



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE



Bari,
7-10 novembre 2013

DIABETE



Dott.ssa Elisabetta Lovati

Servizio Endocrinologia e CAD - Cl. Medica I

Fond. IRCCS Policlinico San Matteo - PAVIA



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Il diabete ha una più alta prevalenza nei pazienti con Down's syndrome (DS) rispetto alla popolazione generale

Van Goor JC et al: Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1997, 77:186

Smith DS: Health care management of adults with Down syndrome. *Am Fam Physician* 2001, 64(6):1031-1038.

Ohyama Y et al: Prevalence of diabetes in adult patients with Down's syndrome living in a residential home. *Diabetes Care* 2000, 23 (5): 705-706.



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Il diabete nella DS si può presentare come:

Disordine autoimmune (DM 1)

Insulino-resistenza (DM2)

Amiel SA, Buchanan CR: **Diabetes mellitus**. In *Clinical Pediatric Endocrinology* Edited by: Brook CGD, Hindmarsh PC. England, Blackwell Science Ltd; 2001:411-439.

Sperling MA: **Diabetes mellitus**. In *Pediatric Endocrinology* Edited by: Sperling MA. United States of America, Saunders; 2002:323-366.

Chen H: **Down syndrome**. [<http://www.emedicine.com>]. Access on: June 2003



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013



Il diabete nella DS si può presentare come:

- **Disordine autoimmune (DM 1)**
- Insulino-resistenza (DM2)



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Il rischio di malattie autoimmune è molto elevato nei pazienti affetti da DS

(Shield JPH et al. Arch Dis Child 81:147-150, 1999)

La prevalenza di patologia tiroidea autoimmune è 4 volte maggiore nei bambini DS che nella popolazione generale

(Ivansson SA et al. Acta Paediatr 86:1065-1067, 1997

Karlsson D et al. Arch Dis Child 79: 242-245, 1998)

La malattia celiaca è 10-40 volte più comune nei bambini DS

(George EK et al. J Pediatr 128: 555-557, 1996.

Gale L et al. Gut 40:492-496, 1997

Book L et al. Am J Med Genet 98:70-74, 2001)



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Islet Autoimmunity in Children With Down's Syndrome

Kathleen M. Gillespie,¹ Rachel J. Dix,¹ Alistair J.K. Williams,¹ Richard Newton,² Zoey F. Robinson,¹
Polly J. Bingley,¹ Edwin A.M. Gale,¹ and Julian P.H. Shield³

Diabetes 55: 3185-3188, 2006

Scopo dello studio:

Determinare se c'è un' aumentata autoimmunità verso le insule in bambini con DS

- Se la frequenza degli aplotipi HLA diabete–correlati è aumentata nei bambini DS

- Se gli aplotipi HLA classe II nei DS con diabete sono gli stessi del DM1



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

The prevalence of GADA, IA-2A, and insulin autoantibodies (IAA) in 106 children with Down's syndrome and 2,860 healthy schoolchildren

| | Down's syndrome children | Healthy schoolchildren |
|--------------------|--------------------------------|---------------------------|
| <i>n</i> | 106 | 2,860 |
| No markers | 90 (84.9) | 2,667 (93.3) |
| Single marker | | |
| GADA | 2 (1.9) | 59 (2.0) |
| IA-2A | 3 (2.8) | 60 (2.1) |
| islet autoantibody | 5 (4.7) | 61 (2.1) |
| Two markers | | |
| GADA/IA-2A | 2 (1.9) | 2 (0.07) |
| GADA/IAA | 4 (3.8) | 4 (0.14) |
| IA-2A/IAA | 0 | 2 (0.07) |
| Three markers | 0 | 5 (0.17) |

Data are *n* (%).

Due o più anticorpi sono presenti in 6 bambini DS su 106, mentre solo in 13 bambini su 2860 sani ($P < 0.001$)



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

The frequency of HLA class II genotypes in 40 individuals with Down's syndrome and diabetes, 222 individuals with Down's syndrome, 120 sex- and age-matched individuals with type 1 diabetes, and 621 healthy control subjects

| | Healthy control subjects | Down's syndrome | Down's syndrome and type 1 diabetes | Type 1 diabetes |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|
| <i>n</i> | 621 | 222 | 40 | 120 |
| Genotype | | | | |
| DR4-DQ8/DR3-DQ2 | 17 (3) | 4 (2) | 10 (25) | 51 (43) |
| DR4-DQ8/X | 85 (13) | 27 (12) | 7 (17) | 37 (31) |
| DR3-DQ2/X | 167 (27) | 49 (22) | 11 (28) | 21 (17) |
| X/X | 249 (40) | 94 (42) | 12 (30) | 10 (8) |
| DR2-DQ6/ DR2-DQ6 or DR2-DQ6/X | 103 (17) | 48 (22) | 0 (0) | 1 (1) |

Data are *n* (%). The genotypes HLA DRB1*04-DQB1*0302/HLA DRB1*03-DQB1*0201, HLA DRB1*04-DQB1*0302/X, and HLA DRB1*03-DQB1*0201/X are described as DR4-DQ8/DR3-DQ2, DR4-DQ8/X, and DR3-DQ2/X, respectively, where X is not HLA DRB1*02-DQB1*0602 (DR2-DQ6).

diabetes in the U.K.

Our data are consistent with the possibility that a gene, or genes, on chromosome 21 may increase the penetrance of type 1 diabetes in Down's syndrome. A recent Scandinavian genome scan for genes associated with type 1 diabetes identified an area of interest on chromosome 21 (22). Recent fine mapping of this region in 253 Danish families supported the existence of a susceptibility gene for type 1 diabetes on chromosome 21q21.11-q22.3 (23). Taken together, these data support the need for further studies to identify genetic

Distribuz

I genotip

DS con

Gli aplot

bambini

DS



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Diabetologia (2006) 49: 1179–1182
DOI 10.1007/s00125-006-0231-6

SHORT COMMUNICATION

R. Bergholdt · S. Eising · J. Nerup · F. Pociot

Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: a nationwide population-based study

- ✓ Popolazione studiata: tutti i nati in Danimarca dal 1981 al 2000
- ✓ Nati con DS 1.151, corrisponde prevalenza 0.09% (1.151/1.230.933)
- ✓ 2094 i pazienti affetti da DM1
- ✓ 8 DS /2094 DM1, corrisponde prevalenza 0.38% (4.2 volte rispetto alla popolazione generale)
- ✓ la prevalenza del DM1 nei pazienti DS è maggiore vs alla popolazione generale (0.7% vs 0.17%)
- ✓ L'età media di insorgenza di DM1 negli 8 DS è di 6 anni (range 0-13), mentre la media nella popolazione generale è di 8 anni (range 0-17) p=0.33



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Table 1 Clinical characteristics and HLA-*DQB1* genotypes for eight individuals with Down's syndrome and type 1 diabetes; information from medical records

| No. | Age at onset | Insulin treated | DKA | Glucose (mmol/l) | Bicarbonate (mmol/l) | Autoantibodies | Other autoimmune diseases | Continuous insulin treatment since onset | HLA- <i>DQB1</i> genotype |
|-----|--------------|-----------------|-----|------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------------|--|----------------------------|
| 1 | 5 years | Yes | Yes | NA | 14 | Not measured | None known | Yes | 602/603/604/X ^a |
| 2 | 7 months | Yes | Yes | 74 | 17 | Not measured | None known | Yes | 0201/X |
| 3 | 13 years | Yes | No | 27.3 | 26 | Not measured | None known | Yes | X/X |
| 4 | 1 year | Yes | Yes | NA | 18 | Not measured | Coeliac+ hypothyroidism | Yes | 302/0201 |
| 5 | 12 years | Yes | No | 19 | 24 | GAD65 positive, ICA negative | Hypothyroidism | Yes | 302/604 |
| 6 | 11 years | Yes | Yes | NA | 7 | Not measured | None known | Yes | Not typed |
| 7 | 7 years | Yes | No | NA | 25 | Not measured | Coeliac disease | Yes | Not typed |
| 8 | 1 Year | Yes | Yes | 96 | 15 | Not measured | None known | Yes | 302/X |

^a602/603/604/X corresponds to four possible *DQB1* genotypes: 602/604 or 602/603 or 603/X or 603/60
DKA Diabetic keto-acidosis NA Not applicable

Sebbene il numero sia piccolo non si evidenzia una particolare espressione dei genotipi HLA

Questo suggerisce che vi siano altri geni, per esempio sul cromosoma 21, che spieghino questa aumentata prevalenza di DM1 nella DS.

SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Diabetologia (2010) 53:1070–1075

DOI 10.1007/s00125-010-1686-z

ARTICLE

Down's syndrome in diabetic patients aged <20 years: an analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes

T. R. Rohrer • P. Hennes • A. Thon • A. Dost •
M. Grabert • B. Rami • S. Wiegand • R. W. Holl •
on behalf of the DPV Initiative

| Variable | Down's+diabetes | Type 1 diabetes only | <i>p</i> value | <i>p</i> value corrected |
|-------------------------------|-----------------|----------------------|----------------|--------------------------|
| All patients (<i>n</i>) | 159 | 41983 | | |
| Male, <i>n</i> (%) | 86 (54.1) | 21,999 (52.4) | 0.67 | 1.0 |
| Female, <i>n</i> (%) | 73 (45.9) | 19,984 (47.6) | | |
| Age (years) | 14.35±5.23 | 13.76±4.33 | <0.001 | <0.05 |
| Patients (<i>n</i>) | 159 | 41,983 | | |
| BMI | 22.59±5.66 | 21.08±4.10 | <0.01 | 0.2 |
| BMI SDS | 0.81±1.09 | 0.51±0.96 | <0.01 | 0.1 |
| Patients (<i>n</i>) | 150 | 40,261 | | |
| Diabetes age of onset (years) | 8.21±5.29 | 8.42±4.26 | 0.41 | 1.0 |
| Patients (<i>n</i>) | 159 | 41,983 | | |
| Diabetes duration (years) | 6.14±5.19 | 5.34±4.18 | 0.25 | 1.0 |
| Patients (<i>n</i>) | 159 | 41,983 | | |



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

| Variable | Down's+diabetes | Type 1 diabetes only | <i>p</i> value | <i>p</i> value corrected |
|---|-----------------|----------------------|----------------|--------------------------|
| Insulin injections daily Patients (<i>n</i>) | 3.73±1.91 | 4.92±2.19 | <0.001 | <0.001 |
| Insulin dose (U/kg) Patients (<i>n</i>) | | | | |

Minor numero di iniezioni di insulina e minor dose (U/Kg)

| Variable | Down's+diabetes | Type 1 diabetes only | <i>p</i> value | <i>p</i> value corrected |
|---|-----------------|----------------------|----------------|--------------------------|
| Patient total (<i>n</i>) | 159 | 41,983 | | |
| HbA _{1c} (%) | | | | |
| HbA _{1c} -DCCT Patients (<i>n</i>) | | | | |
| Antibodies ^a | | | | |
| Anti-thyroglobulin (%) Patients (<i>n</i>) | 37.2 | 14.9 | <0.001 | <0.001 |
| Thyroxine peroxidase (%) Patients (<i>n</i>) | | | | |
| Coeliac ^b (%) Patients (<i>n</i>) | 9.5 | 22,211 | | |
| Anti-gliadin IgA (%) Patients (<i>n</i>) | 31.5 | 6.8 | <0.001 | <0.001 |

Miglior controllo glicemico in termini di emoglobina glicata

Aumento di circa due volte della frequenza di anticorpi correlati a tiroide e malattia celiaca



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Table 3 Islet autoantibodies in young type 1 diabetic patients and in young type 3 diabetic patients with Down's syndrome

| Variable | Down's+ diabetes | Type 1 diabetes only | <i>p</i> value | <i>p</i> value corrected |
|---|---------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------|
| ICA (% of <i>n</i>) | 40.0 | 58.1 | <0.05 | 0.6 |
| Patients (<i>n</i>) | 40 | 10,475 | | |
| GADA (% of <i>n</i>) | 66.0 | 65.7 | 0.97 | 1.0 |
| Patients (<i>n</i>) | 47 | 11,228 | | |
| IAA (% of <i>n</i>) ^a | 63.3 | 54.7 | 0.57 | 1.0 |
| Patients (<i>n</i>) | 22 | 5,616 | | |
| IA-2A (% of <i>n</i>) | 35.3 | 66.9 | <0.001 | <0.01 |
| Patients (<i>n</i>) | 34 | 7,701 | | |
| Beta cell autoantibodies (% of <i>n</i>) | 76.8 | 82.0 | 0.31 | 1.0 |
| Patients (<i>n</i>) | 56 | 14,813 | | |

Values are given as *n* or percentages of patients with detectable antibodies

^a During first 4 weeks after diagnosis



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Diabetic retinopathy in Down's syndrome

Tim Fulcher, Margaret Griffin, Seamus Crowley, Richard Firth, Robert Acheson,
Niall O'Meara

Br J Ophthalmol 1998;82:407-409

Minor prevalenza di RD nei pazienti con DS,
nonostante la lunga durata di malattia (8-41 anni)

Ipotesi: più bassi valori pressori e più bassi livelli di
IGF-I possono avere effetti protettivi sulla RD



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Il diabete nella DS si può
presentare come:

A. Disordine autoimmune (DM 1)

B. Insulino-resistenza (DM2)



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Caratteristiche della DS

Alta prevalenza di sovrappeso ed obesità

Differente distribuzione dell' adipe,
maggiormente rappresentato a livello del tronco
(grasso viscerale, insulino-resistenza)

Ipotonicità muscolare



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

BMC Endocrine Disorders

Research article

Insulin resistance in adolescents with Down syndrome: a cross-sectional study

Cristina T Fonseca^{*1}, Daniela M Amaral^{†1}, Márcia G Ribeiro^{†2},
Izabel CR Beserra^{†3} and Marília M Guimarães^{†3,4}

BMC Endocrine Disorders 2005, 5:6 doi:10.1186/1472-6823-5-6

Studio descrittivo cross-sectional su 15 pazienti affetti da DS (8M, 7F) di età compresa tra 10 e 18 anni (5 adulti, 9 età puberale e 1 prepubere), di cui 2 obesi, 4 sovrappeso e 9 normopeso

Scopo dello studio: stimare l' IR attraverso l' HOMA index in adolescenti affetti da DS

SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE

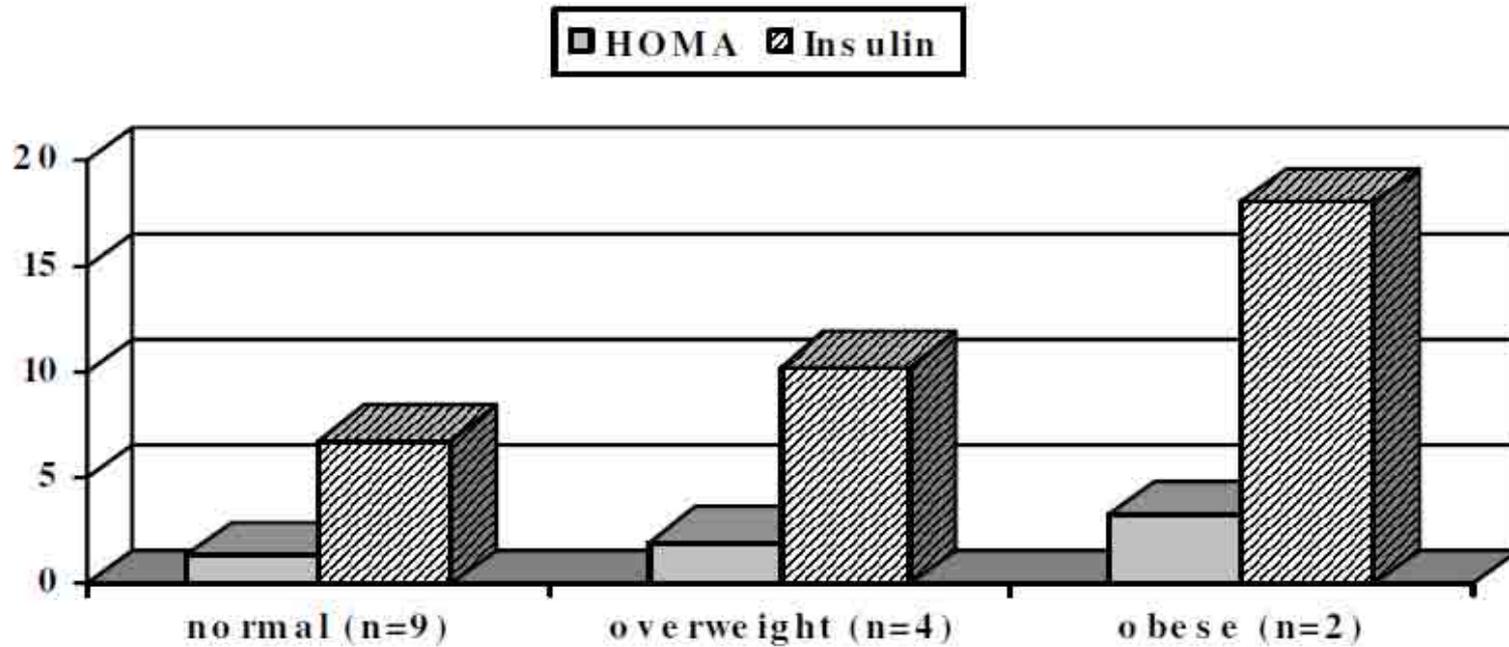


Figure 1

Mean values of HOMA and insulin according to the nutritional classification. The highest values of HOMA and insulin were found in the obese, followed by the overweight, and lastly, by the normal-weighted patients.

SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE

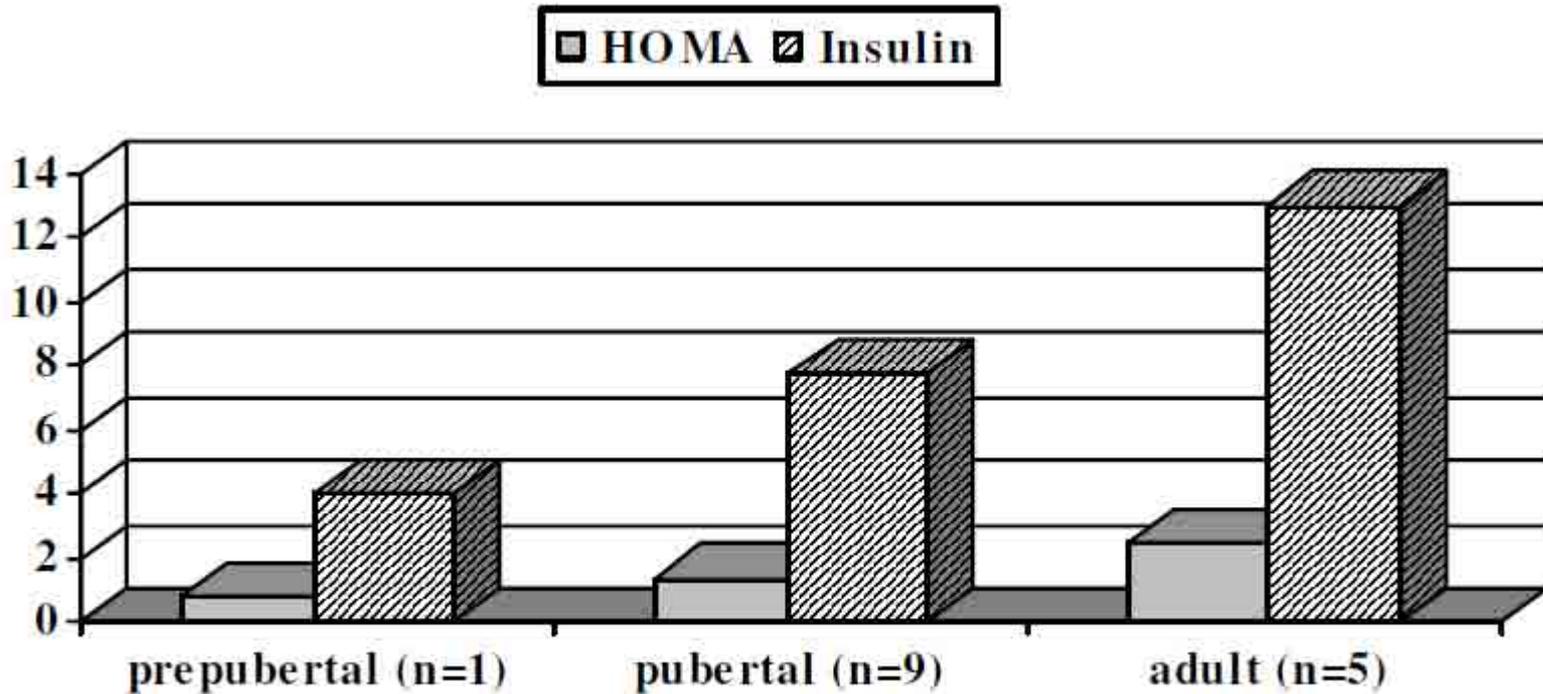


Figure 2

Mean values of HOMA and insulin according to the pubertal classification. The highest values of HOMA and insulin were found in the adult, followed by the pubertal, and lastly, by the prepubertal patients.



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

Leptin, insulin and thyroid hormones in a cohort of Egyptian obese Down syndrome children: a comparative study

Sohier Yahia¹, Reham M EL-farahaty², Amany K El-Hawary^{1*}, Mona A El-hussiny², Hanaa Abdel-maseih², Faeza El-Dahtory³ and Abdel-Hady El-Gilany⁴

Yahia et al. *BMC Endocrine Disorders* 2012, 12:22

Table 1 Comparison between studied groups regarding age, sex, FBG, some obesity- related hormones and CK

| Parameters | Groups | | | | P [#] |
|--------------------|------------|-------------|-------------|--------------|----------------|
| | OD n=23 | NOD n=13 | OND n=20 | NOND n=23 | |
| Age (years) | | | | | |
| Median | 5 | 4 | 6 | 5 | 0,160 |
| Range | 2.5-10 | 2-8 | 2.8-11 | 2-10 | |
| Sex | | | | | |
| Male | 13(56%) | 7(53%) | 12(60%) | 12(52%) | 0,962 |
| Female | 10(43%) | 6(46%) | 8(40%) | 11(48%) | |



SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013

RISULTATI DELLO STUDIO

- No differenze nei livelli di leptina/leptinoR nei soggetti DS;livelli più elevati nei OD, come per OND
- Valori più elevati di FBG, Insulina e HOMA in OD e NOD rispetto ai OND e NOND (valori più elevati nei OD)

Conclusioni: l'associazione di FBG e iperinsulinemia nei bimbi con DS indica un quadro di precoce IR, suggerendo una possibile base genetica

SINDROME DI DOWN ED ENDOCRINOPATIE DIABETE



Bari,
7-10 novembre 2013



Grazie per l' attenzione