

## Diabete e Gemellogenesi

**L. Gedda, G. Segni, D. Andreani, D. Casa, G. Di Marco**

Il problema dell'ereditarietà della gemellazione non può dirsi ancora convenientemente risolto (Gedda e Brenci, 1964), benché si possano formulare alcuni postulati:

- 1) La gemellazione è un fenomeno familiare di tipo ereditario;
- 2) L'influenza dell'eredità si manifesta in modo più sensibile nello stipite materno che in quello paterno;
- 3) L'espressione zigotica del fenomeno gemellare (cioè, la variabilità qualitativa e quantitativa della gemellazione) è da ricondurre alla variabilità qualitativa della medesima unità ereditaria;
- 4) La gemellazione è un carattere che riguarda la madre, ma che si evidenzia solo nella generazione filiale; probabilmente si tratta di un carattere recessivo limitato al sesso.

Le gonadotropine umane usate per la terapia della sterilità femminile hanno prodotto numerose gravidanze multiple non MZ, confermando l'ipotesi che la tendenza a generare gemelli DZ corrisponda a deficit o eccesso di un sistema ormonico controllato dal genotipo (Gedda, 1965). Sarebbe l'eccesso primario di FSH (o secondario, in rapporto a difetto di LH o di progesterone) a provocare la maturazione di più oociti e forse, qualora questa situazione si verifici a fecondazione avvenuta, a trasformare lo zigote in un protozigote. Anche la gemellazione MZ sarebbe pertanto provocata dal medesimo sistema ormonico, controllato dal genotipo, precedentemente ipotizzato come fattore causale della gemellazione DZ.

Il diabete mellito è una sindrome ormonodipendente, il cui meccanismo genetico può corrispondere: (1) ad un primitivo eccesso di repressione di geni operatori che controllano le strutture dell'insulina; (2) ad una corrispondente mancanza di derepressione; e/o (3) ad un esaurimento del sistema ergon/chronon (cf. Gedda e Brenci, 1969) dei geni operatori stessi.

Le eventualità (1) e (2) mettono in causa anche dei genotipi attivi a livello ipofisario, mentre la (3) mette in discussione dei genotipi attivi a livello pancreatico. Probabilmente, il danno è polimerico e determina deficit ai due livelli.

Gershberg et al (1964) hanno osservato che il test di tolleranza al glucosio era anormale nel 46% dei casi in 59 donne portoricane durante l'uso della pillola contraccettiva. Analogamente, Fallucca et al (1966) hanno trovato una curva di tolleranza al glucosio di tipo diabetico, dopo sensibilizzazione con cortisone, in 6 su 12 soggetti trattati con anovulatori di sintesi.

Cassano et al (1967) hanno recentemente confermato come nelle sindromi di Morgagni-Turner e di Klinefelter si osservi una familiarità diabetica molto elevata.

Infine, Nielsen (1968) ha comunicato che nelle fratrie di pazienti con sindrome di Klinefelter — analogamente a quanto Nance e Uchida (1964) avevano osservato per la sindrome di Turner — la frequenza di nascite multiple è significativamente aumentata.

I postulati, le osservazioni e le ipotesi sinora citati ci hanno indotto a ritenere ragionevole uno studio dell'epidemiologia del diabete negli spazi famigliari dei gemelli.

A questo scopo abbiamo studiato le genealogie di 151 coppie di gemelli che frequentano l'ambulatorio pediatrico dell'Istituto Mendel, e quindi in prima e seconda infanzia. L'analisi genealogica si basa, per ciascun candidato, su sei fratrie (due dei genitori e quattro dei nonni). Analogamente, abbiamo studiato 128 genealogie di mononati che frequentano l'ambulatorio della Clinica Pediatrica dell'Università Cattolica del S. Cuore di Roma.

I due campioni si corrispondono, sia quantitativamente, sia per l'età dei candidati, sia per le dimensioni dello studio genealogico, sia nel modo in cui sono stati scelti i probandi.

È stata studiata la distribuzione delle genealogie dei gemelli e dei mononati in rapporto alla presenza o assenza del diabete ed è stato fatto il confronto tra le due distribuzioni. Poiché, però, la numerosità delle genealogie è variabile, e quindi influenza la frequenza dei diabetici, questa analisi è considerata di approccio.

Per ciascuna delle sei fratrie considerate è stata poi calcolata la distribuzione degli individui a seconda che fossero sani o diabetici, e le distribuzioni osservate sono state confrontate nei due campioni.

Infine, è stata confrontata la distribuzione sani:diabetici tra i familiari di gemelli e di mononati, globalmente, senza più tener conto della loro collocazione nelle differenti fratrie.

Il diabete risulta presente in 89 genealogie di gemelli (58.94%) ed in 31 genealogie di mononati (24.22%). Questi dati possono essere ragionevolmente confrontati con quelli di Cassano et al (1967), i quali hanno trovato nella sindrome di Morgagni-Turner eredità diabetica nel 48.5% dei casi. In soggetti di confronto, Andreani et al (1967) hanno trovato una percentuale di genealogie con diabete di 20.5-25.9% — risultato molto vicino a quello da noi ottenuto nei mononati.

I risultati ottenuti dall'analisi dei nostri dati sono riassunti nelle Tabelle I-IV.

I dati riferiti ci consentono di affermare che nei parenti dei gemelli si riscontra un aumento significativo di casi di diabete mellito. L'interpretazione genetica di questo risultato è ardua e, in rapporto alle dimensioni della casistica, prematura.

Osserviamo, però, (1) che gemellazione e diabete mellito dipendono concordemente da una situazione ormonica controllata dal genotipo; (2) che gemellazione DZ e diabete mellito sono influenzate nello stesso senso dall'età della donna; e (3) che è

**Tab. I. Confronto tra genealogie con e senza diabete di candidati gemelli e mononati**

| Candidati | Genealogie             |                   |          |                        |                   |          | $\chi^2$ totale |
|-----------|------------------------|-------------------|----------|------------------------|-------------------|----------|-----------------|
|           | Con diabete            |                   |          | Senza diabete          |                   |          |                 |
|           | Frequenza sperimentale | Frequenza teorica | $\chi^2$ | Frequenza sperimentale | Frequenza teorica | $\chi^2$ |                 |
| Gemelli   | 89.0                   | 64.9              | 8.949    | 62.0                   | 62.0              | 6.746    | 15.695          |
| Mononati  | 31.0                   | 55.1              | 10.541   | 97.0                   | 72.9              | 7.967    | 18.508          |
| Totale    |                        |                   | 19.490   |                        |                   | 14.713   | 34.203          |

P < 0.00001 per 1 gl

**Tab. II. Distribuzione sani : diabetici in sei fratrie parentali di candidati gemelli e mononati**

| Fratria       | Candidati |          |
|---------------|-----------|----------|
|               | Gemelli   | Mononati |
| Padre         | 0.0106    | 0.0021   |
| Madre         | 0.0108    | 0.0019   |
| Nonno paterno | 0.0458    | 0.0208   |
| Nonna paterna | 0.0959    | 0.0264   |
| Nonno materno | 0.0412    | 0.0252   |
| Nonna materna | 0.0499    | 0.0318   |

**Tab. III. Confronto tra le distribuzioni nelle classi di sani e diabetici dei famigliari di gemelli e mononati classificati a seconda del tipo di parentela delle fratrie di appartenenza**

| Fratria       | N. sani | N. diabetici | $\chi^2$ | P      |
|---------------|---------|--------------|----------|--------|
| Padre         | 1034    | 7            | 2.793    | 0.09   |
| Madre         | 1084    | 7            | 3.315    | 0.06   |
| Nonno paterno | 554     | 19           | 2.822    | 0.09   |
| Nonna paterna | 606     | 41           | 13.156   | 0.0003 |
| Nonno materno | 736     | 25           | 1.594    | 0.20   |
| Nonna materna | 875     | 37           | 1.896    | 0.17   |

**Tab. IV. Confronto tra le distribuzioni nelle classi di sani e diabetici dei famigliari di gemelli e di mononati**

| Classe    | Famigliari             |                   |          |                        |                   |          | $\chi^2$ totale |
|-----------|------------------------|-------------------|----------|------------------------|-------------------|----------|-----------------|
|           | Di gemelli             |                   |          | Di mononati            |                   |          |                 |
|           | Frequenza sperimentale | Frequenza teorica | $\chi^2$ | Frequenza sperimentale | Frequenza teorica | $\chi^2$ |                 |
| Sani      | 2463                   | 2489              | 0.272    | 2426                   | 2400              | 0.282    | 0.553           |
| Diabetici | 95                     | 69                | 9.797    | 41                     | 67                | 10.089   | 19.887          |
| Totale    |                        |                   | 10.069   |                        |                   | 10.371   | 20.440          |

P < 0.001 per 1 gl

stata una gonadotropina umana della menopausa a provocare numerose gemellazioni DZ.

Ricordiamo, infine, come l'ormone FSH vada considerato gametogeno (Gedda, 1965) ed avanziamo pertanto l'ipotesi che la sua reimmissione nell'organismo femminile, dopo la sospensione prodotta dagli ovariostatici, non sia estranea alla produzione delle anomalie cromosomiche osservate da Carr (1967), tra le quali erano due Turner ed almeno un Klinefelter. Il rapporto tra le sindromi di Morgagni-Turner e di Klinefelter, da una parte, e la gemellazione e l'eredità diabetica, dall'altra, è stato già ricordato. Ovviamente, possono essere avanzate altre ipotesi.

### Bibliografia

- ANDREANI D., MENZINGER G., PINCHERA A., FALLUCCA F., ALBERTI G. (1967). Diabetes and congenital hypothyroidism. *Lancet*, **11**: 567-568.
- CARR D. (1967). *Lancet*, 14 oct.
- CASSANO C., ANDREANI D., FALLUCCA F., MENZINGER G. (1967). Le métabolisme glucidique dans les dysgénésies gonadiques et dans le syndrome de Klinefelter. *Actualités Endocrinologiques, Journées de la Pitié*, 187-298.
- FALLUCCA F., CARRATÙ R., CINOTTI G. A. (1966). Test cortisone-glucosio in donne trattate con anovulatori di sintesi. *Recentia Medica*, **5**: 12.
- GEDDA L. (1965). Human monozygotic and plurizygotic multiple births: heredity and hormone action. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **14**: 2.
- BRENCI G. (1964). Ricerche sulla ereditarietà della gemellogenesi nella specie umana. *Atti dell'Accademia Lancisiana di Roma*, **2**: 3-7.
- — (1969). Biology of the gene: the ergon/chronon system. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **18**: 329-379.
- NANCE W., UCHIDA I. (1964). Turner's syndrome, twinning and an unusual variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Amer. J. Hum. Genet.*, **16**: 380-392.
- NIELSEN J. (1968). Twins and Klinefelter's syndrome. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **17**: 385-387.

*Ringraziamento.* Gli autori ringraziano vivamente G. Brenci per l'elaborazione statistica delle osservazioni.

Prof. L. GEDDA, Istituto di Genetica Medica e Gemellologia Gregorio Mendel, Piazza Galeno 5, 00161 Roma, Italia.