



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

**SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE
BIOMEDICHE**

Direttore della Scuola: Prof. Andrea Fausto Piana

**INDIRIZZO IN FISIOLOGIA, MORFOLOGIA E
FISIOPATOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO
XXVIII CICLO**

*Determinazione della concentrazione di metalli pesanti e
associazione con il profilo lipidico e il controllo
metabolico in pazienti con Diabete Tipo 1 del nord
Sardegna*

Direttore:

Prof. Andrea Fausto Piana

Tutor:

Prof. Andrea Montella

Tesi di dottorato di:

Dott. ssa Angela Peruzzu

Co- Tutor:

Prof. Roberto Madeddu

Anno Accademico 2014 - 2015

La presente tesi è stata prodotta nell'ambito della Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche dell'Università degli Studi di Sassari, a.a. 2012/2013 – XXVIII ciclo, con il supporto di una borsa di studio finanziata con le risorse del P.O.R. SARDEGNA F.S.E. 2007-2013 - Obiettivo competitività regionale e occupazione, Asse IV Capitale umano, Linea di Attività I.3.1.

INDICE

I.	INTRODUZIONE	p 4
	I.1 Il Diabete	p 5
	I.2 Il Diabete di tipo I (T1DM)	p 8
	I.3 Il Diabete di tipo I in Sardegna	p 12
	I.4 Metalli pesanti	p 14
	I.5 Metalli tossici	p 20
	I.5.1 Piombo	p 20
	I.5.2 Mercurio	p 22
	I.5.3 Cadmio	p 24
	I.5.4 Nichel	p 26
	I.6 Elementi in tracce	p 28
	I.6.1 Zinco	p 28
	I.6.2 Rame	p 30
	I.6.3 Ferro	p 34
	I.6.4 Selenio	p 35
	I.6.5 Cromo	p 36
	I.6.6 Manganese	p 38
II.	OBIETTIVI	p 40
III.	MATERIALI E METODI	
	III.1 Popolazione	p 44

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.

Università degli Studi di Sassari

III.2 Analisi dei parametri clinici	p 45
III.3 Analisi dei metalli	p 46
III.4 Analisi Statistica	p 47

IV. RISULTATI

IV.1 Risultati descrittivi della popolazione T1DM	p 49
IV.2 Analisi quantitativa dei metalli	p 52
IV.3 Relazione fra HbA1c% ed elementi in tracce.	p 53
IV.4 Influenza dei metalli sul profilo lipidico e sul controllo metabolico	p 55
IV.5 Comparazioni tra pazienti con e senza complicanze	p 66

V. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

p 68

VI. BIBLIOGRAFIA

p 80

VII. SITOGRAFIA

p 97

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

INTRODUZIONE

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

I. INTRODUZIONE

I.1 Il Diabete

Il diabete mellito rappresenta ancora oggi la malattia endocrina più diffusa. Nel mondo secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità circa 347 milioni di persone sono affette da Diabete. Questo numero è destinato a raddoppiare nel 2030 (**Fig.1**).

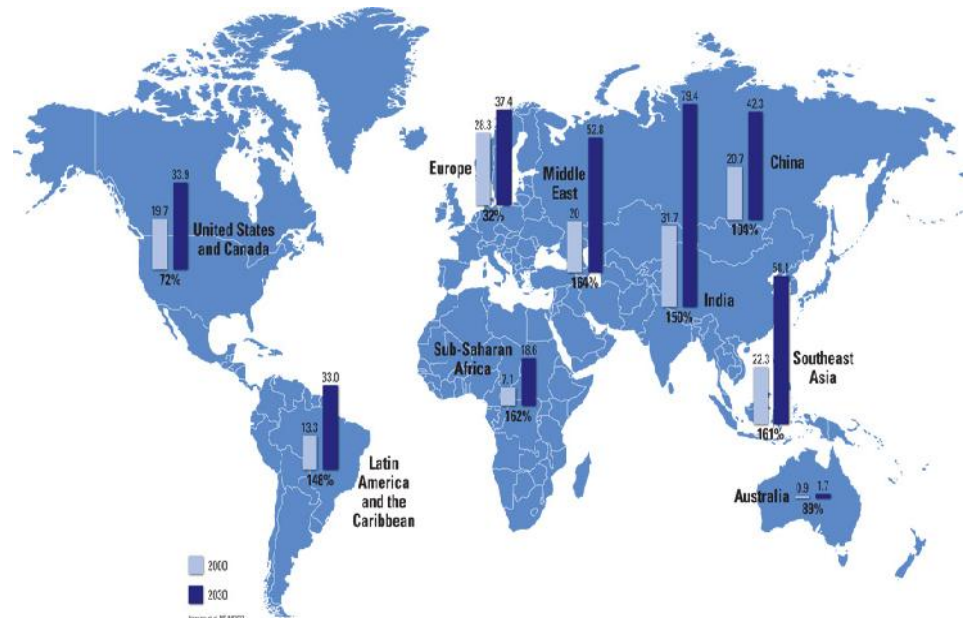


Fig.1 Proiezione Diabete 2000 - 2030

La malattia diabetica presenta un decorso cronico, caratterizzato da iperglicemia, dovuta al malfunzionamento delle cellule

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

pancreatiche deputate alla produzione di insulina e/o ad un aumento della resistenza all'insulina da parte dei tessuti periferici (tessuti muscolari, adiposi ed epatici). Questa condizione non consente all'organismo di utilizzare gli zuccheri e gli altri componenti del cibo e di trasformarli in energia. Questo stato di squilibrio glicemico se non corretto con adeguata terapia può favorire la comparsa di complicanze croniche, ovvero, retinopatie, neuropatie, nefropatie e complicanze cardiovascolari.

Esistono diverse forme di Diabete accomunate tutte dalla perdita della capacità di produrre insulina.

Le principali comprendono:

- il diabete primario o spontaneo rappresenta il più comune, a sua volta viene distinto in
 - **diabete di tipo 1 T1DM**
 - **diabete di tipo 2 T2DM**
- il diabete secondario, conseguente a patologie correlate al pancreas o ad intensi trattamenti farmacologici a base di glicocorticoidi;
- il **diabete gestazionale** che insorge temporaneamente nelle donne in gravidanza;

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Secondo le stime dell' Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2012 il diabete ha causato la morte di 1,5 milioni di persone e questo numero sembra destinato a crescere. Circa l'80% dei decessi è stato registrato in paesi con basso e medio reddito.

Nel 2014 è stata stimata la prevalenza globale del diabete al 9% tra gli adulti di età compresa attorno ai 18 anni (*WHO, Geneva 2014*). Secondo proiezioni future, nel 2030 il diabete sarà la settima causa di morte (*Mathers et al., 2006*). Una dieta sana, una regolare attività fisica, il mantenimento di un peso corporeo normale, evitando l'uso di tabacco può prevenire o ritardare l'insorgenza del diabete di tipo 2 (*WHO, Geneva 2011*).

La popolazione diabetica, infatti è costituita per il 90 % da diabetici di tipo 2 (*WHO, Geneva 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2)*).

L' insorgenza di questa forma di Diabete, è dovuta a numerosi fattori di rischio tra cui la familiarità e stile di vita non corretto, inteso come cattive abitudini alimentari e scarsa o nulla attività fisica. Fino a poco tempo fa, questa forma si osservava solo negli adulti, ma ora si sta verificando anche nei bambini. Questa forma di diabete è detta MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ed è una particolare condizione, più rara delle precedenti, è clinicamente simile a un T2DM non insulino-dipendente, ma che

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

insorge in età giovanile (< 25 anni).

Il restante 10% è rappresentato dal Diabete di tipo 1, in passato conosciuto come insulino-dipendente, Diabete giovanile o ad esordio infantile. Questa forma è caratterizzata da progressiva distruzione delle cellule β del pancreas endocrino. Questo, porta ad un deficit assoluto o relativo di insulina e ad un conseguente innalzamento della concentrazione di glucosio nel sangue. Secondo l'ISTAT, in Italia nel 2011, quasi 3 milioni di persone (il 4.9% della popolazione) hanno dichiarato di avere il diabete. L'incidenza maggiore è stata registrata nel sud del nostro paese. A causa dell'invecchiamento della popolazione, negli ultimi dieci anni si stima una maggiore diffusione della malattia.

I.2 Diabete Tipo 1 (T1DM)

Storicamente sono stati usati diversi termini per descrivere questa forma di Diabete, per esempio Diabete Giovanile, Diabete Autoimmune, Diabete Insulino-dipendente (IDDM) fino a quando la World Health Organization ha coniato il termine Diabete di tipo 1 nel 1988. Questa forma di Diabete è caratterizzata dalla distruzione delle β -cellule del pancreas, che non potranno più

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

produrre insulina. Il tipo 1 è identificato come autoimmune, riconoscibile grazie alla presenza di anticorpi nel sangue, detti ICA, GAD, IA-2, IA-2 β , diretti contro antigeni presenti nelle cellule che producono insulina, quindi contro l'organismo stesso. Si suppone che il danno prodotto dal sistema immunitario, nei confronti delle cellule beta, possa dipendere sia da fattori ambientali (tra cui fattori dietetici) che da fattori genetici (individuati in una generica predisposizione a reagire contro agenti esterni come virus e batteri). Quest'ultima ipotesi è basata su studi condotti in gemelli monozigoti che hanno un'incidenza di rischio nello sviluppare il Diabete di tipo 1 del 30-40%. Questa percentuale si riduce al 5-10% nei fratelli non gemelli e al 2-5% nei figli. Da questo si può dedurre che la predisposizione alla malattia si tramanda attraverso la trasmissione di geni implicati nella risposta immunitaria e che, durante una banale risposta del sistema immunitario a comuni agenti infettivi, si possa avere una produzione di auto-anticorpi anche verso le β cellule del pancreas (*Epicentro ISS – malattie croniche*).

Tra diabetici di tipo 1 non mancano però anche casi idiopatici (una forma molto rara presente principalmente in Africa e in Asia), di cui non si conosce né eziologia né patogenesi. Questi hanno una

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

tendenza alla chetoacidosi ma nessuna manifestazione autoimmunitaria evidente.

La velocità di distruzione delle cellule β è piuttosto variabile. L'esordio repentino si ha nei bambini e negli adolescenti mentre la forma lentamente progressiva si sviluppa negli adulti, definita come Diabete autoimmune latente nell'adulto (LADA: Late Autoimmune Diabetes in Adults).

I sintomi più comuni sono :

- poliuria
- polidipsia
- iperfagia
- dimagrimento

Alcuni pazienti, come bambini ed adolescenti, manifestano chetoacidosi all'esordio, oppure una modesta iperglicemia a digiuno, che può rapidamente trasformarsi in iperglicemia severa talvolta accompagnata da chetoacidosi in presenza di infezioni o altre condizioni di stress. Altri ancora, gli adulti in particolare, possono conservare una funzione β -cellulare residua, sufficiente a prevenire la chetoacidosi per diversi anni.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Sebbene i pazienti con questo tipo di diabete non sono di solito obesi, la presenza di obesità non è incompatibile con la diagnosi. Il diabete di tipo 1 è spesso associato anche ad altre patologie come per esempio il morbo di Graves, la tiroidite di Hashimoto ed ipotiroidismo, il morbo di Addison, la gastrite Atrofica e la malattia celiaca. Dopo circa 2-5 anni dall'esordio del Diabete, possono comparire le prime alterazioni strutturali e funzionali dovute alle complicanze microvascolari. Nei bambini e negli adolescenti le principali forme di angiopatia interessano il microcircolo retinico e glomerulare (retinopatia diabetica e nefropatia diabetica). Le prime lesioni retiniche di norma si manifestano dopo circa 20 anni di malattia, con evoluzione negativa verso la cecità intorno ai 30 anni. L'incidenza della nefropatia aumenta dopo circa 5 anni di malattia e raggiunge un apice intorno ai 20. L'avanzamento della nefropatia aumenta il rischio di mortalità sia per insufficienza renale che per complicanze cardiovascolari. La neuropatia diabetica e le macroangiopatie si sviluppano più tardivamente.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

I.3 Il Diabete di Tipo 1 in Sardegna

L'incidenza del diabete di tipo 1, in Europa è in aumento e la Sardegna, fa parte delle regioni ad alto rischio (**Fig. 2**). In realtà la regione sarda è seconda dopo la Finlandia.

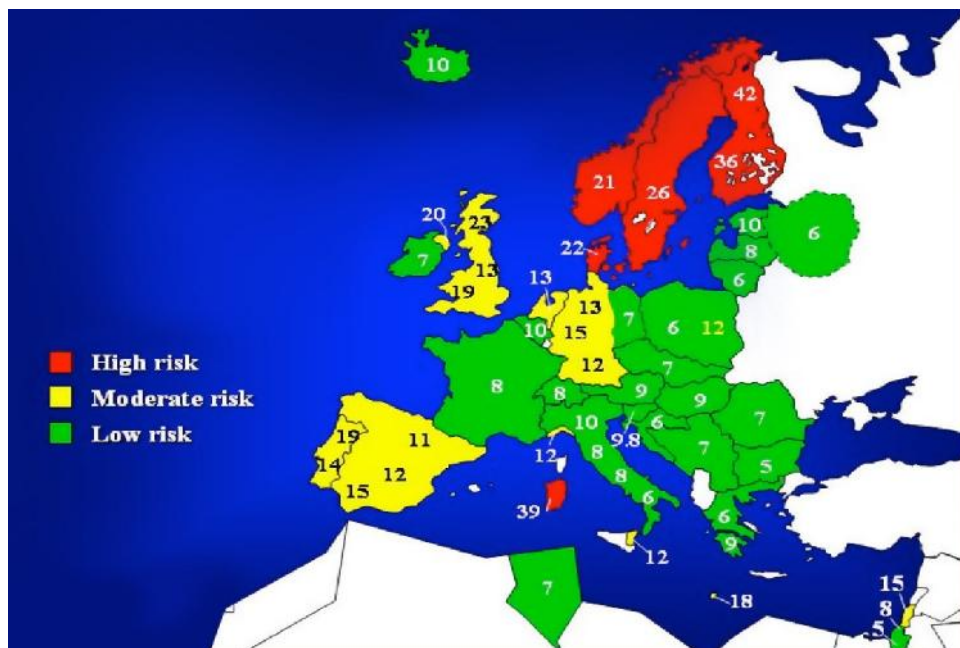


Fig. 2 Incidenza diabete tipo 1 in Europa- (*Songini et al.,1998*)

Negli ultimi dieci anni, la media annua europea è aumentata del 3,2%, con un tasso più alto nei bambini di 5 anni di età (*Green e Patterson, 2001*).

La Sardegna si trova al secondo posto nel mondo, anche per l'incidenza di Diabete di tipo 1 nei bambini di circa 15 anni età. Dati precedenti hanno dimostrato un'aumentata prevalenza nei giovani uomini di 18 anni di età (*Songini et al.,1998*).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

La Sardegna è la regione d'Italia con la più alta incidenza di Diabete mellito tipo 1 (T1DM), questa è distinta da un trend di incremento circa sei volte superiore al dato nazionale. Infatti, ogni anno in Sardegna si registrano 50 nuovi casi per 100.000 abitanti, nella fascia d'età compresa tra 0-30 anni, mentre nel resto della penisola italiana i nuovi casi annuali registrati ammontano a 6-7 per 100.000 abitanti.

L'incidenza del T1DM nell'Isola risulta elevata, soprattutto nei bambini di 3 anni (41,0 / 100.000) e questa caratteristica rende la Sardegna un posto interessante per indagare l'epidemiologia della malattia (*Casu et al., 2004*).

La popolazione sarda, presenta caratteristiche peculiari derivanti dall'isolamento storico e geografico. Il contesto socioeconomico si basa su una struttura familiare di tipo patriarcale, su un'economia agricola, elevata endogamia, bassa immigrazione e alta longevità. Inoltre, la popolazione sarda presenta un background genetico diverso dal resto della Penisola Italiana (*Cavalli-Sforza et al., 1994; Caselli et al., 2006; Forte et al., 2014*).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

I.4 I metalli pesanti

Nella tavola periodica circa 80 elementi su 109 sono da considerare metalli.

I metalli sono elementi presenti nella crosta terrestre e possono essere introdotti nell'ambiente attraverso processi geologici, biologici e antropogenici. Insedimenti urbani, industrie, attività minerarie e agricole portano ad un rilascio ambientale (aria, acqua e terreno) di notevoli quantità di metalli (tra cui As, Cd, Cr, Pb e Hg) che, passano per dilavamento dai terreni direttamente nelle acque. Reazioni chimiche o biologiche li trasformano in sedimenti, non solo nell'ambiente ma anche in organismi animali e vegetali, attraverso i quali esplicando la loro azione inquinante (**Fig. 3**).

È vero che esposizioni a fonti antropiche risulta di prevalente importanza tossicologica, ma esposizioni a fonti naturali come dilavamento ed erosione di rocce, eruzioni vulcaniche, incendi boschivi e il conseguente passaggio nell'ambiente è stato di fondamentale importanza per lo sviluppo di meccanismi di detossificazione negli organismi viventi, con lo scopo di ridurre, se non di abbattere la tossicità dei metalli.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

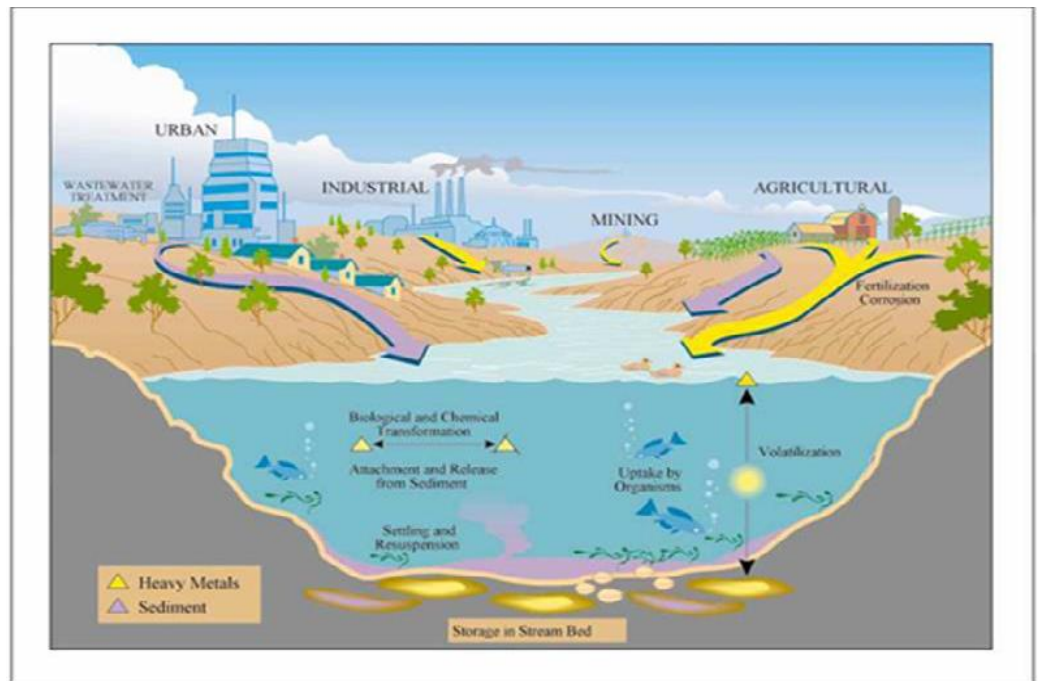


Fig 3 Fonti di rilascio metalli pesanti

Ancora oggi, non esiste una definizione di *metallo pesante* universalmente accettata. Si definiscono perciò metalli pesanti, metalli ad alta densità (superiore ai 5.0 g/cm^3), che si comportano generalmente come cationi, i cui idrati presentano una bassa solubilità, hanno una spiccata attitudine a formare complessi e presentano affinità verso i solfuri. In letteratura scientifica, sono considerati metalli pesanti elementi quali: alluminio, ferro, argento, bario, berillio, cadmio, cobalto, cromo, manganese, mercurio, molibdeno, nichel, piombo, rame, stagno, titanio, tallio, vanadio, zinco, ed alcuni metalloidi con proprietà simili a quelle dei metalli pesanti, quali arsenico, bismuto ed selenio.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Definiamo talvolta metalli pesanti, alcuni elementi della tavola periodica per indicare la loro tossicità. Non possiamo ignorare il fatto che ancora oggi, i metalli rappresentano una delle principali fonti di contaminazione ambientale (**Fig.4**).

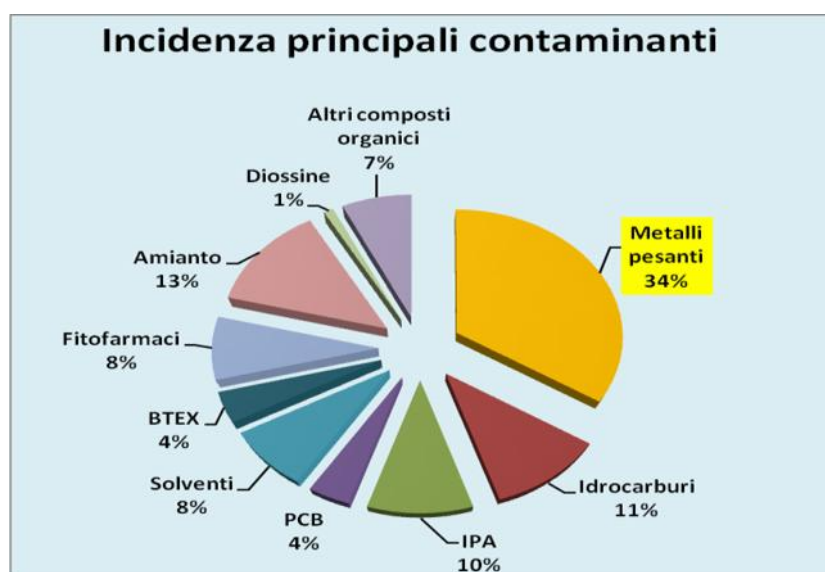


Fig.4 Contaminanti ambientali

È importante, anche sottolineare, che fanno parte di questo gruppo alcuni elementi definiti metalli in traccia di particolare interesse per la Medicina e la Biologia.

Infatti, l'esposizione a metalli può portare a rischi o benefici per l'uomo. Molti di questi sono indispensabili per lo svolgimento di

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

funzioni cellulari e il loro insufficiente apporto può creare stati di carenza e comparsa di patologie. Sono numerosi gli elementi presenti negli organismi viventi in concentrazioni pari o inferiori a 1 $\mu\text{g/g}$. Tra questi Arsenico, cobalto, cromo, rame, fluoro, ferro, iodio, manganese, molibdeno, nichel, selenio, silicio, stagno, vanadio e zinco sono essenziali per la vita, in quanto implicati in importanti processi che possono essere riassunti in quattro funzioni:

- stabilizzatrice
- strutturale
- ormonale
- cofattore enzimatico

È da sottolineare che, gli elementi in tracce svolgono le loro azioni essenziali nell'organismo in appropriate concentrazioni. I livelli di concentrazione sono peculiari di ciascun elemento, livelli più bassi provocano stati di carenza mentre quelli più alti determineranno uno stato di tossicità.

Alcuni elementi sono tossici per gli organismi viventi anche a basse concentrazioni come arsenico, cadmio, mercurio, cromo e piombo. Infatti, quando si parla di inquinamento da metalli pesanti, ci si riferisce principalmente a questi elementi, maggiori responsabili dei danni ambientali. La pericolosità dei metalli pesanti è dovuta al

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

fatto che tendono a bioaccumularsi nell'organismo umano, con effetti differenti e talvolta organo specifici. L'accumulo ha origine perché, questi metalli tossici, vengono assimilati ed immagazzinati più velocemente di quanto non vengano metabolizzati dall'organismo stesso ed eliminati.

Nell'uomo il tempo di dimezzamento biologico medio del mercurio è di circa 60 giorni mentre quello del cadmio è di 10 ÷ 20 anni. Per alcuni metalli il tempo di dimezzamento biologico varia sostanzialmente anche dal tipo di tessuto in cui si accumula; per esempio il piombo presenta un tempo di dimezzamento di alcune settimane nei tessuti molli mentre è maggiore di 20 anni nelle ossa (*Tossicologia Greim H. Deml E. 2004*). Contribuisce all'attività tossica, anche la forte affinità che questi cationi metallici mostrano per alcuni ligandi come ossigeno azoto e zolfo, formando legami ionici, covalenti e di coordinazione. Interagiscono pertanto con molti composti biologici tra cui proteine e acidi nucleici. Gli effetti cronici dei metalli sono specifici del tessuto, particolare importanza hanno in questo ruolo le proteine legate a metalli specifici come proteine non enzimatiche. Queste proteine formano complessi metallo-proteina e rappresentano forme di accumulo temporaneo, di trasporto per elementi essenziali e di detossificazione in quanto

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

legano i metalli. Sono un esempio transferrina e ferritina che legano il ferro, la ceruloplasmina che trasporta il rame e la metallothioneina, che, in condizioni fisiologiche lega diversi atomi di Zn e Cu ma può legare anche Cd, Hg, Co e Ni giocando un ruolo centrale sia nel metabolismo che nella detossificazione da metalli. Proteine enzimatiche contenenti gruppi sulfidrilici (-SH) che controllano la velocità delle reazioni metaboliche nel corpo umano legano facilmente i cationi di metalli pesanti. Il complesso metallo-zolfo che ne deriva impedisce all'enzima di funzionare normalmente.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

I.5 Metalli tossici

I.5.1 Piombo

Il Piombo è un metallo non essenziale noto sin dall'antichità ed è tra i più diffusi nell'ambiente. È un metallo lucido, bluastro ed è relativamente abbondante sulla crosta terrestre dove si trova nel minerale galena (PbS). E' resistente alla corrosione, morbido, malleabile e duttile ed è un mediocre conduttore di elettricità. Tende ad ossidare al contatto con l'aria. Trova impiego in diversi settori come per esempio la produzione di batterie e accumulatori, tubi, cavi, vernici, come schermo contro le radiazioni, come antidetonante nella benzina (piombo tetraetile e tetrametile). Tubature di piombo, risalenti dell'impero romano, sono tuttora funzionanti. Nonostante la sua diffusione, per diversificati utilizzi, recentemente si cerca di limitarne l'uso a causa della sua tossicità e del danno indotto dalla sua dispersione nell'ambiente. L'ingresso del Pb nell'ambiente avviene principalmente dall'atmosfera (circa il 90%), derivante dalla combustione di combustibili che lo contengono. I gas di combustione presentano una piccola frazione di composti organici del Pb incombusti, ma soprattutto composti come cloruri, ossidi e carbonati di Pb in distribuzione più fine. Queste particelle, possono permanere nell'ambiente per diverso

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

tempo ed essere trasportate per lunghe distanze (*Tossicologia Greim H. Deml E. 2004*). L'inquinamento ambientale da Pb arriva all'uomo non solo attraverso l'aria inquinata ma anche attraverso l'acqua e l'alimentazione (*Ysart et al., 2000*). Esposizione a Pb determina intossicazioni acute e croniche. Tipiche manifestazioni di saturnismo caratterizzate da coliche, encefalopatia acuta e anemia si manifestano solo per esposizioni a concentrazioni elevate (*Olibet et al., 1995*). Una volta assorbito si deposita nelle ossa, nei reni, nei denti e presenta un'emivita variabile (20-30 anni nel tessuto osseo, 7 anni nel tessuto renale e 1-2 mesi nel sangue). L'esposizione cronica al piombo determina intossicazione e sono maggiormente colpiti l'emopoiesi, il midollo osseo, il sistema nervoso. Nell'animale da laboratorio, esposizione cronica a basse concentrazioni di Pb, induce disordine nella neurotrasmissione centrale alla base delle funzioni comportamentali (*Clarkson et al., 1987; Silbergeld et al., 1982*). L'esposizione a Pb è estremamente dannosa per lo sviluppo del cervello, e nei bambini durante la crescita può limitare lo sviluppo cognitivo e comportamentale. L'encefalopatia da Pb si presenta quasi esclusivamente nei bambini. The Center for Disease Control and Prevention (CDC) ha riportato come livello preoccupante per la salute, il valore di Pb nel sangue di 100 ng/mL. A valori superiori

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

è giustificato l'intervento con la terapia chelante, specialmente nei bambini (*Binns et al., 2007*).

I.5.2 Mercurio

Il mercurio è un elemento noto fin dall'antichità, chiamato anche argento vivo. È un metallo bianco argento, liquido a temperatura ambiente ed altamente volatile. Si presenta in 2 stati di ossidazione +1 e +2 e può fare parte di composti sia organici che inorganici. Il mercurio può assumere diversi stati chimici, tra cui tre di particolare importanza.

- **Mercurio metallico:** è liquido e volatilizza velocemente a temperatura ambiente; questa sua sublimabilità lo rende particolarmente tossico per inalazione.
- **Mercurio inorganico** monovalente e bivalente: è il tipo chimico che forma sali con diversi anioni; tali sali sono moderatamente solubili in acqua.
- **Mercurio organico:** è la forma organica di mercurio ecologicamente più importante. I composti organici del mercurio formano un gruppo estremamente eterogeneo e sono dotati di potenzialità tossicologiche molto varie. Il monometilmercurio è solubile in acqua ed è molto stabile

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

grazie al legame covalente tra il mercurio ed il carbonio. Il dimetilmercurio è meno stabile e meno idrosolubile.

Il mercurio è trasformato da organismi acquatici in metilmercurio, e insieme al mercurio elementare derivante dalle amalgame rappresentano le sorgenti di esposizione più importanti per l'uomo. La tossicocinetica del mercurio è variabile dallo stato di vapore, allo stato ionico, a quello organico. Questa è determinata dalla differente liposolubilità e dalle proprietà permeanti. Circa l'80% dei vapori di mercurio viene assorbita negli alveoli polmonari e si lega agli eritrociti nel sangue. Il mercurio elementare è altamente lipofilo e si distribuisce bene nei vari distretti dell'organismo. Il mercurio inorganico, invece presenta una tossicocinetica distinta dal mercurio elementare, l'assorbimento per via orale o cutanea è pari a circa il 10%. Tra i composti organici, sicuramente i più importanti dal punto di vista tossicologico sono quelli a catena alchilica breve come il metilmercurio. Il metilmercurio è altamente lipofilo e circa l'80% viene assorbito per via inalatoria. Si lega al 90% degli eritrociti nel sangue e si accumula prevalentemente nel fegato ma anche nel cervello per un 10% (*Tossicologia Greim H. Deml E. 2004*). Intossicazione acuta determina bronchite o

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

polmonite interstiziale, associata a manifestazioni neurologiche come ipereccitabilità e tremori. L'intossicazione cronica invece si presenta con alterazioni al sistema nervoso centrale con particolare interessamento neurologico e psichico (*Olibet et al., 1995*).

I.5.3 Cadmio

Il cadmio è un metallo raro, brillante, bianco-argento, duttile e malleabile, infatti può essere tagliato con un coltello. Lo stato di ossidazione più comune del Cd è +2, ma in rari casi presenta anche lo stato di ossidazione +1.

Questo elemento rappresenta il sottoprodotto del raffinamento dello zinco e del piombo, infatti si trova nei minerali grezzi come impurezza fino ad un 3%.

Ogni anno vengono scaricate nell'ambiente 25.000 tonnellate di Cd. L'introduzione del Cd nell'ambiente avviene attraverso l'atmosfera, per combustione di combustibili fossili, produzione e lavorazione del Cd, fanghi e rifiuti.

Presenta svariati usi, per esempio è usato per la produzione di batterie cadmio-nichel energetiche e ricaricabili, perché di lunga durata e bassa manutenzione. Il cadmio viene utilizzato, per la buona resistenza alla corrosione, nei materiali di rivestimento per

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

gli ambienti marini e aerospaziali, in cui è richiesta elevata sicurezza del materiale. È impiegato nella produzione di pigmenti, stabilizzatori per PVC, come barriera per controllare le reazioni di fissione nucleare.

Inoltre, troviamo il Cd come materiale di scarto in numerosi prodotti di uso comune, come fertilizzanti a base di fosforo, detersivi e prodotti petroliferi raffinati.

Il cadmio (dal latino *cadmia* e dal greco *kadmeia*, calamina = scaglia di laminazione) fu scoperto da Friedrich Strohmeyer, in Germania nel 1817, che lo individuò tra le impurità della calamina, un minerale a base di carbonato di zinco.

Il cadmio non è un elemento utile dal punto di vista biologico. È un metallo tossico anche a basse concentrazioni e tende ad accumularsi negli ecosistemi e negli organismi. A differenza del Pb il Cd viene assorbito facilmente dalle piante. La carne, il pesce e la frutta contengono mediamente 50µg di Cd/Kg di peso netto, e gli ortaggi e le patate fino a 150µg/Kg (*Tossicologia Greim H. Deml E. 2004*).

Il cadmio è altamente tossico, è implicato nello sviluppo di alcune patologie tra cui cancro e diabete. Tende a sostituire lo zinco in molti complessi metallo-enzimi e alcuni sintomi tossici del Cd

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

possono essere ricondotti ad una carenza di zinco indotta da cadmio. L'assorbimento del Cd avviene principalmente per via inalatoria e attraverso la dieta. Si distribuisce nel sangue e primariamente si accumula nel fegato, dove si lega alla metallothioneina, poi raggiunge i reni. La concentrazione del Cd nei tessuti aumenta con l'età. Nei reni, nel parenchima corticale, raggiunge la concentrazione massima verso i 50 anni, Il tempo di dimezzamento è di 10-20 anni (*Tossicologia Greim H. Deml E. 2004*). A causa della contaminazione del tabacco, e del buon assorbimento del Cd per via inalatoria, fumare 20 sigarette porta a raddoppiare in contenuto di Cd assorbito rispetto a quello assunto con la dieta. Il cadmio è responsabile di disfunzioni renali, presenta effetti negativi sull'emopoiesi, sul sistema cardiovascolare, sullo scheletro ed è considerato un agente cancerogeno e genotossico (*Forte et al., 2011*).

I.5.4 Nichel

Il Nichel è un elemento metallico bianco-argenteo, duro, duttile, malleabile, lucidabile ed è stato usato per diverso tempo nel conio delle monete. Lo stato di ossidazione più comune del Ni è +2, ma

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

sono stati osservati anche complessi di nichel in stati di ossidazione 0, +1 e +3. Il Ni è principalmente utilizzato nella produzione di leghe metalliche, perché duttile, resistente a forti trazioni, alla corrosione e al calore. Circa il 67% del nichel è utilizzato per la produzione di acciaio inox e, dal momento che è molto resistente alla corrosione agli acidi e alle alte temperature viene anche utilizzato nelle turbine a gas e nei motori.

La principale fonte di esposizione al nichel è la via orale, attraverso la dieta, come contaminante per cause umane. Altre forme di esposizione sono quella inalatoria (fumo di tabacco e combustione dei carburanti fossili) e il contatto diretto con la pelle (uso di gioielli, monete, e detersivi). La quantità media alla quale la maggior parte di persone è esposta non rappresenta un pericolo per la salute umana. La maggior parte del nichel assorbito quotidianamente dagli umani è eliminato attraverso la via urinaria, oppure è eliminato per via gastrointestinale immodificato. Il nichel non è causa di intossicazioni da accumulo, tuttavia a dosi elevate ed esposizioni croniche professionali, possono rappresentare un rischio per la salute.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

I.6 Elementi in tracce

I.6.1 Zinco

Lo Zinco è un elemento in traccia essenziale, nell'organismo umano si trova in quantità superiori a qualunque altro oligoelemento ad eccezione del ferro. Il contenuto totale di Zn nel nostro organismo è di circa 1.5- 2.5 g di cui, circa l'85% è presente nella struttura muscolo scheletrica, l'11% è distribuito tra pelle, capelli, unghie e cervello e solo lo 0.5% nel sangue. Nel sangue l'80% si trova all'interno degli eritrociti. Circa il 60% dello Zn plasmatico è legato all'albumina con funzione di trasportatore proteico, il 10% è legato ad amminoacidi quali istidina e cisteina, e una piccola frazione è legata alla transferrina.

L'assunzione avviene principalmente con la dieta. L'assorbimento dello Zn, come per la maggior parte degli elementi in traccia, dipende dall'età, dal sesso, dallo stato di nutrizione e dall'azione di interferenti antagonisti come agenti chelanti, fosfati, fitati e calcio(*Ingrao G et al. 1995*). A differenza di rame e ferro, presenta un solo stato di ossidazione stabile (+2), perciò non partecipa direttamente a reazioni di ossidoriduzione e di conseguenza non innesca reazioni redox potenzialmente dannose.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

La sua essenzialità fu resa nota solo negli anni 60 (*Porjes et al. 1966*), infatti svolge importanti funzioni nel fegato, pancreas, rene ed altri organi. Lo Zinco risulta essenziale per la crescita e lo sviluppo degli organismi e partecipa a numerosi processi biologici.

Presenta principalmente le seguenti funzioni:

- strutturale
- catalitica
- regolatoria a livello trascrizionale
- antiossidante

È un componente essenziale di molti enzimi, alcuni dei quali intervengono nella sintesi e nella degradazione di lipidi, proteine e glucidi (*Ingrao et al., 1995*). Inoltre, ostacola la formazione di radicali liberi. È indispensabile per la proliferazione di molti tessuti, in particolare di quelli a rapido ricambio come le cellule del sistema immunitario. Perciò, una carenza di zinco può determinare una diminuita resistenza alle malattie infettive, una riduzione della produzione di linfociti e macrofagi e un'alterata funzione linfocitaria.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Situazioni deficitarie, possono ridurre l'attività degli enzimi antiossidanti con aumento del danno tissutale osservato nel diabete (*Di Silvestro et al., 2000*). Nel Diabete Mellito, spesso è stata rilevata una maggiore zincuria, con conseguente riduzione dello zinco ematico (*Cunningham et al., 1994*). Diversi studi, condotti su pazienti diabetici hanno confermato questo stato deficitario (*Ekin et al., 2003; Kazi et al., 2008*). Un miglioramento del controllo glicemico e un ritardo nello sviluppo di complicanze è stato notato in paziente con diabete di tipo 2 che assumevano integratori a base di zinco (*Al-Marroof et al., 2006*).

I.6.2 Rame

Il rame è un elemento naturale, presente nella crosta terrestre, in laghi, oceani e fiumi.

Oltre allo stato elementare, il rame si trova spesso combinato ad altri metalli, come oro, argento, bismuto e piombo; è presente in piccole quantità in diversi tipi di rocce, in particolare nelle lave basaltiche.

Storicamente, il rame è stato uno dei primi metalli usati dall'uomo accompagnando le tappe della sua civilizzazione. Come metallo, possiede molte qualità che lo rendono utile per il mondo di oggi.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Le molteplici e specifiche proprietà fisico-chimiche del rame sono i fattori chiave alla base del successo di questo materiale e del suo ampio e diversificato utilizzo.

I sali di rame sono usati in agricoltura per combattere malattie e parassiti delle piante, un esempio sono le miscele fungicide contenenti rame. Ogni anno se ne usano migliaia di tonnellate per questo motivo. Questo elemento, è essenziale per lo svolgimento di alcuni meccanismi biologici tra cui la fotosintesi e la sintesi di proteine nelle piante, ma in rapporto alla quantità usata può essere tossico.

La tossicità si esplica attraverso un'azione diretta, dovuta al bioaccumulo del metallo nel terreno, ed indiretta, dovuta allo smisurato uso in agricoltura di sali di rame come fungicidi e battericidi.

Il bioaccumulo nel terreno può raggiungere e inquinare le falde acquifere, determinando gravissimi rischi ambientali ed ecotossicologici su un ampio spettro di organismi e microrganismi, influenzando negativamente la vita microbica e lo sviluppo di batteri, alghe, funghi e lombrichi.

L'azione indiretta invece, determina un aumento della percentuale

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

di batteri resistenti agli antibiotici, che finiscono col costituire serbatoio di geni per l'antibiotico-resistenza. Questi geni, presenti in plasmidi, possono essere trasmessi con facilità anche a batteri patogeni di uomo e animali, rendendoli così, a loro volta resistenti agli antibiotici, vanificandone di fatto l'azione profilattica e terapeutica in medicina umana e veterinaria.

Il Rame, tuttavia fa parte degli oligoelementi necessari per la vita di tutti gli organismi. Esiste in 2 stati di ossidazione (+1) e (+2). Nel corpo umano si trova in piccole quantità, da 70 a 100mg per 70 Kg di peso corporeo. È distribuito in maniera variabile tra ossa (46mg), muscoli (26mg), fegato (10mg), sangue (6 mg), rene (3mg) e cuore (2mg). Viene introdotto con la dieta (circa 2mg/die) e viene assorbito attraverso l'intestino tenue. L'omeostasi di questo metallo è strettamente regolata dalle proteine. Nel sangue, il rame si trova legato principalmente alla ceruloplasmina (proteina sintetizzata nel fegato) e in minor misura all'albumina.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

La ceruloplasmina lega 6 atomi di rame e presenta proprietà polifunzionali:

- trasporta il rame nel sangue;
- può ossidare il ferro da Fe^{2+} a Fe^{3+} ;
- è un ammino ossidasi;
- è un antiossidante;

Difetti nella sintesi di ceruloplasmina determinano un accumulo di Cu (malattia di Wilson), mentre carenza di rame provoca anemia. All'interno degli eritrociti, troviamo degli enzimi tra cui Cu,Zn-superossido dismutasi (SOD1) che, insieme alle catalasi, proteggono l'organismo dai radicali dell'ossigeno, responsabili di danno cellulare (*Viktorinova et al., 2009*). Alterazioni del metabolismo di Cu, Zn, Mn e Mg sembrano essere legate a funzione insulinica compromessa, insulino-resistenza, intolleranza al glucosio negli animali e nell'uomo (*Walter et al., 1991*). Inoltre, diversi autori hanno riscontrato un aumento di rame plasmatico in soggetti diabetici, spesso associato ad uno stato di carenza di zinco (*Schlienger et al., 1988; Taneja et al., 1998; Kruse-Jarres et al., 2000*). Questo eccesso era più marcato nei diabetici con complicanze, tra cui retinopatia, malattia microvascolare e ipertensione(*Walter et al., 1991*).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

I.6.3 Ferro

Il Ferro è un elemento molto diffuso, costituisce circa il 5% della crosta terrestre. È anche un elemento in tracce fondamentale per la vita, in quanto, partecipa ad una varietà di processi biologici, tra cui processi di trasporto dell'ossigeno legato all'emoglobina, processi enzimatici e reazioni di ossidoriduzione (*Ingrao et al., 1995*). Mediamente il contenuto di Fe nel corpo umano è di circa 4-5 g, così suddiviso: circa il 70% è legato all'emoglobina nei globuli rossi, il 10% è legato alla mioglobina che fissa l'ossigeno all'interno dei muscoli, nei citocromi ed altri enzimi, il 10-20% nella ferritina e solo una piccolissima parte (circa 0.1- 0.2%) è trasportato dalla transferrina nel circolo. La maggior parte del ferro viene introdotto con la dieta, viene immagazzinato nel fegato, nella milza, nel midollo osseo e nel sangue. Solo una piccolissima parte (circa 1%) di ciò che viene assimilato è prontamente adoperato dagli enzimi.

Sebbene sia un elemento essenziale, un eccesso di ferro è in grado di essere tossico, e squilibrio di questo elemento è alla base di molte patologie croniche (*Liu et al., 2009*). Accumulo di Fe epatico, con aumentata ferritina serica, provoca insulino-resistenza, disfunzioni cardiache, diabete e complicanze (*Wrede et al., 2006*).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

I.6.4 Selenio

Il Selenio è un micronutriente essenziale con proprietà antiossidanti (*Bleys et al., 2008*). È un costituente dell'enzima eritrocitario glutatione perossidasi (GSHPx), coinvolto nella prevenzione della formazione di radicali liberi, della perossidazione lipidica di membrane cellulari, principalmente associato alla vitamina E (*Gebre- Medhin et al., 1988*). Oltre all'azione antiossidante, il selenio è implicato anche nel funzionamento degli ormoni tiroidei, nella fertilità, nella risposta immunitaria ed infiammatoria e svolge inoltre un'importante azione anticancro per prostata, colon e polmoni. La quantità giornaliera raccomandata è di 55 µg. Viene assorbito per via gastrointestinale e dopo l'assorbimento circa il 90% viene distribuito in tutti i tessuti non adiposi. La corteccia renale, la tiroide e il fegato presentano le concentrazioni più elevate. L'eliminazione, avviene per via polmonare e urinaria. Alcuni studi epidemiologici, hanno dimostrato che carenza di selenio è associata a malattie cardiovascolari, neurodegenerative, cancro e diabete di tipo 2 (*Ingrao et al., 1995 Rees et al., 2013; Xin et al., 2014; Laclaustra et al., 2010*). Altri studi hanno evidenziato che carenza di questo elemento in soggetti con diabete mellito è associata ad uno squilibrio lipidico (*Xin et al., 2014*).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.

Università degli Studi di Sassari

Supplementi di Se nella dieta controllata riducono il rischio di diabete di tipo 2 (*Park et al., 2012*). Al contrario, abuso di Se, può avere gravi effetti sulla salute con influenza sul profilo lipidico (*Whanger et al., 1996; Stranges et al., 2010 ; Stranges et al., 2011; Bleys et al., 2008*).

I.6.5. Cromo

È un elemento poco diffuso sulla superficie terrestre. In natura il Cr non si trova mai allo stato elementare ma principalmente sotto forma di cromite(FeCr_2O_4), che rappresenta il solo minerale impiegato per l'estrazione del metallo. I più comuni stati di ossidazione del cromo sono +2, +3 e +6, e tra questi il +3 è quello più stabile. Nello stato di ossidazione +2, il cromo si comporta come riducente. I composti di Cr (II) avendo un'elevata tendenza a cedere elettroni, sono usati per la riduzione di composti organici.

Lo stato di ossidazione +3 è il più rilevante nella chimica del Cromo. Tra i composti più importanti ricordiamo Cr_2O_3 che viene usato nella produzione di vetri colorati, conferisce la colorazione verde allo smeraldo e si trova anche nel rubino. I sali di Cr(III) si legano facilmente alle proteine, per questo motivo vengono utilizzati nella concia delle pelli. L'unico composto del Cr (IV)

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

degno di nota è il CrO_2 che si ottiene per decomposizione termica del CrO_3 . Questo ha proprietà magnetiche e per tale motivo viene utilizzato per la produzione di nastri magnetici di registrazione.

Il Cr(VI) è tossico e nocivo. I composti del cromo esavalente sono potenti ossidanti come lo ione dicromato (forte ossidante in soluzione acida) e lo ione cromato (ossidante in soluzione basica). Composti che contengono Cr(VI) sono CrO_3 altamente velenoso. Le principali fonti di inquinamento del cromo derivano dall'industria galvanica, dalla concia delle pelli, dalla produzione di vernici, coloranti tessili, dalla saldatura, dall'alimentazione (pesci e molluschi, birra, funghi, cereali e lievito di birra), cemento e inceneritori.

I principali stati di ossidazione di interesse tossicologico sono il +6 e il +3. La tossicità a livello cellulare si ha con la riduzione da Cr^{+6} a Cr^{+3} , con formazione di complessi macromolecolari. L'azione tossica interessa principalmente la cute e i polmoni. Inoltre, attraversa la barriera ematoencefalica e provoca disturbi al metabolismo lipidico e glucidico. L'esposizione acuta provoca danni renali, mentre quella cronica neoplasie polmonari. In particolare, il Cr(VI) è riconosciuto come sostanza cancerogena.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Oltre alle proprietà tossiche, dobbiamo riconoscere che con il giusto stato di ossidazione (+3) e alle giuste dosi, il cromo rappresenta un importante elemento per il nostro organismo. È coinvolto nel metabolismo degli zuccheri e dei grassi. Il cromo influisce sul metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine (*Bahijiri et al., 2000; Ali. et al., 2011*). Numerosi studi hanno documentato che una delle principali funzioni del Cr è quella di favorire l'equilibrio degli zuccheri nel sangue, ottimizzando l'azione dell'insulina. Uno stato deficitario può determinare problemi cardiaci alterazioni del metabolismo e Diabete. Altri autori hanno rilevato che il Cr è coinvolto nella regolazione della glicemia in pazienti con diabete (*Bahijiri et al., 2000; Ali. et al., 2011*). Questo elemento favorisce il legame dell'insulina alle cellule, inducendo un aumento dei siti recettoriali e stimolando l'attività chinasica (*Anderson, 1997*).

I.6.6. Manganese

Il manganese rappresenta un elemento in traccia essenziale per la crescita e lo sviluppo dello scheletro e di alcune funzioni cerebrali di uomo e animali. In particolare, è implicato nel metabolismo di

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.

Università degli Studi di Sassari

zuccheri e grassi (*Leach et al., 1962*). Nell'uomo sono presenti circa 10-20mg di Mn distribuiti principalmente nelle ossa, nel fegato e nei tessuti molli. Alcuni autori hanno evidenziato che, appropriati livelli di Mn sono indispensabili per la normale sintesi ed escrezione insulinica (*Korc, 1983*).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

OBIETTIVI

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

II. OBIETTIVI

Il Diabete di tipo 1, conosciuto anche come Diabete insulino-dipendente, è caratterizzato dalla distruzione autoimmune delle cellule β del pancreas endocrino. Squilibrio di minerali come Se, Zn, Cu, Fe Mn e Cr sono stati descritti da diversi autori e talvolta sono stati associati a danno dovuto a stress ossidativo. Diverse sono le cause che portano ad aumento dei radicali liberi nel diabete, es. l'autossidazione del glucosio, la perossidazione lipidica, l'attivazione dei leucociti e una maggiore disponibilità di metalli di transizione (*Ruiz et al., 1998*). Inoltre, alterazione del metabolismo lipidico, glucidico e proteico e uno squilibrio di minerali sono stati associati con lo sviluppo di complicanze diabetiche. Metalli pesanti come Pb, Cd, Hg e Ni tossici presenti nell'ambiente minacciano la salute dell'uomo.

Obiettivo 1. Determinazione della concentrazione dei metalli nel sangue intero di pazienti diabetici di tipo 1.

L'obiettivo primario di questo studio osservazionale trasversale, è stato quello di determinare la concentrazione di metalli nel sangue intero di pazienti Diabetici di tipo 1 del Nord Sardegna, afferenti alla clinica Ospedaliero Universitaria di Sassari, che potrebbero influire sul metabolismo dei Diabetici di tipo 1.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Sono stati analizzati elementi in tracce come Zn, Cu, Fe, Cr, Se e Mn che normalmente sono presenti nel nostro organismo e che partecipano ad importanti funzioni biologiche, alcune strettamente legate al metabolismo del glucosio. Altri elementi presi in considerazione in questo studio, sono stati Cd, Pb, Hg, Ni, che si trovano in natura, e sono definiti tossici perché minacciano la salute dell'uomo, attraverso alcuni fattori quali l'ambiente e l'alimentazione.

Obiettivo 2. Correlazione tra metalli, profilo lipidico e controllo metabolico.

Un secondo obiettivo, è stato quello di verificare se nel nostro campione studio di T1DM, gli elementi da noi analizzati potevano influenzare il profilo lipidico, inteso come quantità di Colesterolo Totale (TC), Trigliceridi (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein definition (HDL) e il controllo metabolico indicato come HbA1C%, che rappresenta la glicemia media di tre mesi. Lo scopo finale è stato quello di dimostrare che nei pazienti T1DM, alcuni parametri clinici possono essere influenzati da metalli sia presenti come elementi in tracce nel nostro organismo sia derivanti dall'inquinamento.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

MATERIALI E METODI

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

III. MATERIALI E METODI

III.1 Popolazione

Sono stati inclusi in questo studio 192 pazienti Diabetici di tipo 1 del nord Sardegna afferenti all'Unità di Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'Azienda ospedaliero Universitaria di Sassari.

Circa 60.9% dei pazienti viveva in aree urbane con più di 15000 abitanti.

Tutti i partecipanti allo studio, hanno aderito volontariamente e hanno firmato un consenso informato.

La raccolta dei campioni è avvenuta tra il 2012 e il 2013, dopo approvazione del Comitato Etico Universitario.

A ciascun paziente è stato fornito un questionario da compilare, specificante residenza, variabili antropometriche, età, sesso, altezza, peso e durata della malattia. Ulteriori dati, sono stati acquisiti dalle cartelle cliniche dei pazienti come quelli riguardanti complicanze diabetiche o altre patologie.

Sono stati esclusi dallo studio: i soggetti fumatori, coloro che non seguivano una regime dietetico controllato, quelli che assumevano integratori alimentari, vitamine, ormoni tiroidei, farmaci diuretici, antiipertensivi e i soggetti con infezioni acute.

Nessuno dei pazienti partecipanti allo studio ha dichiarato di essere

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

alcolista o di essere stato esposto professionalmente a metalli pesanti.

Tutti i diabetici hanno seguito un regime dietetico controllato. I pazienti con Indice di Massa Corporea (BMI) (Kg m^{-2}) normale, hanno seguito una dieta normocalorica, rispettando l'apporto nutrizionale indicato dalle linee guida per i pazienti diabetici. Per pazienti con $\text{BMI} > 25$ o $\text{BMI} < 18.5$ sono state prescritte diete adeguate per garantire un livello di nutrizione salutare. Tutti i pazienti Diabetici erano sottoposti a terapia insulinica. La glicemia a digiuno (FPG) e l'emoglobina glicata (HbA1c%) è stata controllata regolarmente.

III.2 Analisi di parametri clinici

I campioni di sangue intero, relativi al campione T1DM in studio, sono stati raccolti in provette Vacutainer contenenti Potassio-EDTA da personale specializzato della Clinica di Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari. Un'aliquota di sangue intero è stata esaminata presso il laboratorio di Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari per la determinazione dei seguenti parametri clinici: TC, TG, HDL, LDL, FPG, HbA1c%.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

III.3 Analisi dei metalli

Una seconda aliquota dei campioni di sangue intero raccolti in provette Vacutainer sono stati conservati a -20°C fino alla determinazione quantitativa dei metalli pesanti.

La procedura analitica seguita, prevedeva una digestione al Microonde (ETHOS –Mega II oven, FKV, Bergamo, Italia) di 1 ml di sangue intero, in contenitori di plastica (Falcon, Becton, Franklin Lakes, USA) da 15ml, con aggiunta di Acido Nitrico Superpuro concentrato (HNO_3). Per controllare il processo analitico è stata esaminata anche una matrice certificata liofilizzata di sangue intero umano livello1 Seronorm (Sero AS, Billingstandt, Norway). I metalli sono stati analizzati e quantificati attraverso uno Spettrometro di massa a plasma accoppiato induttivamente (SF-ICP- MS, Thermo Fischer, Bremen, Germany).

I limiti di quantificazione (LOQs) di ciascun metallo, sono stati calcolati sul valore del bianco: Cr 0.005 ng/ml, Cu 0.5ng/ml, Fe 6 ng/ml, Hg 0.035 ng/ml, Mn 0.004 ng/ml, Ni 0.015 ng/ml, Pb 0.075 ng/ml, Se 0.6 ng/ml e Zn 0.8 ng/ml. Il range di Ripetibilità Intra-Day è variato da 1.1% (Mn) al 7.1% (Se) e la riproducibilità su 3 giorni di analisi è variata da 2.4% (Cu) a 9.6% (Hg). La media dei recuperi per ciascun elemento è risultata nel range 94 – 100% rispetto ai valori certificati.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

III.4 Analisi Statistica

Individuata la popolazione studio, costituita da pazienti diabetici di tipo 1 del nord Sardegna, afferenti alla Clinica Ospedaliero Universitaria, sono state misurate due variabili quantitative: metalli pesanti e parametri clinici. L'analisi descrittiva delle variabili osservate e misurate sul totale del campione e stratificato per genere è stata espressa come $Media \pm DS$. I dati hanno presentato una distribuzione normale confermata dal test di Shapiro-Wilk. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato calcolato per determinare la correlazione tra le variabili cliniche e i metalli di tutti i pazienti T1DM sia per il campione intero che stratificato per genere. Il Test di Student è stato usato per definire differenze fra gruppi di pazienti. L'analisi statistica è stata eseguita con il software Stata 12 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

RISULTATI

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

IV. RISULTATI

IV.1 Risultati descrittivi della popolazione T1DM

Il campione studio costituito da 192 pazienti è risultato costituito da una componente maschile (n=108, 56,3%) superiore a quella femminile (n= 84, 43,7%).

L'età media campione totale è di 48.9 anni, distinti per genere i maschi presentavano un'età media di 48.4 anni e le femmine 49.7 anni.

La durata della malattia della nostra popolazione T1DM è risultata variabile: il 32,2% dei pazienti presentava il Diabete da meno di 10anni; 26,5% dei pazienti possedeva una durata variabile da 11÷20 anni; il 32,8% da 21÷39 anni e l' 8.4% da più di 40 anni.

I risultati relativi all'analisi dei parametri clinici sono riportati in tabella 1 (**Tab 1**).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Tab 1 Statistica descrittiva (mean \pm standard deviation) dei **parametri clinici** e significatività statistica (p -value < 0.05)

			Sample n=192	Males n=108	Females n=84	<i>p</i> - value
Age (mean \pm SD)			48.9 \pm 16.3	48.4 \pm 15.2	49.7 \pm 17.7	0.61
		Reference values				
TC	mg/dL	80-200	175.3 \pm 28.6	173.6 \pm 30.0	177.4 \pm 26.7	0.37
HDL	mg/dL	>35	60.1 \pm 12.1	55.4 \pm 10.4	65.9 \pm 11.6	0.0001
LDL	mg/dL	<70	102.9 \pm 25.3	105.6 \pm 28.4	99.4 \pm 20.4	0.19
TG	mg/dL	<150	79.4 \pm 40.5	84.7 \pm 39.9	72.8 \pm 40.4	0.05
FPG	mg/dL	60- 110	166.2 \pm 66.4	164.3 \pm 67.0	168.7 \pm 65.9	0.65
HbA1C	%	<7	7.7 \pm 1.2	7.6 \pm 1.3	7.9 \pm 1.1	0.11

I valori di riferimento presi in considerazione sono quelli adottati dalla Clinica Ospedaliero Universitaria dove sono state eseguite le analisi.

I valori medi del nostro campione T1DM rientrano tutti nel range di riferimento considerato fatta eccezione per:

- **LDL:** il cui valore medio è risultato molto più alto (102.9 mg/dL) rispetto al valore di riferimento (< 70 mg/dL); Questi valori risultano essere più elevati nei maschi (105.6 mg/dL) rispetto alle femmine (99.4 mg/dL).

- **FPG:** i valori medi totali sono più elevati (166.2 mg/dL)

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

del valore di riferimento (60- 110 mg/dL). In questo caso le femmine presentano valori più elevati (168.7 mg/dL) rispetto ai maschi (164.3 mg/dL).

- **HbA1C%:** i valori del campione studiato sono maggiori del valore di riferimento (<7%). Campione totale (7.7%), maschi (7.6%), femmine (7.9%).

Nonostante tutti i diabetici seguissero un regime dietetico controllato, solo il 12% dei pazienti totali ha presentato valori di FPG all'interno dell'intervallo di riferimento (60- 110 mg/dL) e il 25% ha mostrato valori di Hb1c% <7.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

IV.2 Analisi quantitativa dei metalli

I risultati ottenuti dall'analisi ICP-MS, riportati nella tabella 2 (**Tab.2**) sono stati confrontati con dati acquisiti dall'Istituto Superiore di Sanità attraverso lo studio condotto su un campione di popolazione sana dell'area urbana di Roma, dal titolo "Biomonitoraggio della popolazione italiana per l'esposizione ai metalli" (*Alimonti et al., 2005, 2010*).

Tab.2 Statistica descrittiva (mean \pm standard deviation) dei **metalli selezionati** e significatività statistica (p -value < 0.05)

Metals		Referende value	Sample	Males	Females	p -value
Zn	$\mu\text{g/L}$	4076-7594	6381 \pm 1110	6697 \pm 1117	5975 \pm 964	0.0001
Cu	$\mu\text{g/L}$	780-1760	1063 \pm 220	991 \pm 141	1157 \pm 265	0.0001
Cr	$\mu\text{g/L}$	0.01-1.2	1.07 \pm 1.7	1.2 \pm 2.1	0.9 \pm 1.1	0.47
Fe	mg/L	390- 550	535 \pm 97	568 \pm 93	492 \pm 85	0.0001
Se	$\mu\text{g/L}$	76-140	137 \pm 25	140 \pm 26	133 \pm 24	0.037
Mn	$\mu\text{g/L}$	7.1– 10.5	9.9 \pm 5.1	9.3 \pm 4.0	10.6 \pm 6.1	0.67
Ni	$\mu\text{g/L}$	0.3 – 3.3	1.2 \pm 4.2	1.4 \pm 5.5	0.8 \pm 0.6	0.37
Pb	$\mu\text{g/L}$	4.0– 47	24.2 \pm 17.7	29.0 \pm 20.0	18.1 \pm 10.9	0.45
Cd	$\mu\text{g/L}$	0.1 - 1.7	0.9 \pm 0.7	0.9 \pm 0.7	1.0 \pm 0.7	0.05
Hg	$\mu\text{g/L}$	1.7 – 9.9	4.6 \pm 5.4	4.8 \pm 5.6	4.3 \pm 5.0	0.47

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.

Università degli Studi di Sassari

È stato rilevato uno stato di carenza di Zinco (6381 µg/L) nel campione T1DM totale. Questo stato, è risultato più marcato nelle femmine (5975 µg/L, $p < 0.0001$)

Il rame è significativamente più alto nelle femmine (1157 µg/L, $p < 0.0001$) rispetto ai maschi (991 µg/L), il cui valore tende al valore di riferimento più basso (780-1760 µg/L).

Sono state riscontrate differenze di genere anche sui valori medi di Fe, più alti nei maschi (568 mg/L) rispetto al range di riferimento (390- 550 mg/L). Nelle femmine il valore medio di Ferro è più basso (492mg/L) , ($p < 0.0001$).

Gli altri elementi in tracce come Cr(1.7 µg/L) e Mn(9.9 µg/L) sono risultati entro i range di riferimento (Cr 0.01-1.2 µg/L; Mn 7.1–10.5 µg/L). Tra i metalli tossici ricercati non abbiamo evidenziato particolari scostamenti rispetto alla popolazione sana in riferimento.

IV.3 Relazione fra HbA1c% ed elementi in tracce.

Il campione di T1DM è stato diviso in tre gruppi distinti per il valore dell'emoglobina glicata (HbA1c %). Come è possibile osservare dalla Tabella 3 (**Tab.3**) abbiamo distinto i pazienti con un buon controllo metabolico (HbA1c% <7) da quelli con un

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

controllo metabolico moderato (HbA1c% = 7-9), distinti ancora da quelli con uno scarso controllo metabolico (HbA1c% >9). Abbiamo correlato l'emoglobina glicata con i valori medi di concentrazione degli elementi in tracce per verificare l'esistenza di un'influenza reciproca.

Tab.3 Relazione tra HbA1c% e elementi in tracce, distinta per genere

	HbA1c% <7		HbA1c% 7-9		HbA1c% >9	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females
Cu (µg/L)	970	1256	992	1126	1043	1181
Zn (µg/L)	6787	6001	6686	5959	6496	6013
Se (µg/L)	142	139	139	130	143	138
Cr (µg/L)	1.34	0.81	1.10	1.05	0.99	0.82
Fe (mg/L)	553	491	572	490	584	506

I valori medi di Cu e Fe aumentano proporzionalmente all'aumentare dei valori di HbA1C%, mentre, Zn, Cr e Se, assumono valori più bassi all'aumentare dell'emoglobina glicata. Questa associazione non è risultata statisticamente significativa.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

IV.4 Influenza dei metalli sul profilo lipidico e sul controllo metabolico.

Dall'analisi statistica di correlazione fra le due variabili quantitative (parametri clinici e metalli pesanti), è emerso un quadro interessante. Elementi in tracce come Zn, Fe, Cu, Cr, Se, influenzano i valori di TC, TG, HDL e LDL in maniera significativa. Nessuna influenza è stata riscontrata per il Mn.

Tra i metalli tossici ricercati solo il Cd risulta influenzare il profilo lipidico e il controllo metabolico, mentre risultano ininfluenti Ni, Hg e Pb .

IV.4.1. Correlazioni statisticamente significative fra elementi in tracce e parametri clinici

Correlazioni statisticamente significative dello **Zinco (Fig.5, Fig. 6, Fig.7)** :

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

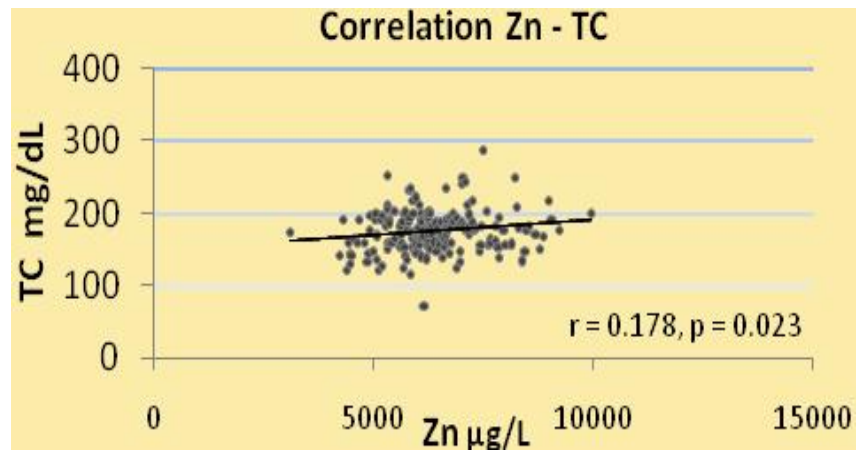


Fig. 5. Correlazione Zn-TC ($r=0.178, p=0.023$)

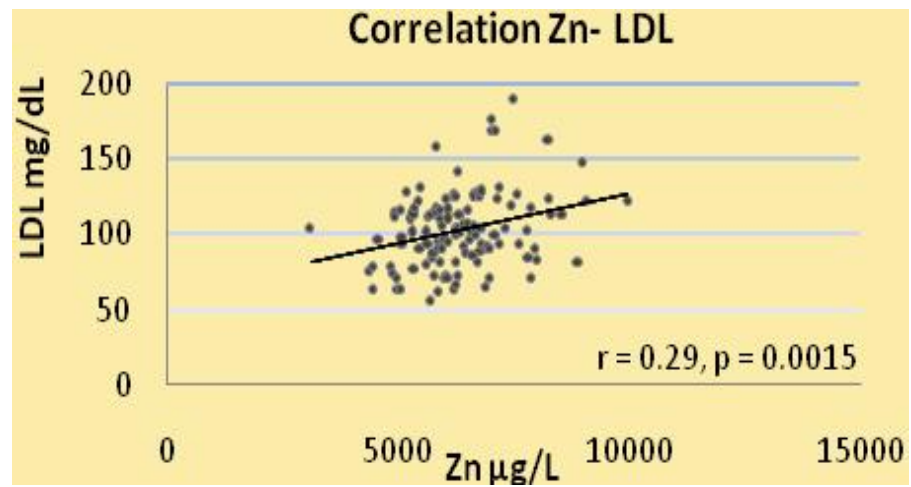


Fig. 6. Correlazione Zn- LDL ($r=0.29, p=0.0015$)

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

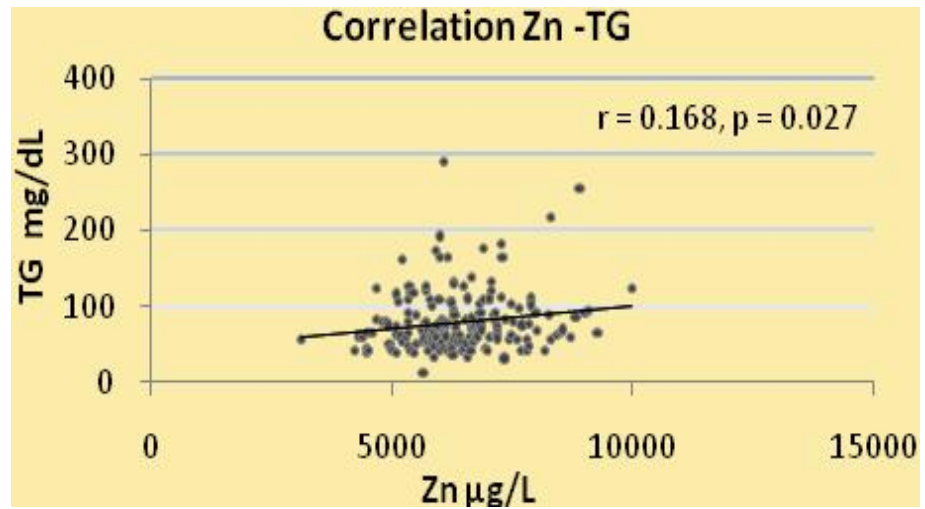


Fig. 7. Correlazione Zn- TG ($r=0.168$, $p=0.027$)

Correlazioni distinte per genere, dello **Zinco** (**Fig. 8**, **Fig.9**) :

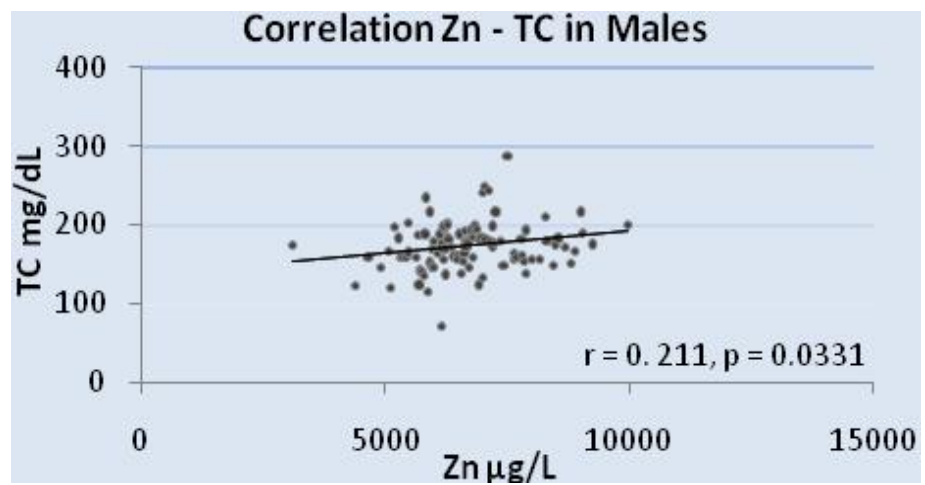


Fig. 8. Correlazione Zn- TC($r=0.211$, $p=0.0331$) nei maschi

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

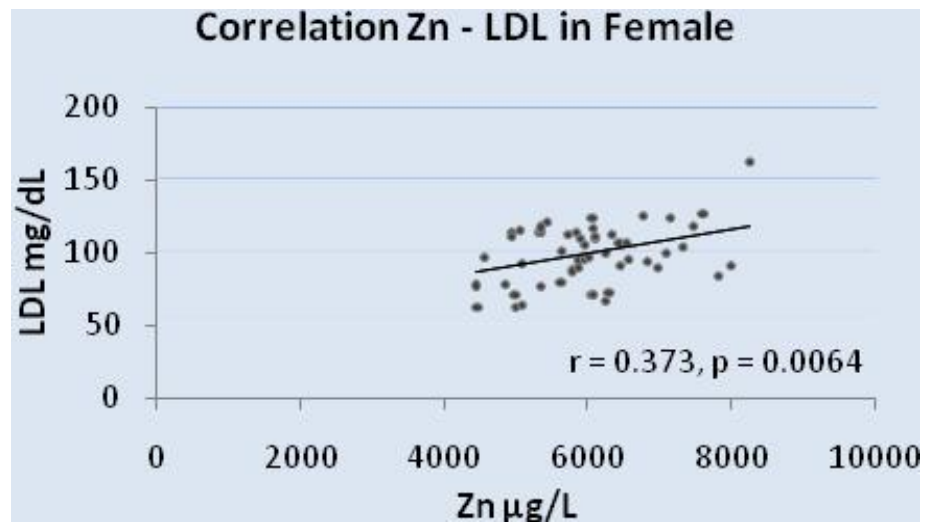


Fig. 9. Correlazione Zn- LDL ($r=0.373, p=0.0064$) nelle femmine.

Il **Rame** è risultato correlato solo all'**emoglobina glicata** (**Fig. 10**), mentre non ha alcuna influenza statisticamente significativa sul profilo lipidico.

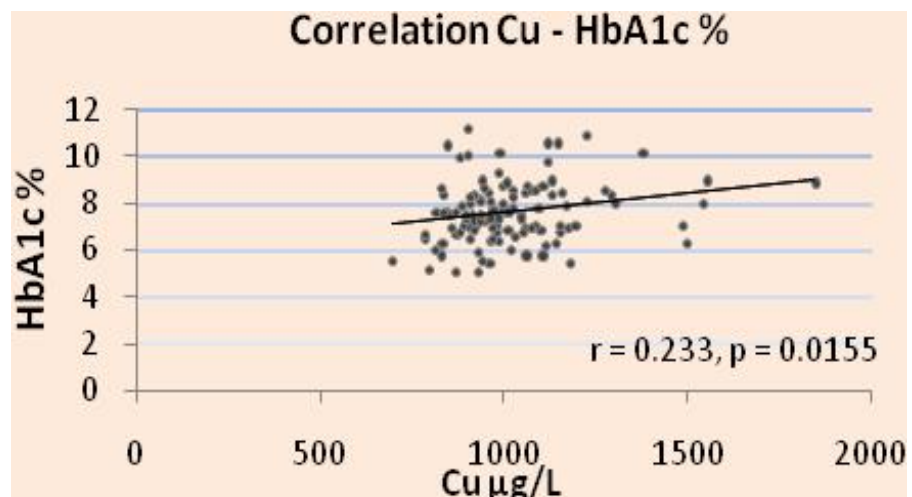


Fig. 10. Correlazione Cu- HbA1c% ($r=0.233, p=0.0155$)

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Il **Selenio** è risultato correlato significativamente solo con **TG** nelle femmine (**Fig.11**).

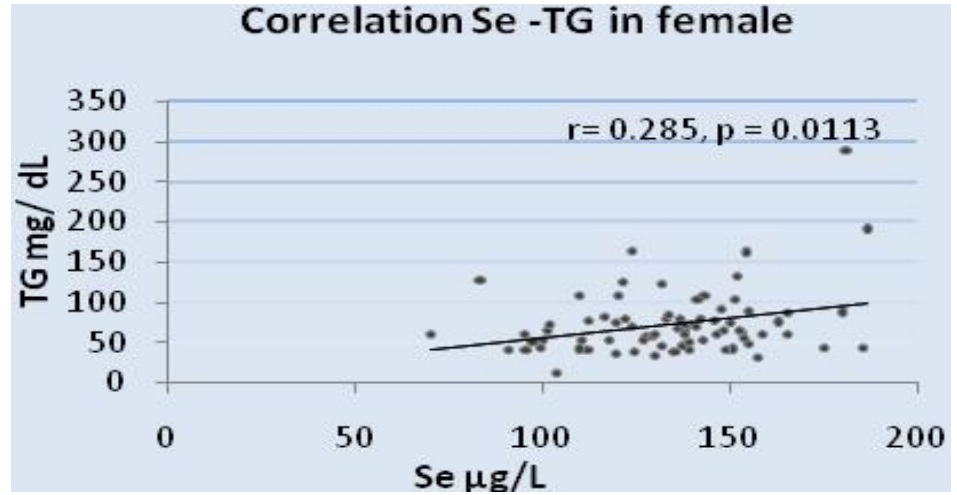


Fig. 11. Correlazione Se- TG ($r=0.285$, $p=0.0113$).

Correlazioni statisticamente significative del **crromo**(**Fig. 12**, **Fig. 13**, **Fig. 14**)

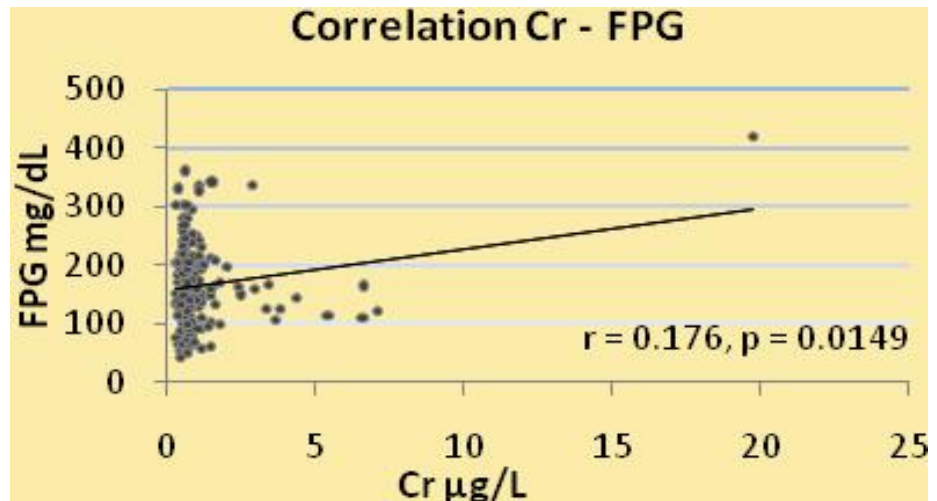


Fig. 12. Correlazione Cr- FPG ($r=0.176$, $p=0.0149$)

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Correlazioni del **cromo** distinte per genere.

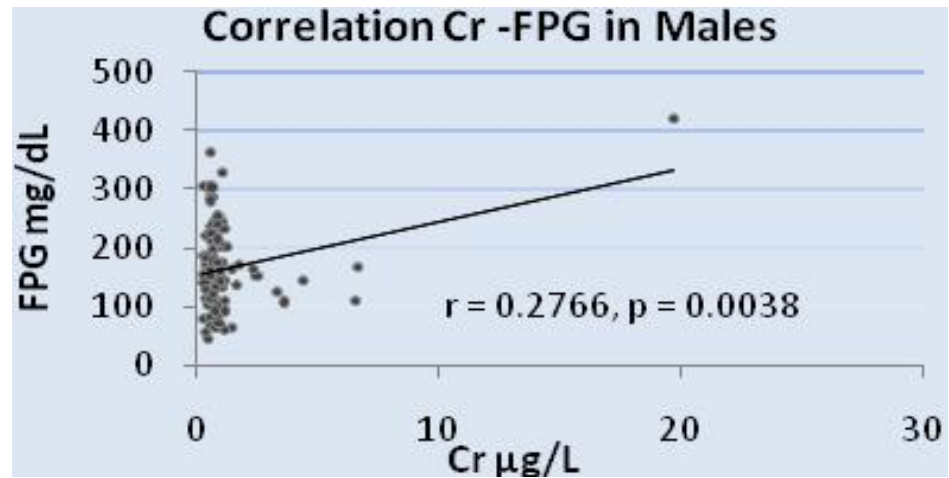


Fig. 13. Correlazione Cr- FPG ($r = 0.2766, p = 0.0038$) nei maschi

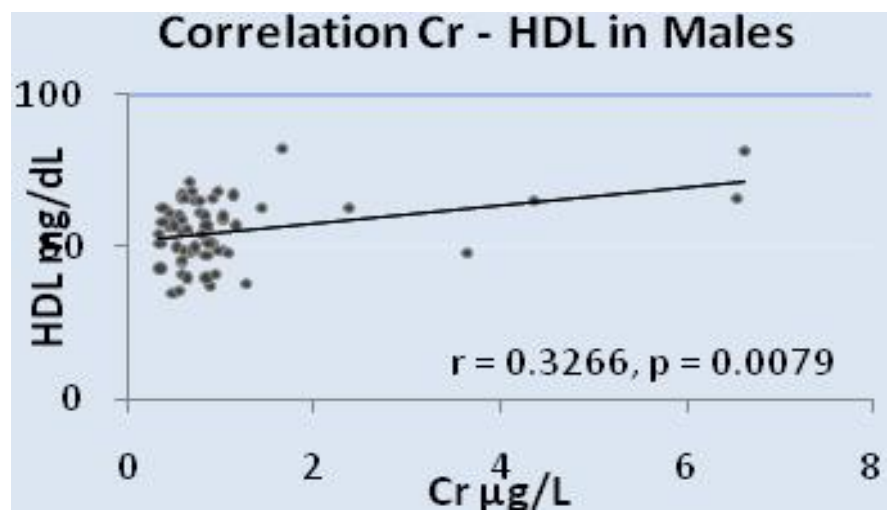


Fig. 14. Correlazione Cr- HDL ($r = 0.33, p = 0.0079$) nei maschi

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Correlazioni statisticamente significative del ferro (Fig.15, Fig.16, Fig.17, Fig. 18).

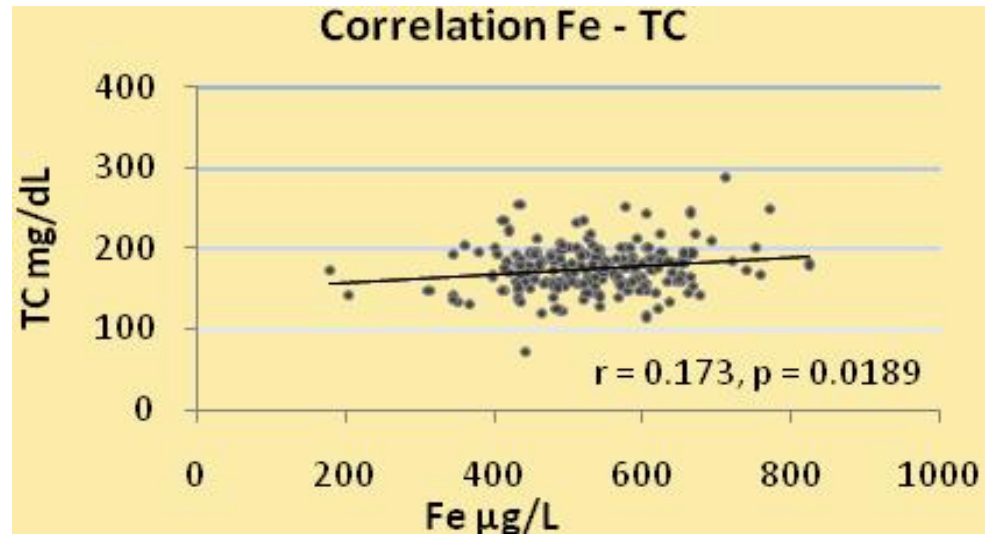


Fig. 15. Correlazione Fe- TC ($r = 0.173, p = 0.0189$)

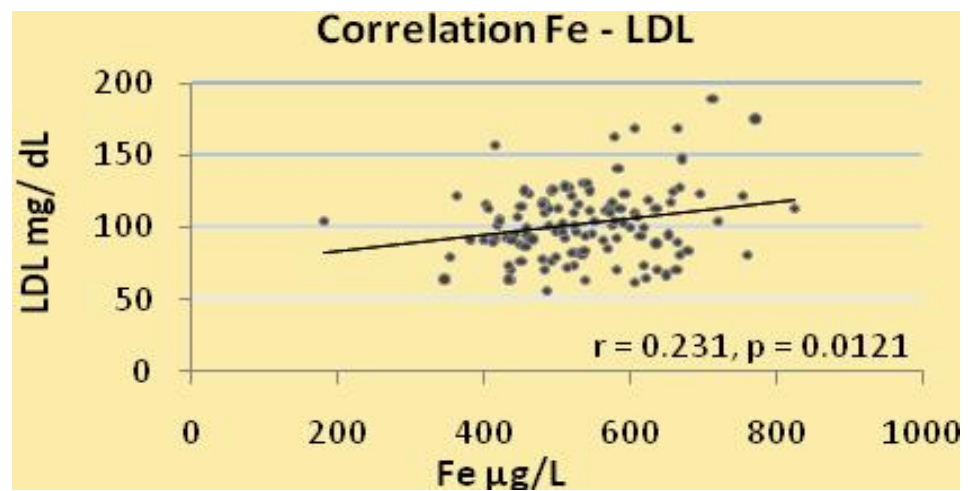


Fig. 16. Correlazione Fe- LDL ($r = 0.231, p = 0.0121$)

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

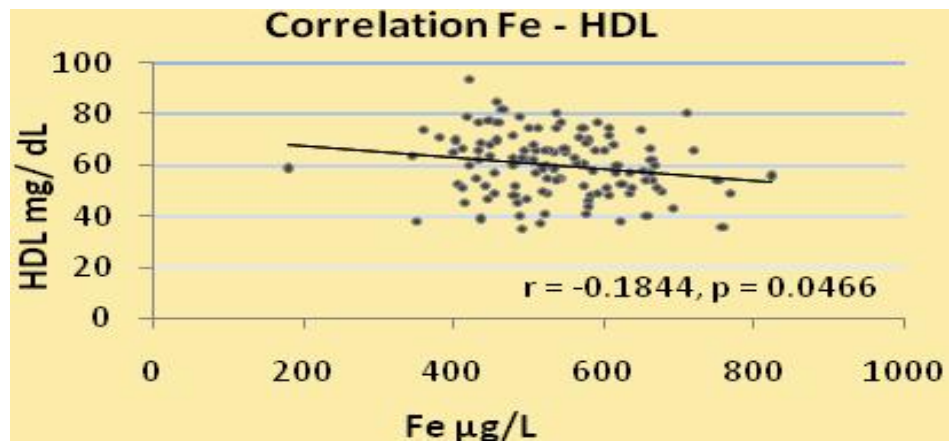


Fig. 17. Correlazione Fe- HDL ($r = -0.1844, p = 0.0466$)

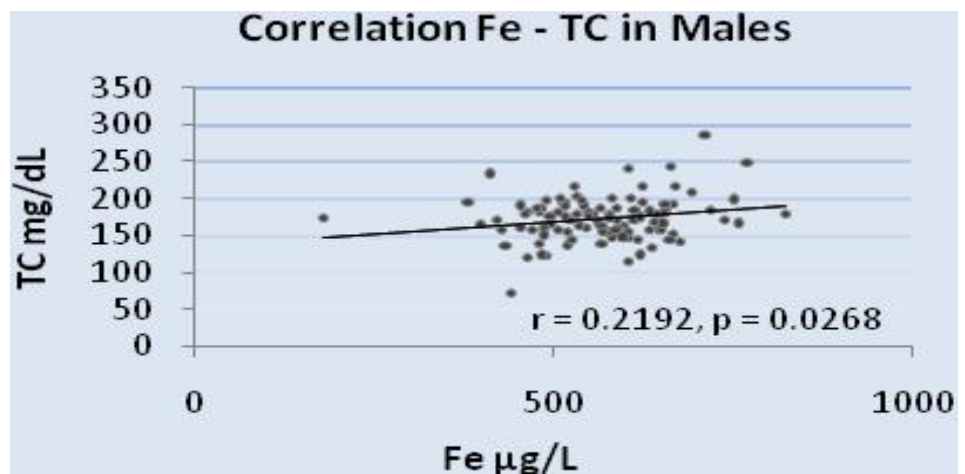


Fig. 18. Correlazione Fe- TC ($r = 0.2192, p = 0.0268$) nei maschi

Il **Manganese** non ha mostrato alcuna influenza statisticamente significativa

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

IV.4.2. Correlazioni statisticamente significative tra Cadmio e parametri clinici.

Il Cadmio è risultato l'unico metallo tossico con influenza sia sul profilo lipidico che sul controllo metabolico. Nichel, Mercurio e Piombo sono risultati ininfluenti.

Il Cadmio è correlato significativamente con (Fig.19, Fig.20, Fig.21, Fig. 22):

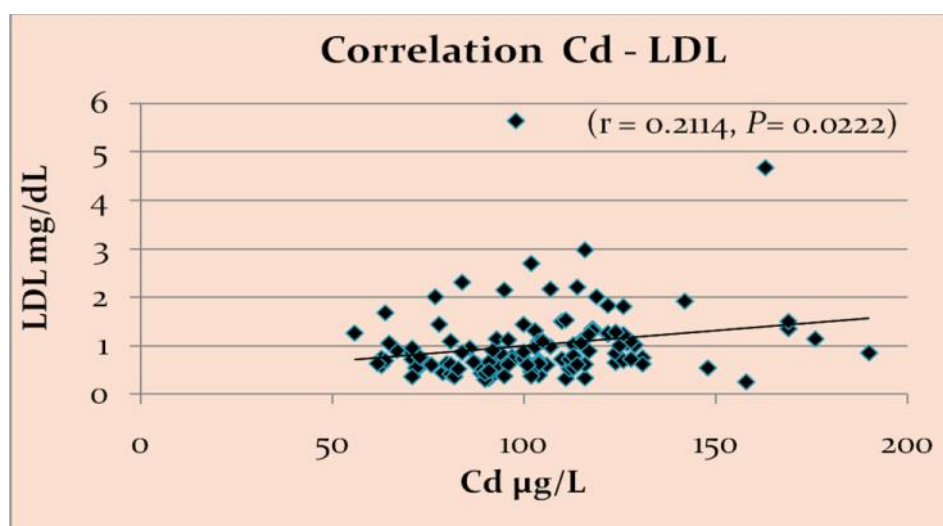


Fig. 19. Correlazione Cd- LDL ($r = 0.2114$, $p = 0.0222$)

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

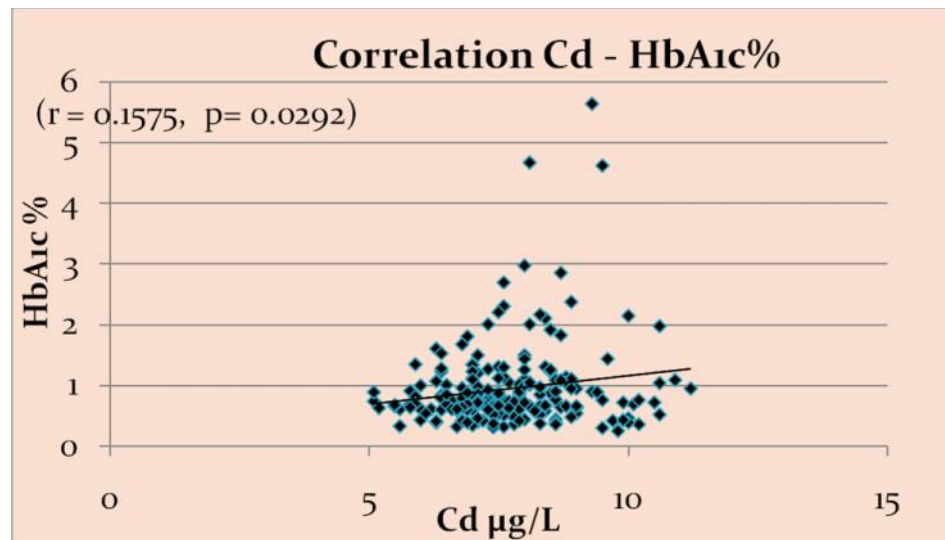


Fig. 20. Correlazione Cd- HbA1C% ($r = 0.1575$, $p = 0.0292$)

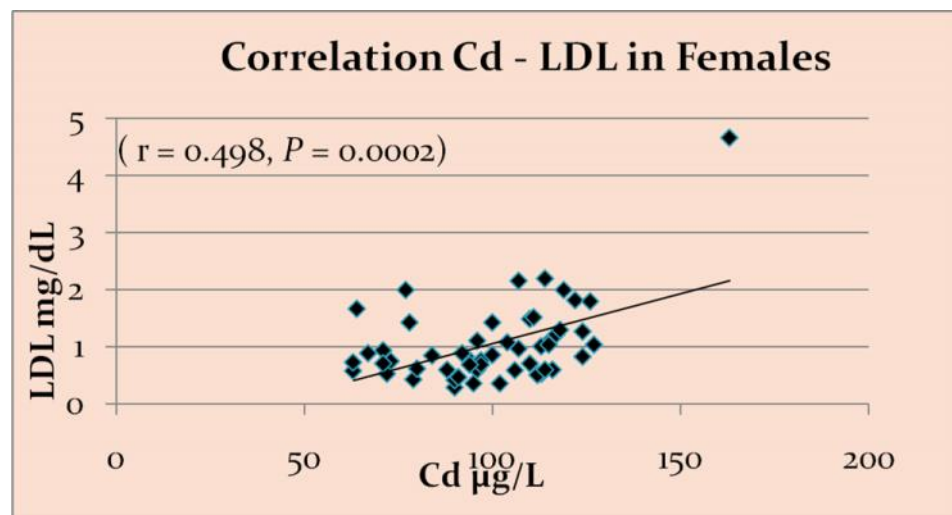


Fig. 21. Correlazione Cd- LDL ($r = 0.498$, $p = 0.0002$)
nelle femmine

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

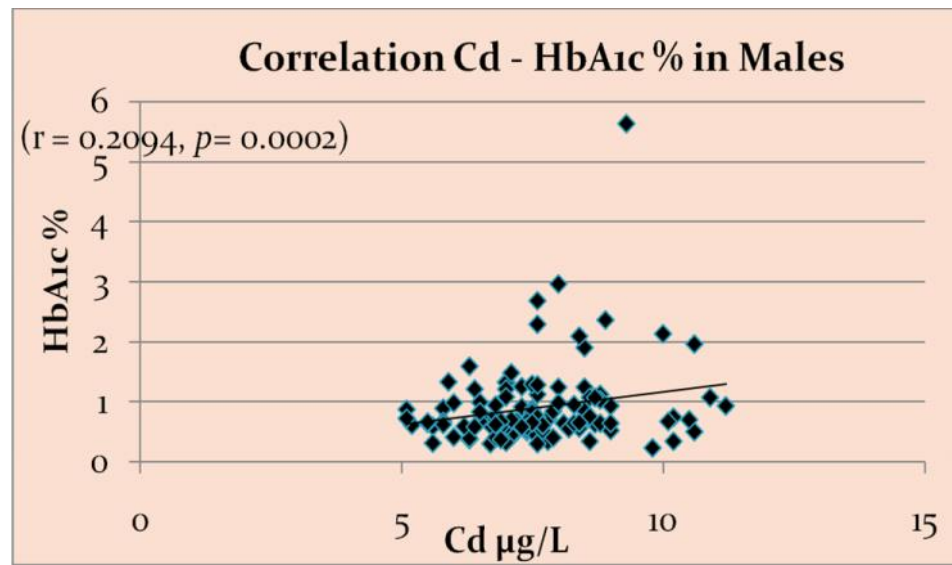


Fig. 22. Correlazione Cd- HbA1C% ($r=0.2094$, $p=0.0296$) nei maschi

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

IV.5 Comparazioni tra pazienti con e senza complicanze

Dall'analisi dei dati è stato riscontrato che 60 pazienti T1DM (31.8%) del nostro campione studio, presentava complicanze diabetiche. Di questi, 52 (87%) aveva solo una complicanza, mentre, il 13% dei diabetici ne presentava due.

La retinopatia diabetica è la complicanza più frequente (81%), mentre la percentuale di pazienti con neuropatia, microaneurismi oculari, piede diabetico e malattie cardiovascolari era veramente bassa.

Nella tabella 4 (**Tab.4**) sono riportati i dati relativi alle variabili quantitative esaminate, distinte per pazienti con e senza complicanze.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Tab 4 Comparazione di variabili cliniche ed elementi in tracce in pazienti T1DM con e senza complicanze

	T1DM senza complicanze			T1DM con complicanze			p-value
	Sample	Males	Females	Sample	Males	Females	
	n=132	n=65	n=67	n=60	n=43	n=17	
HbA1c (%)	7.7	7.7	7.8	7.7	7.6	8.1	0.96
FPG (mg/dL)	164.1	159.7	168.5	170.8	171.3	169.5	0.49
TC (mg/dL)	177.1	175.5	178.5	171.5	170.9	173.0	0.20
TG (mg/dL)	76.9	80.4	73.6	84.5	90.9	69.8	0.22
LDL (mg/dL)	102.6	105.6	99.9	103.5	105.6	97.4	0.86
HDL (mg/dL)	61.8	56.6	66.5	56.2	53.6	63.8	0.0205
Cr (µg/L)	1.07	1.11	0.98	1.15	1.23	0.94	0.70
Fe (mg/L)	534	573	497	535	560	473	0.91
Zn (µg/L)	6380	6725	6046	6145	6655	5693	0.99
Cu (µg/L)	1067	972	1160	1055	1019	1146	0.76
Se (µg/L)	138	142	134	135	138	128	0.59

La sola differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, riguarda il valore medio di HDL ($p = 0.0205$).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

V. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La Sardegna rappresenta la regione italiana con la più alta incidenza di Diabete di tipo 1 con circa 45 casi annuali ogni 100.000 abitanti nella fascia di età compresa fra 0-14 anni (*Regione autonoma della Sardegna, 2012*). L'obiettivo di questo studio era quello di determinare la concentrazione di alcuni metalli nel sangue intero di pazienti diabetici e verificare se tra questi qualcuno aveva un'influenza sul profilo lipidico e sul controllo metabolico.

Lo Zinco rappresenta un importante oligoelemento implicato nel metabolismo umano, come cofattore enzimatico e come mediatore di segnali intracellulari (*Fukada et al., 2011*). Dai nostri risultati, emerge una lieve carenza di Zinco, più marcata nelle femmine rispetto ai maschi. Questo risultato è in accordo con quanto riportato in altri studi, i quali hanno osservato che il Diabete è fortemente associato ad una carenza di Zinco (*Walter et al., 1991; Ruiz et al., 1998; Abou-Seif et al., 2004; Peruzzu et al. 2015*). Altri autori hanno invece messo in risalto elevati livelli di Zinco nel plasma di pazienti Diabetici rispetto ai controlli sani (*Zargar et al., 2002*).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Dal nostro studio, emerge che lo Zinco influenza parametri quali, TC, TG e LDL in maniera positiva. Tra questi parametri clinici, solo le proteine LDL eccedevano il valore di riferimento. Valori di TC e TG più elevati sono stati riscontrati in pazienti Diabetici di tipo 2 rispetto a Diabetici tipo 1 (*Cimbaljevic' et al., 2007; Dahal et al., 2013*). Lo Zinco presenta effetti regolatori sull' emoglobina a digiuno, sull' emoglobina glicata e sul Colesterolo e Trigliceridi, ritardando lo sviluppo di complicanze diabetiche (*Gunasekara et al., 2011; Khan et al., 2013*).

La carenza di Zinco rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze diabetiche, quali ipertensione e retinopatia (*Soinio et al., 2007; Viktorinova et al., 2009; Miao et al., 2013a,b, Forte et al., 2013*).

Abbiamo riscontrato una stato deficitario di Zn più marcato nel gruppo di pazienti T1DM con complicanze rispetto al gruppo senza complicanze, ma questa differenza non è risultata significativa.

Il rame nel sangue si trova legato principalmente alla ceruloplasmina. Da questo studio è emerso che il Cu è correlato positivamente con HbA1c%, in accordo con altri studi (*Kruse-Jarres and Rukgauer, 2000; Lin et al., 2014; Peruzzu et al. 2015*).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Diversi autori affermano che il valore del rame nel sangue Cu è influenzato dal genere (*Lopes et al., 2004; Alimonti et al., 2005*). Infatti, donne che fanno uso di contraccettivi ormonali estrogeni presentano valori più elevati di rame nel sangue, poiché questi inducono un aumento della sintesi di ceruloplasmina nel fegato (*Lopes et al., 2004; Alimonti et al., 2005*). Abbiamo rilevato un leggero stato di carenza. Carenza di rame è rara in individui sani, si verifica spesso in sindromi di malassorbimento grave o malattie metaboliche ereditarie (*Tuvemo and Gebre-Medhin, 1985*).

Nei soggetti T1DM, un cattivo controllo metabolico ($HbA1c\% \geq 9$) è associato a bassi valori serici di Zn e ad incremento serico di Cu, con aumentata attività della Superossido dismutasi (*Lin et al., 2014*). Inoltre stati deficitari di Zn e incrementi di Cu possono portare a sviluppo di complicanze diabetiche (*Walter et al., 1991; Ruiz et al., 1998; Kruse-Jarres and Rukgauer, 2000*).

Il selenio è un componente essenziale dell'enzima Glutazione perossidasi che difende l'organismo dai radicali liberi dell'ossigeno (*Gebre-Medhin et al., 1988*). In questa coorte di pazienti T1DM i valori di Se risultano nella norma. Tuttavia è stata riscontrata una differenza di genere, i valori di Se nei maschi eccedevano i valori

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

di riferimento presi in considerazione in questo studio (*Alimonti et al., 2005, 2010*).

Risultati simili sono stati riscontrati anche in un altro studio condotto su pazienti diabetici giovani, che presentavano dei valori di Se più alti rispetto ai controlli sani (*Gebre-Medhin et al., 1988*).

Interessante è la correlazione positiva e statisticamente significativa fra selenio e trigliceridi.

Alcuni autori, hanno riportato che stati alterati di selenio possono promuovere lo sviluppo di malattie neurodegenerative, malattie cardiovascolari, insulino-resistenza e T2DM (*Laclaustra et al., 2010; Rees et al., 2013; Wang et al., 2014*).

Il cromo è un elemento essenziale che svolge un ruolo importante nel metabolismo glucidico e lipidico, infatti aumenta la sensibilità insulinica e ha effetti positivi sulle proteine HDL (*Tuvemo e Gebre-Medhin, 1985*).

Il valore medio di Cr di questa coorte di pazienti T1DM è risultato entro il range di riferimento preso in considerazione (*Alimonti et al., 2005, 2010*). È stata riscontrata un'influenza statisticamente significativa fra Cr e FPG; più precisamente alti livelli di Cr sono stati osservati in associazione ad alti livelli di FPG.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Dopo stratificazione per genere, la correlazione è risultata significativa solo per i maschi.

Alcuni autori, hanno rilevato che la carenza di Cr è associata a iperglicemia, glicosuria, ridotta tolleranza al glucosio, alterazione dei parametri clinici lipidici. Essi sostengono anche che questo squilibrio può portare allo sviluppo di diabete di tipo 2, a complicanze diabetiche e a malattie cardiovascolari (*Simonoff et al., 1984;. Anderson, 1986 , 1997*).

In questo studio, il Cr è risultato significativamente e positivamente associato con HDL, solo nei maschi.

Una simile correlazione tra Cr e HDL in pazienti con diabete di tipo 2 è stata riscontrata anche in altri studi (*Lee e Reasner, 1994*), suggerendo che il Cr influenza il profilo lipidico. Supplementazione di Cr porta ad un aumento del colesterolo HDL e dei trigliceridi e ad una diminuzione del colesterolo LDL(*Riales et Albrink, 1981;. Abraham et al, 1992*).

Da questi risultati è stato suggerito che l'uso di integratori a base di Cr in pazienti T1DM con deficit di questo elemento in tracce potrebbe migliorare il profilo lipidico, e ritardare lo sviluppo sia di complicanze diabetiche che di malattie cardiovascolari (*Simonoff et al, 1984;. Anderson, 1986, 1997*).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Il Ferro è un elemento in traccia essenziale implicato in diversi processi metabolici. In individui sani, la quantità di Ferro libero in forma di Fe^{2+} è trascurabile (*Breuer et al., 2000*). Tuttavia, in i pazienti diabetici , l'equilibrio tra la forma libera e la forma legata è perturbato e la forma Fe^{2+} si comporta come ossidante. Lo ione Fe^{2+} è molto attivo ed è coinvolto nella perossidazione dei lipidi plasmatici, un effetto che non può essere impedito con l'uso di antiossidanti (*Van Campenhout et al., 2006a, b*). Squilibri a lungo termine fra i radicali liberi e antiossidanti, a causa di una maggiore perossidazione lipidica e glicossidazione, possono portare alla comparsa di complicanze diabetiche (*McCance et al., 1993*).

Questo studio ha rilevato valori di Fe totale nel sangue intero dei pazienti diabetici entro i valori di riferimento (*Alimonti et al., 2005, 2010*). Tuttavia, è stata notata una differenza di genere, perché nelle femmine il valore di ferro nel sangue risultava inferiore a quello dei maschi.

Non possiamo parlare di anemia nelle femmine, perché il valore medio tende al limite superiore del range di riferimento preso in considerazione (*Alimonti et al., 2005, 2010*). Questi valori sono fisiologici, in quanto nel sesso femminile il ciclo mestruale è un forte determinante dei livelli di Fe.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

L'analisi statistica ha evidenziato numerose correlazioni tra il Fe e le variabili cliniche. In particolare elevati valori di ferro sono correlati con elevati valori di TC, specialmente nei maschi. Inoltre, il ferro è correlato positivamente con il colesterolo LDL e negativamente con il colesterolo HDL. Alcuni autori hanno riportato che eccessi di Fe possono promuovere lo sviluppo di malattie croniche e cardiovascolari in soggetti con e senza diabete ([Liu et al. 2009](#)). È stato rilevato che, pazienti con diabete di tipo 1, associato a scarso controllo glicemico e squilibrio lipidico, presentavano elevati valori di transferrina, ma questo non influenzava lo sviluppo di complicanze diabetiche ([Thomas et al., 2004b](#)).

L'anemia è molto comune nei pazienti T1DM ed è spesso associata ad altre complicanze, tra cui nefropatia diabetica ed a morbilità e mortalità cardiovascolare rispetto a pazienti non anemici ([Thomas et al, 2004a](#); [Thomas e Rampersad, 2004](#)).

Per quanto riguarda il manganese, i valori trovati nel campione di sangue intero dei pazienti T1DM in studio, non è stata riscontrata alcuna variazione rispetto ai valori medi di riferimento ([Alimonti et al., 2005, 2010](#)) e nessuna correlazione statisticamente significativa con le variabili cliniche.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Questo è in accordo con altri autori, che non hanno rilevato alcuna variazione di concentrazione di Mn tra individui sani e diabetici di tipo 1 e 2 (*Nicoloff et al., 2004; Walter et al., 1991; Ekmekcioglu et al., 2001; Serdard et al., 2009*).

I valori di Nichel del nostro campione studio T1DM tendono al limite inferiore del range di riferimento. Anche altri autori hanno evidenziato valori più bassi di Ni nel siero di soggetti diabetici rispetto a controlli sani ma senza significatività statistica (*Chen et al., 2012; Yarat et al., 1992*).

Non è stato ancora riconosciuta una relazione diretta tra Pb e Diabete. Tra le complicanze diabetiche a lungo termine e causa più comune di stadio terminale ci sono le malattie renali; pertanto, in pazienti diabetici esposti a Pb ambientale potrebbe aumentare il rischio di insufficienza renale rispetto ad individui sani (*Silverstein et al., 2005*).

Nella maggior parte dei lavori trovati in letteratura, i livelli di Pb in pazienti diabetici, esaminati su diverse matrici biologiche (sangue, siero, e capelli), risultano essere significativamente più alti rispetto a gruppi di controllo sani (*Akinloye et al., 2010; Serdar et al., 2009; Afridi et al., 2008*).

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

Nel nostro caso, i valori trovati sono entro il range di riferimento e non possiamo parlare di accumulo di Pb nel nostro campione T1DM.

I valori riscontrati in questo studio sono simili ai valori trovati in un altro studio condotto sulla popolazione sana della Sardegna (*Forte et al., 2011*).

Il piombo, così come il nichel e il mercurio non sembrano influenzare il profilo lipidico e il controllo metabolico.

Il cadmio è l'unico metallo tossico che presenta un'influenza significativa sia sul colesterolo LDL che sul controllo metabolico. Questo studio ha rilevato valori di Cd nel sangue intero dei pazienti T1DM entro i valori di riferimento (*Alimonti et al., 2005, 2010*), mentre i parametri clinici LDL e HbA1c% risultano essere alterati. È stata riscontrata anche una differenza di genere.

Il cadmio influenza l'HbA1c% solo nelle femmine in maniera significativa, mentre influenza i valori di LDL solo nei maschi.

Nonostante i valori del Cd fossero entro il range preso in considerazione (*Alimonti et al., 2005, 2010*), abbiamo riscontrato dei valori più alti nel nostro campione di T1DM rispetto a quelli riscontrati nello studio condotto da Forte et al., nel 2011 sulla popolazione Sarda.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

In generale, esiste una differenza di genere anche per l'accumulo del Cd (*Vahter et al., 2007*), che nel nostro caso non è stata riscontrata, perché i valori medi dei maschi (0.9 µg/L) sono simili a quelli delle femmine (1.0 µg/L).

L'assorbimento del Cd introdotto con la dieta, avviene per via gastrointestinale ed è maggiore per le donne rispetto agli uomini (*Diamond et al., 2003; Kikuchi et al., 2003; Horiguchi et al., 2004*).

Elementi in tracce come Fe, Zn Ca e Cu possono influenzare questo assorbimento. In particolare alcuni autori hanno sottolineato che stati deficitari di Fe inducono un maggiore assorbimento di Cd (*CDC, 2009; Berglund et al., 1994*).

Stati deficitari di Fe sono più comuni nelle donne in età fertile e questo può indurre un maggiore assorbimento di Cd (*Diamond et al., 2003*). Questa differenza non viene più riscontrata dopo la menopausa perché lo stato del ferro migliora (*Baecklund et al., 1999*).

Il cadmio non essendo un elemento essenziale ed accumulandosi nell'organismo provoca a lungo termine danni a vari organi tra cui fegato e reni (*Ya et al., 2009*). Accumulo a lungo termine induce degenerazione, necrosi anche delle cellule β del pancreas (*Demir et*

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.

Università degli Studi di Sassari

al., 2006; Kurata et al., 2003), con comparsa di sintomi diabetici anche per induzione dello stress ossidativo (*Ya et al., 2009*).

In conclusione, rispetto all'**obiettivo 1**, dai nostri risultati è emersa una situazione deficitaria di alcuni elementi in tracce come Zn, Cu e Fe, nei pazienti T1DM con variazioni significative di genere. Gli altri elementi hanno presentato valori entro il range di riferimento.

Rispetto all'**obiettivo 2**, possiamo confermare di aver rilevato significative influenze di elementi in tracce sul profilo lipidico e sul controllo metabolico nei pazienti T1DM del nord Sardegna. In particolare Cu e Cr sono fortemente associati al metabolismo glucidico, mentre Zn Fe e Se al metabolismo lipidico.

Tra i metalli tossici ricercati, il cadmio ha presentato un'influenza significativa sia sul colesterolo HDL che sull'emoglobina glicata. Nichel, Hg e Pb non influenzano il metabolismo.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

BIBLIOGRAFIA

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Abou-Seif M.A., Youssef A.A., 2004. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clin. Chim. Acta* 346 (2), 161–170.
2. Abraham A.S, Brooks B.A., Eylath U., 1992. The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 41 (7), 768–771.
3. Afridi H.I., Kazi T.G., Kazi N., Jamali M.K., Arain M.B., Jalbani N., Baig J.A., Sarfraz R.A., 2008. Evaluation of status of toxic metals in biological samples of diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clinical Pr* 80:280–288
4. Akinloye O., Ogunleye K., Oguntibeju O.O., 2010. Cadmium, lead, arsenic and selenium levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Afr J Biotech* 9:5189–5195
5. Ali A., Ma Y., Reynolds J., Wise Sr J.P., Inzucchi S.E., Katz D.L., 2011. Chromium effects on glucose tolerance and insulin sensitivity in persons at risk for diabetes mellitus. *Endocr. Pract.* 17 (1), 16–25.
6. Alimonti A., Bocca B., Mannella E., Petrucci F., Zennaro F., Cotichini R., D'Ippolito C., Agresti A., Caimi S., Forte G., 2005. Assessment of reference values for selected

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

- elements in a healthy urban population. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 41 (2), 181–187
7. Alimonti A., Bocca B., Mattei D., Pino A., 2010. *Biomonitoraggio della popolazione italiana per l'esposizione ai metalli: valori di riferimento*, vol. iii, 58 p. *Rapporti ISTISAN 10/22* ISSN 1123–3117
 8. Al-Marouf R.A., Al-Sharbatti S.S., 2006. Serum zinc levels in diabetic patients and effect of zinc supplementation on glycemic control of type 2 diabetics. *Saudi Med J* 27:344–350
 9. Anderson R.A., 1986. Chromium metabolism and its role in disease processes in man. *Clin. Physiol. Biochem.* 4 (1), 31–41.
 10. Anderson R.A., 1997. Chromium as an essential nutrient for humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 26 (1 Pt 2), S35–41.
 11. Baecklund M., Pedersen N.L., Bjorkman L., Vahter M., 1999. Variation in blood concentration of cadmium and lead in the elderly. *Environ. Res.* 80, 222–230.
 12. Bahijiri S.M., Mira S.A., Mufti A.M., Ajabnoor M.A., 2000. The effects of inorganic chromium and brewer's yeast supplementation on glucose tolerance, serum lipids and drug dosage in individuals with type 2 diabetes. *Saudi Med. J.* 21 (9), 831–837.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

13. Binns H.J., Campbell C. (2007) Brown M.J., 2007. Interpreting and managing blood lead levels of less than 10 µg/dL in children and reducing childhood exposure to lead: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention advisory committee on childhood lead poisoning prevention. *Pediatrics* 120:E1285– E1298
14. Berglund M., Akesson A., Nermell B., Vahter M., 1994. Intestinal absorption of dietary cadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. *Environ. Health Perspect.* 102, 1058–1066.
15. Bleys J., Navas-Acien A., Stranges S., Menke A., Miller III E.R., and Guallar E., 2008. Serum selenium and serum lipids in US adults. *Am J Clin Nutr.* 2008 August ; 88(2): 416–423.
16. Breuer, W., Hershko C., Cabantchik Z.I., 2000. The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus. Sci.* 23 (3), 185–192.
17. Caselli G., Pozzi L., Vaupel J.W., Deiana L., Pes G., Carru C., Franceschi C., Baggio G., 2006. Family clustering in Sardinia longevity: a genealogical approach. *Exp. Gerontol.* 41 (8), 427–736.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

18. Casu A., Pascutto C., Bernardinelli L., Songini M., 2004. Type 1 diabetes among sardinian children is increasing: the Sardinian diabetes register for children aged 0–14 years (1989–1999). *Diabetes Care* 27 (7), 1623–1629.
19. Cavalli-Sforza L., Menozzi P., Piazza A., 1994. *The History and Geography of Human Genes*. Princeton University Press, Princeton.
20. CDC – Centers for Disease Control and Prevention, 2009. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. CDC, Atlanta, pp. 1–519.
21. Chen H., Tan C., 2012. Prediction of type-2 diabetes based on several element levels in blood and chemometrics. *Biol Trace Elem Res* 147:67–74
22. Cimaljevic´B., Vasiljevic A., Cimaljevic´ S., Buzadzic´B., Korac´A., Petrovic´V., Jankovic A., Korac´ B., 2007. Interrelationship of antioxidative status, lipidperoxidation, and lipid profile in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 85 (10), 997–1003.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

23. Clarkson T. W., 1987. metal toxicity in the central nervous system. *Envirom. Health Perspect.* 75: 59-64.
24. Cunningham J.J., Fu A., Mearkle P.L., Brown R.G., 1994. Hyperzincurea in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high dose zinc supplementation. *Metabolism* 43:1558–1562
25. Dahal S., Baral B.K., Baral S., Shrestha R., Khanal M., 2013. Study of fasting serum lipid and lipoproteins profile in type-II diabetic patients attending NMCTH. *Nepal Med. Coll. J.* 15 (1), 18–22.
26. Demir H., Kanter M., Coskun O., Uz Y.H., Koc A., Yildiz A., 2006. Effect of blank cumin (*Nigella sativa*) on heart rate, some hematological values, and pancreatic β -cell demagein cadmium treated rats. *Biol Trace Elem Res* 110:151-62.
27. Diamond G.L., Thayer W.C., Choudhury H., 2003. Pharmacokinetic/ pharmacodynamics (PK/PD) modeling of risks of kidney toxicity from exposure to cadmium: estimates of dietary risks in the U.S. population. *J. Toxicol. Environ. Health* 66, 2141–2164.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

28. Di Silvestro R.A. (2000) Zinc in relation to diabetes and oxidative disease. *J Nutr* 130:1509S–1511S
29. Ekin S., Mert N., Gunduz H., Meral I., 2003. Serum sialic acid levels and selected mineral status in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res* 94:193–201
30. Ekmekcioglu C., Prohaska C., Pomazal K., Steffan I., Schernthaner G., Marktl W., 2001. Concentrations of seven trace elements in different hematological matrices in patients with type 2 diabetes as compared to healthy controls. *Biol Trace Elem Res* 79:205–219
31. Forte G., Madeddu R., Tolu P., Asara Y., Marchal J.A., Bocca B., 2011. Reference intervals for blood Cd and Pb in the general population of Sardinia (Italy). *Int J Hyg Envir Heal* 214:102–109
32. Forte G., Deiana M., Pasella S., Baralla A., Occhineri P., Mura I., Madeddu R., Muresu E., Sotgia S., Zinellu A., Carru C., Bocca B., Deiana L., 2014. Metals in plasma of nonagenarians and centenarians living in a key area of longevity. *Exp. Gerontol.* 60, 197–206.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

33. Forte G., Bocca B., Peruzzu A., Tolu F., Asara Y., Farace C., Oggiano R., Madeddu R., 2013. Blood Metals Concentration in Type 1 and Type 2 Diabetics. *Biol Trace Elem Res* DOI 10.1007/s12011-013-9858-6
34. Fukada T., Yamasaki S., Nishida K., Murakami M., Hirano, T., 2011. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. *Biol. Inorg Chem.* 16 (7), 1123–1134.
35. Gebre-Medhin M., Ewald U., Tuvemo T., 1988. Serum selenium is related to lowdensity lipoproteins in healthy children but not in children with diabetes. *Upsala J. Med. Sci.* 93 (1), 57–62.
36. Green A., Patterson C.C., 2001. On behalf of the EURODIAB TIGER study group: trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989–1998. *Diabetologia* 44 (Suppl. 3), B3–B8.
37. Greim H., Deml E. *Tossicologia*. Zanichelli, 2004.
38. Gunasekara P., Hettiarachchi M., Liyanage C., Lekamwasam S., 2011. Effects of zinc and multimineral vitamin supplementation on glycemic and lipid control in adult diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 4, 53–60.
39. Horiguchi H., Oguma E., Sasaki S., Miyamoto K., Ikeda Y., Machida M., Kayama F., 2004. Comprehensive study of the

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

- effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium exposed female Japanese farmers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 196, 114–123.
40. Ingraio G., Santorini G., Tomassi G., 1995. Elementi in traccia: ruolo biologico e aspetti nutrizionali per l'uomo. *Ann. Ist. Sup. San.* Vol. 31, n°2, pp 275-281.
41. Kazi T.G., Afridi H.I., Kazi N., Jamali M.K., Arain M.B., Jalbani N., Kandhro G.A., 2008. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res* 122:1–18
42. Khan M.I., Siddique K.U., Ashfaq F., Ali W., Reddy H.D., Mishra A., 2013. Effect of high-dose zinc supplementation with oral hypoglycemic agents on glycemic control and inflammation in type-2 diabetic nephropathy patients. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 4 (2), 336–340.
43. Kikuchi Y., Nomiyama T., Kumagai N., Dekio F., Uemura T., Takebayashi T., Nishiwaki Y., Matsumoto Y., Sano Y., Hosoda K., Watanabe S., Sakurai H., Omae K., 2003. Uptake of cadmium in meals from the digestive tract of young non smoking Japanese female volunteers. *J. Occup. Health* 45, 43–52.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

44. Korc M., 1983. Manganese action on pancreatic protein synthesis in normal and diabetic rats. *Am J Physiol* 254:628–634
45. Kruse-Jarres J.D., Rükbauer M. , 2000. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. *J Trace Elem Med Biol.* Apr;14(1):21-7.
46. Kurata Y., Katsuta O., Doi T., 2003. Chronic cadmium treatment induces islet β -cell injury in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Jpn J Vet Res* 50:175-83.
47. Laclaustra M., Stranges S., Navas-Acien A., Ordovas J.M., Guallar E., 2010. Serum selenium and serum lipids in US adults: national health and nutrition examination survey (NHANES) 2003–2004. *Atherosclerosis* 210 (2), 643–648.
48. Leach R.M., Muenster A.M., 1962. Studies on the role of Manganese in bone formation. Effect of mucopolisaccaride contento of chick bone. *J Nutr.* 78-51
49. Lee N.A., Reasner C.A., 1994. Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglyceride levels in NIDDM. *Diabetes Care* 17 (12), 1449–1452.
50. Lin C.C., Huang H.H., Hu C.W., Chen B.H., Chong I.W., Chao Y.Y., Huang Y.L., 2014. Trace elements, oxidative

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

- stress and glycemic control in young people with type 1 diabetes mellitus. *J. Trace Elem. Med Biol.* 28 (1), 18–22.
51. Liu Q., Sun L., Tan Y., Wang G., Lin X., Cai L., 2009. Role of iron deficiency and overload in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications. *Curr. Med.Chem.* 16 (1), 113–129.
52. McCance D.R., Dyer D.G., Dunn J.A., Bailie K.E., Thorpe S.R., Baynes J.W., Lyons T.J., 1993. Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin Invest.* 91 (6), 2470–2478.
53. Miao X., Sun W., Fu Y., Miao L., Cai L., 2013a. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. *Front Med.* 7 (1), 31–52.
54. Miao X., Sun W., Miao L., Fu Y., Wang Y., Su G., Liu Q., 2013b. Zinc and diabeticretinopathy. *J. Diabetes Res.* 2013, 425854.
55. Nicoloff G., Mutafchiev K., Strashimirov D., Petrova C., 2004. Serum manganese in children with diabetes mellitus type 1. *Diabetol Croat* 33:47–51
56. Olibet G., Coccini T., Rossi A. D., Castoldi A. F., Manzo L., 1995. Aspetti della tossicità di elementi chimici. *Ist. Sup. Sanità* vol. 31 n° 2.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

57. Park K., Rimm E.B., Siscovick D.S., Spiegelman D., Manson J.E., Morris J.S., Hu F.B., Mozaffarian D., 2012. Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes in U.S. men and women. *Diabetes Care*, 35 pp. 1544–1551
58. Peruzzu A., Solinas S., Asara Y., Forte G., Bocca B., Tolu F., Malaguarnera L., Montella A., Madeddu., 2015. Association of trace elements with lipid profiles and glycaemic control in patients with type 1 diabetes mellitus in northern Sardinia, Italy: An observational study. *Chemosphere* 132: 101–107
59. Pories W. J., Strain W. H., 1966. Zinc and wound healing. *Zinc metabolism*. AS Prasad (Ed.) Charles C. Thomas. Springfield (IL)
60. Rees K., Hartley L., Day C., Flowers N., Clarke A., Stranges S., 2013. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD009671.
61. Riales R., Albrink M.J., 1981. Effect of chromium chloride supplementation on glucose tolerance and serum lipids including high-density lipoprotein of adult men. *Am. J. Clin. Nutr.* 34 (12), 2670–2678.
62. Ruiz C., Alegria A., Barbera R., Farre R., Lagarda J., 1998. Selenium, zinc and copper in plasma of patients with type 1

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

- diabetes mellitus in different metabolic control states. *J. Trace Elem. Med Biol.* 12 (2), 91–95.
63. Schlienger J.L., Grunenberger F., Maier E.A., Simon C., Chabrier G., Leroy M.J.F., 1988. Perturbation des oligoéléments plasmatiques dans le diabète. *Presse Med.*
64. Serdar M.A., Bakir F., Haşimi A., Çelik T., Akin O., Kenar L., Aykut O., Yildirimkaya M., 2009. Trace and toxic element patterns in nonsmoker patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and fasting glucose. *Int J Diabetes Dev Ctries* 29:35–40
65. Silbergeld E.K., 1982. Neurochemical and ionic mechanism of lead toxicity. K N Prasad & A. Vemadakis (Eds). Raven Press., New York 1-23
66. Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K., Plotnick L., Kaufman F., Laffel L., Deeb L., Grey M., Anderson B., Holzmeister L.A., Clark N., 2005. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28:186–212
67. Simonoff M., Llabador Y., Hamon C., Peers A.M., 1984. Simonoff GNLow plasma chromium in patients with coronary artery and heart diseases. *Biol. Trace Elem. Res.* 6 (5), 431–439.
68. Soinio M., Marniemi J., Laakso M., Pyorala K., Lehto S., Ronnema T., 2007. Serum zinc level and coronary heart

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

- disease events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30 (3), 523–528.
69. Songini M., Bernardinelli L., Clayton D., Montomoli C., Pascutto C., Ghislandi M., Fadda D., Bottazzo G.F., and the Sardinian IDDM Study Group, 1998. The sardinian IDDM study: 1. Epidemiology and geographical distribution of IDDM in Sardinia during 1989 to 1994. *Diabetologia* 41, 221–227.
70. Stranges S., Galletti F., Farinaro E., D’Elia L., Russo O., Iacone R., Capasso C., Carginale V., De Luca V., Della V.E., Cappuccio F.P., Strazzullo P., 2011. Associations of selenium status with cardiometabolic risk factors: an 8-year follow-up analysis of the Olivetti Heart study. *Atherosclerosis* 217, 274–278.
71. Stranges S., Sieri S., Vinceti M., Grioni S., Guallar E., Laclaustra M., Muti P., Berrino F., Krogh V., 2010b. A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health* 10, 564.
72. Taneja S.K., Mahajan M., Gupta S., Singh K.P., 1998. Assessment of copper and zinc status in hair and urine of young women descendants of NIDDM parents. *Biol Trace Elem Res.* Jun;62(3):255-64.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

73. Thomas S., Rampersad M., 2004. Anaemia in diabetes. *Acta Diabetol.* 41 (Suppl 1), S13–7.
74. Thomas M.C., MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Molyneaux L., Goubina I., Fulcher G., Yue D., Jerums G., 2004a. Anemia in patients with type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (9), 4359–4363.
75. Thomas M.C., MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Jerums G., 2004b. Elevated iron indices in patients with diabetes. *Diabet. Med.* 21 (7), 798–802.
76. Tuvemo T., Gebre-Medhin M., 1985. The role of trace elements in juvenile diabetes mellitus. *Pediatrician* 12 (4), 213–219.
77. Vahter M., Akesson A., Liden C., Ceccatelli S., Berglund M., 2007. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ. Res.* 104, 85–95.
78. Van Campenhout A., Van Campenhout C., Lagrou A.R., Abrams P., Moorkens G., Van Gaal L., Manuel-y-Keenoy B., 2006a. Impact of diabetes mellitus on the relationships between iron-, inflammatory- and oxidative stress status. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 22 (6), 444–454.
79. Van Campenhout A., Van Campenhout C., Lagrou A.R., Moorkens G., De Block C., Manuel-y-Keenoy B., 2006b.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

- Iron-binding antioxidant capacity is impaired in diabetes mellitus. *Free Radic. Biol. Med.* 40 (10), 1749–1755.
80. Wang X., Zhang W., Chen H., Liao N., Wang Z., Zhang X., Hai C., 2014. High selenium impairs hepatic insulin sensitivity through opposite regulation of ROS. *Toxicol. Lett.* 224 (1), 16–23.
81. Walter R.M., Uriu-Hare J.Y., Olin K.L., Oster M.H., Anawalt B.D., Critchfield J.W., Keen C.L., 1991. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 14 (11), 1050–1056.
82. Whanger P., Vendeland S., Park Y.C., Xia Y. Metabolism of subtoxic levels of selenium in animals and humans. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1996, 26, 99–113.
83. World Health Organization, 1999 (WHO /NCD /NCS /99.2). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva.
84. World Health Organization, 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva.
85. World Health Organization, 2012 Global status report on non communicable diseases 2014. Geneva.
86. Wrede C. E., Buettner R., Bollheimern L. C., Scho I. J., Hellerbrand C., 1992. Association between serum ferritin

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

- and the insulin resistance syndrome in a representative population.
87. Xin W., Wei Z., Hongli C., Nai L., Zhao W., Xiaodi Z., Chunxu H., 2014. High selenium impairs hepatic insulin sensitivity through opposite regulation of ROS. *Toxicology Letters* 224 16–23
 88. Yarat A., Nokay S., Ipubuker A., Emekli N. Serum nickel levels of diabetic patients and healthy controls by AAS with a graphite furnace. *Biol Trace Elem Res* 35:273–280
 89. Ya W.C., Ching Y.Y., Chun F. H., Dong Z. H., Yuk M. L., Shing H.L., 2009. Heavy metals, islet function and diabetes development. *Landes Bioscience , Islet* 1:3, 169-176.
 90. Ysart G., Miller P., Croasdale M., Crews H., Robb P., Baxter M., de L'Argy C., Harrison N., 2000. 1997 UK Total Diet Study – dietary exposures to aluminium, arsenic, cadmium, chromium, copper, lead, mercury, nickel, selenium, tin and zinc. *Food Addit. Contam.* 17, 775–786.
 91. Zargar A.H., Bashir M.I., Masoodi S.R., Laway B.A., Wani A.I., Khan A.R., Dar F.A., 2002. Copper, zinc and magnesium levels in type-1 diabetes mellitus. *Saudi Med. J.* 23 (5), 539–542.

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

SITOGRAFIA

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari

VII. SITOGRAFIA

1. [http://www.epicentro.iss.it /croniche](http://www.epicentro.iss.it/croniche) Epicentro ISS malattie croniche.
2. http://www.regione.sardegna.it/documenti/1_19_20120702174709.pdf. Regione Autonoma della Sardegna,

Autore: Angela Peruzzu

Titolo della tesi: Determinazione della concentrazione di metalli pesanti ed associazione con il profilo lipidico e il controllo metabolico in pazienti con Diabete di Tipo 1 del nord Sardegna.

Tesi di Dottorato in: Fisiologia, morfologia e fisiopatologia del sistema nervoso.
Università degli Studi di Sassari