisponde una valutazione analitica "non accettabile". Successivamente la seconda e terza prova, hanno evidenziato -3,1% / -3,9% e -4,2% / -3,3%, conseguendo una stima "buona". La partecipazione al controllo esterno di qualità ha consentito una migliore e più accurata stima dell'A_{1c}.

Dall'epidemiologia alla clinica: ricaduta clinico-assistenziale di un progetto epidemiologico

Gruppo di studio diabete e gravidanza in Sardegna
Coordinatori: R. Floris, V. Arca, E. Loi

Nell'anno 1995 si è costituito in Sardegna il GSDG, con la partecipazione delle principali strutture diabetologiche e di ostetricia e ginecologia dell'isola. Scopo di tale gruppo era la promozione dell'applicazione delle linee guida della SID sul diabete gestazionale, tramite uno screening diagnostico sulle donne in gravidanza.

Nel corso del biennio 1996-1997 sono stati eseguiti 6236 test da carico di cui 4279 Challenge e 1957 Ogtt su un numero di 4849 donne in gravidanza.

576 pazienti sono risultate affette da GDM (11,9%) e 80 sono state sottoposte e terapia insulinica.

Una analisi critica del progetto, dalle modalità di esecuzione alla raccolta dei dati ha poi portato a un ridimensionamento della portata dei risultati in termini epidemiologici, per una serie di errori progettuali ed esecutivi. A seguito però di tale intervento, per il coinvolgimento operativo di tante strutture e per la sostanziale tenuta di un rapporto collaborativo tra specialità diverse, quello che era un esperimento è divenuto routine e l'indagine sulla tolleranza glucidica in gravidanza ha assunto una importanza prima non riconosciuta, tanto che oggi la grande maggioranza delle donne esegue i test da carico nel corso della gravidanza (si evidenzia nelle strutture partecipanti un incremento dei test di circa 10 volte rispetto al passato). Questa nuova consapevolezza non è solo relativa ai medici ma anche alle donne che richiedono ai loro medici l'esecuzione dei test. Non è oggi quantificabile il beneficio di avere esteso le possibilità diagnostiche di una patologia come il DG e non abbiamo dati "epidemiologici" su questo; ci preme peraltro sottolineare come un progetto di ricerca con potenziali ricadute clinico assistenziali concrete abbia fornito dei risultati di quotidiana palese evidenza a fronte di altri progetti formalmente ineccepibili ma concretamente fini a stessi.

Strutture partecipanti (Diabetologia e Ostetricia e ginecologia): Osp. Brotzu - Clinica Medica Università - Osp. SS. Trinità, Cagliari - Osp. S. Barbara, Iglesias - Osp. Civile, S. Gavino - Osp. S. Francesco, Nuoro - Osp. Civile, Lanusei - Osp. Civile, Isili - Osp. S. Martino, Oristano - Osp. Civile, Carbonia - Clinica Medica Università, Sassari - Servizi Territoriali di Ginecologia delle ASL della Sardegna.

Rapporto G.E.D. 2001

G.E.D. (Gruppo Educazione Diabete): SID, AMD, ANDID, OSDI, ADMS Sardegna

Il cammino del GED, nel 2001, si è caratterizzato per la opportunità - volontà di esplorare il campo della relazione.

Già nel corso delle attività degli ultimi anni (Campo-scuola Adulti 1998, Campi-scuola Ragazzi 1998, 1999, 2000, Attività educative di gruppo sviluppatasi successivamente in diversi centri di Diabetologia, nonché nel Corso Infermieri del 1999) era emersa l'importanza della Relazione operatore sanitario-paziente: "difficile", ma "che può essere imparata" perché "la buona relazione è terapia".

Il viaggio "per mare" e attraverso tutte le rappresentazioni del nostro "Mondo Diabete" che aveva caratterizzato le "Seconde Giornate Sarde su Comunicazione e Diabete" del febbraio 2000 hanno generato una forte richiesta di formazione oltre che nel campo delle capacità pedagogiche, anche nel campo della relazione.

Il GED-gabbiano nel corso del 2001 ha volato proprio esplorando la relazione.

Con l'aiuto di esperti in questo campo (e in educazione terapeutica: Paolo Gentili, Donatella Bloise e Andrea Corsi), si è tenuto ad Arborea

nel maggio-giugno 2001 il corso: "Dall'ascolto del paziente alla decisione terapeutica, ovvero come costruire una relazione efficace", che ha riunito infermieri, dietiste e medici diabetologi provenienti da diversi centri della nostra regione nonché alcuni giovani specialisti dell'Università di Cagliari.

Il corso, accreditato con 22 punti nella fase sperimentale dell'ECM, si è svolto in due step, ognuno caratterizzato da 4 moduli di mezza giornata di lavoro.

Sono stati giorni di riflessione, interattività e acquisizione di metodi di ascolto e di verifica delle capacità di intervento che hanno generato curiosità, sensibilità e tecniche sulle dinamiche che caratterizzano il rapporto con il paziente nella nostra attività quotidiana.

Altre due realizzazioni hanno caratterizzato l'attività 2001:

1) un campo scuola per bambini dell'età di 8-12 anni e per i loro curanti (medici, infermieri, dietiste) provenienti da 4 strutture delle province di Cagliari, Nuoro e Oristano

2) un campo scuola per adolescenti (età 14-18 anni) insieme a ragazzi laziali, diretto dal Prof. Aldo Maldonato svoltosi a Rivisondoli (L'Aquila) ed a cui hanno partecipato 6 dei curanti (3 infermieri, 2 medici, 1 dietista), provenienti da centri di Cagliari, Carbonia, Oristano, Nuoro e Sassari.

Relazione annuale del gruppo di studio "diabete e attività fisica"

Il gruppo di studio "Diabete e attività fisica", è nato nel dicembre 1997 dalla collaborazione fra le Sezioni Sarde SID e AMD, ADMS, ANDID e OSDI.

Obiettivi principali del gruppo:

- approfondire le conoscenze comuni sull'argomento
- informare sul ruolo dell'esercizio fisico come strumento per promuovere salute, nella situazione specifica e concreta della malattia diabetica
- favorire la diffusione di "una cultura dell'attività fisica" nella popolazione generale.

Il gruppo di studio (GdS) aveva predisposto per il 2001 un programma di lavoro molto impegnativo:

- 1) contatti e collaborazione con i medici sportivi (es. per problematiche relative alle certificazioni di idoneità per i diabetici)
- 2) protocollo di studio per valutare l'eventuale correlazione tra livello di attività fisica, grado di compenso metabolico e complicanze nel diabete
- 3) promuovere manifestazioni di tipo divulgativo nel territorio regionale.

Il GdS nel 2001 ha organizzato due Incontri-Dibattito (analoghi a quello di Oristano del 2000) abbinati a una partita di calcio: il 07/04/2001 a Sassari e il 16/06/2001 ad Aritzo. Lo schema è sempre lo stesso: prima la parte scientifica con quattro relazioni tenute da componenti del GdS poi la partita di calcio della squadra dei Diabetici (ADMS), a Sassari contro la Torres Femminile, ad Aritzo contro una rappresentativa di dipendenti della ASL di Nuoro.

I diabetici direttamente coinvolti hanno partecipato con notevole entusiasmo esprimendo il desiderio di continuare con queste manifestazioni; peraltro nell'ambito del GdS sono emerse alcune perplessità sulla riuscita delle iniziative perché effettivamente la partecipazione della popolazione sia al dibattito che all'evento sportivo non è stata pari alle aspettative. Pertanto il compito di divulgazione e informazione che il GdS si era preposto non è stato espletato in modo ottimale.

Si deve prendere atto che è molto difficoltoso per gli operatori sanitari che lavorano all'interno delle strutture ospedaliere fare educazione sanitaria "all'esterno": non si ha una strategia ben definita e quindi inevitabilmente si perde di efficacia.

Si è anche constatato che l'interesse per la materia "attività fisica" da parte dei pazienti e soprattutto da parte degli operatori sanitari è parziale, forse l'argomento viene considerato marginale nell'ambito delle complesse problematiche dell'"Universo Diabete". Chiaramente il GdS non la pensa così e pertanto il programma per il 2002 prevede:

- trovare un meccanismo per ampliare l'interesse all'esterno per la attività fisica, per esempio cercando di coinvolgere in maniera strutturata le scuole,
- coinvolgere una fascia di popolazione di età più elevata iniziando con la proposizione di un protocollo su "Attività Fisica e Compenso Metabolico nel Diabete Tipo 2".

Il GdS, come tutti gli anni, essendo un gruppo aperto, cercherà di coinvolgere altri operatori sanitari per l'attuazione del suo programma che è impegnativo, sicuramente proficuo per i diabetici, e certamente, per tutti i componenti del gruppo, una fonte di arricchimento culturale e scientifico.

L'analisi dei genotipi HLA *DRB1-DQB1* in pazienti sardi con diabete di tipo 2 definisce il rischio di diabete autoimmune di tipo 1

R. Lampis¹, M.A. Asunis¹, G. Tonolo², D. Obinu², L. Puddu², A. Pacifico², A. Manconi², R. Floris³, R. Pilosu⁴, G. Pala⁵, E. Angius⁶, F. Cucca¹, M. Maioli²

¹Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Università di Cagliari, Ospedale Microcitemico; ²Istituto di Clinica Medica, Servizio di Diabetologia, Università di Sassari; ³Servizio di Diabetologia Azienda Brotzu, Cagliari; ⁴Servizio di Diabetologia AUSL n. 8 Cagliari; ⁵Servizio di Diabetologia AUSL n. 3 Nuoro; ⁶Divisione Pediatria, Ospedale G. Brotzu

In questo studio abbiamo determinato il rischio genetico di diabete di tipo 1 (T1D) in pazienti adulti sardi con diabete di tipo 2 (T2D). I pazienti adulti con una apparente diagnosi di diabete di tipo 2 sono stati inizialmente testati per la presenza di autoanticorpi anti acido glutamico decarbossilasi 65 (GAD65). I pazienti anti GAD65 positivi e quelli anti GAD65 negativi sono stati quindi ulteriormente caratterizzati per il genotipo a livello dei loci HLA *DRB1-DQB1*, che codificano per i principali componenti di suscettibilità e protezione al diabete di tipo 1. Le frequenze genotipiche *DRB1-DQB1* ottenute nelle due categorie di pazienti con T2D, anti GAD65 positivi e anti GAD65 negativi, sono state poi comparate con quelle osservate in una larga raccolta di pazienti pediatrici con diabete di tipo 1 e con un gruppo di controlli sani.

I pazienti diabetici adulti con anti GAD65 positivi mostravano un significativo eccesso del genotipo DR3/DR4 (*DRB1*0301-DQB1*0302/DRB1*04-DQB1*0302*) rispetto ai pazienti anti GAD65 negativi ($p = 3,1 \times 10^{-3}$) e ai controlli sani ($p = 1,7 \times 10^{-9}$). Peraltro, i pazienti diabetici adulti con anti GAD65 positivi differivano significativamente anche rispetto ai pazienti diabetici con esordio giovanile in quanto i principali genotipi di predisposizione come il DR3/DR4 ($p = 3,9 \times 10^{-2}$) e il DR3/DR3 ($p = 2,4 \times 10^{-3}$) erano sottorappresentati nei pazienti adulti. I pazienti diabetici adulti con anti GAD65 positivi mostravano quindi frequenze intermedie a livello dei genotipi *DRB1-DQB1* di predisposizione al diabete autoimmune rispetto a quelle osservate nella popolazione generale, a un estremo, e nei pazienti con T1D ad esordio giovanile, all'altro estremo.

Possiamo concludere che l'analisi combinata degli anticorpi anti GAD65 e del rischio genetico a livello della regione HLA consente di definire una frazione di pazienti adulti con apparente diabete di tipo 2 come affetti da diabete autoimmune.

Correlazione fra gli alleli *DRB1* e *DQB1* predisponenti al diabete di tipo 1 e la loro struttura proteica

R. Lampis*, M. Congia*, M. Whalen*, M.A. Asunis*, C. Motzo*, E. Angius**, D. Contu*, E. Deidda*, P. Zavattari*, F. Cucca*

*Laboratorio di Immunogenetica del Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie dell'Università degli Studi Di Cagliari;
**Servizio di Diabetologia Pediatrica, Ospedale G. Brotzu, Cagliari

Il diabete di tipo 1 (T1D) è una malattia cronica autoimmune causata da una combinazione di geni predisponenti in presenza di fattori ambientali permissivi ancora sconosciuti. Analisi sistematiche di linkage hanno chiarito il modello di ereditarietà della malattia. Esiste una regione maggiore di suscettibilità che comprende specifici aplotipi predisponenti codificati dai loci *DRB1* e *DQB1* (*IDDM1*) nella regione maggiore di istocompatibilità (MHC). Un ulteriore contributo è apportato da varie combinazioni di geni di suscettibilità, cosiddetti minori, che includono geni modicatori non DR-DQ codificati a livello della regione MHC e varianti localizzate al di fuori della regione MHC come i polimorfismi del promoter del gene dell'insulina sul braccio corto del cromosoma 11 (*IDDM2*).

In questo studio abbiamo stabilito in maniera inequivocabile il ruolo dei vari aplotipi HLA nella suscettibilità e protezione al T1D. L'associazione con la malattia mostra un "continuum" che va da aplotipi *DRB1-DQB1* con forte effetto predisponente ad aplotipi in grado di conferire protezione di tipo dominante alla malattia.

Abbiamo quindi comparato la struttura proteica dei vari allotipi predisponenti e protettivi osservati nell'uomo (DR e DQ) e gli omologhi presenti nel modello murino di diabete autoimmune (IA e IE). Nel loro insieme gli allotipi di predisposizione umani e murini differiscono dai relativi allotipi di protezione. In particolare, i principali allotipi DQ e IA di suscettibilità, rispettivamente nell'uomo e nel topo, mostrano rimarchevoli gradi di identità. Anche le molecole DQ e DR protettive mostrano notevoli analogie strutturali.

I meccanismi patogenetici alla base della resistenza e della suscettibilità alla malattia sono quindi verosimilmente conservati in specie diverse. La comprensione delle basi genetiche e dei meccanismi responsabili della suscettibilità e della resistenza al T1D pone le premesse per un approccio consapevole alla prevenzione della malattia.

Prevalenza della celiachia e della tiroidite autoimmune in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 della Sardegna settentrionale

G.F. Meloni, A.M. Marinaro, A. Ogana, M. Palermo

Clinica Pediatrica, Cattedra di Endocrinologia, Università degli Studi di Sassari

Il diabete di tipo 1 (T1DM), la celiachia (MC) e la tiroidite autoimmune (TA) sono patologie immunomediata che condividono una comune predisposizione genetica determinata da alcune combinazioni alleliche HLA di classe II. Sia la MC che la TA si associano spesso al T1DM; la frequenza riportata in letteratura di queste associazioni in pazienti in età pediatrica ed adolescenziale varia nelle diverse popolazioni studiate (dal 1,5 al 7,4% per la MC; dal 3,9 al 18,4% per la TA).

Ci siamo proposti di verificare quale sia la prevalenza della MC e della TA nei 266 pazienti (156 M, 110 F, di età compresa tra i 2 e i 25

anni) con T1DM seguiti presso il Centro di Diabetologia Pediatrica dell'Università degli Studi di Sassari al fine di appurare se si discostano in maniera significativa da quelle osservate in altre popolazioni. Tutti i pazienti vengono sottoposti annualmente alla ricerca degli anticorpi antigliadina, antiendomisio, antitireoperossidasi e antitreoglobulina, FT3, FT4, TSH fin dall'esordio del T1DM. Complessivamente 51 pazienti su 266 (19,17%) sono risultati affetti da un'altra patologia autoimmune oltre il T1DM. Trentaquattro (12,78%) pazienti (20 M, 14 F) sono risultati affetti da T1DM e TA; 15 (5,63%) pazienti (6 M, 9 F) da T1DM e MC; 2 (0,75%) pazienti (1 M, 1 F) da T1DM, TA e MC. Nella maggioranza dei casi la comparsa del T1DM ha preceduto quella della MC e della TA.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei livelli di emoglobina glicata tra i pazienti affetti solo da T1DM e in quelli con una o più patologie autoimmuni associate, indicando in tal modo una scarsa influenza della MC e della TA sul controllo metabolico. La prevalenza della MC nei nostri pazienti si colloca tra le più alte finora segnalate in letteratura, mentre quella della TA tra le più basse.

Il nostro studio retrospettivo conferma l'utilità dell'esecuzione sistematica e routinaria degli esami mirati ad accertare la presenza della TA e della MC (case finding) in una popolazione a elevato rischio di patologie autoimmuni come i pazienti con T1DM.

3° GED-campo-scuola per operatori diabetologi e per ragazzi con diabete

L. Mereu*, M. Taras*, A. Belgiorno*, Z. Gambula°, M.A. Chessa°, I. Contu', N. Landis°, R. Sechi°, M.B. Spigà, R. Arzu, R. Piva°, M. Furcas*, L. Carboni** L. Marongiu***

Strutture pediatriche partecipanti: °Carbonia, °Iglesias, Lanusei, *Oristano, **GED, ***OSDI

Anche quest'anno il GED-pediatrico ha voluto realizzare un campo-scuola, aperto alla partecipazione di più strutture, rivolto questa volta ai bambini di età compresa tra 8-12 anni. La sede: Ala Birdi: Arborea dal 27 al 29 aprile 2001. Erano presenti un'animatrice e due ragazzi di 17 anni con diabete e già con esperienza acquisita nei precedenti campi-scuola e attivi nei gruppi del centro di diabetologia pediatrica di Oristano, che hanno agevolato l'inserimento di alcuni ragazzi creando legami d'amicizia e collaborando con l'animatrice. Una favola è stata scelta come filo conduttore: "Il piccolo principe" di A. de Saint-Exupéry. L'Aviatore, lui, il piccolo principe, e la sua rosa, con il simbolico passaggio dai genitori a noi e da noi ai bambini, l'amica volpe, il baobab, hanno permesso di esplorare attraverso le varie metafore e attraverso il gioco di vari mondi, di vari personaggi (il vanitoso, l'uomo d'affari, il geografo) e del diabete, delle sue difficoltà e delle modalità per affrontarle. La creatività di ogni bambino tramite l'uso del disegno, plastilina, riflessioni hanno permesso di esplorare il "cos'è il diabete" per i bambini partecipanti. Le metodiche pedagogiche utilizzate: metaplan, gioco degli equivalenti, teatro, ombre Thailandesi, musica, baans, disegno oltre ad alcune strategie apprese dal campo-scuola di Rivisonoli (diretto dal prof. Aldo Maldonato) a cui alcuni degli operatori presenti avevano partecipato nell'agosto 2000. Tutti i momenti del campo sono stati vissuti come momenti educativi. Ci sono stati anche momenti di difficoltà di relazione intra team, di linguaggio comune. Siamo alla terza esperienza di GED campo pediatrici: ci stiamo convincendo che non si cresce nella bambagia, noi siamo progressivamente cresciuti anche attraverso le difficoltà.

Studio di una popolazione di diabetici in età geriatrica sintomatici per neuropatia diabetica, mediante valutazione strumentale

M. Palmas, S. Cocco, I. Pelligra, E. Cossu

Unità Operativa Diabetologia e Malattie Metaboliche, Policlinico Universitario di Cagliari

Le complicanze neurologiche rappresentano una delle più frequenti sequele croniche della malattia diabetica, tanto più in età geriatrica, e comprendono una serie piuttosto complessa e varia di quadri clinici, alcuni dei quali tipici e quasi esclusivi di tale patologia, come ad esempio la polineuropatia simmetrica distale, altri solo di più frequente riscontro e sostanzialmente non dissimili dai quadri riscontrabili in altre situazioni morbose.

Scopo del lavoro è quello di valutare, su un gruppo di pazienti anziani che anamnesticamente riferivano la comparsa di una compromissione del sistema nervoso periferico e/o autonomo, l'alterazione della sensibilità vibratoria e dei test cardiovascolari (CV).

Abbiamo studiato 64 pazienti tra i 65 e i 72 anni così suddivisi: 47 con diabete mellito di tipo 2 non insulino-trattati (DMT2) (28 M; 19 F), età media 69,6 aa, durata media di malattia 8,7 aa (range 1-30), BMI media 28,2 (range 22,4-41,0), HbA_{1c} media 7,2 (range 5,7-9,1); 17 pazienti con diabete mellito di tipo 2 insulino-trattati (DMT2-IT) (6 M; 11 F), età media 69,1 aa, durata media di malattia 15,5 aa (range 1-31), BMI media 26,1 (range 20,8-35,9), HbA_{1c} media 8,5 (range 5,7-10,7). L'HbA_{1c} è stata dosata con il metodo HPLC-BIORAD. È stato proposto il questionario indicato dal gruppo di studio della neuropatia diabetica della SID. Si è proceduto alla valutazione quantitativa della sensibilità vibratoria all'alluce e al malleolo esterno con il biotesiometro (BIOTHESIOMETER VPT 3 S.E.I.). Sono stati eseguiti i seguenti test CV: deep breathing, cough test, lying to standing, standing to lying, manovra di Valsalva, ipotensione posturale la cui elaborazione dei dati è stata effettuata mediante l'utilizzo del CARDIONOMIC Versione 2,5. Dei 47 pazienti DMT2, 15 pz presentavano riduzione della sensibilità vibratoria (SV) (31,9%), 7 (14,9%) presentavano i test CV compatibili con neuropatia autonomia (NA), 16 con NA borderline (34,0%). Dei 15 pz con alterata SV, 9 (60,0%) presentavano i test CV nella norma, 3 borderline (20,0%), 3 (20,0%) compatibili con NA. Dei 17 pz DMT2-IT, 10 presentavano una riduzione della SV (58,8%), 6 pz test CV compatibili con NA (35,3%), 3 con una NA borderline (21,4%). Dei 10 pz con alterata SV, 3 (30%) presentavano i test CV nella norma, 1 (11,0%) borderline e 6 (60,0%) NA.

Dal confronto fra media di HbA_{1c} e durata di malattia dei gruppi DMT2 e DMT2-IT emerge una differenza significativa tra HbA_{1c} ($p < 0,01$) e durata di malattia ($p < 0,04$) evidenziando un peggior compenso glicometabolico e maggiore durata di malattia negli DMT2-IT. È emersa inoltre una maggiore prevalenza di NP (58,8%) e NA (35,3%) negli DMT2-IT rispetto agli DMT2 (31,9% e 14,9%).

Sulla base dei dati ottenuti possiamo affermare che nonostante anamnesticamente venissero riferiti da tutti i pazienti esaminati sintomi clinici riconducibili alla presenza di neuropatia diabetica somatica, gli esami strumentali non hanno confermato questo sospetto. Riteniamo inoltre che nel paziente anziano spesso i sintomi attribuibili a N.D. possano trovare giustificazione patogenetica in patologie coinvolgenti l'apparato circolatorio venoso e arterioso e quello osteoarticolare spesso e volentieri associate in età geriatrica alla malattia diabetica.

Prevalenza di autoanticorpi organo-specifici in pazienti sardi con diabete tipo 1

F. Pigliaru, A. Casu, G. Giordano*, M. Liguori**, M. Songini

U.O. di Diabetologia; *Divisione di Gastroenterologia; **Laboratorio di Microbiologia, Azienda Ospedaliera G. Brotzu, Cagliari

È dimostrato che un comune background genetico e/o simili meccanismi patogenetici determinano una suscettibilità crociata ad ammalarsi di diverse patologie autoimmuni: tale è l'associazione tra diabete tipo 1 e patologie autoimmuni organo-specifiche le quali, è dimostrato, sono in Sardegna, sia singolarmente sia in associazione tra loro, più frequenti che in altre popolazioni studiate.

Scopo di tale studio è valutare del periodo tra settembre 1996 e settembre 2001 la prevalenza di anticorpi antitiroidei, anticellule parietali gastriche e dei marcatori di malattia celiaca in un gruppo di 394 diabetici seguiti nel nostro ambulatorio (223 M, 171 F).

Risultati. Abbiamo riscontrato un 25,5% (CI 95% 21,2-29,8) di prevalenza di TAB (emoagglutinazione passiva) e/o TPO (RIA) (M 21,7% e F 26%). La positività per autoimmunità tiroidea nella popolazione scolare sarda è di 2,9%; in pazienti diabetici oscilla dal 3,7% al di sotto di 5 anni al 25% tra 15-20 anni (anche 31,4% nel sesso femminile). I marcatori di celiachia utilizzati sono stati: Ab anti-gliadina IgA (AGA-dosaggio immunoenzimatico), Ab anti-reticolina IgA (ARA-IFA) e Ab antiendomio IgA (EMA-IFA), risultati positivi rispettivamente nel 6,7% (CI 4,43-9,66), 3,5% (CI 1,97-5,91) e 6,1% (CI 3,95-8,95). Tra i 64 pazienti positivi per almeno un anticorpo, 24 hanno eseguito una gastroscopia con biopsia digiunale e 15 sono risultati positivi. Pertanto la prevalenza di celiachia è stata del 3,8%, come negli altri Paesi europei (1-10%). Inoltre è stato eseguito un preliminare dosaggio degli Ab anticellule parietali gastriche (IFA), risultati del 3,9% (CI 2,12-6,66). Anche in letteratura è riportata una prevalenza di anemia perniciosa nei diabetici di 0,5-4% e di 0,12% nella popolazione non diabetica. Tale diagnosi è ottenuta dal riscontro di bassi livelli serici di vitamina B12 e dal riscontro di anticorpi antifattore intrinseco e anticellule parietali gastriche positivi.

Conclusioni. Tali dati confermano la necessità di sottoporre a screening per la patologia autoimmune, sia alla diagnosi come nel successivo follow-up, i pazienti che sviluppano diabete tipo 1.

L'emoglobina glicosilata è più bassa nei G6PDH carenti: studio in una popolazione di soggetti non diabetici

G. Pisano*, M.A. Fois*, R. Pisano**, A. Secci***, M.D. Balata***

*Servizio di Diabetologia, Ospedale di Isili, ASL 3, Nuoro; **Centro Diabetologico, Policlinico Universitario di Cagliari; ***Laboratorio Analisi, Ospedale di Isili, ASL 3, Nuoro

Precedenti studi hanno sostenuto che l'emoglobina glicosilata è più bassa nei soggetti portatori di G6PDH carenza. Gli studi sono stati condotti in popolazioni di soggetti diabetici o con diabete gestazionale. Il nostro studio tende a dimostrare come il valore di emoglobina glicosilata sia influenzato dalla G6PDH carenza anche nella popolazione normale. A tal scopo abbiamo arruolato 49 soggetti, di ambedue i sessi ai quali, dopo aver somministrato una breve indagine anamnesticamente tendente a escludere una condizione di diabete o di intolleranza glucidica, abbiamo determinato la glicemia a digiuno, la HbA_{1c} (con relativa HbA₁ e HbF), la G6PDH.

I valori di glicemia a digiuno erano tutti inferiori a 103 (Mx 102, Min 69). Quindi abbiamo escluso 10 soggetti (5 perché ritenuti portatori di emoglobine anomale, avendo il valore di HbF superiore a 1%; 5 perché aventi valori di G6PDH compresi tra 0,20 e 0,75 e pertanto considerati G6PDH con carenza parziale).

I risultati dello studio pertanto sono stati applicati a 39 soggetti di entrambi i sessi: 28 soggetti con G6PDH normale (M:16; F:12) e 11 con totale carenza di G6PDH (tutti maschi).

Risultati e conclusioni

	Numero	HbA _{1c} media	Massimo	Minimo	Deviazione standard	Varianza
G6PDH normali	28	4,8	5,9	4	0,43	0,18
G6PDH carenti	11	3,8	4,3	3,3	0,26	0,07
p = 0,006						

L'HbA_{1c} risulta più bassa di un punto percentuale nei G6PDH carenti (3,8 versus 4,8).

I risultati confermano come anche nella popolazione non diabetica, la emoglobina glicosilata abbia un valore significativamente più basso nei soggetti G6PDH carenti.

Nella pratica clinica devono ritenersi meglio compensati i pazienti diabetici che, a parità di valore di HbA_{1c}, siano G6PDH non carenti e che pertanto si debbano applicare dei fattori di correzione all'HbA_{1c} dei soggetti con carenza enzimatica di G6PDH.

Prevalenza degli anticorpi anti acido glutammico decarbossilasi (GAD65) e anti tirosina fosfatasi (IA-2) in pazienti sardi con diabete di tipo 2 alla diagnosi

L. Puddu, A. Pacifico, G. Tonolo, A. Manconi, D. Obinu, F. Sanciu*, E. Secchi*, G. Pala°, F. Mastinu**, S. Zoccheddu**, M. Manai***, R. Pilosu***, L. Lostia°, R. Floris°, G.B. Cherchi°, F. Casu°, M. Maioli

Sassari, °Olbia, *Ozieri, °Nuoro, **Oristano, ***Cagliari AUSL 8, °°Cagliari Azienda Brotzu, °°°Laboratorio Analisi AUSL 1

Negli adulti, il diabete mellito di tipo 1, all'esordio può mascherarsi come tipo 2 e progredire verso l'insulino-dipendenza dopo mesi o anni di buon compenso metabolico con dieta e ipoglicemizzanti orali. Questa forma di diabete, definita LADA (latent autoimmune diabetes in adults), è dovuta a una distruzione delle cellule beta su base autoimmune e può interessare, in alcune popolazioni, una percentuale pari al 10-20%. Poiché in Sardegna il diabete mellito tipo 1 infantile-giovanile presenta un'incidenza molto elevata, è possibile che la forma LADA possa costituire una percentuale importante dei pazienti diabetici adulti. Nel presente studio abbiamo voluto verificare la prevalenza di positività degli anticorpi anti GAD65 e degli anticorpi anti IA-2 in un gruppo di pazienti sardi con diabete mellito di tipo 2 alla diagnosi. Dal gennaio 1998 al dicembre 1999 sono stati arruolati 1942 soggetti afferenti ai centri diabetologici di Sassari, Cagliari, Nuoro, Oristano, Olbia e Ozieri. Di questi 1466 erano diabetici di tipo 2 con nuova diagnosi, 476 avevano un OGTT normale ma presentavano fattori di rischio per diabete e cardiopatia ischemica. I controlli utilizzati per stabilire il cut off al 99° percentile erano costituiti da 1184 soggetti sardi di età compresa tra i 12 e 80 anni. **Materiali e metodi.** Gli anticorpi anti GAD65 e IA-2 sono stati determinati con metodo radioimmunologico partendo da cloni di cDNA marcati con ³⁵S. Il c-peptide (CPR Kit Ria Sorin) e gli anticorpi anti-perossidasi (TPO-Kit immunometrico/chemiluminescenza-Medical System) sono stati dosati su tutti i soggetti GAD65 positivi e in un gruppo di soggetti GAD65 negativi, paragonabili per età, sesso e BMI.

Risultati

< 99°	GAD65Ab- > 99	GAD65Ab+ IA-2Ab-	GAD65Ab + IA-2Ab+	GAD65Ab
Soggetti	1384	82	69	13
Maschi	693	41	36	5
Femmine	691	41	33	8
Età all'insorgenza	59,0 ± 9	57,4 ± 12,6	58,1 ± 12	50,9 ± 4,8
BMI	30,5 ± 4,8§	27,2 ± 4,3	27,6 ± 4	25,0 ± 4,7
C-peptide	2,2 ± 0,58	1,62 ± 0,9**	1,7 ± 0,96	1,43 ± 0,9*
TPO %	6%°	25,40%	18%°°	53,80%

*p = 0,014; **p = 0,0317; vs < 99; °p = 0,0003; °°p = 0,0138; vs GAD+IA2+
§p = 0,0001 vs GAD+IA-2+, vs > 99, vs GAD+ IA-2-

Conclusioni. I nostri risultati mettono in rilievo che una percentuale importante di pazienti diabetici presenta una positività per anticorpi anti GAD65 (5,6%), leggermente inferiore a quella riscontrata in altri studi (UKPDS e BOTNIA) ma superiore a quella dello studio di Cremona. I pazienti diabetici GAD65Ab+ mostrano valori significativamente inferiori per BMI e CPR, ma non per età rispetto ai pazienti anticorpo negativi. I pazienti diabetici con positività per GAD65Ab e IA-2Ab presentano, rispetto ai soggetti GAD65Ab -, valori significativamente più bassi per BMI, CPR e valori significativamente più elevati per TPO. Peraltro la prevalenza di TPO+ nei pazienti con doppia positività è significativamente superiore anche rispetto ai pazienti positivi solamente per GAD65Ab.

Diabete gestazionale: accuratezza del test di screening con mini-carico di glucosio

G.F. Puggioni, C. Clausi*, A.M. Cicalò*

Div. Gin./Ostetricia e *Serv. Diabetologia, Ospedale San Francesco, Nuoro

È stato suggerito e riportato in letteratura come un'alterazione del metabolismo dei carboidrati in gravidanza, diabete gestazionale e ridotta tolleranza ai carboidrati, comporti aumentato rischio di morbidità e mortalità perinatale; perciò è fondamentale un impegno assistenziale orientato al riconoscimento delle alterazioni metaboliche gestazionali ai fini di una conferma del benessere fetale in utero. In questo contributo abbiamo valutato l'accuratezza e i limiti dell'applicazione del test di screening del diabete gestazionale con minicarico di 50 grammi di glucosio in un campione della nostra popolazione ostetrica. Nel periodo 1995-2000 è stato eseguito, in 385 donne in gravidanza, il test di screening e nei casi di positività, glicemia a 1 ora ≥ 140 mg/dL, è stato eseguito test diagnostico con 100 grammi di glucosio (OGTT, criteri di Carpenter, 1982). Lo screening e il test diagnostico sono stati effettuati alla 24-28ma settimana gestazionale, a meno che la sussistenza di fattori di rischio non suggerisse l'opportunità di anticipare l'esame alla 14-18ma settimana. Abbiamo rilevato per il test di screening un valore predittivo positivo del 26%. La prevalenza del diabete gestazionale nella nostra popolazione ostetrica,

sulla base di questo studio, è pari al 6,25%, ma considerando anche i casi di ridotta tolleranza ai carboidrati sale al 15%. Ponendo per il test di screening un valore soglia "diagnostico" pari a 180 mg/dL, abbiamo ottenuto un valore predittivo positivo dell'80%, un valore predittivo negativo del 93% e un'accuratezza del 90%. Il nostro studio suggerisce come il test di screening, soprattutto se universalmente applicato, abbia importanza, suggerita dalla sua accuratezza, nella diagnosi del diabete mellito gestazionale. Si evidenzia tuttavia l'opportunità di un uso più estensivo del test diagnostico (OGTT-100 grammi) nell'epoca di massimo impegno metabolico materno (26-28 settimane), che corrisponde anche all'inizio del periodo di maggiore accrescimento ponderale fetale.

Diabete e ossidazione delle LDL-2 (le statine)

C. Severino, P. Brizzi, F. Carusillo, A. Carboni, G. Secchi, M. Maioli, G. Tonolo

Servizio Diabetologia, Istituto di Clinica Medica, Sassari

Razionale. La simvastatina riduce l'escrezione urinaria d'albumina (A/C) nel paziente diabetico tipo 2 (T2DM) indipendentemente dalla riduzione del colesterolo-LDL (G. Tonolo et al Diab. Care 1997 e Eur.J.Clin Invest 2000). Nel T2DM, insieme ad una maggiore ossidazione delle LDL (BDC/LDL e BDC/litro), è presente anche una maggiore produzione di anticorpi anti-LDL ossidate (OLAB). Tuttavia l'impatto che la modificazione dello stato d'ossidazione delle LDL, indotta dalla terapia con statine, nei pazienti diabetici provoca sulla malattia aterosclerotica non è ancora del tutto chiaro.

Pazienti e metodi. Qui riportiamo i dati preliminari relativi al trattamento con atorvastatina (ATORV) in pazienti T2DM normotesi microalbuminurici: A) 18 T2DM trattati con atorvastatina da almeno 6 mesi e 18 T2DM in terapia dietetica da 6 mesi paragonabili per i valori di colesterolo totale e LDL al momento dello studio (per ridurre la variabile determinata dai valori circolanti di colesterolo-LDL) e B) 24 T2DM trattati, in ordine random, per tre mesi con atorvastatina e per tre mesi con dieta ipocolesterolemizzante o viceversa.

Risultati. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ dieta vs ATORV

	A-Dieta	A-ATORV	B-Dieta	B-ATORV
PAS	138 ± 5	144 ± 5	144 ± 4	138 ± 4
PAD	79 ± 4	80 ± 4	88 ± 2	84 ± 2
Colesterolo	219 ± 11	208 ± 11	254 ± 9***	191 ± 6
Trigliceridi	133 ± 16	148 ± 22	118 ± 12	108 ± 12
CPK	74 ± 13	62 ± 16	41 ± 9	55 ± 14
Creatinemia	0,83 ± 0,05	0,81 ± 0,03	0,79 ± 0,06	0,77 ± 0,05
A/C urinaria	9 ± 4	7 ± 2	10 ± 4,5**	2 ± 0,3
OLAB	142 ± 33*	220 ± 34	181 ± 12*	210 ± 27
BDC/LDL	28 ± 5*	37 ± 8	34 ± 4*	49 ± 5
BDC/litro	36 ± 5	41 ± 6	47 ± 4	56 ± 5

Conclusioni. I nostri dati confermano la riduzione della A/C durante terapia con atorvastatina, sovrapponibile a quanto abbiamo descritto con la simvastatina. Inoltre nei T2DM con l'atorvastatina, non solo si riduce il colesterolo, ma si ottiene un contemporaneo aumento della concentrazione plasmatica di OLAB, che potrebbero svolgere un ruolo protettivo nello sviluppo della malattia aterosclerotica, favorendo l'eliminazione delle LDL come complesso LDL-OLAB da parte del recettore FC del macrofago.

Linkage disequilibrium mapping of a type 1 diabetes gene on chromosome Xp22-11

P. Zavattari*, E. Deidda*, M. Pitzalis*, B. Zoa*, R. Lampis*, M.A. Asunisi*, A. Pacifico**, M. Maioli**, E. Angius°, P. Frongia°, M. Chessa°, R. Ricciardi°, C. Zavattari*, S. De Virgiliis*, J.A. Todd°, F. Cucca*

*Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie, Università di Cagliari, Ospedale Microcitemico; **Istituto di Clinica Medica, Servizio di Diabetologia, Università di Sassari; °Divisione Pediatria, Ospedale G. Brotzu; °°Department of Medical Genetics, Università di Cambridge

La suscettibilità genetica al diabete di tipo 1 è determinata principalmente dalla regione genica *IDDM1*, nella regione HLA sul cromosoma 6p21, che insieme con altri geni di minor effetto predispongono alla malattia. Uno dei principali aplotipi HLA di predisposizione è l'HLA-DR3, molto frequente in Sardegna; il suo effetto è comunque modificato da un certo numero di geni non-DR/DQ localizzati all'interno e al di fuori della regione HLA stessa. Abbiamo recentemente osservato che nella popolazione sarda i loci *HLA-DQB1*, *-DQA1* e *-DRB1* non spiegano l'intera associazione tra HLA-DR3 e T1D. Utilizzando un'analisi cosiddetta *condizionale* abbiamo identificato tre marcatori HLA non-DR/DQ che modulano il rischio di malattia. L'effetto combinato di tali loci modificatori era sostanziale e molto significativo ($P = 2,2 \times 10^{-7}$). Aplotipi definiti da SNPs ai geni *DMB* e *DOB* e da un microsatellite nel gene TNF, identificano il 40% degli aplotipi sardi DR3 come non-predisponenti.

Tuttavia, importanti effetti di geni correlati con la via immunopatogenetica DR3 non sono ristretti solo alla regione HLA-MHC. Sulla base dell'osservazione di una forte incidenza di maschi in un larga raccolta di pazienti sardi, inglesi e americani è stato analizzato il linkage tra il cromosoma X e la malattia, stratificando i dati in accordo con il genotipo HLA (tale eccesso di pazienti maschi era infatti particolarmente evidente nella categoria dei DR3/0 (0 diverso da DR4). È stata così riscontrata un'evidenza di linkage tra T1D e la regione Xp22-11; tale evidenza era particolarmente forte nelle coppie di fratelli affetti DR3/0.

Abbiamo quindi testato la regione Xp22-11 per associazione con la malattia in un gruppo di famiglie T1D sarde trovando evidenze positive di associazione. In particolare l'allele 6 del microsatellite MAOB viene significativamente più trasmesso dalle madri ai figli affetti rispetto alle attese casuali ($T = 112$, $NT = 65$, $\% T = 63$, $P \text{ value } 4,1 \times 10^{-4}$). Lo stesso allele ha mostrato una tendenza positiva di associazione in un data-set sardo caso-controllo (Patients = 215/777, Controls 191/806, $P \text{ one-tailed} = 0,035$). Il P -value combinato rimane significativo anche dopo correzione per il numero di test effettuati ($n = 66$), $P = 2,0 \times 10^{-5}$, $4df$, $P_c = 1,3 \times 10^{-3}$ (osservazioni non pubblicate). È ora necessario estendere e replicare questi risultati in una casistica ancora più ampia e definire finemente la regione di associazione attorno al microsatellite MAOB. Nonostante questi risultati sul cromosoma X siano incoraggianti e basati solo su una strategia di mappaggio posizionale, stiamo utilizzando anche un approccio di tipo locus candidato-posizionale per

testare l'associazione con la malattia di un forte candidato funzionale localizzato sotto il picco della curva di linkage. Si tratta del gene *FOXP3*, che mappa nella banda Xp11.23 e codifica per un membro della famiglia delle *fork head-containing proteins*. Mutazioni severe di questo gene causano una rara malattia monogenica recessiva (IPEX o *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*) in cui è costantemente presente una forma ad alta penetranza di diabete autoimmune. Inoltre evidenze suggestive suggeriscono un ruolo di *FOXP3* nell'attivazione delle cellule T CD4⁺. L'ipotesi che abbiamo formulato prevede che possano esistere muta-

zioni "blande" che influenzino i livelli di espressione di *FOXP3*, spiegando, almeno in parte, il linkage tra T1D e Xp22-p11. Per testare tale ipotesi abbiamo tipizzato 13 polimorfismi distribuiti attorno al gene in 423 famiglie sarde T1D.

Entrambe queste promettenti linee di ricerca potrebbero aiutarci a capire le cause dell'elevata incidenza di maschi fra i pazienti diabetici. Si noti che le associazioni del *MAOB* e del *FOXP3* potrebbero non essere mutuamente esclusive, infatti viene descritto abbastanza frequentemente in letteratura che un solo picco di linkage copra più varianti di suscettibilità a una data malattia.