

Sezioni Regionali

Convegno Regionale AMD-SID Sardegna

Cagliari, 28-29, 11-2008

Presidenti Regionali: Maria Franca Mulas, Annamaria Marinaro

Screening di nefropatia in una popolazione di diabetici di tipo 2: correlazione tra l'indice di filtrazione glomerulare e l'albuminuria

Frau G, Mandas M, Cambuli VM, Incani M, Perra L, Zanda F, Mastino D, Scano F, Leone MS, Prinzi A, Cossu E, Baroni MG

Cattedra di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche, Università di Cagliari

Introduzione. La nefropatia diabetica è la principale causa di insufficienza renale terminale (End-Stage Renal Disease, ESRD) che è seconda solo all'infarto del miocardio come causa di morte nel diabetico. Numerose ricerche hanno permesso di accertare che la nefropatia diabetica è responsabile della ESRD nei due terzi dei diabetici di tipo 2 (1). La nefropatia diabetica non è solo causa di ESRD ma è frequentemente associata a ipertensione arteriosa e a malattie cardiovascolari con alta mortalità. Il primo segno di nefropatia diabetica è spesso un aumento dell'escrezione urinaria di albumina, anche se esistono soggetti normoalbuminurici con ridotta funzione renale ad indicare l'incapacità della sola microalbuminuria di rilevare tutti i soggetti diabetici con danno renale (2). Perciò oltre alla misurazione dell'escrezione urinaria di albumina, la stima del filtrato glomerulare (FG) è un dato fondamentale per valutare l'entità della compromissione renale in corso di diabete mellito.

Scopi del lavoro. 1) Valutare la prevalenza della nefropatia diabetica in base all'albuminuria e confrontare le caratteristiche cliniche e biochimiche tra i pazienti normoalbuminurici e quelli albuminurici. 2) Valutare la prevalenza della nefropatia diabetica in base all'indice di filtrazione glomerulare e confrontare le caratteristiche cliniche e biochimiche tra i pazienti con funzionalità renale normale e quelli con ridotta funzionalità renale. 3) Valutare la correlazione tra l'indice di filtrazione glomerulare e l'albuminuria.

Casistica e metodi. Da una analisi retrospettiva dell'archivio computerizzato e cartaceo del centro di Diabetologia e Malattie del Metabolismo del Policlinico Universitario di Monserrato sono stati reclutati 185 pazienti (110 maschi e 75 femmine) affetti da diabete mellito di tipo 2. I dati anamnestici presi in considerazione sono stati: abitudini di vita (fumo, attività fisica), familiarità per diabete, presenza di dislipidemia e ipertensione e le relative terapie. Tra i dati clinici si sono presi in considerazione peso, altezza, l'indice di massa corporea (BMI), pressione arteriosa sistolica e diastolica. Sono stati valutati i seguenti parametri: emoglobina glicosilata (HbA1c), coleste-

rolo totale e HDL, trigliceridi, creatinemia, AER (escrezione urinaria di albumina) mg/24h, AER $\mu\text{g}/\text{min}$, A/C (rapporto albumina/creatinina) mg/g. Per ciascun paziente sono stati calcolati automaticamente: BMI (Kg/m^2), Colesterolo LDL (mg/dl), eGFR secondo la formula MDRD modificata, albuminuria 24 ore stimata (mg/24 ore). I pazienti sono stati suddivisi in due classi in base ai valori di albuminuria, considerando normoalbuminurici quelli con AER < 30 mg / 24 e albuminurici (micro o macro) quelli con AER > 30 mg / 24 h. Inoltre i pazienti sono stati suddivisi in due classi in base ai livelli di eGFR considerando come valore limite 60 ml /min/1,73 m².

Risultati. La nefropatia cronica è stata valutata prendendo in considerazione l'albuminuria e l'eGFR. La prevalenza della nefropatia in base all'albuminuria è risultata del 9,7 %, mentre la prevalenza in base all'eGFR è risultata essere del 22,2%. Attraverso un'analisi di regressione logistica fatta sull'intera popolazione è emerso che il fumo e il basso colesterolo HDL sono fattori di rischio associati in maniera indipendente e significativa all'albuminuria, mentre l'aumento dell'età, il sesso femminile e l'ipertensione sono fattori di rischio associati in maniera indipendente e significativa a una riduzione dell' eGFR.

È risultata una bassa ma significativa correlazione tra la diminuzione dell' eGFR e l'aumento dei livelli di albuminuria ($r = -0.150$, $p < 0.041$), infatti tra i pazienti con eGFR ridotto solo il 17 % è risultato albuminurico mentre ben l' 83% è risultato normoalbuminurico.

Conclusioni. Questo studio ribadisce l'esistenza di alcuni fattori di rischio modificabili per lo sviluppo della nefropatia diabetica quali fumo, basso colesterolo HDL e ipertensione e conferma inoltre alcune analisi recenti che hanno evidenziato come soggetti diabetici di tipo 2 possano presentare una ridotta funzione renale stimata, sebbene normoalbuminurici, indicando l'incapacità della sola microalbuminuria di catturare tutti i soggetti diabetici con danno renale. È ormai noto, infatti, che in una notevole percentuale di adulti con diabete possa essere presente un'insufficienza renale cronica avanzata anche in assenza di aumentata escrezione urinaria di albumina. Per questo motivo i nuovi standards di screening della nefropatia diabetica raccomandano di valutare contemporaneamente l'albuminuria e l'eGFR (3).

Bibliografia

1. FIORETTI P, MAUER M, BROCCO E, et al. *Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria*. Diabetologia; 39: 1569-76, 1996.
2. RIGALLEAU V, LASEUR C, RAFFAITIN C, BEAUVIEUX MC, BARTHE N, CHAUVEAU P, COMBE C AND GIN H. *Normoalbuminuric Renal-Insufficient Diabetic patients A lower-risk group*. Diabetes Care 30:2034-2039, 2007.
3. American Diabetes Association: Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes—2007. Diabetes Care 30 (Suppl.1):S1-S41, 2007.

Screening per diabete gestazionale e studio della sequenza del gene della glucokinasi (mody 2)

Perra L, Cambuli VM, Incani M, Frau G, Zanda F, Mastino D, Scano F, Mastinu M, Prinzis A, Cossu E, Baroni MG

Cattedra di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche, Università di Cagliari

Introduzione. Il diabete gestazionale viene definito come una intolleranza ai carboidrati di variabile entità, insorta o diagnosticata per la prima volta in gravidanza

I dati epidemiologici indicano che il diabete mellito gestazionale è l'alterazione metabolica più frequente in gravidanza; infatti rappresenta il 90% di tutte le forme diabetiche che si osservano in gestazione.

Il MODY (maturity onset diabetes of the young) è una forma monogenica di Diabete Mellito, caratterizzato da ereditarietà autosomica dominante, non autoimmune, con insorgenza precoce dell'iperglicemia e alterazione della secrezione insulinica per disfunzione della beta - cellula. Tipicamente viene diagnosticato prima dei 25 anni.

Molti studi hanno più volte rilevato come alcune varianti che causano il MODY 2 incrementano il rischio di diabete gestazionale; infatti molte donne con mutazioni del gene che codifica per l'enzima GCK, hanno sviluppato diabete gestazionale.

Scopi del lavoro. a) Valutare la prevalenza di GDM o OGCT in una casistica di donne sottoposte a screening per diabete gestazionale. b) Valutare i fattori di rischio per il diabete gestazionale e la familiarità per DM. c) Valutare la prevalenza di mutazioni del gene che codifica per l'enzima glucokinasi, responsabile della forma di diabete monogenico MODY2, nelle pazienti con familiarità per diabete mellito e con diagnosi di GDM, pregresso GDM e pazienti che sono risultate positive all'OGCT.

Casistica e Metodi. Sono state studiate 35 donne, di cui 32 in gravidanza e 3 con diagnosi di pregresso diabete gestazionale.

In tutte le pazienti è stata raccolta l'anamnesi e nella visita clinica si è rilevata l'altezza, peso, BMI, pressione arteriosa sistolica e diastolica.

Si è proceduto, dopo refertazione della glicemia basale, alla effettuazione di OGTT o OGCT, in base all'epoca di gestazione e all'appartenenza di categoria ad alto o medio rischio.

Abbiamo selezionato 9 pazienti (di cui 3 con OGCT positivo, 3 con diabete gestazionale e 3 con pregresso GDM, accomunate da una spiccata familiarità per DM), da sottoporre ad analisi mediante PCR, della sequenza del gene della glucokinasi, localizzato sul cromosoma 7, per evidenziare eventuali mutazioni responsabili o comunque correlate al diabete gestazionale o ad altre alterazioni del metabolismo glucidico.

Risultati. I risultati di questo studio hanno messo in evidenza una elevata percentuale di donne con alterazione del metabolismo dei carboidrati in gravidanza: ben sei pazienti su trentacinque (17,14%) hanno sviluppato diabete gestazionale.

Dall'analisi genetica non è emersa alcuna mutazione del gene della glucokinasi, ma soltanto degli SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), alcuni dei quali con una prevalenza più alta rispetto ad altri. Questi, inoltre, sono tutti localizzati negli introni del gene, cioè nelle regioni non codificanti e quindi probabilmente non responsabili di eventuali alterazioni della funzionalità delle proteine e nella regione del promoter.

Conclusioni. Dall'analisi della sequenza del gene della glucokinasi non è emersa alcuna mutazione, ma solo alcuni SNPs, e pertanto in nessuna donna è stata posta diagnosi di MODY 2.

Importante è risultata la frequenza dello SNP -30 G>A nella regione del promoter, che è risultata del 44,4%. A questo polimorfismo è attribuito un maggiore rischio di sviluppare diabete. Il significato dell'alta prevalenza dello SNP -30 A>G nel promoter del GCK nelle nostre pazienti con alterazioni glicemiche andrà quindi studiato in una più ampia popolazione, al fine di valutarne il possibile ruolo nella suscettibilità genetica al GDM.

Bibliografia

1. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* (2007) 30 (Suppl 1):S42-S47.
2. ELLARD S, BEARDS F, ALLEN LIS, SHEPHERD M, BALLANTYNE E, HARVEY R et al. *A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria.* *Diabetologia* 2000; 43: 250-253.
3. N. SHAAT, E. KARLSSON, A. LERNMARK, S. IVARSSON, K. LYNCH, H. PARIKH, P. ALMGREN, K. BERNTORP AND L. Groop. *Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus.* *Diabetologia*, volume 47, numero 7, luglio 2007: 1545 1551.
4. STONE LM, KAHN SE, FUJIMOTO WY, DEEB SS, PORTE D. *A variation at position -30 of the beta-cell glucokinase gene promoter is associated with reduced beta-cell function in middle-aged Japanese-American woman.* *Diabetes* 1996;45:422-428

L'importanza della comorbidità in pazienti con amputazione degli arti inferiori e ulcerazioni del piede: Studio retrospettivo in una coorte di pazienti diabetici

Mulas MF, Cossu M, Frongia O¹, Madau GF, Mastinu M, Mastinu F

U.O. di Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale San Martino Oristano

¹ Dipartimento di Sanità Pubblica, Oristano

Le complicanze del diabete mellito rappresentano, secondo dati nazionali e internazionali maggiori fonti di spesa e sono causa di invalidità e scadimento della qualità della vita nei pazienti diabetici. La occidentalizzazione dei costumi nei paesi in via di sviluppo e la diffusione epidemica dell'obesità nei paesi sviluppati, comporta un incremento costante della prevalenza della malattia diabetica, e con essa delle sue complicanze croniche. Il diabete rappresenta attualmente la quinta causa di morte nel mondo, con incremento del rischio cardiovascolare (CV) da 2 a 4 volte rispetto alla popolazione generale, la prima causa di insufficienza renale e di cecità, ma soprattutto, la prima causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori. Le complicanze agli arti inferiori (CAI), comunemente note come "piede diabetico", sono senz'altro quelle più invalidanti tra le patologie d'organo relate al diabete, rappresentando la causa più frequente di ospedalizzazione nei diabetici e rendendo i costi relativi alla gestione della malattia più elevati. Il rischio di amputazione nelle popolazioni occidentali è da 15 a 46 volte più alto nei diabetici rispetto alla popolazione generale. (1-6). Pertanto la prevenzione delle amputazioni agli arti inferiori diabetico-correlate rappresenta un problema nazionale importante per

il Sistema Sanitario. **L'obiettivo di questo studio** retrospettivo di popolazione è stato di verificare l'associazione fra la complicità piede diabetico e le altre complicanze croniche. I dati sono stati estratti dal database dell'ospedale in cui sono registrati tutti i record dei pazienti afferenti al Centro di Diabetologia, compresi i dati dei pazienti deceduti. Abbiamo studiato la prevalenza delle più frequenti complicanze micro e macrovascolari in 82 pazienti diabetici che presentavano differenti lesioni per piede diabetico, dalle ulcere alle amputazioni. Come gruppo di controllo abbiamo utilizzato 93 pazienti diabetici inseriti nello stesso database, randomizzati, senza lesioni macroangiopatiche del piede, abbinati per età (media 69.8 ± 9.7 anni; 70.0 ± 11.4 , rispettivamente) e abbiamo diviso in tre gruppi secondo la durata di malattia sia il gruppo di controllo che il gruppo con lesioni ulcerative e amputazioni (<10; 10-19 e > 19 anni). I risultati della ricerca hanno evidenziato che rispetto al gruppo di controllo, i pazienti con lesioni ulcerative o amputazioni presentavano una più alta prevalenza di retinopatia (60% vs 25% Odds Ratio (OR): 4.4, 95% CI 2.1-9.3; $p < 0.001$) e malattia arteriosa periferica (PAD) (83% vs 26%; OR: 13.8, 95% CI 4.6-41.1; $p < 0.001$). Veniva osservata inoltre una più alta percentuale di malattia cardiovascolare nei pazienti con lesioni agli arti inferiori rispetto ai controlli. (61% vs 25%; OR: 4.7, 95% CI 2.4-9.4; $p < 0.001$). Nonostante tutti i pazienti diabetici fossero ipertesi, i valori di pressione arteriosa non variavano significativamente tra i due gruppi (76% vs 73%; OR: 1.16, 95% CI 0.58-2.31; $p > 0.05$). Non è stata osservata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda le complicanze nefropatiche (46% contro 31% rispettivamente; O: 1.89, CI 0.98-3.65 di 95%; $P > 0.05$). Le differenze nella prevalenza della retinopatia e delle complicanze cardiovascolari erano associate con differenze significative dei valori di HbA1c (media di 7.7 ± 1.5 nei pazienti complicati contro 6.9 ± 1.1 nel gruppo di controllo; $p < 0.001$). I nostri risultati sono in accordo con i dati della letteratura che identificano nella arteriopatia periferica il principale fattore responsabile degli esiti di ulcerazione e amputazione. Inoltre sostengono fortemente le evidenze che le lesioni del piede possono essere considerate un fattore predittivo per le complicazioni gravi come la malattia cardiovascolare, suggerendo che un intervento aggressivo in tali patologie oltre a ridurre l'incidenza di amputazione degli arti inferiori riduca il rischio di morte per problemi cardiovascolari.

Bibliografia

- BOULTON AJ, VILEIKYTE L, RAGNARSON-TENNVALL G, APELQVIST J. *The global burden of diabetic foot disease. Lancet* 366:1719-1724, 2005
- APELQVIST J, BAKKER K, VAN HOUTUM WH, NABUURS-FRANSSSEN MH, SCHAPER NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot: International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab Res Rev* 16 (Suppl. 1):S84-S92, 2000
- APELQVIST J, LARSSON J, AGARDH CD. Longterm prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med* 233:485-491, 1993
- FAGLIA E, FAVALES F, MORABITO A. New ulceration, new major amputation, and survival rates in diabetic subjects hospitalized for foot ulceration from 1990 to 1993: a 6.5-year follow-up. *Diabetes Care* 24:78-83, 2001
- MOULIK PK, MTONGA R, GILL GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care* 26:491-494, 2003
- JEFFCOATE WJ, CHIPCHASE SY, INCE P, GAME FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care* 29:1784-1787, 2006
- Varma R, Macias GL, Torres M, Klein R, Pena FY, Azen SP. Biologic risk factors associated with diabetic retinopathy: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 114:1332-1340, 2007

Un nuovo ceppo congenico di ratti Goto-Kazikazi (GK) rileva una interazione nucleo-mitocondriale nel diabete tipo 2

Abhyankar A¹, Cherchi S³, Granhall C¹, Park HB¹, Berger K², Degerman E², Tonolo G^{1,3}, Luthman H¹

¹ Department of Clinical Sciences, Malmö – Medical Genetics Unit, Lund University, Sweden

² Department of Experimental Medical Science – Insulin Signal Transduction, Lund University, Sweden,

³ S.C. Diabetologia Aziendale, Azienda USL 2 Olbia, Italy

Introduzione. Il mitocondrio ha un ruolo centrale nella in molti processi fisiologici. Il ratto da laboratorio è uno dei sistemi ideali per lo studio di questi processi. In effetti, anche se sono stati utilizzati centinaia di ceppi "inbred" in questi non in molti è stato completata la sequenza del DNA mitocondriale. La caratteristica del mitocondrio di essere esclusivamente ereditato dalla madre, unitamente alla più alta quota di mutazioni che nel DNA genomico, lo rende anche interessante per gli studi filogenetici. Cinque anni or sono è stata pubblicata la sequenza del genoma di ratto (1) e recentemente è stata raddoppiata la conoscenza del genoma mitocondriale (2-4). Data l'importanza funzionale e la alta quota di mutazione, le modifiche per adattarsi a diverse situazioni saranno più evidenti nel DNA mitocondriale che le DNA genomico. Nonostante il mitocondrio sia stato implicato nel diabete tipo 2, le interazioni tra il genoma mitocondriale e quello nucleare sono meno chiare.

Metodi. Abbiamo sviluppato un nuovo modello congenico di ratto per dimostrare questa interazione. Inizialmente da un intercross F2 tra ratti F344 e GK, abbiamo selezionato sul cromosoma 9 una regione di circa 9 Mb che risulta essere in linkage (lod 5.9) con l'insulinemia a digiuno solo quando la madre fondatrice è una F344. Il ceppo congenico (C9B) è stato quindi generato contenente questa regione cromosomica del GK, sul background genetico F344, con il DNA mitocondriale del F344. C9B presenta una alterata secrezione di insulina in risposta al test di carico intraperitoneale di glucosio (dato confermato anche nelle isole pancreatiche isolate), una ridotta espressione di geni codificati dal genoma mitocondriale e sovraespressione del PGC-1 α . Nell'ottica di identificare alcuni geni candidati in questa regione cromosomica, abbiamo ristretto significativamente la zona da 9Mb a circa 4Mb (Multiple marker QTL analysis) e successivamente tramite SNPs abbiamo generato degli aplotipi conservativi per 115 ceppi di ratti e costruito un albero filogenetico di questa regione.

Risultati. Solo 15 ceppi tra cui i GK ed altri ceppi con riportate alterazione del metabolismo del glucosio, hanno formato una piccola coorte comune. L'analisi ci ha permesso di identificare tre geni mitocondriali, due geni coinvolti nella omeostasi insulina/glucosio e 4 geni del sistema immunitario come geni candidati. Abbiamo anche sequenziato ed analizzato i genomi mitocondriali dei F344 e dei GK che differiscono in 100 diverse posizioni di cui 13 polimorfismi portano ad una modifica non-synonymous. Inoltre abbiamo riscontrato siti polimorfici sia nel tRNAs che nel rRNAs e nel D-loop. Per una ulteriore analisi abbiamo creato dei ceppi F344-GK complastici: i ratti GK-mtGK (GK con GK mitocondriale) ed i GK-mtF344 (GK con mitocondrio F344) mostrano una significativa differenza

riguardo sia il profilo della tolleranza al glucosio che la funzione mitocondriale.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che vi sia interazione tra i geni codificati in questa regione cromosomica ed il mitocondrio e che uno o più di questi geni possa indurre disfunzione mitocondriale e alterata risposta insulinica al carico di glucosio.

Bibliografia essenziale

1. GIBBS RA, WEINSTOCK GM, METZKER ML, MUZYNY DM, SODERGREN EJ, et al. (2004) *Genome sequence of the Brown Norway rat yields insights into mammalian evolution*. Nature 428: 493-521
2. SCHLICK NE, JENSEN-SEAMAN MI, ORLEBEKE K, KWITEK AE, JACOB HJ, et al. (2006) *Sequence analysis of the complete mitochondrial DNA in 10 commonly used inbred rat strains*. Am J Physiol Cell Physiol 291: C1183-1192.
3. PAK JW, VANG F, JOHNSON C, MCKENZIE D, AIKEN JM (2005) *MtDNA point mutations are associated with deletion mutations in aged rat*. Exp Gerontol 40: 209-218.
4. ROBINS JH, MCLENACHAN PA, PHILLIPS MJ, CRAIG L, ROSS HA, et al. (2008) *Dating of divergences within the Rattus genus phylogeny using whole mitochondrial genomes*. Molecular Phylogenetics and Evolution 49: 460-466

Associazione dei polimorfismi genetici del gene dell'adducina con le complicanze micro e macrovascolari nel diabete tipo 2

Cherchi S¹, Zagato L², Carboni A¹, Manconi A¹, Angius MF¹, Caria S¹, Pinna A¹, Lanzani C², Nosadini R³, Secchi G⁴, Bianchi G², Manunta P² e Tonolo G¹

¹ S.C. Diabetologia Aziendale ASL 2 Olbia,

² Divisione di Nefrologia, Dialisi, Ipertensione, Università "Vita e Salute" San Raffaele, Milano,

³ Cattedra Endocrinologia Azienda Mista Sassari,

⁴ Servizio Diabetologia Azienda mista Sassari

Introduzione. Negli ultimi 10-20 anni si è osservata un aumento di 2-3 volte della incidenza di Insufficienza Renale Terminale (ESRF) nella popolazione caucasica. Nello stesso periodo la prevalenza di morte per malattie cardiovascolari si è ridotta del 20-30%. Il diabete mellito ha sicuramente contribuito all'aumento della ESRF dato che la prevalenza di diabete nella popolazione in dialisi oscilla, a seconda delle casistiche, dal 15-45% e la popolazione diabetica, in particolare quella di tipo 2 è in aumento in tutto il mondo. Il classico segno iniziale della nefropatia diabetica è la presenza di microalbuminuria, chiamata anche nefropatia incipiente. Solo una minoranza di pazienti diabetici con microalbuminuria sviluppano poi successivamente la ESRF (1,2,3). La dimostrazione che la microalbuminuria si aggrega nelle famiglie è un ulteriore suggerimento per la presenza di fattori genetici / familiari che possono dare protezione o aumentare il rischio di sviluppo della nefropatia diabetica (4,5 6). In precedenza abbiamo indicato che nel diabete tipo 2 la perdita della funzione renale può non essere preceduta dalla presenza di microalbuminuria (SID-AMD Sarda 2007 e Diabetologia OnLine). In questi pazienti la disfunzione tubulare e le aumentate resistenze intrarenali sono sempre presenti, ma nei pazienti in

cui si presentano alterazioni della AER si ha sempre lesione glomerulare. Quindi, se da un punto di vista clinico è più importante valutare le modificazioni del Filtrato Glomerulare e della creatinina plasmatica più che la presenza o meno della microalbuminuria, da un punto di vista fisiopatologico altri fattori (in parte genetici) concorrono allo sviluppo di insufficienza renale. La microalbuminuria è uno dei principali fattori di rischio per la mortalità cardiovascolare nei pazienti con Diabete Mellito Tipo 2 (DMT2). Recentemente è stato ipotizzato che la microalbuminuria che precede lo sviluppo di proteinuria e d'insufficienza renale terminale (ESRD), sia dovuta ad un'alterazione della barriera di filtrazione glomerulare a livello dei podociti. L'adducina è una proteina del citoscheletro presente nei pedicelli dei podociti ed espressa anche a livello cerebrale e cardiaco. Presenta tre sub unità alpha, beta e gamma variamente combinati tra loro. Nei ratti congenici per la sub-unità beta dell'adducina la proteinuria è maggiore rispetto agli altri ceppi.

Pazienti e metodi. Alla luce di queste premesse abbiamo studiato in 411 pazienti con DMT2 senza (DM n=162) e con nefropatia (ND, n=242), la distribuzione dei polimorfismi genetici dell'alfa (Gly/Trp ADD1), beta (C/T ADD2) e gamma (A/G ADD3) adducina e la loro influenza sia sulla progressione della nefropatia, sia sullo sviluppo di eventi cardiovascolari (Ictus Cerebrale e Infarto Miocardio).

Risultati. Nelle popolazioni studiate l'equilibrio di Hardy-Wainberg per le tre adducine era rispettato. I pazienti portatori di almeno un allele T per l' ADD2 e omozigoti per l'allele G dell'ADD3 erano meno rappresentati nei pazienti con ND (p=0.046 e p=0.049 rispettivamente) rispetto ai DM. Quando veniva analizzata la velocità di progressione della nefropatia diabetica (slope dell'inverso della creatinina) nei pazienti con ND dopo correzione per età, BMI, durata del diabete, colesterolo, trigliceridi, emoglobina glicata, ipertensione arteriosa, i portatori di almeno un allele T ADD2 che avevano anche l'allele Trp dell'ADD1, mostravano una maggior velocità di progressione della ND (-0.131±0.02 mg/dl/anno) rispetto ai pazienti wild-type per l'ADD2 (C/C ADD2 -0.052±0.021 mg/dl/anno, p=0.032). Infine l'analisi univariata su tutto il campione studiato, dopo correzione per i "fattori confondenti", evidenziava come i pazienti portatori di almeno un allele T per ADD2 avessero un rischio relativo di 2.8 volte superiore (C.I. 95% 1.25-6.45) di andare incontro ad ictus cerebrale.

Conclusioni. questi risultati suggeriscono un ruolo determinante della beta adducina sia nella progressione della nefropatia che nell'insorgenza di eventi cerebrovascolari nei pazienti con Diabete Mellito Tipo 2

Bibliografia essenziale

1. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413-54
2. OLSEN S, MOGENSEN CE. *How often is NIDDM complicated with non diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies*. Diabetologia 1996;39: 1638-45.
3. KROLEWSKI A. Genetics of diabetic nephropathy: Evidence for major and minor gene effects. Kidney International 1999;55: 1582-96
4. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, et al. *Familial clustering of diabetic kidney disease*. N Engl J Med 1989;320:1161-1165
5. PETITT D, SAAD M, BENNETT PH, et al. *Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus*. Diabetologia 1990; 33: 438-443
6. FARONATO PP, MAIOLI M, TONOLO G. et al. *Clustering of albumin excretion rate abnormalities in Caucasian patients with NIDDM* Diabetologia 1997; 40: 816-823

L'alterata glicemia a digiuno è molto frequente tra i bambini e gli adolescenti sovrappeso/obesi sardi, ma non identifica igt o diabete. La curva da carico di glucosio standard è adeguata per identificare l'iperglicemia in età infantile?

Cambuli VM, Incani M¹, Pilia S¹, Congiu T, Cavallo MG², Cossu E, Sentinelli F, Mariotti S, Loche S¹, Baroni MG¹

Cattedra di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche Università di Cagliari

¹ Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico, ASL8, Cagliari

² Dipartimento di Terapia Sistemica, Università La Sapienza di Roma

Introduzione: i criteri diagnostici attuali (ADA 2003) per gli stati prediabetici prevedono come indicativa di impaired fasting glycaemia (IFG) una glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl. Questo cut-off è stato scelto per permettere una migliore sovrapposizione con l'intolleranza glucidica post-carico (impaired glucose regulation, IGT). Secondo l'ADA questa modifica avrebbe dovuto consentire un utilizzo minimo della curva da carico di glucosio (OGTT) per la diagnosi di IGT e diabete. Gli studi sulla popolazione adulta hanno ampiamente dimostrato che questo obiettivo non è stato raggiunto. In età evolutiva gli studi che hanno esaminato questo aspetto sono pochi e condotti in popolazioni ad elevato rischio di diabete e dimostrano come IFG ed IGT non coincidano nelle popolazioni studiate. Rimane del tutto da discutere però se questo sia conseguenza di un inadeguato cut-off a digiuno o del fatto che l'OGTT in pediatria, così come viene comunemente eseguita, non sia in grado di individuare IGT e diabete.

Scopi del lavoro. 1) calcolare la prevalenza di IFG, IGT e diabete in una coorte di bambini sovrappeso e obesi, consecutivamente inclusi nello studio; 2) esaminare se i bambini e gli adolescenti affetti da IFG presentassero alterazioni metaboliche oltre a quelle relative alla glicemia; 3) valutare il potere predittivo della alterata glicemia a digiuno per IGT.

Soggetti e metodi. Sono stati studiati 535 bambini e adolescenti sovrappeso e obesi consecutivamente giunti all'osservazione del Servizio di Endocrinologia Pediatrica. Tutti (tranne chi già diabetico sulla base della sola glicemia a digiuno) sono stati sottoposti a OGTT (1,75 g di glucosio per kg di p.c. fino ad un massimo di 75 g), oltre che ad attenta visita clinica e a prelievo per altri parametri chimico-clinici ed ormonali.

Risultati: abbiamo osservato una elevata prevalenza di IFG (7.66%), più del doppio di quella osservata in altre coorti europee. Per contro abbiamo rilevato una bassa prevalenza di IGT (3.18%) ed una scarsissima presenza di diabete tipo 2 (0.18%). I bambini ed adolescenti sovrappeso/obesi che presentavano un qualunque grado di alterata omeostasi glucidica avevano, rispetto a coloro con normale glicemia, livelli significativamente elevati di pressione arteriosa, HOMA-IR, insulina e trigliceridi. Avere una alterata glicemia a digiuno comporta, rispetto ai soggetti sovrappeso/obesi ma normoglicemici, avere valori significativamente elevati di glicemia post-carico, insulinemia, HOMA-IR, LDL e trigliceridi e livelli inferiori di HOMA-B%. Tuttavia IFG non è adeguata a predire IGT, avendo uno scarsissimo potere predittivo, di solo il 7.3%, ed una sensibilità estremamente bassa (17.6%).

Conclusioni. Le alterazioni della omeostasi glucidica sono variamente rappresentate nella nostra ampia coorte di bambini e adolescenti obesi. A fronte di una elevata frequenza di IFG si assiste ad un riscontro modesto di IGT e scarso di diabete tipo 2. Si potrebbe pensare che il nuovo cut-off della glicemia a digiuno permetta di considerare come patologici valori di glicemia normali, ma dalla nostra analisi emerge che avere IFG comporta anche la presenza di un fenotipo metabolico alterato. L'incapacità di individuare IGT e diabete potrebbe quindi risiedere non nell'inadeguato cut-off a digiuno, quanto nella erronea esecuzione della curva da carico in età evolutiva, che necessiterebbe di una validazione dei dosaggi di glucosio da somministrare, del timing di esecuzione dei prelievi e dei range di riferimento per la diagnosi di IGT e diabete.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23: 381-389
2. ALBERTI G, ZIMMET P, SHAW J, BLOOMGARDEN Z, KAUFMAN F, Silink M for the Consensus Whorkshop Group. *Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. The International Diabetes Federation Consensus Workshop.* *Diabetes Care* 2004;27(7): 1798-1811
3. WILLIAMS DE, CADWELL BL, CHENG YJ, COWIE CC, GREGG EW, GEISS LS, ENGELGAU MM, NARAYAN KM, IMPERATORE G. *Prevalence of impaired fasting glucose and its relationship with cardiovascular disease risk factors in US adolescents, 1999-2000.* *Pediatrics* 2005;116:1122-1126
4. GILARDINI L, GIROLA A, MORABITO F, INVITI C. *Fasting glucose is not useful in identifying obese white children with impaired glucose tolerance.* *J Pediatr* 2006;282
5. GOMEZ-DIAZ R, AGUILAR-SALINAS CA, MORAN-VILLOTA S, BARRADAS-GONZALES R, HERRERA-MARQUEZ R, CRUZ LOPEZ M, KUMATE J, WACHER N. *Lack of Agreement Between the Revised Criteria of Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Children With Excess Body Weight.* *Diabetes Care* 2004;27: 2229-33

Prevalenza del diabete mody in bambini e adolescenti sardi sovrappeso/obesi

Incanni M, Cambuli VM, Congiu T, Sentinelli F, Maestrale GB², Perra L, Frau G, Zanda F, Mastino D, Scano F, Loche S¹, Cossu E, Baroni MG

Cattedra di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche, Università di Cagliari

¹ Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico, ASL8, Cagliari

² Istituto di Genetica delle Popolazioni, CNR, Alghero

Introduzione: Con il termine MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) si intende una forma di diabete non autoimmune, tipicamente non insulino-trattato, diagnosticato di solito prima dei 25 anni e caratterizzato da ereditarietà autosomica dominante. I pazienti MODY rappresentano dal 2 al 5% di tutti i casi di diabete. Ad oggi sono state individuate mutazioni in sei geni differenti che causano MODY; questi geni svolgono un ruolo importante nello sviluppo e nella funzione delle β -cellule pancreatiche con conseguente alterazione della secrezione insulinica. Nei casi in cui bambini o adolescenti presentino un'alterata regolazione dei carboidrati (IGR) è necessario prendere in considerazione i test genetici per l'identificazione del diabete MODY. Le mutazioni nei

geni GCK (Glucokinase) e HNF1 α (Hepatocyte Nuclear Factor 1 α), rispettivamente responsabili del MODY2 e MODY3 sono le cause piú frequenti in tutte le popolazioni studiate, rappresentando circa il 70-80% di tutti i casi MODY.

Obiettivo. Non esiste ad oggi nessun dato sulla prevalenza del diabete MODY in Sardegna. Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare la prevalenza di alcune forme di diabete monogenico in una coorte di bambini e adolescenti sardi sovrappeso/obesi.

Popolazione e Metodi. È stata selezionata una popolazione di bambini e adolescenti obesi/sovrappeso affetti da IGR, di età compresa tra i 4 e i 18 anni, precedentemente sottoposti a screening con OGTT. Inoltre sono stati determinati ulteriori parametri metabolici (insulinemia, assetto lipidico, etc.) utili per fenotipizzare i soggetti e per stratificazioni successive, ed è stato valutato il titolo anticorpale per GAD e IA2. Per lo screening genetico del MODY, sulla base di alcuni nuovi lavori, sono state seguite le linee guida recentemente pubblicate che indicano come l'alterata glicemia rappresenti il criterio clinico determinante per i test genetici sul gene GCK. Per completezza di dati, inoltre, sono state ricercate mutazioni nel gene HNF1 α , essendo tra tutte le forme di MODY la piú comune. Solo nei casi di familiarità diabetica di primo grado, in accordo con le linee guida, sono state ricercate mutazioni nel gene HNF4 α (Hepatocyte Nuclear Factor 4 α), forma rara di diabete monogenico e causa di MODY 1.

Risultati. Nella popolazione studiata sono stati identificati 49 bambini IGR. Di questi 33 risultavano essere IFG (67.3%), 10 IGT (20.4%), 3 CGI (6.1%) e 3 sono stati diagnosticati come diabetici (6.1%). Tra i soggetti iperglicemici 5 (2 IFG, 1 IGT, 2 DM) sono risultati positivi per autoanticorpi verso le β -cellule; in particolare due casi di DM sono risultati positivi sia per GAD che per IA2. Escludendo i casi di diabete tipo 1, nei rimanenti 47 bambini sono stati eseguiti i test genetici per GCK e HNF1 α ; mutazioni nel gene HNF4 α sono state ricercate solo nei 2 bambini con familiarità diabetica. Nei 47 bambini sono stati individuati 78 SNPs nel gene GCK e 103 nel gene HNF1 α . In 2 casi di IFG (4.25%) sono state trovate mutazioni nel gene HNF1 α : la mutazione Gly31Asp identificata nell'esone 1 e la mutazione Thr354Met nell'esone 5; in entrambi i casi la mutazione è stata successivamente ricercata nei parenti di primo grado. Per il probando portatore della mutazione Thr354Met, la medesima è stata confermata sia nella madre che nella sorella; per quanto riguarda la mutazione Gly31Asp, è stata confermata nella madre del probando, mentre la sorella è risultata wild type. Inoltre, in un adolescente con fenotipo CGI è stata identificata una delezione di 22 basi L271fsdel22 nel gene GCK (2.12%); anche in questo caso la mutazione è stata ricercata tra i familiari e confermata nella madre e in due sorelle. Per quanto riguarda i due casi con forte familiarità studiati per il gene MODY1 non è stata rilevata nessuna mutazione significativa. Conclusioni: I dati riportati in questo lavoro dimostrano come mutazioni nei geni MODY possano essere presenti in bambini con fenotipo IGR sovrappeso/obesi, anche in assenza di una storia familiare nota per diabete. I risultati ottenuti mostrano che mutazioni MODY sono state identificate nel 6,12% dei casi analizzati, mettendo così in evidenza la necessità di continuare questo tipo di ricerca sia in bambini sovrappeso/obesi sia in quelli normopeso, per chiarire la prevalenza del MODY in soggetti IGR/DM nella popolazione sarda.

Bibliografia

1. STOFFEL M, PATEL P, LO YM, HATTERSLEY AT, et al. *Missense glucokinase mutation in maturity-onset diabetes of the young and mutation screening in late-onset diabetes.* Nat Genet. 1992 Oct;2(2):153-6.
2. YAMAGATA K, ODA N, KAISAKI PJ, MENZEL S, et al. *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1-alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3)* Nature. 1996 Dec 5;384(6608):455-8.

3. ELLARD S, BELLANNÉ-CHANTELOT C, HATTERSLEY AT and European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. *Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young.* Diabetologia. 2008 Apr;51(4):546-53.

Valutazione della componente proteoglicanica della membrana basale glomerulare nel tessuto renale di pazienti diabetici tipo 2

Demuro P¹, Formato M¹, Cherchi S², Secchi G³, Tonolo G², e Cherchi GM¹

¹ Dip Scienze Fisologiche e Biochimie Cellulari Università Sassari

² S.C. Diabetologia Aziendale ASL 2 Olbia

³ Servizio Diabetologia Azienda mista Sassari

Introduzione. Nelle prime fasi della nefropatia diabetica (DN), caratterizzate da una modesta escrezione urinaria di albumina, sembra sia affetta soprattutto la permeabilità carica-dipendente della parete dei capillari glomerulari mentre durante la progressione verso la proteinuria è alterata anche la permeabilità dimensione-dipendente. Queste rilevazioni suggeriscono una iniziale perdita di gruppi funzionali carichi della membrana basale glomerulare (GBM) con conseguente aumento della dimensione dei pori della barriera filtrante renale. Questa permeabilità carica-dipendente della GBM è probabilmente in relazione alla presenza di costituenti anionici della GBM, soprattutto proteoglicani contenenti HS (HSPG) (1). Nel diabete il contenuto di proteoglicani della membrana basale è fortemente ridotto (2,3) e questo è valutabile dalla escrezione urinaria di GAG (4). In precedenza avevamo dimostrato che la terapia con simvastatina è in grado di ridurre non solo l'escrezione urinaria di albumina in una coorte di pazienti diabetici tipo 2, ma in modo consensuale anche la escrezione urinaria di GAG e della loro frazione LSC-PG (5).

Pazienti e metodi. In 15 pazienti diabetici affetti da neoplasia renale parenchimale che dovevano essere sottoposti ad intervento per asportazione del rene affetto da tumore, durante l'intervento, appena il rene veniva escisso, venivano prelevati dei piccoli pezzi di tessuto dal polo controlaterale a quello dove era presente la neoplasia. La valutazione della presenza della escrezione renale di albumina veniva effettuata a distanza di tre mesi dall'intervento di nefrectomia. 10 dei pazienti esaminati erano microalbuminurici, mentre 11 erano ipertesi (ACE inibitori/tiazidici).

Risultati. La determinazione della concentrazione totale dei GAG del tessuto renale, ottenuta mediante dosaggio del contenuto di acidi uronici, ha evidenziato una riduzione significativa nei pazienti microalbuminurici rispetto a quelli normoalbuminurici (321,8 \pm 269,9 vs 698,1 \pm 306,2 μ g/g tessuto secco, p<0.05). Il contenuto di HS (determinato con un metodo immunoenzimatico) del tessuto renale dei pazienti con durata nota di malattia superiore ai 6 anni era ridotto rispetto a quello riscontrato nei pazienti di nuova diagnosi (270,4 μ g/g tessuto secco, range 63,3-850,0 vs 585,0 μ g/g tessuto secco, range 291,0-8201,0; p<0.05) e risultava ugual-

mente ridotto ($p < 0.05$) nei pazienti ipertesi (291,0 $\mu\text{g/g}$ tessuto secco, range 63,3-850,0) rispetto ai normotesi (662,0 $\mu\text{g/g}$ tessuto secco, range 573,0-8201,0). Il contenuto di HS renale ed i livelli di microalbuminuria erano legati da una correlazione negativa ($r = -0.566$, $p = 0.026$). Nonostante il fattore limitante rappresentato dalla ridotta numerosità del campione analizzato, abbiamo evidenziato una riduzione nei livelli totali dei GAG renali, in particolare una riduzione del contenuto di HS quando si sviluppa la AER+ (dato supportato dalla osservazione della correlazione inversa fra livelli di HS renale e di MA) e un'influenza dell'aumento della pressione arteriosa sulla GBM con perdita di siti anionici anche in pazienti normoalbuminurici. In conclusione, l'impiego di questo metodo immunoenzimatico per la determinazione dei livelli renali di HS si è rivelato sensibile e specifico consentendo di evidenziare modificazioni dei siti anionici del filtro renale in fasi iniziali di ND. **CONCLUSIONI** Questi risultati, seppure parziali, sottolineano, tra l'altro, l'importanza della ipertensione arteriosa come concausa di rischio di nefropatia nei pazienti diabetici di tipo 2.

Bibliografia essenziale

1. VAN DEN BORN J, BERDEN JHM. *Is microalbuminuria in diabetes due to changes in glomerular heparan sulphate?* (1995) *Nephrol Dial Transplant*. 10, 1277-1279
2. MC AULIFFE AV, FISHER EJ, MC LENNAN SV, YUE DK, TURTLE SR. *Urinary glycosaminoglycan excretion in NIDDM subjects, its relationship to albuminuria*. *Diab Med* 1996;13:758-63.
3. TAMSMA JT, VAN DEN BORN J, BRULIN JA, ASSMANN KJM, WEENING JJ, BERDEN JH M, WIESLANDER J, SCHRAMA E, HERMANS J, VEERKAMP JH. *Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane* (1994) *Diabetologia* 37, 313-320.
4. SHIMOMURA H, SPIRO RG. *Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes*. *Diabetes* 1987;36:374-81
5. Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients G. Tonolo, M. G. MELIS, M. FORMATO, M. F. ANGIUS, A. CARBONI, P. BRIZZI, M. CICCARESE, G. M. CHERCHI AND M. MAIOLI *European Journal of Clinical Investigation* (2000) 30, 980-987

elemento essenziale per la normale secrezione insulinica stimolata dal glucosio; costituisce inoltre il target dei farmaci sulfoniluree utilizzati in presenza di diabete di tipo 2 per aumentare la secrezione di insulina.

Numerosi studi precedenti, condotti su diverse popolazioni, hanno evidenziato che la variante E23K (sostituzione $G > A$) è implicata nel T2DM. In particolare l'omozigosità per l'allele A (KK) è significativamente più frequente nei soggetti diabetici e studi di meta-analisi confermano questo dato.

Per queste evidenze il gene KCNJ11 sembra essere un buon candidato per lo studio della alterata regolazione glucidica.

Scopo dello studio Valutare la presenza di mutazioni nel gene KCNJ11 in una coorte di bambini ed adolescenti reclutati in base ad alterata regolazione glucidica.

Coorte di studio: sono stati reclutati soggetti con IGR all'interno di una popolazione di bambini e adolescenti obesi in età scolare (6-18 anni), sottoposti consecutivamente a curva da carico di glucosio (OGTT) presso il Servizio di Endocrinologia Pediatrica dell'Ospedale Microcitemico di Cagliari.

Lo studio genetico è stato effettuato in un totale di 103 bambini e adolescenti obesi ($\text{BMI} = 28 \pm 4 \text{ Kg/m}^2$) 67 normoglicemici ($92 \pm 5 \text{ mg/dL}$) e 36 iperglicemici ($106 \pm 6 \text{ mg/dL}$). I soggetti iperglicemici risultati negativi per la ricerca di geni MODY noti sono stati sottoposti a ri-sequenziamento del gene KCNJ11.

Risultati Sono stati individuati cinque SNPs noti: E23K ($\text{rs}5219 \text{ A} > \text{G}$), A190A ($\text{rs}5218 \text{ C} > \text{T}$), L270V ($\text{rs}1800467 \text{ C} > \text{G}$), I337V ($\text{rs}5215 \text{ G} > \text{A}$), K381K ($\text{rs}8175351 \text{ G} > \text{A}$).

Non è stata osservata nessuna differenza significativa nelle frequenze genotipiche e alleliche dei diversi SNPs tra controlli e bambini iperglicemici eccetto che per la variante E23K in quanto l'omozigosità KK (alleli AA) è risultata significativamente più frequente nei soggetti iperglicemici rispetto ai controlli (28% vs 6%, $p = 0,008$).

Da analisi mediante ANOVA è risultata una differenza significativa ($p = 0.04$) nell'indice di HOMA-beta tra i KK carriers (media 499.5%) e non-carriers (media 236%), indipendentemente dallo stato clinico.

Inoltre, l'analisi di regressione logistica ha confermato il ruolo indipendente della variante E23K nel predire la presenza di iperglicemia, con un OR = 5.7 CI 1.5 - 21.7, $p = 0.01$ (odds ratio aggiustato per età, sesso e BMI).

Conclusioni. Questi dati preliminari suggeriscono che la variante E23K A>G del gene KCNJ11 è associata ad una alterata glicemia in bambini ed adolescenti obesi sardi. Studi su popolazioni più numerose sono in corso per confermare questo dato.

Bibliografia

1. BRINKMAN RR, DUBÉ MP, ROULEAU GA, ORR AC, SAMUELS ME. *Human monogenic disorders - a source of novel drug targets*. *Nat Rev Genet*. 2006 Apr;7(4):249-60.
2. GLOYN AL, WEEDON MN, OWEN KR, TURNER MJ, KNIGHT BA, HITMAN G, WALKER M, LEVY JC, SAMPSON M, HALFORD S, MCCARTHY MI, HATTERSLEY AT, FRAYLING TM. *Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes*. *Diabetes*. 2003 Feb;52(2):568-72.
3. FLOREZ JC, BURTT N, DE BAKKER PI, ALMGREN P, TUOMI T, HOLMKVIST J, GAUDET D, HUDSON TJ, SCHAFFNER SF, DALY MJ, HIRSCHORN JN, GROOP L, ALTSHULER D. *Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonilurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region*. *Diabetes*. 2004 May;53(5):1360-8.

Ricerca di mutazioni nel gene *kcj11* (kir 6.2) in bamibi obesi sardi stratificati in base ad alterata regolazione glucidica

Sentinelli F, Cambuli VM, Congiu T, Incani M, Paderi M, Perra L, Frau G, Loche S¹, Pilia S¹, Prinzis A, Cavallo MG², Cossu E e Baroni MG

Cattedra di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche Internistiche Università di Cagliari

¹ Servizio di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico, ASL8, Cagliari

² Dipartimento di Terapia Sistemica, Università La Sapienza di Roma

Il gene KCNJ11 codifica la proteina Kir6.2, una delle subunità del canale del potassio della beta-cellula, ed è un

Progetto pilota telemedicina nella diabetologia aziendale ASL 2 Olbia

Manconi A, Cherchi S, Carboni A, Angius MF, Pinna A, Caria S, Palazzo G, Serra F, Canu L, Amadori G, Flore G, Balloi G, Scodino AM, Tonolo G

S.C. Diabetologia Aziendale ASL 2 Olbia

Il progetto mira a creare un network "web based" per la condivisione online della cartella clinica e dei diari glicemici dei pazienti diabetici da parte dei diabetologi e dei MMG aderenti al progetto "gestione integrata". Il progetto pilota (partenza il 28 ottobre 2008) prevede di arruolare circa 2000 pazienti per un anno con determinate caratteristiche elencate in seguito (la rete includerà pazienti dei centri di Olbia, Tempio e La Maddalena, nonché quelli afferenti agli ambulatori del territorio) coinvolgendo tutti i medici che hanno aderito alla gestione integrata (58 nella Azienda Sanitaria 2 di Olbia). Il sistema, al contrario di quelli proposti ed utilizzati fino ad ora permette l'interfacciamento con **qualsunque** sistema di rilievo della glicemia capillare attualmente esistente. I dati vengono trasferiti ad un apposito apparato (deominato "Multicheck") via cavo, infrarossi o bluetooth (a seconda del modello di glucometro in uso), e da questo inviati (tramite linea telefonica tradizionale o tramite cellulare GPRS) ad un server web centralizzato. Queste caratteristiche risultano fondamentali perché consentono una totale compatibilità con i glucometri già in uso ai pazienti, e totale libertà nella scelta del tipo di glucometro per i nuovi casi. Il sistema risulta di facile e rapida utilizzazione; i dati relativi alle glicemie possono essere visualizzati via web da paziente, MMG e diabetologo usando un qualunque computer connesso ad internet, senza l'uso di software dedicati. La visualizzazione dei dati utilizza un siste-

ma di tabelle dove i valori glicemici al di fuori di determinati range (modificabili a piacimento) vengono evidenziati con colori diversi; sono di prossima implementazione modalità di visualizzazione mediante grafico e il calcolo di alcuni indici di variabilità glicemica. Il sistema, data la sua particolare architettura, consente infatti la possibilità di aggiornamenti centralizzati, in maniera del tutto trasparente per gli utenti finali, che non dovranno compiere alcuna procedura sul computer utilizzato per la connessione. Teoricamente non vi è limite al numero di dati che possono essere condivisi (glicemie, dati antropometrici, esami di laboratorio); tra questi è stata inclusa la scheda regionale della gestione integrata, che consentirà a diabetologo e MMG di seguire il paziente in maniera organica nei passaggi programmati tra i due ambulatori, con costante comunicazione nelle due direzioni.

Oltre all'utilizzo nei pazienti in gestione integrata per creare una rete con il MMG, questo sistema di telemedicina risulta particolarmente utile in:

- a) Pazienti in terapia insulinica intensiva (MDI o microinfusore) con variabilità glicemica, evitando al paziente di doversi recare spesso al centro o di dover comunicare i dati glicemici via telefono/fax/email.
- b) Pazienti con diabete gestazionale, in cui il controllo è sempre intensivo, evitando alla gestante spostamenti continui verso l'ambulatorio.
- c) Pazienti diabetici in terapia insulinica allettati.
- d) Pazienti diabetici che per motivi di lavoro non possono recarsi dal MMG o dal diabetologo: personale imbarcato su navi, piloti aviazione civile, personale al lavoro all'estero o in simili situazioni particolari e selezionate.

Il sistema potrebbe permettere inoltre alla Farmacia Ospedaliera di monitorizzare il numero di strisce reattive utilizzato dal singolo paziente. Confrontando questo dato con quello relativo al numero di strisce fornite, anche se in un campione isolato e selezionato, si potrebbe avere una idea del reale utilizzo delle strisce per l'autocontrollo. Verranno presto presentati i dettagli dell'utilizzo del sistema ed i dati preliminari.