

GENFIEV

Genetica, Fisiopatologia ed Evoluzione del Diabete Tipo 2



FoRi SID onlus

Genetica, fisiopatologia ed evoluzione dell'alterata omeostasi del
glucosio (IGR) verso diabete di tipo 2

Manuale delle operazioni

* [Rel 04/12.03.2002](#)

Struttura dello studio

Coordinatore Progetto di Ricerca FoRiSID-OnLus

R. Giorgino
c/o SID - Via G. Severano, 5; Roma - 06-44240967-44292060

Comitato Scientifico

S. Del Prato (Pisa) , F. Beguinot (Napoli), R.C. Bonadonna (Verona), E. Bonora (Verona)
A. Consoli (Chieti), A. Giaccari (Roma), F. Giorgino (Bari), G. Paolisso (Napoli)

Centri

Bari (F. Giorgino)
Cagliari (E. Cossu)
Carrara (R. Trifirò)
Chieti (A. Consoli)
Ferrara (Fellin)
Livorno (D. Barbaro)
Milano (L. Luzi)
Padova (A. Tiengo)
Palermo (D. Sinagra)
Parma (R. Lugari)
Perugia (G. Bolli)
Pisa (S. Del Prato)
Pistoia (R. Anichini)
Ravenna (F. Cannatà)
Roma (A. Giaccari)
Roma (P. Sbraccia)
Reggio Emilia (D. Pierfranceschi)
Sesto S. Givani (M. Rocco)
Siena (I. Tanganelli)
Torino (M. Trovati)
Verona (R. Bonadonna)

Segreteria Organizzativa

R. Miccoli, G. Penno
Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo,
Ortopedia e Traumatologia, Medicina del Lavoro
Sezione Metabolismo
Ospedale di Cisanello
Via Paradisa 2
56100 PISA
050-995136/137
rmiccoli@immr.med.unipi.it

INDICE

1. Razionale della Ricerca	4
2. Obiettivi dello Studio	5
3. Reclutamento	6
4. Disegno Sperimentale	8
5. Procedure dello Studio	10
A. Scheda biografico-anamnestica	10
B. Consenso informato	12
C. Esame obiettivo	13
D. Esami ematochimici	15
E. OGTT	17
F. Pazienti con IGR	19
G. Dallo studio trasversale al follow-up	20
H. Eventi da segnale ed interruzioni premature	22
I. Confidenzialità dei dati, registro di reclutamento, etichette ...	23

1. RAZIONALE DELLA RICERCA

L'Alterata Regolazione del Glucosio (IGR) rappresenta una condizione intermedia (fenotipo intermedio) tra la normale omeostasi glucidica ed il diabete all'interno della quale sono individuabili condizioni distinte così definite:

1. **IFG isolata:** iperglicemia a digiuno con normale glicemia dopo carico (IFG/NGT, impaired fasting glucose/normal glucose tolerance);
2. **IGT isolata:** normale glicemia a digiuno con iperglicemia dopo carico (NFG/IGT, normal fasting glucose/impaired glucose tolerance)
3. **IFG e IGT combinate**

	Glicemia a digiuno		Glicemia dopo OGTT (2 ore)
Normale omeostasi glucidica	<110	e	<140
IFG: impaired fasting glucose	110-125	e	<140
IGT: impaired glucose tolerance	<110	e	140-199
IFG + IGT	110-125	e	140-199
Diabete	≥126	o	≥200

I soggetti con IFG e/o IGT (IGR) mostrano un elevato rischio di progressione verso il diabete e verso le patologie cardiovascolari. Studi longitudinali in cui la secrezione insulinica e l'azione insulinica siano ripetutamente misurate, insieme a markers biochimici (autoanticorpi) e markers genetici, in soggetti con IGR (fenotipo

intermedio) nella loro eventuale evoluzione dalla alterata omeostasi glucidica al diabete tipo 2 sono ideali per individuare i predittori fenotipici e genotipici di sviluppo di malattia.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

1. Determinare, i meccanismi fisiopatologici responsabili dei disordini della regolazione del glucosio (IGR)
2. Identificare i markers biochimici della evoluzione della IGR in diabete mellito di tipo 2
3. Identificare i markers fisiopatologici della evoluzione della IGR in diabete mellito di tipo 2.
4. Identificare i markers genetici della evoluzione della IGR in diabete mellito di tipo 2.
5. Determinare la prevalenza dei markers di autoimmunità β -cellulare e valutare la loro capacità di predire l'evoluzione della IGR in diabete mellito di tipo 2.

3. RECLUTAMENTO

A. Studio Trasversale (screening dell'IGR):

Saranno inclusi nello screening i soggetti che rispondono ai seguenti criteri di inclusione ed esclusione. La fase di screening durerà due anni. Lo scopo di questa fase è quello di reclutare 1000 soggetti con IGR per anno, per un totale di 2000 soggetti.

Criteri di inclusione

Entrambi i sessi, età compresa tra i 25 e i 65 anni

Invio al Centro per, o prescrizione da parte del Centro stesso di, esecuzione di carico orale di glucosio (75 g)

Consenso informato per partecipare allo studio

Etnia italiana

Criteri di esclusione

Glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L)

Gravidanza

Allattamento

BMI ≥ 39 kg/m²

Creatininemia > del limite superiore di normalità presso il laboratorio del Centro

ALT e/o AST ≥ 2 volte il limite superiore di normalità presso il laboratorio del Centro

Gravi affezioni cardiovascolari, neurologiche,ematologiche, endocrinologiche, gastrointestinali, nefrologiche o pneumologiche in atto o pregresse

Presenza di malattie autoimmuni o del connettivo

Trattamento in corso con antidiabetici, diuretici, diazossido, glucocorticoidi, contraccettivi orali, GH, catecolamine, somatostatina, ormoni tiroidei in dosi soppressive del TSH, aloperidolo, clorprotixene, litio, fenotiazine, antidepressivi triciclici, difenilidantoina, L-Dopa, indometacina, antineoplastici, isoniazide

Etilismo

Soggetti affetti da disturbi mentali, o prevedibilmente non idonei a comprendere e a rilasciare un valido consenso informato scritto all'esecuzione dello studio

Soggetti affetti da disturbi mentali, o prevedibilmente non idonei a comprendere ed eseguire gli adempimenti previsti dallo studio

Recenti malattie flogistiche e/o infiammatorie con o senza febbre

B. Studio Longitudinale

Criteri di inclusione

Partecipazione allo studio trasversale

Diagnosi di IGR

Criteri di esclusione

Diagnosi di diabete

Normale omeostasi del glucosio

4. DISEGNO SPERIMENTALE

Flow-chart dello studio

	Studio trasversale	Studio longitudinale					
	Visita 1 (V1/V1b)*	I1	V2	I2	V3	I3	V4
Tempo (anni)	0	1	2	3	4	5	6
Scheda biografico-anamnestica	X						
Aggiornamento scheda biografico-anamnestica		X	X	X	X	X	X
Consenso informato	X						
Esame obiettivo	X		X		X		X
Pressione arteriosa e frequenza cardiaca	X		X		X		X
ECG basale	X		X		X		X
Prelievo basale per il laboratorio locale	X	X	X	X	X	X	X
Prelievo basale per il laboratorio centrale	X		X		X		X
OGTT	X		X		X		X

* A discrezione dell'investigatore, i soggetti che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione sulla base della scheda biografico-anamnestica e dell'esame obiettivo potranno essere sottoposti nella stessa mattina a tutte le valutazioni elencate, salvo successiva esclusione del soggetto imposta dagli esami ematochimici. Alternativamente, l'investigatore può decidere di sottoporre alle valutazioni specifiche dello studio (OGTT, prelievo basale per il laboratorio centrale), da effettuarsi in questo caso in una successiva mattina, solo i soggetti che in base a tutte valutazioni preliminari della fase di screening (anamnesi, esame obiettivo e indici ematochimici) soddisfano i criteri di inclusione/esclusione.

5. PROCEDURE DELLO STUDIO

A. Compilazione della scheda biografico-anamnestica (SRF, Subjects Record Form)

Generalità sul data base

La raccolta dei dati clinici sarà effettuata mediante scheda standard gestita da un data base originale basato su FileMaker Pro 5.5. Requisiti essenziali per poter utilizzare il sistema sono la disponibilità di un PC (o Macintosh) collegato alla rete, l'aver installato un browser (Internet explorer, Netscape).

Il data base sarà accessibile dalla rete e sarà amministrato centralmente.

L'accesso da parte del singolo utente avverrà mediante registrazione e password personalizzata. La password permette di eseguire operazioni diverse (immissione, recupero, modifica, ecc) sulle schede dei soggetti afferenti al proprio centro.

Scheda di raccolta dati

I dati sono raccolti in campi standards e, in alcuni casi, le risposte sono codificate. Esistono dei controlli sui campi per ridurre la possibilità di errori.

Dati clinici

La scheda di raccolta dei dati è composta delle seguenti sezioni:

1. Scheda di pre-screening

Sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione viene compilato automaticamente un giudizio di arruolabilità.

2. Dati anagrafici

3. Storia familiare

4. Storia personale
5. Abitudini
6. Anamnesi ostetrica (per le donne)

Scheda di visita

Contiene i dati clinici e biochimici raccolti al tempo 0 (basale) e ogni 2 anni. Si compone di tre sezioni:

1. Esame clinico 1
2. Esame clinico 2
3. Dati di laboratorio

In tali sezioni sono raccolti i dati dell'esame clinico-obiettivo e degli esami di laboratorio. Alcuni campi sono importati automaticamente da altri archivi, altri sono calcolati.

Una sezione finale denominata check-list permette di eseguire una verifica finale delle operazioni eseguite per poter giudicare "concluso" il singolo caso.

Funzionalità di sistema

Sul data base possono essere eseguite operazioni di recupero di dati mediante criteri automatici predefiniti (lista degli indirizzi, lista dei soggetti che hanno eseguito la visita basale, ecc). Inoltre è presente una funzione "agenda" che gestisce i casi sulla base dei tempi di lavoro e che consente, mediante opportuni avvisi, di avere il quadro del programma di lavoro e delle scadenze.

Lo stato generale dello studio (arruolamento, casi conclusi, ecc.) sarà aggiornato e visibile mediante statistiche da parte degli utenti.

Ogni centro potrà mettersi in contatto con il coordinatore o l'amministratore dello studio mediante un servizio di posta elettronica.

B. Consenso informato

Lo studio dovrà essere interamente condotto in accordo alla Dichiarazione di Helsinki (revisione di Honk-Kong 1989). Oltre a ricevere dal medico del Centro esaurienti spiegazioni sugli scopi, metodi, benefici e potenziali rischi dello studio, il soggetto deve inoltre essere informato sul proprio diritto sia a rifiutare la partecipazione, sia a ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento. Il consenso informato deve essere sempre documentato dalla firma, datata, del soggetto sull'apposito "Modulo di Consenso Informato". Tale modulo sarà fornito prestampato dal Centro di Coordinamento dello Studio, ma potrà inoltre essere stampato direttamente dal Centro di Reclutamento del soggetto durante la registrazione on-line della SRF. Il Modulo di consenso informato dovrà essere accuratamente conservato dal centro di Reclutamento del soggetto. Su di esso, nell'apposito spazio, dovrà essere applicata una etichetta con il codice alfa-numerico di identificazione del soggetto (vedi in seguito).

C. Esame obiettivo

Misurazione di peso, altezza e circonferenza alla vita

Peso ed altezza devono essere misurati in assenza di vesti pesanti e dopo rimozione delle calzature. Peso ed altezza devono essere registrati approssimando rispettivamente al mezzo kg e al mezzo cm più vicini (esempio: kg 64.4 registrato come 64.5; kg 64.7 registrato come 65.0).

Un nastro flessibile è utilizzato per la misurazione della circonferenza alla vita dopo che il soggetto ha allontanato gli indumenti quanto necessario a scoprire la sede della misurazione; la circonferenza che deve essere misurata è quella che è possibile tracciare a metà tra margine costale (sulla ascellare media) e cresta iliaca. La registrazione avviene approssimando al mezzo cm più vicino.

Pressione arteriosa e frequenza cardiaca

La misurazione avviene con sfigmomanometro standard a livello del braccio destro. Il soggetto dovrà essere seduto da almeno 5 minuti in ambiente confortevole; tre misurazioni saranno registrate dallo stesso operatore a distanza di circa 2 minuti l'una dall'altra, approssimando i valori di pressione ai 2 mmHg. Il braccio dovrà essere appoggiato in modo tale che la fossa antecubitale sia mantenuta a livello del cuore. Il manicotto, di appropriata dimensione, dovrà essere applicato in modo tale che 2-3 cm lo separino dalla fossa ante-cubitale, spazio necessario al posizionamento del fonendoscopio. Esercizio fisico e fumo di sigaretta dovranno essere evitati nei 30 minuti che precedono la misurazione. Il menisco del mercurio dovrà calare ad una velocità non superiore a 2 mm al secondo. I primi suoni a ritmo atteso avvertiti indicano la pressione sistolica, la scomparsa, non la attenuazione, del suono consentirà la registrazione della pressione diastolica.

Registrazione dell'ECG basale

L'ECG verrà registrato con strumento standard calibrato a 1 mV = 10 mm. Lo scorrimento della carta sarà di 25 mm/sec. Esercizio fisico e fumo di sigaretta dovranno essere evitati nei 30 minuti che precedono la misurazione. Verranno registrate le 12 derivazioni tradizionali avendo cura di verificare il buon contatto tra elettrodi e superficie cutanea, indispensabile per ottenere una registrazione di elevata qualità. In base alle raccomandazione dell'American Heart association le posizioni degli elettrodi precordiali sono:

- C1. La giunzione tra quarto spazio intercostale e margine sternale destro.
- C2. La giunzione tra quarto spazio intercostale e margine sternale sinistro.
- C3. Il punto intermedio tra C2 e C4.
- C4. Il quinto spazio intercostale alla sua intersezione con la linea clavicolare media di sinistra.
- C5. Orizzontalmente rispetto a C4, lungo la linea ascellare anteriore.
- C6. Orizzontalmente rispetto a C4 e C5, lungo la linea ascellare media.

Nel caso di esecuzione dell'ECG in occasione della visita dedicata allo studio (Visita 1), registrare due copie del tracciato. In caso di ECG registrato in precedenza (non oltre tre mesi dalla data di visita 1), eseguire una fotocopia ben leggibile del tracciato. Una copia del tracciato (nel primo caso) o la sua fotocopia (nel secondo caso) dopo cancellazione dei dati personali del soggetto (ma non della data di esecuzione) sarà etichettata con l'etichetta recante il codice alfa-numerico di identificazione del soggetto (vedi in seguito) e inviata al Centro di Coordinamento dello Studio. La lettura centralizzata verrà eseguita in accordo al Codice Minnesota; poiché la classificazione è basata su alterazioni pari a 0.01 sec nella durata dell'onda Q o variazioni pari a 0.5 mm nel livello del tratto ST, solo tracciati ECG di elevata qualità tecnica potranno essere utilizzati per una buona lettura secondo il Codice Minnesota.

D. Esami ematochimici

Flow-chart delle procedure di laboratorio

	Studio trasversale	Studio longitudinale					
	Visita 1 (V1/V1b)*	I1	V2	I2	V3	I3	V4
Anno	0	1	2	3	4	5	6
Prelievo basale per il laboratorio locale	X	X	X	X	X	X	X
Prelievo basale per il laboratorio centrale	X		X		X		X
OGTT	X		X		X		X

Prelievo basale per il laboratorio locale

I prelievi ematici basali devono essere eseguito dopo almeno 12 ore di digiuno. Tali prelievi saranno inviati al laboratorio locale per il dosaggio di: emocromo con formula leucocitaria e piastrine, creatininemia, transaminasi (AST, ALT), glicemia ed HbA_{1c}. Tali esami sono necessari alla visita di arruolamento (Visita 1, Anno 0) ed alle visite "principali" dello studio: Visita 2 (Anno 2), Visita 3 (Anno 4) e Visita 4 (Anno 6). Alle visite "intermedie", Visita I1 (Anno 1), Visita I2 (Anno 3) e Visita I3 (Anno 5) sarà eseguito prelievo ematico basale (a digiuno) solo per glicemia ed HbA_{1c}.

Prelievo basale per il laboratorio centrale

Il prelievo ematico basale (dopo almeno 12 ore di digiuno) per il laboratorio centrale comprende:

1. n. 1 vacutainer senza anticoagulante (siero)
dosaggio di colesterolo totale, LDL, HDL; trigliceridi
centrifugare per 10 minuti a 2000 giri,
prelevare il siero e distribuire in 2 tubi (almeno 1 ml ciascuno) da conservazione opportunamente etichettati (etichette "SIERO").

2. n. 1 vacutainer senza anticoagulante (siero)
dosaggio di anticorpi anti-GAD e anti-IA2
centrifugare per 10 minuti a 2000 giri,
prelevare il siero e distribuire in 2 tubi (almeno 1 ml ciascuno) da conservazione opportunamente etichettati (etichette "SIERO").

3. n. 1 vacutainer con anticoagulante (EDTA)
per futuri dosaggi
centrifugare per 10 minuti a 2000 giri,
prelevare il siero e distribuire in 2 tubi (almeno 1 ml ciascuno) da conservazione opportunamente etichettati (etichette "EDTA").

4. n. 1 vacutainer con anticoagulante (EDTA)
per DNA (ed eventuale dosaggio centralizzato diHbA_{1c})
NON CENTRIFUGARE
etichettare (etichetta "DNA").

5. Campione di urine del mattino
dosaggio di albuminuria e creatininuria
trasferire 5 ml nella provetta dedicata,
etichettare (etichetta "URINE").

E. OGTT (Oral Glucose Tolerance Test)

Flow-chart dell'OGTT

TEMPI	Prelievo basale		Prelievi successivi				
	-15'	0'	+15'	+30'	+60'	+90'	+120'
Incannulazione vena avambraccio	X						
Somministrazione glucosio 75g OS		X					
Prelievo glicemia per il laboratorio locale	X	X	X	X	X	X	X
Prelievo insulina e C-peptide per il laboratorio centrale	X	X	X	X	X	X	X

Metodi

Soggetto disteso su lettino o in una cosiddetta "cardiac chair"

Inserire un ago a farfalla o un'agocannula in una vena dell'avambraccio, da lasciare in situ per tutta la durata del test e da cui eseguire i prelievi ematici

Applicare rubinetto a due vie alla estremità dell'ago a farfalla o dell'agocannula.

Applicare soluzione fisiologica ad una via del rubinetto per mantenere pervio l'accesso venoso.

Applicare all'altra via del rubinetto adattatore (Multi-Adapter) per vacutainer.

Periodo di 10' di riassetamento

Prelievo ematico basale: a -15 min, ed a 0 min.

Somministrazione di glucosio per os: 75 g in 250 ml di acqua

Prelievi ematici a +15, +30, +60, +90, +120 minuti.

Procedura per ogni singolo prelievo:

bloccare il flusso della soluzione fisiologica ruotando opportunamente il rubinetto
eliminare tramite un primo vacutainer i primi 4-5 ml di sangue (diluito dalla
soluzione fisiologica); gettare questo vacutainer
eseguire prelievo per la glicemia per il laboratorio locale
eseguire prelievo per la glicemia per il laboratorio centrale (vacutainer "Glucose-
FE")
eseguire prelievo per insulina/C-peptide per il laboratorio centrale (vacutainer "Li-
Heparin")

Ad ogni tempo:

Per il laboratorio locale

1. n. 1 vacutainer per dosaggio della glicemia

Per il laboratorio centrale

1. n. 1 vacutainer con anticoagulante (fluoruro)

dosaggio di glicemia

centrifugare per 10 minuti a 2000 giri,
prelevare il siero e distribuire in 1 tubo (almeno 1 ml) da conservazione
opportunamente etichettato (etichette "GLUCOSIO").

2. n. 1 vacutainer con anticoagulante (litio-eparina)

dosaggio di insulina e C-peptide

centrifugare per 10 minuti a 2000 giri,
prelevare il siero e distribuire in 2 tubi (almeno 1 ml ciascuno) da conservazione
opportunamente etichettati (etichette "INS/C-PEP").

F. INDICAZIONI PER I SOGGETTI CON IGR

I soggetti che in base alle valutazioni della fase di screening e dello studio trasversale soddisfano i criteri di inclusione/esclusione per lo studio longitudinale (diagnosi di IGR) verranno opportunamente istruiti sulle procedure e sui tempi del follow-up.

Ad essi verranno fornite le seguenti indicazioni, di cui verrà informato il Medico Curante:

Prescrizione di dieta bilanciata pari al 90% della spesa energetica basale stimata con la formula di Benedict

Prescrizione di almeno due sedute alla settimana della durata di 30' ciascuna di esercizio fisico aerobio, commisurato alle caratteristiche del paziente (~60% della VO_2 max stimata in rapporto all'età e al sesso ed espressa in MET; 1 MET = $3.5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$).

G. DALLO STUDIO TRASVERSALE AL FOLLOW-UP

Visita 1 (Tempo 0): studio trasversale

Compilazione della scheda biografico-anamnestica

Esame obiettivo standardizzato

ECG (registrato in data non anteriore a 3 mesi dalla visita)

Prelievo ematico basale per il laboratorio locale

Prelievo ematico basale per il laboratorio centrale

Campione di urine del mattino per il laboratorio centrale

Esecuzione di OGTT standard (75 g di glucosio) con prelievi a -10', 0', 15', 30', 60', 90', 120' per glicemia (da inviare al laboratorio locale), e glicemia, C-peptide, insulina (da inviare al laboratorio centrale)

Follow-up: visite principali (Visite 2, 3 e 4; Anno 2, 4, 6)

Al 2°, 4° e 6° anno di follow-up, i soggetti saranno richiamati dal centro e sottoposti alle seguenti valutazioni:

Compilazione della scheda biografico-anamnestica

Esame obiettivo standardizzato

ECG (registrato in data non anteriore a 3 mesi dalla visita)

Prelievo ematico basale per il laboratorio locale

Prelievo ematico basale per il laboratorio centrale

Campione di urine del mattino per il laboratorio centrale

Esecuzione di OGTT standard (75 g di glucosio) con prelievi a -10', 0', 15', 30', 60', 90', 120' per glicemia (da inviare al laboratorio locale), e glicemia, C-peptide, insulina (da inviare al laboratorio centrale)

Follow-up: controlli intermedi (Intermedio 1, 2 e 3; Anno 1, 5 e 5)

Al 1°, 3° e 5° anno di follow-up, i soggetti saranno richiamati dal centro e sottoposti alle seguenti valutazioni:

Aggiornamento della scheda biografico-anamnestica

Prelievo a digiuno per glicemia ed emoglobina glicata A_{1c} (da inviare al laboratorio locale)

H. EVENTI DA SEGNALARE e INTERRUZIONI PREMATURE

Si considerano eventi da segnalare e annotare in scheda biografico anamnestica con la data:

la progressione allo stato di diabete

l'interruzione prematura dello studio (motivazione)

qualsiasi evento patologico rilevante, con particolare attenzione agli eventi cardiovascolari (ictus, angina, infarto del miocardio, interventi di rivascolarizzazione, ecc.)

decesso, includendone accurata descrizione delle cause

I soggetti arruolati possono interrompere lo studio in qualsiasi momento per decisione propria o dello sperimentatore. Le ragioni della sospensione devono essere correttamente riportate nella scheda biografico-anamnestica del soggetto.

I. CONFIDENZIALITA' DEI DATI, REGISTRO DI RECLUTAMENTO, ETICHETTE

Confidenzialità dei dati

Gli sperimentatori si impegnano con i soggetti partecipanti allo studio a mantenere confidenziali tutte le informazioni che verranno raccolte. A tale scopo tutti i dati saranno conservati in file informatici protetti, non accessibili a chi non sia a conoscenza dei codici di accesso. A ciascun soggetto sarà assegnato un **codice alfa-numerico**, con il quale saranno identificati i campioni, le schede e tutte le informazioni che verranno centralizzate. Solo nel Centro di origine esisterà la chiave di conversione dal codice alfa-numerico all'identità del soggetto, e sarà conservata in sede separata e ad accesso rigidamente limitato rispetto ai dati, ai file e a tutta la corrispondenza relativa allo studio.

Registro di reclutamento

Il registro, fornito dal Centro di Coordinamento dello Studio, dovrà essere compilato parallelamente al progredire del reclutamento. Su di esso dovranno essere riportati i dati anagrafici essenziali del paziente (nome e cognome, indirizzo, n. telefonico e quanto altro ritenuto utile per i successivi contatti), indispensabili per la sua identificazione. Accanto a questi sarà apposta l'etichetta del paziente per consentire, al Centro di Reclutamento, la conversione dal codice alfa-numerico riportato sulla SRF all'identità del soggetto. Sarà infine riportata la data della visita. Il registro riporterà il codice alfa-numerico di identificazione del Centro di Reclutamento (sigla + numero; esempio, Centro N. 1 della Provincia di PISA = **PI01**)

Etichette

Le etichette sono fornite prestampate dal Centro di Coordinamento dello Studio.

Ciascuna etichetta riporta:

denominazione dello studio: **GENFIEV**

numero della Visita (**VISITA 1**)

codice alfa-numericò di identificazione del Centro di Reclutamento (sigla + numero; esempio, Centro N. 1 della Provincia di PISA = **PI01**)

codice numerico di identificazione del paziente (numero progressivo, esempio, **001**)

Queste etichette dovranno essere apposte sul materiale cartaceo dello studio: consenso informato, ECG, registro di reclutamento.

Sulle etichette necessarie per l'identificazione del materiale biologico relativo al prelievo basale sono inoltre riportati:

descrizione del "contenuto": **SIERO, EDTA, DNA**, in funzione della provetta madre di provenienza (tale etichetta è anche disponibile per l'identificazione della provetta madre).

Infine, le etichette per l'OGTT riportano:

descrizione del "contenuto": **Glucose FE, Li-Heparin**, in funzione delle provette madri di provenienza

tempi di prelievo: **-15', 0', +15', +30', +60', +90', +120'**

Anche queste etichette sono disponibili per l'identificazione di ciascuna delle provette madre.