

Σακχαρώδης διαβήτης με διάγνωση πριν από τα 36 έτη χωρίς αρχική ανάγκη ινσουλινοθεραπείας

Περίληψη

Δ. Καραμήτσος
Ε. Πασχαλίδου
Ε. Πούρου
Φ. Σουγιουλτζόγλου
Τ. Διδάγγελος
Γ. Κούρτογλου

Από αρχείο 5200 ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη που εξετάσθηκαν τα έτη 1990 ως 1998, ανευρέθηκαν 394 άτομα, στα οποία διαγνώσθηκε σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) σε ηλικία μικρότερη των 36 ετών και δεν χρειάσθηκαν ινσουλινοθεραπεία τα πρώτα 5 έτη από τη διάγνωση. Από αυτούς 222 άτομα θεωρήθηκε ότι είχαν ΣΔ τύπου 2, ενώ σε 48 άτομα θεωρήθηκε ότι ήταν ΣΔ τύπου MODY και 124 γυναίκες είχαν διαβήτη κηήσεως. Η τιμή σακχάρου κατά τη διάγνωση δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και MODY. Διέφερε όμως η ηλικία διάγνωσης και ο δείκτης μάζας σώματος που βρέθηκαν υψηλότερα στο ΣΔ τύπου 2. Η κληρονομικότητα από την πλευρά της μητέρας υπερείχε ιδιαίτερα στο ΣΔ τύπου 2.

Οι διαβητικοί ασθενείς που εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) πριν από τα 35 έτη της ηλικίας τους συνήθως έχουν ΣΔ τύπου 1 και φυσικά χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλες περιπτώσεις ασθενών στις οποίες, παρά την νεαρή ηλικία διάγνωσης τους, δεν υφίσταται ανάγκη ινσουλινοθεραπείας. Οι μορφές αυτές του διαβήτη υπάγονται σε μια ετερογενή ομάδα που μπορεί να περιλαμβάνει ΣΔ τύπου MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth), διαβήτη κηήσεως ή ΣΔ τύπου 2 που εμφανίστηκε σε σχετικά νεαρή ηλικία¹⁻³.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η καταγραφή των ασθενών στους οποίους ο ΣΔ διαγνώσθηκε σε ηλικία μικρότερη των 35 ετών και δεν χρειάστηκαν σύντομα ινσουλινοθεραπεία καθώς και η σύγκριση ορισμένων κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών των δύο πρώτων ομάδων.

Ασθενείς - Μέθοδοι

Από 5200 ασθενείς που εξετάσθηκαν τα έτη 1990 ως 1998 ανευρέθηκαν 394 άτομα, στα οποία διαγνώσθηκε σακχαρώδης διαβήτης σε ηλικία μικρότερη από τα 36 έτη, χωρίς να υπάρχει ανάγκη ινσουλινοθεραπείας τα πρώτα 5 χρόνια και αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης μας. Για όλους αυτούς τους ασθενείς καταγράφηκαν το σάκχαρο κατά τη διάγνωση, ο δείκτης μάζας σώ-

Διαβητολογικό Κέντρο
Β΄ Προπ. Παθ. Κλινική
Γ.Π. Νοσ/μείο Ιπποκράτειο
Θεσσαλονίκης

ματος (BMI), η ηλικία που είχαν κατά τη διάγνωση του διαβήτη και το οικογενειακό κληρονομικό αναμνηστικό. Τα στοιχεία των ασθενών επεξεργαστήκαμε από το ηλεκτρονικό αρχείο καταγραφής τους. Χρησιμοποιήθηκε απλή περιγραφική στατιστική και οι μέσοι όροι με τη σταθερή απόκλιση προήλθαν από τη χρήση του προγράμματος βάσης δεδομένων της File Maker Pro 5 της Claris.

Ως MODY θεωρήθηκαν ασθενείς που παρουσίασαν μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη με πρώιμη εμφάνιση που υπήρχαν στοιχεία αυτοσωματικής επικρατούσας κληρονομικότητας. Μη ινσουλινοεξαρτώμενοι θεωρήθηκαν ασθενείς που 5 χρόνια μετά τη διάγνωση δεν χρειάζονταν ινσουλινοθεραπεία ή, αν έπαιρναν ινσουλίνη, είχαν σημαντικά επίπεδα C-πεπτιδίου. Πρώιμη εμφάνιση θεωρήθηκε η εμφάνιση διαβήτη σε ένα ή σε δύο άτομα της οικογένειας πριν από την ηλικία των 35. Το κληρονομικό αναμνηστικό θεωρήθηκε αναξιόπιστο ή άγνωστο όταν ένας τουλάχιστον γονέας είχε αποβιώσει πριν από την ηλικία των 65 ετών και δεν υπήρχε διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη και στους δύο γονείς.

Για τη στατιστική μελέτη χρησιμοποιήθηκε το unpaired t test για τις συγκρίσεις μεταβλητών με κανονική κατανομή και το χ^2 test για συγκρίσεις αναλογιών %.

Αποτελέσματα

Από τους 394 ασθενείς που μελετήθηκαν, 222 παρουσίαζαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (117 άνδρες και 105 γυναίκες), 48 θεωρήθηκαν

MODY (25 άνδρες και 23 γυναίκες) και 124 διαβήτη κυήσεως. Το σάκχαρο κατά την διάγνωση στους διαβητικούς τύπου 2 ήταν 253 ± 93 , η μέση ηλικία διάγνωσης $32,0 \pm 3$ και ο δείκτης μάζας σώματος $32,7 \pm 5,7$ Kg/m². Θετικό κληρονομικό ιστορικό ανέφεραν 57,6%, αρνητικό 29,7% και άγνωστο 4,5%. Θετικό οικογενειακό ιστορικό από τη μεριά του πατέρα ανέφερε το 19,8%, της μητέρας 28,4% και από τους δύο γονείς 9%. Τα υπόλοιπα ποσοστά κληρονομικότητας προέρχονται από αδέρφια και τους γονείς των γονέων. Στους τύπους MODY το σάκχαρο κατά την διάγνωση ήταν $236 \pm 10,1$, η μέση ηλικία διάγνωσης $23,5 \pm 6$ και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) $29,3 \pm 7,9$. Θετικό κληρονομικό ιστορικό ανέφεραν 91,6%, αρνητικό 4,2% και άγνωστο 4,2%. Θετικό οικογενειακό ιστορικό από τη μεριά του πατέρα ανέφερε το 31,2%, της μητέρας 37,5% και από τους δύο γονείς 4,1%.

Στο διαβήτη κυήσεως το σάκχαρο κατά την διάγνωση ήταν 127 ± 39 , η μέση ηλικία διάγνωσης $29,9 \pm 5,6$ και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) $27,6 \pm 5,6$ πριν από την εγκυμοσύνη. Ο δείκτης μάζας σώματος των εγκύων δεν ελήφθη υπόψη για συγκρίσεις. Ωστόσο πολλές έγκυες ήταν παχύσαρκες. Θετικό κληρονομικό ιστορικό ανέφεραν 58,07%, αρνητικό 41,9% και άγνωστο 12,1%. Θετικό οικογενειακό ιστορικό από τη μεριά του πατέρα ανέφερε το 24,2%, της μητέρας 25,0% και από τους δύο γονείς 6,4%. Δεν υπήρξε ασθενής στον οποίο η διάγνωση να έγινε σε κατάσταση κετοξέωσης. Τα ανωτέρω αποτελέσματα για λόγους ευκολίας συγκρίσεως παρατίθενται και στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Τα χαρακτηριστικά των ομάδων που μελετήθηκαν (\pm σταθερή απόκλιση)

	ΣΔ τύπου 2 Ομάδα Α	MODY Ομάδα Β	ΣΔ κυήσεως Ομάδα Γ	p με t-test)
	n = 222	n = 48	n = 124	
Σάκχαρο διάγνωσης:	253 \pm 93	236 \pm 10,1	127 \pm 39	
Μέση ηλικία διάγνωσης	32,0 \pm 3	13,5 \pm 6	29,3 \pm 7,9	A-B=0,001
Δείκτης μάζας σώματος	32,7 \pm 5,7	29,3 \pm 7,9	27,6 \pm 5,6	A-B=0,01
Κληρονομικό:				
Θετικό	57,6%	91,6%*	58,07%	
Αρνητικό	29,7%	4,2%	41,9%	
Άγνωστο	4,5%	4,2%	12,1%	
από πατέρα:	19,8%	31,2%	24,2%	
από μητέρα:	28,4%*	37,5%*	25,0%*	0,01 & 0,05
από 2 γονείς:	9%	4,1%	6,4%	

Συζήτηση

Στα άτομα που μελετήθηκαν η ηλικία διάγνωσης ήταν μικρότερη στην ομάδα με MODY. Είναι γνωστό ότι η διάγνωση στους περισσότερους ασθενείς με διάφορους τύπους MODY γίνεται πριν από την ηλικία των 25 ετών, γεγονός που κατά το πλείστον συνέβαινε και με τους δικούς μας ασθενείς. Θεωρητικά όλοι οι ασθενείς με τύπους MODY πρέπει να έχουν ισχυρό κληρονομικό αναμνηστικό. Ωστόσο αυτό στην πράξη, για πολλούς λόγους, δεν είναι πάντοτε εύκολο να ερευνηθεί, π.χ. πρόωρο θάνατος γονέα, απομάκρυνση, τέκνα από υιοθεσία κλπ. Έτσι παρά την έλλειψη κληρονομικού αναμνηστικού θεωρήθηκε ότι είχαν τύπο MODY μερικοί ασθενείς γιατί δεν μπορούσαν να υπαχθούν σε άλλη μορφή σακχαρώδη διαβήτη. Η ταξινόμηση γενικά σε κατηγορία MODY έγινε κατ' ανάγκην με κλινικά κριτήρια και κυρίως την ισχυρή κληρονομικότητα όπως προέκυπε από την αυξημένη συνύπαρξη περιπτώσεων διαβήτη με διάγνωση σε νεαρή ηλικία χωρίς την ανάγκη ινσουλινοθεραπείας.

Το σάκχαρο κατά τη διάγνωση δεν διέφερε στατιστικώς μεταξύ των ομάδων σε ΣΔ τύπου 2 και MODY. Επομένως στους μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς με ηλικίες διάγνωσης μικρότερες των 36 ετών, ο βαθμός της υπεργλυκαιμίας δεν διευκρινίζει τη μορφή του διαβήτη.

Ο δείκτης μάζας σώματος ήταν μεγαλύτερος στους διαβητικούς τύπου 2. Βέβαια η επίδραση της παχυσαρκίας στην εκδήλωση του μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη γενικά και στην ρύθμισή του αφορά τόσο τους τύπους MODY όσο και τον ΣΔ τύπου 2. Φαίνεται όμως ότι στον ΣΔ τύπου 2 η παχυσαρκία είναι κατά πολύ συχνότερη και εμφανέστερη και ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι παράγων που ασκεί την επίδρασή του στον ΣΔ τύπου 2 και όχι στους τύπους MODY^{4,5}. Ο μεγάλος βαθμός της παχυσαρκίας και η κληρονομικότητα πιθανότατα συνέβαλαν στην πρώιμη εκδήλωση τους ΣΔ τύπου 2.

Η κληρονομικότητα από τη μεριά της μητέρας ήταν συχνότερη στον τύπο 2. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήσαμε και σε παλιότερη εργασία μας⁶ και τελευταία άρχισε να αναφέρεται και στη διεθνή βιβλιογραφία^{7,8}. Η εξήγηση που δίνουμε είναι ότι πολλά άτομα με ΣΔ τύπου 2 γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν διαβήτη κύησης και ήταν υπέρβαρα νεογνά τα οποία έχουν προδιάθεση να εμφανίσουν διαβήτη στην ενήλικη ζωή τους. Για το ζήτημα αυτό υπάρχουν ήδη βιογραφικές ανα-

φορές^{9,10}.

Abstract

Karamitsos D, Paschalidou E, Pourou E, Souyioultzoglou F, Didangelos T, Kourtoglou G. Diabetes mellitus diagnosed before the 36th year of age without a need for insulin treatment. *Hellen Diabetol Chron* 2000; 2: 173-176.

We presented three groups of patients who were diagnosed as diabetic before their 36th and had no need for insulin treatment in the following 5 years. From the data of 5200 patients of outpatient clinic of our Diabetes Center, 222 patients were identified as type 2 diabetes, 48 as MODY and 124 as gestational diabetes. We compared the clinical and laboratory characteristics of type 2 diabetes and MODY's patients. The blood glucose value at diagnosis was not statistical different in the two groups. The age at diagnosis and the BMI was higher in the type 2 diabetes. Heredity from the mother's side was stronger particularly in type 2 diabetics.

Βιβλιογραφία

1. Hattersley AT. Maturity onset diabetes of the young: Clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998; 15: 15-24.
2. Guazzavotti L, Bartolotta E, Chiarelli F. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): a new challenge for pediatric diabetologists. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 487-497.
3. Tattessala R. Maturity onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med* 1998; 15: 11-14.
4. Clement K, Pucyo ME, Vexillaire M, Rakotoambinina B, Thuillier F, Passa P, Froguel P, Robert JJ, Velho G. Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects. *Diabetologia* 1996; 39: 82-90.
5. Herman WH, Fajans SS, Ortiz FJ, Smith MJ, Sturis J, Bell GI, Polonsky KS, Halter JB. Abnormal insulin secretion, not insulin resistance, is the genetic or primary defect of MODY in the RW pedigree. *Diabetes* 1994; 43: 40-46.
6. Karamitsos D, Bacatselos S, Kilintzis V, Skemberis V, Papageorgiou A. Heredity, obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. A study of Greek diabetics. *Scientific Annals of the Faculty of Medicine* 1996; 22: 7-11.
7. Karter AJ, Rowell SE, Ackerson LM, Mitchell BD, Ferrara A, Selby JV, Newman B. Excess maternal transmission of type 2 diabetes. The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1999; 22: 938-943.
8. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dorner

G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes. *Diabetologia* 1997; 40: 1094-1100.

9. Silverman BL, Matzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic

mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995; 18: 611-617.

10. Jahnig D, Stieve S, Jonas C. Offspring of diabetic mothers. Problems of morbidity. *Diabetes Metab* 1993; 19: 1 Pt 2, 207-212.

Λέξεις ευρετηρίου

Διαβήτης κύησης

διαβήτης τύπου MODY

Κληρονομικότητα

Key Words

Gestational diabetes

MODY type diabetes

Heredity

