

## Ανασκοπήσεις

ΑΡΙΘ.

### Ταξινόμηση σακχαρώδη διαβήτη

#### Περίληψη

Περισσότεροι από 50 εκ. άνθρωποι όλων των κοινωνικών στρωμάτων σε όλα τα μέρη του κόσμου έχουν προσβληθεί από σακχαρώδη διαβήτη. Είναι λάθος να θεωρηθεί ο διαβήτης σαν απλή νόσος και με απλή αιτιολογία. Επιδημιολογικές κλινικές και εργαστηριακές έρευνες αποκάλυψαν την ύπαρξη πολλών παθογενετικών μηχανισμών. Η ετερογένεια του διαβητικού συνδρόμου έχει οδηγήσει σε πολλές προσπάθειες ταξινόμησης που όμως αναθεωρούνται συνέχεια. Η κατάταξη της W.H.O. του 1985, που ισχύει σήμερα, τα κριτήρια στα οποία βασίζεται η διάκριση των διαβητικών σε ομάδες καθώς και σύντομη ιστορική αναδρομή αποτελούν το περιεχόμενο του άρθρου. Τέλος αναφέρονται ενδεικτικά νέες προτάσεις για ταξινόμηση του διαβήτη.

Χ. Μανές  
Ν. Παπάζογλου

#### I. Ιστορική αναδρομή

Πρώτη αναφορά για την ύπαρξη της μεταβολικής αυτής διαταραχής γίνεται στον Πάπυρο του Ebers (περί το 1850 π.Χ.) όπου υπάρχουν συστάσεις για το πως θα αποφευχθεί η υπέρμετρη αποβολή ούρων<sup>1</sup>.

Συναντούμε τον όρο «διαβήτη» με ιατρικό περιεχόμενο σε κείμενα του Δημητρίου από την Απάμεια (γύρω στο 2ο αιώνα π.Χ.), που χαρακτηρίζει μια κατάσταση όπου το νερό προσλαμβάνεται σε μεγάλες ποσότητες και χωρίς να συγκρατηθεί στο σώμα αποβάλλεται με τα ούρα (δια-βαίνει και δια-βήτης)<sup>2</sup>.

Μετά από αυτήν την αναφορά σε δύο βασικά στοιχεία της κλινικής εικόνας του διαβήτη (πολυ-διψία, πολυ-ουρία) ο Αρεταίος ο Καππαδόκης δίνει την πρώτη πλήρη κλινική περιγραφή της νόσου τον 2ο αιώνα μ.Χ.<sup>1</sup>.

Λείπει όμως από τις μέχρι την εποχή εκείνη περιγραφές ένα κύριο σύμπτωμα δηλαδή η γλυκεία γεύση των ούρων, την διαπιστώνει γύρω στα τέλη του 17ου αιώνα μ.Χ. ο Willis σε ούρα ασθενών διαβητικών. Προς το τέλος δε του 18ου αιώνα εισάγεται το επίθετο «σακχαρώδης» από τους Άγγλους Rollo και Franck που ξεχωρίζει τον άποιο διαβήτη από τον σακχαρώδη

## II. Πειραματική τεκμηρίωση της αιτιολογίας της νόσου

Ακολουθεί η περιγραφή από τον Langerhans των ομώνυμων νησιδίων, χωρίς όμως να σχετίζονται προς το παρόν με την παθογένεια της νόσου<sup>1</sup>.

Η εντόπιση της θέσης της βλάβης στο πάγκρεας κατορθώνεται στα τέλη του 19ου αιώνα από τους Minkofski και von Mering που παρατήρησαν ότι οι παγκρεατεκτομηθέντες σκύλοι παρουσίαζαν συμπτώματα τυπικά για τον διαβήτη. 1-2 χρόνια αργότερα οι Minkofski και Hedon έδειξαν ότι η κλινική εικόνα των ίδιων σκύλων βελτιώθηκε με μεταμόσχευση παγκρεατικού ιστού<sup>1</sup>.

Έτσι το 1921 οι Banting και οι Best πετυχαίνουν με ένα εκχύλισμα του παγκρέατος υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα· αυτό το εκχύλισμα ονομάζεται τελικά ινσουλίνη. Η πρώτη πετυχημένη θεραπευτική αγωγή γίνεται το 1922 σε ένα διαβητικό αγόρι ηλικίας 14 ετών με θεματικά αποτελέσματα<sup>1</sup>.

## III. Πρώτες προσπάθειες κλινικής ταξινόμησης της νόσου

Μέχρι το 1936 θεωρείται ο διαβήτης σαν ομοιογενής νόσος. Το χρόνο αυτό ο Himsworth υποστήριξε ότι υπάρχουν δύο κλινικές μορφές της νόσου, από τις οποίες η μία οφείλεται σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης<sup>3</sup>.

Αυτή η πρώτη αμφοβήτηση της ομοιογένειας της νόσου επιβεβαιώνεται το 1949<sup>4</sup> με τον βιολογικό προσδιορισμό της ινσουλίνης για πρώτη φορά και περίπου 10 χρόνια αργότερα με τον ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό της<sup>5</sup>. Ακόμα κλινικές, επιδημιολογικές και γενετικές μελέτες υποστηρίζουν αυτή την άποψη.

Με την υιοθέτηση λοιπόν της ετερογένειας της νόσου διακρίνονται οι διαβητικοί σε δύο μεγάλες κατηγορίες αναφορικά με τον χρόνο εμφάνισης της νόσου. Δηλαδή νεανικός διαβήτης (εμφανίζεται ο διαβήτης σε νεαρή ηλικία) και διαβήτης ενηλίκων όπου η νόσος εκδηλώνεται σε μεγάλη ηλικία. (Κριτήριο η ηλικία που συνδυάζεται, όχι απόλυτα, με την ινσουλινεξάρτηση).

Συγχρόνως αυτήν την εποχή υπάρχει σύγχυση για τα επίπεδα της γλυκαιμίας που θα θέσουν την διάγνωση της νόσου. Γίνονται πολλές προσπάθειες για την κωδικοποίηση των τιμών γλυκόζης αίματος, που θα χαρακτηρίσουν ένα άτομο διαβη-

τικό ή όχι και σε ποιά κατηγορία ανήκει<sup>6-9</sup>. Όλες όμως αυτές οι απόπειρες αναθεωρούνται συνεχώς μια και δεν υπάρχουν διαγνωστικά κριτήρια με καθολική αποδοχή.

## IV. Πρόσφατη ταξινόμηση του 1979

Στην διάρκεια των ετών 1978-1979 εργάστηκαν τρεις ομάδες ερευνητών, ανεξάρτητα η μία από την άλλη, στις ΗΠΑ, στην Αυστραλία και στη Μεγάλη Βρετανία για να καθορίσουν τα διαγνωστικά κριτήρια για την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Παραδόξως οι προτάσεις και των τριών ομάδων είχαν πολλές ομοιότητες. Δημοσιεύθηκε λοιπόν το 1979 η Αμερικανική πρόταση μετά από την αποδοχή της από την National Diabetes Data Group (N.D.D.G.), που περιέχει συστάσεις για την ταξινόμηση του διαβήτη και άλλων κατηγοριών της μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη<sup>10</sup>.

Μια επίτροπή ειδικών της Παγκόσμιας οργάνωσης υγείας συνεδριάζει τον ίδιο χρόνο και σε δημοσίευσή της, που ακολουθεί σε λίγους μήνες, υιοθετεί τις προτάσεις της Εθνικής επιτροπής για τον διαβήτη των ΗΠΑ (N.D.D.G.)<sup>11</sup>.

Σημαντικό στοιχείο της δημοσίευσης είναι ότι αναγνωρίζει σαν μια ξεχωριστή κατηγορία την διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη. Η καινοτομία αυτή έρχεται να καλύψει μια περιοχή αβεβαιότητας που υπάρχει στη ερμηνεία των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης μεταξύ του διαβητικού και του εντελώς φυσιολογικού ατόμου<sup>10,11</sup>.

Υπάρχει επίσης προσπάθεια για πλήρη διαχωρισμό του τύπου I και τύπου II διαβήτη με βάση την ινσουλινεξάρτηση και όχι την ηλικία έναρξης καθώς και η εμφάνιση του διαβήτη της εγκυμοσύνης σαν ξεχωριστή κατηγορία. Στην ταξινόμηση αυτή αναφέρεται επίσης σαν ιδιαίτερη ομάδα ο διαβήτης που συνδυάζεται με άλλες νόσους (παλαιότερη ονομασία «δευτεροπαθής»)<sup>12</sup>.

Παρ' όλη την γενική αποδοχή αυτής της κατάταξης του διαβητικού συνδρόμου δεν σταμάτησε η συζήτηση. Νέες προτάσεις διατυπώθηκαν και νέες κατηγορίες διαβητικών εμφανίστηκαν. Επιβεβαιώνεται έτσι ο σκεπτικισμός όσων ασχολούνται με την κατάταξη βιολογικών συνδρόμων.

## V. Ταξινόμηση που ισχύει σήμερα

Σήμερα ισχύει η κατάταξη της W.H.O. του 1980, όπως όμως τροποποιήθηκε το 1985 (Πιν.

1).

Η πιο σημαντική αλλαγή από την προηγούμενη κατάταξη είναι η εμφάνιση του διαβήτη που σχετίζεται με την κακή διατροφή σαν ξεχωριστή υποομάδα, που κατατάσσεται μαζί με τον ινσουλινοεξαρτώμενο και μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη<sup>13</sup>. Η κατηγορία αυτή υπήρχε και στην προηγούμενη κατάταξη, συνδυαζόταν όμως με τον διαβήτη που εμφανιζόταν μαζί με άλλες νοσηρές καταστάσεις<sup>10</sup>.

Η βάση για την διάκριση των δύο μεγάλων υποομάδων του σακχαρώδη διαβήτη είναι η ινσουλινοεξάρτηση<sup>13</sup> που σημαίνει ότι η ινσουλίνη

είναι απαραίτητη για να επιβιώσει ο ασθενής και όχι απλώς για καλύτερη ποιότητα ζωής. Με την νέα αυτή ορολογία υπάρχει κίνδυνος για σύγχυση μεταξύ των όρων ινσουλινοεξαρτώμενος - τύπος I και μη ινσουλινοεξαρτώμενος - τύπος II. Οι όροι τύπος I-II αντιπροσωπεύουν διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς, διατηρούνται όμως σαν συνώνυμοι με τους όρους ινσουλινοεξαρτώμενος και μη από σεβασμό στην προηγούμενη κατάταξη<sup>13,14</sup>.

Αντίθετα οι όροι ινσουλινοεξαρτώμενος (IDDM) και μη ινσουλινοεξαρτώμενος (NIDDM) είναι κλινικοί περιγραφικοί για τις δύο μεγάλες υποομάδες<sup>11,14</sup>.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση σακχαρώδη διαβήτη και άλλων κατηγοριών μειωμένης ανοχής γλυκόζης.

#### A. Κλινικές μορφές

- Σακχαρώδης διαβήτης
1. Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (Insulin - dependent diabetes mellitus - IDDM) (τύπος I).
2. Μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (Non - Insulin - dependent diabetes mellitus - NIDDM) (τύπος II).
  - α) Χωρίς παχυσαρκία
  - β) Με παχυσαρκία
3. Διαβήτης που σχετίζεται με κακή διατροφή Malnutrition - related diabetes mellitus - MRDM)
4. Άλλοι τύποι διαβήτη που συνδυάζονται με ορισμένες καταστάσεις ή σύνδρομα
  1. Πανκρεατική νόσος
  2. Ενδοκρινικές παθήσεις
  3. Φάρμακα - Χημικοί παράγοντες
  4. Ανωμαλίες της ινσουλίνης ή των υποδοχέων της
  5. Ορισμένα γενετικά σύνδρομα
  6. Διάφοροι άλλοι τύποι
5. Μειωμένη ανοχή γλυκόζης (Impaired Glucose Tolerance - IGT)
  - α) Χωρίς παχυσαρκία
  - β) Με παχυσαρκία
  - γ) Σε συνδυασμό με ορισμένες καταστάσεις και σύνδρομα
6. Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (Gestational Diabetes mellitus - GDM)

#### B. Ομάδες ατόμων με αυξημένο στατιστικό κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη (Statistical risk classes)

- Άτομα με προηγούμενο ιστορικό διαταραχής ανοχής γλυκόζης
- Άτομα με δυνητική διαταραχή ανοχής γλυκόζης

#### A. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

##### 1. IDDM 2. NIDDM ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΔΥΟ ΤΥΠΩΝ

Στον ινσουλινοεξαρτώμενο τύπο έχουμε οξεία κλινική έναρξη. Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι προϋπάρχει για χρόνια ή και μήνες πριν από την εμφάνιση της νόσου αυτοάνοση λειτουργία και ένας βαθμός δυσανεξίας στη γλυκόζη. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση γίνεται σε νεαρή ηλικία (Πίν. 2).

Γιαρ' όλα αυτά δεν είναι ασυνήθιστη η εμφάνιση ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη πάνω από την ηλικία των 30 ετών. Έχει βρεθεί π.χ. στη Μινεσότα των ΗΠΑ ότι 32% των διαβητικών διαγνώσθηκαν μετά την ηλικία των 30 ετών<sup>16</sup>.

Στον χρόνο της εμφάνισης του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη η τυπική βλάβη στα νησίδια του Langerhans είναι η λεμφοκυτταρική διήθηση και εκλεκτική καταστροφή των β-κυττάρων<sup>17</sup>. Υπολογίζεται ότι το 90% των β-κυττάρων έχει απωλεσθεί.

Όμως λίγο μετά την έναρξη της ινσουλinoθεραπείας βελτιώνεται η λειτουργία τους, πιθανώς αυξάνεται και ο αριθμός τους με συνέπεια την εμφάνιση του «μήνα του μέλιτος» του διαβητικού που διαρκεί λίγους μήνες (6-9 συνήθως) μετά τη διάγνωση<sup>13</sup>.

Πιθανολογείται λοιπόν ότι ο IDDM μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαταραχής του ισοζυγίου μεταξύ καταστροφής των β-κυττάρων και γενετικά καθορισμένης ικανότητας για αναγέννησή τους<sup>13</sup>.

Στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο τύπο ο αριθμός των β-κυττάρων είναι μειωμένος στο 50% περίπου όταν εμφανισθεί η νόσος, υπάρχει δε ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης καθώς και αντίσταση

Πίνακας 2.

Κλινικά χαρακτηριστικά	Ινσουλινοεξαρτώμενοι (IDDM) Τύπος I	Μη ινσουλινοεξαρτώμενοι (NIDDM) Τύπος II
Ηλικία εμφάνισης	90% < 40 ετών	90% > 40 ετών
Ποσοστό σε σύνολο διαβητικών	10%	90%
Εποχή που εμφανίζονται	Φθινόπωρο-Χειμώνας	-
Έναρξη νόσου	Οξεία	Βαθμιαία
Κετο-οξέωση	Συχνή	Όχι συχνή
Παχυσαρκία	Σπάνια	Σχεδόν πάντα
Αριθμός β-κυττάρων	Μειωμένος πολύ	Όχι μεγάλη μείωση
Ινσουλινοεξάρτηση	Ναι	Όχι
Λεμφοκυτταρική διήθηση των νησιδίων του Langerhans	Ναι	Όχι
Κληρονομική επιβάρυνση	Σπάνια	Σχεδόν πάντα
Αντισώματα κατά των β-κυττάρων	Ναι	Όχι
Σχέση με το HLA σύστημα	Ναι	Όχι
Ελαττωμένη βασική ενδογενής παραγωγή ινσουλίνης (c-peptid)	Ναι	Όχι

των περιφερικών ιστών στην δράση της<sup>11</sup>. Συνήθως τα συμπτώματα της νόσου δεν είναι τόσο εμφανή. Έτσι μπορεί να υπάρχει υπεργλυκαιμία για αρκετά χρόνια πριν από την κλινική διάγνωση, που γίνεται συνήθως κατά την μέση ηλικία (Πίν. 2).

Η κληρονομική επιβάρυνση υπάρχει και στους δύο τύπους<sup>19</sup> εντονότερη όμως στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο. (Σε μονοωγενείς διδύμους αν ο ένας παρουσιάσει διαβήτη, η πιθανότητα για τον άλλο να αναπτύξει την νόσο ανέρχεται στο 90-100%).

Μικρότερη κληρονομική επιβάρυνση υπάρχει στον ινσουλινοεξαρτώμενο τύπο (οι πιθανότητες ενός μονοωγενούς διδύμου να αναπτύξει την νόσο ανέρχονται στο 50% αν ο αδελφός του είναι διαβητικός).

Μια άλλη κατηγορία μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη που εμφανίζεται στην νεανική ηλικία (M.O.D.Y.), κληρονομείται σαν επικρατών χαρακτήρα<sup>20</sup>.

Ποσοστό σε σύνολο διαβητικών: Υπερέχει ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος τύπος (90%).

Σχετικά με τους γενετικούς δείκτες έχει αποδειχθεί ότι το 95% όλων των ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών της Καυκασίας φυλής φέρει το

αντιγόνο DR<sub>3</sub> ή DR<sub>4</sub> ή και τα δύο μαζί<sup>13</sup>. Ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης δεν συνδυάζεται με το HLA σύστημα.

Πιθανολογούνται ακόμη ότι αυτοάνοσοι μηχανισμοί μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθογένεση του τύπου I διαβήτη μια και είναι συχνή η συνύπαρξη με άλλες αυτοάνοσες ενδοκρινολογικές παθήσεις<sup>21</sup>. Έχει αποδειχθεί αυτοάνοση αντίδραση κυτταρικού τύπου σε μη καθορισμένα ακόμα αντιγόνα του ενδοκρινούς παγκρέατος καθώς επίσης βρέθηκαν και αντισώματα που αντιδρούν με κύτταρα των νησιδίων. Στα αυτοαντισώματα αυτά περιλαμβάνονται αντισώματα κατά του κυτταροπλάσματος που αντιδρούν με όλους τους τύπους των ενδοκρινών κυττάρων και αντισώματα κατά της επιφάνειας των κυττάρων, που αντιδρούν κυρίως με τα β-κύτταρα, άλλα που συνδέουν το συμπλήρωμα καθώς και ένα ακόμη που κατακρημνίζει μια 64 K πρωτεΐνη (που βρίσκεται στα κύτταρα των νησιδίων).

Τα αντισώματα κατά του κυτταροπλάσματος καθώς και τα υπόλοιπα μπορούν να προϋπάρχουν για χρόνια (προδιαβητική κατάσταση) σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς. Στον καιρό της διάγνωσης βρίσκονται σε ποσοστό 60-85%. Περίπου 1% των μη ινσουλινοεξαρτωμένων εμφανίζει

ανάλογα αυτοαντισώματα<sup>22</sup>.

Η διήθηση των νησιδίων του Langerhans με λεμφοκύτταρα, η σχέση με το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας και τα αντισώματα κατά των β-κυττάρων αποτελούν το περιεχόμενο του παθογενετικού όρου: τύπος I διαβήτη.

Δεν υπάρχει παθογενετικός ορισμός για τον τύπο II παρά η απουσία τύπου I και άλλων γνωστών αιτιών σακχαρώδη διαβήτη<sup>13</sup>.

Έχουν αναφερθεί αντισώματα κατά των υποδοχέων της ινσουλίνης σε ένα σπάνιο τύπο που συνδυάζεται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και acanthosis nigricans.

Εποχιακή κατανομή εμφάνισης νέων περιπτώσεων που συμπίπτει με περιόδους έξαρσης των ιογενών λοιμώξεων έχει παρατηρηθεί στην εμφάνιση ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη<sup>23</sup>. Ιοί που ενοχοποιούνται είναι της ερυθράς (rubella), παρωτίτιδος και ο human coxsackievirus B<sub>4</sub>.

Η παχυσαρκία σχεδόν πάντα αναφέρεται στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο τύπο (ή είναι παχύσαρκο το άτομο στην εμφάνιση της νόσου ή αναφέρει παχυσαρκία στο παρελθόν). Δεν υπάρχει ανάλογη συσχέτιση στον τύπο I του διαβήτη<sup>12</sup>.

Η βασική ενδογενής έκκριση ινσουλίνης είναι σαφώς μειωμένη στον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβητικό. Η συγκέντρωση του C-πεπτιδίου (C-Peptide) δεν υπερβαίνει σε κατάσταση νηστείας τα 300 pmol/l ενώ υπερβαίνει το όριο αυτό στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβητικό<sup>24</sup>.

Εξηγείται έτσι η τάση προς οξέωση που εμφανίζουν οι ινσουλινοεξαρτώμενοι ασθενείς, εάν διακοπεί η θεραπεία. Στον άλλο τύπο διαβητικού εμφανίζεται οξέωση μόνο κατόπιν εντόνου stress (Συνηθέστερο είναι το υπερωσμωτικό κώμα).

### 3. ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΚΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Όπως ήδη αναφέρθηκε η κύρια διαφορά στην ταξινόμηση του 1985 από αυτή του 1980 είναι η αναγνώριση της κατηγορίας αυτής σαν ξεχωριστή ομάδα<sup>13</sup>.

Εμφανίζεται σε νέα άτομα με ιστορικό κακής διατροφής κυρίως στις τροπικές αναπτυσσόμενες χώρες.

Έχει προταθεί από τον Bajaj και συν. η ύπαρξη δύο υποομάδων: ο ινολιθιασικός παγκρεατικός διαβήτης (fibrocalculus pancreatic diabetes - FCPP) και ο πρωτεϊνοπενικός διαβήτης (protein-deficient pancreatic diabetes - PDDM).

Η πρόταση αυτή έγινε αποδεκτή από την W.H.O.

### Ινολιθιασικός παγκρεατικός διαβήτης

Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση παγκρεατικής βλάβης κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας (κοιλιακά άλγη), ενώ ο διαβήτης εμφανίζεται μεταξύ 15-35 ετών. Οι ασθενείς έχουν ελαττωμένο σωματικό βάρος και συνήθως παρουσιάζουν σημάδια κακής διατροφής<sup>26</sup>.

Το μεταβολικό προφίλ τους συνίσταται σε σοβαρή υπεργλυκαιμία που απαιτεί μεγάλες δόσεις ινσουλίνης για να ελεγχθεί (2u/Kg). Δεν αναπτύσσουν όμως οξέωση εάν διακοπεί η ινσουλίνη<sup>27</sup>. Η υπολειπόμενη έκκριση ινσουλίνης καθώς και η συνυπάρχουσα έλλειψη γλυκαγόνου εξηγούν πιθανώς την αντίσταση στην κέτωση των ασθενών αυτών<sup>13</sup>.

Σε ακτινογραφικό έλεγχο διαπιστώνονται ελασβεστώσεις στην περιοχή του παγκρέατος και λιθίαση του μείζονος παγκρεατικού πόρου και των κλάδων του. Σε μικροσκοπική εξέταση του παγκρεατικού παρεγχύματος διαπιστώνεται διάχυτη ίνωση, διάταση των παγκρεατικών πόρων και μείωση του αριθμού των νησιδίων του Langerhans, όχι όμως φλεγμονώδης διήθηση. Συνυπάρχει σχεδόν πάντα και ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του οργάνου. Επιδημιολογικές παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη της ρίζας του φυτού cassava (tarioca, mannioca) σε συνδυασμό με την υποπρωτεϊνική διατροφή ευθύνονται για την παθολογία του FCPP<sup>27</sup>.

Δεν εξουδετερώνονται οι ρίζες -CN που παράγονται από τις γλυκοσίδες της ρίζας Cassava, από τις -SH ομάδες των αμινοξέων μια και λείπουν αυτά από την διατροφή. Η συσσώρευση των ριζών αυτών στον οργανισμό επιδρά τοξικά στα β-κύτταρα.

### Πρωτεϊνοπενικός παγκρεατικός διαβήτης

Διαφέρει από την προηγούμενη μορφή στα εξής: 1) Απουσία ιστορικού κοιλιακών πόνων. 2) Απουσία ελασβεστώσεων στο πάγκρεας. 3) Απουσία δυσλειτουργίας της εξωκρινούς μοίρας<sup>13</sup>.

Υπάρχει υπολειμματική λειτουργία των β-κυττάρων που σε συνδυασμό με τον ελαττωμένο αριθμό λιποκυττάρων και την έλλειψη ανταπόκρισης τους στις λιπολυτικές ορμόνες ερμη-

νεύει γιατί δεν αναπτύσσουν οξέωση οι διαβητικοί αυτής της ομάδας<sup>27</sup>. Εμφανίζονται αρκετές ομοιότητες με την διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων και την δυσλειτουργία των β-κυττάρων που παρατηρούνται στη νόσο Kwas-hiorakor<sup>27</sup>.

Πρόληψη και στους δυο τύπους: Αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών και ειδικά για τον πρώτο τύπο αποξήρανση ή τηγγάνισμα της τροφής που έχουν σαν αποτέλεσμα την σημαντική μείωση της περιεκτικότητας της σε κυανιούχες ρίζες<sup>28</sup>.

#### 4. ΑΛΛΟΙ ΤΥΠΟΙ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η κατηγορία αυτή αφορά τον διαβήτη που εκδηλώνεται σε συνδυασμό ή σαν συνέπεια άλλων νοσημάτων (παλαιός όρος: δευτεροπαθής διαβήτης). Νοσήματα παγκρέατος (συχνότερα αιμοχρωμάτωση, χρόνια παγκρεατίτιδα κλπ.), παθήσεις ορμονικής αιτιολογίας (σύνδρομο Cushing, μεγαλακρία κλπ.) μπορούν να προκαλέσουν διαβήτη. Επίσης διάφορα φάρμακα (κορτικοειδή, θειαζίδες κλπ.) έχουν διαβητογόνο δράση<sup>10</sup>.

Στην τέταρτη ομάδα αναφέρονται (βλ. Πίν. I) ανωμαλίες στους υποδοχείς της ινσουλίνης. Έχει προστεθεί δε από το 1985 και δομική ανωμαλία στο μόριο της ινσουλίνης που μεταβιβάζεται γενετικά (στη θέση 24-25 β-αλύσου λευκίνη αντί φαινυλαλανίνη)<sup>29</sup> σαν σπάνια αλλά σημαντική αιτία διαβήτου.

Στα διάφορα γενετικά σύνδρομα (π.χ. μεταβολ. διαταραχές νεογνού, κληρονομικές νευρομυϊκές διαταραχές, χρωματοσωμικές ανωμαλίες κλπ.) δεν είναι εξακριβωμένη η αιτιολογική σχέση του διαβήτου παρα μόνο το ότι εμφανίζεται σε αυξημένη συχνότητα.

#### 5. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Η κατηγορία αυτή αντικατέστησε τους προηγούμενους όρους «χημικός», «υποκλινικός», «οριακός», «λανθάνων» διαβήτης. Αποφεύγεται με τον τρόπο αυτό ο χαρακτηρισμός πολλών ατόμων ως διαβητικών μια και η μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη δεν αποτελεί προστάδιο διαβήτη. Μόνο το 3% κατ' έτος ατόμων της κατηγορίας αυτής αναπτύσσει διαβήτη (υψηλότερο ποσοστό απ' τους υγιείς)<sup>24</sup>.

Ο Kadowaki και συν. υποστηρίζει ότι στους Ιάπωνες ο κίνδυνος να αναπτύξουν διαβήτη είναι σημαντικά υψηλότερος εάν έχουν χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα 30 λεπτά μετά την φόρτιση με γλυκόζη, ανεξάρτητα από τους δύο άλλους

παράγοντες (υψηλή τιμή σακχάρου αίματος σε νηστεία και μετά φόρτιση με γλυκόζη)<sup>30</sup>.

Οι ασθενείς με διαταραγμένη την ανοχή της γλυκόζης έχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειοπάθειες σε σύγκριση πάντα με τον υγιή πληθυσμό<sup>13</sup>.

#### 6. ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Αναφέρεται στις έγκυες γυναίκες που εμφανίζουν μειωμένη ανοχή στους υδατάνθρακες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης για πρώτη φορά (δεν αφορά γυναίκες με διαβήτη που αρχίζουν την εγκυμοσύνη)<sup>13</sup>. Ο διαβήτης υποστρέφει συνήθως μετά τον τοκετό οπότε είναι αναγκαία η ανακατάταξη των γυναικών στις επόμενες κατηγορίες δηλαδή στα άτομα που εμφανίζουν στατιστικά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη.

#### B. ΟΜΑΔΕΣ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΝΑ ΑΝΑΠΤΥΞΟΥΝ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η κατηγορία αυτή αφορά άτομα που στην παρούσα φάση έχουν φυσιολογική ανοχή στους υδατάνθρακες. Περιλαμβάνει δύο κατηγορίες:

α) Άτομα με προηγούμενο ιστορικό διαταραγμένης ανοχής στους υδατάνθρακες δηλαδή άτομα που εμφάνισαν παλιά είτε έκδηλο διαβήτη ή διαταραχή ανοχής γλυκόζης, είτε κατόπιν stress, είτε αυτόματα π.χ. έγκυες που εμφάνισαν διαβήτη και μετά τον τοκετό υποχώρησε η νόσος ή ακόμη παχύσαρκοι διαβητικοί που μετά την απώλεια βάρους παρουσίασαν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη<sup>10</sup>.

β) Άτομα που μπορεί να αναπτύξουν διαταραχή στους υδατάνθρακες π.χ. για IDDM (άτομα που έχουν αντισώματα κατά των κυττάρων των νησιδίων κλπ.) για NIDDM (μονοσωγενείς διδυμοί κλπ., πρώτου βαθμού συγγενείς διαβητικών, παχύσαρκοι κλπ.)<sup>10</sup>.

#### Νέες προτάσεις

Παρ' όλη την γενική αποδοχή της ταξινόμησης του 1985 υπάρχουν και διαφορετικές προτάσεις π.χ. ο Turner και συν.<sup>31</sup> συνιστούν τον διαχωρισμό των τύπων του διαβήτη σε σχέση με την αιτιοπαθογένεια παρά με την θεραπευτική αγωγή. Χρησιμοποιούν λοιπόν σαν κριτήριο την βαρύτητα του κυριώτερου συμπτώματος δηλαδή της γλυκαιμίας σε νηστεία αναφορικά με τους ασθενείς που θεραπεύονται με διαίτα ή αντιδιαβητικά δισκία<sup>32</sup>.

Το επίπεδο της γλυκόζης στο πλάσμα χαρακτηρίζει τον υγιή (< 5.5 mmol/l), αυτόν που εμφανίζει διαταραχή στην ανοχή υδατανθράκων (5.5-8.0 mmol/l) και τον μη ινσουλινοεξαρτώμενο (8.0 mmol/l με κλινική σημειολογία). Η τάση για κέτωση χαρακτηρίζει τον ινσουλινοεξαρτώμενο τύπο.

Ανάλογος χαρακτηρισμός γίνεται και με την ΧΝΑ όπου τα επίπεδα κρεατινίνης χαρακτηρίζουν την βαρύτητα της νόσου.

Ο Welborn και συν.<sup>33</sup> προτείνουν ακόμα ότι οι δύο τύποι διαβητικών πρέπει να διακρίνονται ανάλογα με την βασική έκκριση του C-πεπτιδίου.

Από την άλλη πλευρά υπάρχουν διαβητικοί που δύσκολα κατατάσσονται σε μία από τις υποομάδες της ταξινόμησης του 1985.

Έχει προταθεί π.χ. και η χρήση του όρου τύπος 1½ διαβήτη<sup>34</sup> για διαβητικούς που αρχίζουν σαν μη ινσουλινοεξαρτώμενοι, αλλά μετά αποτυχία στις σουλφονουριές εμφανίζουν ινσουλινοεξάρτηση. Στους ασθενείς έχουν βρεθεί θετικά αντίησιδιακά αντισώματα, αυξημένη συχνότητα DR<sub>3</sub>, DR<sub>4</sub> και προϊούσα καταστροφή β-κυττάρων<sup>35</sup>.

Η συζήτηση λοιπόν για την ταξινόμηση του διαβήτη δεν σταματά εδώ. Θα συνεχισθεί και στο μέλλον, ίσως δε εντονότερη, μία και είναι πιθανή η εμφάνιση νέων υποομάδων που θα πρέπει να καταλάβουν κάποια θέση στην κατάταξη των διαβητικών.

## Abstract

**Manes Ch, Papazoglou N. Classification of diabetes mellitus. Hellen Diabetol Chron, 1988, 1: 1-8.**

Diabetes mellitus affects more than 50 million people of all social conditions throughout the world. It is misleading to think of diabetes as a single disease with a single cause. Epidemiological clinical and laboratory studies have revealed evidence of several possible causal mechanisms. This heterogeneity of the diabetes syndrome has conducted in several efforts of classification which are revised continually.

In this review they are included the classification adopted by the W.H.O. in 1985, which is used until now, the diagnostic criteria for the classification of the diabetic people in groups and also a short historical review. Finally, new

proposals in the classification of diabetes are briefly presented.

## Βιβλιογραφία

1. Zeittafel zur Geschichte des Diabetes Mellitus. F. Schulz Diabetologie in Klinik und Praxis. Mehnert Schöffling 1984, s. 649-652.
2. Die Geschichte des Diabetes vón Hans Schadenwaldt Diabetes im Bild. «Hoechst» 1972 s. 10-20.
3. Himsworth HP. (Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types. Lancet 1936; 1: 117.
4. Bornstein I, Lawrence RD. Plasma Insulin in human diabetes mellitus. Br Med J 1951; 2, 1541.
5. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. J Clin Invest, 1960; 39, 1157.
6. Committee on Statistics of the American Diabetes Association. Standardization of the oral glucose tolerance test. Diabetes 1969; 18, 299.
7. W.H.O., Expert Committee. Diabetes Mellitus W.H.O. Techn. Rep Ser, 1965; 310, 5.
8. Fitzgerald MG, Keen H. Diagnostic classification of diabetes Lancet 1964; 1, 1325.
9. Zimmet P. When is diabetes? A new look at diagnostic criteria for diabetes mellitus. Aust. NZ J Med 1980; 10, 346.
10. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: Diabetes, 1979; 28, 1039.
11. W.H.O. Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report W.H.O. Techn Rep Ser, 1980; 656.
12. Klassifikation des Diabetes mellitus von K. Schöffling s. 33. Diabetologie in Klinik und Praxis von H. Mehnert und K. Schöffling (1984).
13. W.H.O. Study Group on Diabetes Mellitus: Diabetes mellitus W.H.O. Techn Rep Ser 1985; 121, 32.
14. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. Zimmet and H. King. Diabetes Annual 13, 1987.
15. Gorsuch AN et al. Evidence for a long pre-diabetic period in type I (insulin dependent) diabetes mellitus Lancet 1981; 2: 1363-1365.
16. Melton LJ, Plumbo PJ, Chu Pin C. Incidence of diabetes mellitus by clinical type. Diabetes Care, 1983; 6, 75.
17. Gepts W. The pathology of the pancreas in human diabetes. In: Andreani D, et al, ed. Immunology in diabetes. London, Kimpton 1984.
18. De Fronzo RA et al. New Concepts in the pathogenesis and treatment of non insulin-dependent diabetes mellitus. Amer. Journal of medicine, 1983; 74 No 1A: 52-81.
19. Pyke DA. Diabetes: the genetic connections. Diabetologia 1979; 17: 333-343.
20. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. Quarterly Journal of Med 1974; 43: 339-357.

21. Gupta S. ed. Immunobiology of clinical and experimental diabetes. New York, London Plenum Medical Publishing Co. 1984.
  22. Di Mario U, et al. Immune abnormalities in diabetic patients not requiring insulin at diagnosis. *Diabetologia* 1983; 25: 392-395.
  23. Cudworth AG, Gorsuch AN. Autoimmunity and viruses in Type I (insulin dependent) diabetes in: Ellenberg M and Rifkin, H ed. Diabetes mellitus: Theory and practice 3rd ed. New York, Medical Examination Publishing Co. Inc. 1983; 505-517.
  24. Keller U. Einteilung und Diagnostik des Diabetes mellitus. Schweizerische Rundschau für Medizin (Praxis). Sondernummer: Diabetes 1986; 5: 10-12.
  25. Bajaj JS et al. Diabetes mellitus in developing countries New Delhi-Interprint 1984.
  26. Mc Milan DE, Geevarghese PH. Dietary cyanide and tropical malnutrition diabetes. *Diabetes care*, 1979; 2: 202-208.
  27. Bajaj JS. Malnutrition-related Diabetes mellitus: Metabolic Profile and Morphogenesis. *Diabetes Research and Clinical Practice Suppl.* 1987; 1 (3).
  28. Bourdoux P, et al. Role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism In: Ermans AM et al, ed International Development Research Center Report. Ottawa, International Development Research Center, 1980; p. 15.
  29. Shoelson S, et al. Three mutant insulins in man. *Nature (London)* 1983; 302: 540-543.
  30. Kadowaki T, et al. Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 1984; 26: 44-49.
  31. Turner RC, Holman RR, Mathews DR et al. Diabetes nomenclature: classification or grading of severity. *Diabetic Med.* 1986; 3, 216.
  32. Holman RR, Turner RC. The basal plasma glucose: a simple, relevant index of maturity-onset diabetes. *Clin. Endocrinol.* 1980; 14, 279.
  33. Welborn TA, Garcia-Webb P, Bonser AM. Basal C-peptide in the discrimination of Type I from Type II diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4, 616.
  34. Editorial: Insulin dependent? *Lancet*, 1985; 2, 89.
  35. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986; 25, 237.
-