

Σακχαρώδης διαβήτης: Διάγνωση και ταξινόμηση

Τη μετάφραση επιμελήθηκαν οι:

N. Κατοίκη

Φ. Ηλιάδης

A. Ζαντίδης

T. Διδάγγελος

Ορισμός και περιγραφή σακχαρώδους διαβήτη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ομάδα μεταβολικών παθήσεων που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία συνεπεία διαταραχών στην έκκριση ινσουλίνης, στη δράση της ή και στα δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία στον ΣΔ σχετίζεται με την πρόκληση μακροχρόνιων βλαβών, δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας διαφόρων οργάνων, και ιδιαίτερος των οφθαλμών, των νεφρών, των νεύρων, της καρδιάς και των αγγείων.

Ποικιλία παθογενετικών μηχανισμών εμπλέκεται στην ανάπτυξη του ΣΔ, συμπεριλαμβανομένων της αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος, με επακόλουθο την ινσουλινοανεπάρκεια, και των διαταραχών που οδηγούν σε ινσουλινοαντίσταση. Οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών που παρατηρούνται στο ΣΔ προέρχονται από την ανεπαρκή δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους είτε λόγω ανεπαρκούς έκκρισής της είτε λόγω ελαττωμένης ανταπόκρισης των ιστών στην κυκλοφορούσα ινσουλίνη σε ένα ή περισσότερα σημεία των πολύπλοκων οδών δράσης της ορμόνης. Συχνά οι ανωτέρω διαταραχές συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή, χωρίς να μπορεί να καθοριστεί με σαφήνεια ποια διαταραχή αποτελεί την κύρια αιτία της υπεργλυκαιμίας.

Στα συμπτώματα της εκσεσημασμένης υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνονται η πολουρία, η πολυδιψία, η απώλεια βάρους, μερικές φορές η πολυφαγία και το θάμβος όρασης. Αναπτυξιακές διαταραχές και ευαισθησία σε συγκεκριμένες λοιμώξεις μπορούν επίσης να συνοδεύουν τη χρόνια υπεργλυκαιμία. Οξείες, δυνητικά θανατηφόρες, επιπλοκές του μη ελεγχόμενου ΣΔ αποτελούν η διαβητική κετοξέωση και το μη κετοτικό υπερωσμωτικό σύνδρομο.

Μακροχρόνιες επιπλοκές του ΣΔ είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη απώλεια της όρασης, η νεφροπάθεια με την επακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια, η περιφερική νευροπάθεια με κίνδυνο πρόκλησης ελκών στα κάτω άκρα, ακρωτηριασμού και άρθρωσης Charcot και η νευροπάθεια ΑΝΣ με συμπτώματα από το γαστρεντερικό, ουροποιηγεννητικό και καρδιαγγειακό σύστημα, αλλά και με στυτική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής, περιφερικής αρτηριακής και αγγειακής εγκεφαλικής νόσου. Επιπρόσθετα, συχνά συνυπάρχουν σε ασθενείς με ΣΔ αρτηριακή υπέρταση και διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών.

American Diabetes Association, Diabetes Care 2009; 32 [Suppl 1], S62-S67

κοειδών, αλλά ενδεχομένως τελικά να αναπτύξει ΣΔ αρκετά χρόνια αργότερα στο πλαίσιο υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας. Ένα άλλο παράδειγμα αφορά άτομα που λαμβάνουν θειαζίδες και εμφανίζουν ΣΔ μετά την πάροδο ετών. Καθώς η λήψη θειαζιδών από μόνη της σπάνια προκαλεί σοβαρή υπεργλυκαιμία, κατά πάσα πιθανότητα αυτά τα άτομα πάσχουν από ΣΔ τύπου 2 που επιδεινώνεται από τις θειαζίδες. Επομένως, και για τον ειδικό γιατρό και για τον ασθενή, δεν είναι τόσο σημαντικό να ταξινομηθεί η κάθε περίπτωση ΣΔ, όσο να κατανοηθεί η παθογένεση της υπεργλυκαιμίας και να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά.

ΣΔ τύπου 1 (καταστροφή των β-κυττάρων, που συνήθως οδηγεί σε πλήρη ανεπάρκεια ινσουλίνης)

Αυτοάνοσος ΣΔ

Αυτός ο τύπος ΣΔ που αφορά μόνο το 5-10% των ασθενών με ΣΔ και παλαιότερα αναφερόταν ως ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ, ΣΔ τύπου Ι ή νεανικός ΣΔ, προκαλείται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος. Δείκτες της αυτοάνοσης φύσης της νόσου αποτελούν αντιησιδιακά αυτοαντισώματα, αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης, της δεκαβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (GAD_{65}) και των φωσφατασών της τυροσίνης IA-2 και IA-2β. Ένα ή συνήθως περισσότερα αυτοαντισώματα διαπιστώνονται σε ποσοστό 85-90% των ασθενών με πρωτοδιαγνωσμένη υπεργλυκαιμία. Επιπρόσθετα, αυτός ο τύπος ΣΔ χαρακτηριστικά παρουσιάζει υψηλές συσχετίσεις HLA με σύνδεση των DQA και DQB γονιδίων, ενώ επηρεάζεται και από τα DRB γονίδια. Αυτά τα HLA-DR/DQ αλληλία μπορεί είτε να προδιαθέτουν είτε να προστατεύουν από τη νόσο.

Σε αυτόν τον τύπο ΣΔ, η συχνότητα καταστροφής των β-κυττάρων ποικίλλει από ταχεία, ιδίως σε νηπιακή και παιδική ηλικία, μέχρι βραδεία, ιδίως στους ενήλικες. Σε μερικούς ασθενείς, ιδίως παιδιά και εφήβους, η κετοξέωση αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση του ΣΔ. Άλλοι ασθενείς παρουσιάζουν μέτριας βαρύτητας υπεργλυκαιμία νηστείας που μπορεί να εξελιχθεί ταχέως σε σοβαρή υπεργλυκαιμία ή/και κετοξέωση στο πλαίσιο συνυπάρχουσας λοίμωξης ή άλλου στρεσογόνου παράγοντα. Αντίθετα, άλλοι ασθενείς, κυρίως ενήλικες, διατηρούν κάποια υπολειμματική λειτουργία των β-κυττάρων, ικανή να τους προφυλάξει από την εμφάνιση κετοξέωσης για αρκετά χρόνια, αν και τε-

λικά χρειάζονται ινσουλίνη για την επιβίωσή τους και βρίσκονται σε διαρκή κίνδυνο κετοξέωσης. Σε αυτό το τελικό στάδιο της νόσου, παρατηρείται ελάχιστη έως καθόλου έκκριση ενδογενούς ινσουλίνης, όπως αποκαλύπτεται από τη χαμηλή ή μη ανίχνευση C-πεπτιδίου στο πλάσμα. Κατά κανόνα, ο αυτοάνοσος ΣΔ εμφανίζεται στην παιδική και εφηβική ηλικία, χωρίς όμως να αποκλείεται η εκδήλωσή του σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμη και στην όγδοη και ένατη δεκαετία της ζωής.

Η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων αποδίδεται σε πολλαπλούς γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες, ενώ επίσης επηρεάζεται και από περιβαλλοντικούς παράγοντες που δεν έχουν όμως ακόμη πλήρως διευκρινισθεί. Αν και οι ασθενείς σπάνια είναι υπέρβαροι, η παρουσία παχυσαρκίας δεν αποκλείεται ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου. Αυτοί οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από υψηλή προδιάθεση για εμφάνιση και άλλων αυτοάνοσων διαταραχών, όπως νόσο του Grave's, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, νόσο του Addison, λεύκη, κοιλιοκάκη, αυτοάνοση ηπατίτιδα, μυασθένεια gravis και κακοήγη αναιμία.

Ιδιοπαθής ΣΔ

Σε μερικές μορφές ΣΔ τύπου 1 δεν ανευρίσκεται αιτιολογικός παράγοντας. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν μόνιμη ινσουλινοπενία και έχουν προδιάθεση για κετοξέωση, χωρίς όμως αυτοάνοσο υπόβαθρο. Αποτελούν μεινότητα των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και οι περισσότεροι είναι αφρικανικής ή ασιατικής καταγωγής. Σε αυτόν τον τύπο ΣΔ παρατηρούνται επεισόδια κετοξέωσης με ποικίλης βαρύτητας ινσουλινοανεπάρκεια στα ενδιάμεσα διαστήματα. Υπάρχει μεγάλος βαθμός κληρονομικότητας, χωρίς τεκμηριωμένη αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων και χωρίς HLA-συσχέτιση. Η ανάγκη ινσουλινοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς ποικίλλει.

ΣΔ τύπου 2 (κυμαινόμενος από κυρίαρχη ινσουλινοαντίσταση με σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης μέχρι κυρίαρχη διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης με συννοδό ινσουλινοαντίσταση)

Αυτός ο τύπος ΣΔ που αφορά περίπου το 90-95% των ασθενών με ΣΔ και παλαιότερα αναφερόταν ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ, ΣΔ τύπου ΙΙ ή ΣΔ των ενηλίκων, χαρακτηρίζεται κατά κύριο λόγο από αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης με

συνοδό σχετική (και όχι πλήρη) ανεπάρκεια έκκρισης ινσουλίνης. Αρχικά τουλάχιστον, συχνά όμως και εφ' όρου ζωής, οι ασθενείς δεν χρήζουν ινσουλινοθεραπείας για την επιβίωσή τους. Τα αίτια αυτού του τύπου ΣΔ ποικίλλουν, χωρίς να μπορούν να διευκρινισθούν πλήρως, ωστόσο δεν παρατηρείται αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων ούτε ανευρίσκονται οι αιτιολογικοί παράγοντες των υπολοίπων τύπων ΣΔ.

Η πλειονότητα των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι υπέρβαροι. Είναι γνωστό ότι η ίδια η παχυσαρκία ενοχοποιείται για πρόκληση κάποιου βαθμού ινσουλινοαντίστασης. Επίσης, ασθενείς φυσιολογικού σωματικού βάρους μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένη κατανομή του λίπους στην κοιλιακή χώρα. Η κετοξέωση σπάνια εμφανίζεται αυτόματα, ενώ συνήθως προκαλείται από συνυπάρχουσα παθολογική διεργασία, όπως λοίμωξη. Η διάγνωση συχνά καθυστερεί για πολλά χρόνια, καθώς η υπεργλυκαιμία εγκαθίσταται βαθμιαία και στα αρχικά στάδια δεν είναι τόσο σοβαρή ώστε να προκαλέσει την κλασική κλινική εικόνα του ΣΔ που θα θέσει την υπόνοια παρουσίας της νόσου. Ωστόσο, οι ασθενείς ήδη βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών.

Αν και τα επίπεδα ινσουλίνης σε αυτούς τους ασθενείς είναι φυσιολογικά ή/ και αυξημένα, η σχετικά υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα θα έπρεπε αναλογικά να οδηγήσει σε ακόμη μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης, στην περίπτωση βέβαια που ο μηχανισμός έκκρισης της ορμόνης διατηρούνταν φυσιολογικός. Επομένως, η έκκριση ινσουλίνης είναι διαταραγμένη και αδυνατεί να αντιρροπήσει τις ανάγκες που προκύπτουν λόγω της ινσουλινοαντίστασης. Η τελευταία μπορεί να βελτιωθεί με την ελάττωση του σωματικού βάρους ή/και τη χορήγηση υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών παραγόντων, όμως σπάνια αποκαθίσταται στο φυσιολογικό.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας, την παρουσία παχυσαρκίας και την έλλειψη σωματικής άσκησης. Πιο συχνά προσβάλλει γυναίκες με ΣΔ κύησης και ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία, ενώ η συχνότητά του ποικίλλει στις διάφορες εθνικές/φυλετικές υποομάδες. Επίσης, χαρακτηρίζεται από υψηλή γενετική προδιάθεση, μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του αυτοάνοσου ΣΔ τύπου 1, η οποία όμως είναι αρκετά σύνθετη και δεν έχει πλήρως διερευνηθεί.

Ειδικοί τύποι ΣΔ

Γενετικές διαταραχές του β-κυττάρου

Πολλές μορφές ΣΔ σχετίζονται με μονογονιδιακές λειτουργικές διαταραχές του β-κυττάρου. Αυτές οι μορφές ΣΔ συχνά χαρακτηρίζονται από έναρξη της υπεργλυκαιμίας σε νεαρή ηλικία (κατά κανόνα πριν το 25^ο έτος), ονομάζονται Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) και παρουσιάζουν διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης με συνοδό φυσιολογική ή ελάχιστα διαταραγμένη δράση της ορμόνης. Κληρονομούνται με τον κυρίαρχο αυτοσωματικό χαρακτήρα, ενώ έχουν μέχρι στιγμής ανιχνευθεί βλάβες σε 6 γονιδιακούς τόπους σε διαφορετικά χρωμοσώματα (Πίν. 1).

Η πιο συχνή μορφή σχετίζεται με μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 12, στο γονίδιο του ηπατικού μεταγραφικού παράγοντα HNF-1α (ηπατοκυτταρικός πυρηνικός παράγοντας-1α), ενώ μια άλλη μορφή σχετίζεται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της γλυκοκινάσης στο χρωμόσωμα 7p, με αποτέλεσμα παραγωγή ελαττωματικού μορίου του ενζύμου. Η γλυκοκινάση μετατρέπει τη γλυκόζη σε γλυκοζο-6-φωσφατάση, ο μεταβολισμός της οποίας διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο. Επομένως, η γλυκοκινάση λειτουργεί ως «αισθητήρας της γλυκόζης» για το β-κύτταρο. Λόγω των βλαβών του γονιδίου της γλυκοκινάσης, απαιτούνται αυξημένα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος για την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων ινσουλινο-έκκρισης. Λιγότερο συχνές μορφές προκαλούνται από μεταλλάξεις άλλων μεταγραφικών παραγόντων, περιλαμβανομένων των HNF-4α, HNF-1β, προαγωγέα ινσουλίνης -1 (IPF-1) και NeuroD1.

Σημειακές μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA έχουν συσχετιστεί με ΣΔ και κώφωση. Η πιο συχνή από αυτές αφορά τη θέση 3243 στο γονίδιο του tRNA της λευκίνης, με αντικατάσταση της αδενοσίνης από γουανοσίνη. Βέβαια, παρόμοια γενετική βλάβη παρατηρείται και στο σύνδρομο MELAS (μιτοχονδριακή μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση και σύνδρομο ομοιάζον με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και καθώς ο ΣΔ δεν αποτελεί μέρος αυτού του συνδρόμου, πιθανολογείται η παρουσία διαφορετικών εκφράσεων του συγκεκριμένου γονιδίου που οδηγεί στην κλινική εκδήλωση αυτών των διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων.

Γενετικές διαταραχές που καθιστούν αδύνατη τη μετατροπή της προϊνσουλίνης σε ινσουλίνη

Πίνακας 1. Αιτιολογική ταξινόμηση ΣΔ

I. ΣΔ τύπου 1

(καταστροφή των β-κυττάρων, που συνήθως οδηγεί σε πλήρη ανεπάρκεια ινσουλίνης)

IA. Αυτοάνοσος

IB. Ιδιοπαθής

II. ΣΔ τύπου 2

(κυμαινόμενος από κυρίαρχη ινσουλινοαντίσταση με σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης μέχρι κυρίαρχη διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης με συνοδό ινσουλινοαντίσταση)

III. Ειδικοί τύποι ΣΔ

IIIA. Γενετικές λειτουργικές διαταραχές του β-κυττάρου

1. Χρωμόσωμα 12, HNF-1α (MODY 3)
2. Χρωμόσωμα 7, ανεπάρκεια γλυκοκινάσης (MODY 2)
3. Χρωμόσωμα 20, HNF-4α (MODY 1)
4. Χρωμόσωμα 13, προαγωγέας ινσουλίνης (IPF-1, MODY 4)
5. Χρωμόσωμα 17, HNF-1β (MODY 5)
6. Χρωμόσωμα 2, NeuroD1 (MODY 6)
7. Μιτοχονδριακό DNA
8. Άλλες διαταραχές

IIIB. Γενετικές διαταραχές δράσης της ινσουλίνης

1. Αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου A
2. Λέπρα
3. Σύνδρομο Rabson-Mendenhall
4. Λιποατροφικός διαβήτης
5. Άλλες διαταραχές

IIIC. Παθήσεις εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος

1. Παγκρεατίτιδα
2. Τραύμα/παγκρεατεκτομή
3. Νεοπλασία
4. Κυστική ίνωση
5. Αιμοχρωμάτωση
6. Ινοσβεστοποιός παγκρεατοπάθεια
7. Άλλες παθήσεις

IIID. Ενδοκρινοπάθειες

1. Ακρομεγαλία
2. Σύνδρομο Cushing
3. Γλουκαγόνομα
4. Φαιοχρωμοκύτωμα
5. Υπερθυρεοειδισμός
6. Σωματοστατίνωμα
7. Αλδοστερόνομα
8. Άλλες παθήσεις

IIIE. Φαρμακευτικός ή χημικός ΣΔ

1. Vacor
2. Πενταμιδίνη
3. Νικοτινικό οξύ
4. Γλυκοκορτικοειδή
5. Θυρεοειδικές ορμόνες
6. Διάζοξίδη
7. β-αδρενεργικοί αγωνιστές
8. Θειαζίδες
9. Dilantin
10. α-ιντερφερόνη
11. Άλλοι παράγοντες

IIIF. Λοιμώξεις

1. Συγγενής ερυθρά
2. Κυτταρομεγαλοϊός
3. Άλλες

IIIG. Σπάνιες μορφές αυτοάνοσου ΣΔ

1. Σύνδρομο “stiff-man”
2. Αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης
3. Άλλες μορφές

IIIH. Άλλα γενετικά σύνδρομα σχετιζόμενα με ΣΔ

1. Σύνδρομο Down
2. Σύνδρομο Klinefelter
3. Σύνδρομο Turner
4. Σύνδρομο Wolfram
5. Αταξία Friedreich
6. Χορεία Huntington
7. Σύνδρομο Laurence-Moon-Biedl
8. Μυοτονική δυστροφία
9. Πορφυρία
10. Σύνδρομο Prader-Willi
11. Άλλα σύνδρομα

IV. ΣΔ κήσης

έχουν επίσης ανιχνευθεί σε μερικές οικογένειες και κληρονομούνται με τον κυρίαρχο αυτοσωματικό χαρακτήρα. Η προκαλούμενη διαταραχή ανοχής γλυκόζης είναι ήπια. Αλλά και η παραγωγή μεταλλαγμένων μορίων ινσουλίνης με διαταραχή στη σύνδεση του υποδοχέα της έχει διαπιστωθεί σε άλλες οικογένειες με αυτοσωματική κληρονομικότητα και συνοδό φυσιολογικό ή ήπια επηρεασμένο μεταβολισμό της γλυκόζης.

Γενετικές διαταραχές δράσης της ινσουλίνης

Αποτελούν σπάνιες περιπτώσεις ΣΔ που προκαλούνται από γενετικά καθοριζόμενες διαταραχές στη δράση της ινσουλίνης. Οι μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με μεταλλάξεις στον υποδοχέα της ινσουλίνης κυμαίνονται από υπερινσουλιναίμια και μέτρια υπεργλυκαιμία μέχρι μεγάλης βαρύτητας ΣΔ. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν μελανίζουσα ακάνθωση, ενώ κάποιες γυναίκες εμ-

φανίζουν διογκωμένες, πολυκυστικές ωοθήκες. Παλαιότερα, αυτό το σύνδρομο χαρακτηριζόταν ως ινσουλινοαντίσταση τύπου A. Η λέπρα και το σύνδρομο Rabson-Mendenhall είναι δύο παιδιατρικές παθήσεις με μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης που οδηγούν σε διαταραχές της λειτουργίας του υποδοχέα και σοβαρή ινσουλινοαντίσταση. Το πρώτο από αυτά τα σύνδρομα παρουσιάζει τυπικά χαρακτηριστικά προσώπου και συνήθως είναι θανατηφόρο σε παιδική ηλικία, ενώ το δεύτερο σχετίζεται με βλάβες στα δόντια και τα νύχια και υπερπλασία της επίφυσης.

Μεταβολές στη δομή και λειτουργία του υποδοχέα ινσουλίνης δεν ανιχνεύονται σε ασθενείς με ινσουλινοανθεκτικό λιποατροφικό ΣΔ. Επομένως, σε αυτή τη μορφή οι μεταλλάξεις φαίνεται ότι αφορούν σηματοδοτικές οδούς μετά τον υποδοχέα.

Παθήσεις εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος

Κάθε παθολογική διαδικασία που προκαλεί διάχυτη βλάβη του παγκρέατος μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΣΔ. Τέτοιες επίκτητες παθολογικές διεργασίες περιλαμβάνουν την παγκρεατίτιδα, το τραύμα, τη λοίμωξη, την παγκρεατεκτομή και τον παγκρεατικό καρκίνο. Με εξαίρεση τον καρκίνο (έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος με προσβολή μικρού τμήματος του παγκρέατος που σχετίστηκαν με την εμφάνιση ΣΔ), η βλάβη του παγκρέατος πρέπει να είναι αρκετά εκτεταμένη για να προκαλέσει ΣΔ. Επομένως, σε αυτές τις περιπτώσεις δεν αρκεί η απλή μείωση της μάζας των β-κυττάρων. Η κυστική ίνωση και η αιμοχρωμάτωση, αν είναι αρκετά εκτεταμένες, βλάπτουν τα β-κύτταρα και διαταράσσουν την έκκριση ινσουλίνης. Η ινοασβεστοποιητική παγκρεατοπάθεια μπορεί να συνοδεύεται από κοιλιακό άλγος που αντανάκλα στην πλάτη με παγκρεατικές επασβετώσεις ορατές στον ακτινολογικό έλεγχο. Παγκρεατική ίνωση και λίθοι ασβεστίου στους εξωκρινείς πόρους έχουν ανευρεθεί σε νεκροψίες.

Ενδοκρινοπάθειες

Πολλές ορμόνες (για παράδειγμα, αυξητική ορμόνη, κορτιζόλη, γλυκαγόνη, επινεφρίνη) ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Η παρουσία τέτοιων ορμονών σε υψηλές συγκεντρώσεις, όπως συμβαίνει στην ακρομεγαλία, το σύνδρομο Cushing, το γλουκαγόνομα και το φαιοχρωμοκύτωμα, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΣΔ. Αυτό παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με προϋπάρ-

χουσα διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης, ενώ η υπεργλυκαιμία τυπικά αποκαθίσταται με την επάνοδο των ορμονών σε φυσιολογικά επίπεδα.

Η προκαλούμενη από το σωματοστατίνωμα και αλδοστερόνομα υποκαλιαιμία δύναται επίσης να προκαλέσει ΣΔ, αναστέλλοντας την έκκριση ινσουλίνης. Η υπεργλυκαιμία συνήθως υποχωρεί μετά την επιτυχή αφαίρεση του όγκου.

Φαρμακευτικός ή χημικός ΣΔ

Διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες παραβιάζουν την έκκριση ινσουλίνης. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μην προκαλούν άμεσα ΣΔ, αλλά να επιταχύνουν την εμφάνισή του σε άτομα με ινσουλινοαντίσταση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η ταξινόμηση είναι δυσχερής καθώς δεν είναι εύκολο να καθοριστεί η σειρά εμφάνισης ή η σχετική σημασία της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων και της ινσουλινοαντίστασης. Συγκεκριμένες τοξίνες, όπως το Vacor (δηλητήριο για τα ποντίκια) και η ενδοφλέβια χορήγηση πενταμιδίνης μπορούν να καταστρέψουν μόνιμα τα παγκρεατικά β-κύτταρα. Ευτυχώς, τα αναφερόμενα περιστατικά είναι σπάνια. Επίσης, αρκετά φάρμακα και ορμόνες διαταράσσουν τη δράση της ινσουλίνης, όπως, για παράδειγμα, το νικοτινικό οξύ και τα γλυκοκορτικοειδή. Οι ασθενείς που λαμβάνουν α-ιντεροφερόνη αναπτύσσουν ΣΔ παρουσία αντιησιδιακών αντισωμάτων και σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή ινσουλινοανεπάρκεια. Στον πίνακα 1 περιλαμβάνονται οι πιο συχνά διεγνωσμένες μορφές φαρμακευτικού, ορμονικού ή τοξικού ΣΔ.

Λοιμώξεις

Συγκεκριμένοι ιοί έχουν συσχετιστεί με την καταστροφή των β-κυττάρων. ΣΔ εμφανίζεται σε ασθενείς με συγγενή ερυθρά, αν και η πλειονότητά τους παρουσιάζει ανοσολογικούς και HLA δείκτες ενδεικτικούς του ΣΔ τύπου 1. Άλλοι ιοί που ενοχοποιούνται για πρόκληση ΣΔ είναι ο ιός Coxsackie B, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο αδενοϊός και ο ιός της παρωτίτιδας.

Σπάνιες μορφές αυτοάνοσου ΣΔ

Το σύνδρομο stiff-man είναι μια αυτοάνοση διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος που χαρακτηρίζεται από ακαμψία των αξονικών μυών με συνοδούς επώδυνους σπασμούς. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν υψηλό τίτλο GAD αυτοαντισωμάτων και περίπου το ένα τρίτο αναπτύσ-

σει τελικά ΣΔ.

Αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης μπορούν επίσης να προκαλέσουν ΣΔ, καθώς, συνδεόμενα στον υποδοχέα της ορμόνης, παρεμποδίζουν τη σύνδεση και δράση της στα όργανα-στόχους. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, τα αυτοαντισώματα δρουν ως αγωνιστές της ορμόνης και επομένως προκαλούν υπογλυκαιμία. Τέτοια αντισώματα συχνά ανευρίσκονται σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Όπως και σε άλλες περιπτώσεις βαριάς ινσουλινοαντίστασης, οι ασθενείς με αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης εμφανίζουν μελανίζουσα ακάνθωση. Στο παρελθόν, αυτό το σύνδρομο ονομαζόταν ινσουλινοαντίσταση τύπου Β.

Άλλα γενετικά σύνδρομα σχετιζόμενα με ΣΔ

Πολλά γενετικά σύνδρομα σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ΣΔ. Αυτά περιλαμβάνουν τα σύνδρομα Down, Klinefelter και Turner. Το σύνδρομο Wolfram αποτελεί αυτοσωματική υπολειμματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης και απουσία β-κυττάρων κατά τη νεκροψία. Άλλες διαταραχές περιλαμβάνουν τον άποιο διαβήτη, τον υπογοναδισμό, την ατροφία του οπτικού νεύρου και τη νευρική κώφωση. Στον πίνακα 1 αναφέρονται περισσότερα αντίστοιχα σύνδρομα.

ΣΔ κήσης

Ο ΣΔ κήσης χαρακτηρίζεται από οποιοδήποτε βαθμό διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη που πρωτοεμφανίζεται ή πρωτοδιαγιγνώσκεται κατά τη διάρκεια της κήσης. Η ταξινόμηση ισχύει ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας που θα ακολουθηθεί (ινσουλίνη ή δίαιτα) και από τη διατήρηση της υπεργλυκαιμίας μετά τον τοκετό. Ωστόσο, δεν αποκλείεται η πιθανότητα μη διάγνωσης της διαταραχής γλυκόζης που προϋπήρχε της κήσης ή ξεκίνησε ταυτόχρονα με αυτήν. Ο ΣΔ κήσης επιπλέκει περίπου 4% των κήσεων στις ΗΠΑ, φτάνοντας περίπου τις 135.000 περιπτώσεις ετησίως. Ο επιπολασμός του κυμαίνεται από 1 έως 14%, ανάλογα με τον εκάστοτε υπό μελέτη πληθυσμό. Ο ΣΔ κήσης αντιπροσωπεύει σχεδόν το 90% των κήσεων που επιπλέκονται με ΣΔ.

Επιδείνωση της διαταραχής ανοχής γλυκόζης παρατηρείται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της κήσης, ιδίως στο τρίτο τρίμηνο.

Διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT) και διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG)

Η Επιτροπή Ειδικών για τη διάγνωση και ταξινόμηση του ΣΔ^{1,2} αναγνώρισε μια ενδιάμεση ομάδα ατόμων με επίπεδα γλυκόζης που δεν πληρούν τα κριτήρια του ΣΔ, ωστόσο όμως είναι αρκετά υψηλά για να θεωρηθούν φυσιολογικά. Ειδικότερα, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (Fasting Plasma Glucose-FPG) των ατόμων αυτής της ομάδας είναι ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) και < 126 mg/dl (7 mmol/l), ενώ τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test-OGTT) είναι ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l) και < 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Επομένως, η ταξινόμηση με βάση τα επίπεδα FPG είναι ως εξής:

- FPG < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) = φυσιολογική γλυκόζη νηστείας
- FPG = 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) = διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (Impaired Fasting Glucose-IFG)
- FPG ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l) = πιθανή διάγνωση ΣΔ (η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιωθεί όπως περιγράφεται στη συνέχεια)

Οι αντίστοιχες κατηγορίες με τη χρήση της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης είναι:

- μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) = φυσιολογική δοκιμασία
- μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών = 140-199 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) = διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (Impaired Glucose Tolerance-IGT)
- μεταγευματική γλυκόζη 2 ωρών ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) = πιθανή διάγνωση ΣΔ (η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιωθεί όπως περιγράφεται στη συνέχεια)

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης χαρακτηρίζονται ως προ-διαβητικοί, ενδεικτικό του σχετικά υψηλού κινδύνου που διατρέχουν για την εμφάνιση ΣΔ. Εκτός περιόδου κήσης, η διαταραχή γλυκόζης νηστείας και ανοχής γλυκόζης δεν θεωρούνται ως διακριτές κλινικές οντότητες, αλλά ως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΣΔ ή καρδιαγγειακής νόσου. Συχνά αποτελούν ενδιάμεσα στάδια στην ανάπτυξη όλων των τύπων ΣΔ που περιέχονται στον πίνακα 1, ενώ σχετίζονται και με το μεταβολικό σύνδρομο που περιλαμβάνει παχυσαρκία (ιδίως κεντρική ή σπλαχνική παχυσαρκία), δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκεριδαμία ή/και χαμηλή HDL χοληστερόλη) και υπέρταση. Αξίζει να

αναφερθεί ότι η δίαιτα που οδηγεί σε απώλεια 5-10% του σωματικού βάρους, η άσκηση και συγκεκριμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες σχετίζονται με πρόληψη ή καθυστέρηση της εμφάνισης ΣΔ σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, χωρίς να έχει μέχρι στιγμής εξακριβωθεί η επίδραση αυτών των παρεμβάσεων στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Πολλοί ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης παραμένουν ευγλυκαιμικοί. Επίσης, τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με διαταραχή γλυκόζης νηστείας και ανοχής γλυκόζης μπορεί να βρίσκονται εντός των φυσιολογικών τιμών ή πολύ κοντά σε αυτές. Μάλιστα, μερικά άτομα παρουσιάζουν υπεργλυκαιμία μόνο μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης.

Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ

Τα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για να τεθεί η διάγνωση ΣΔ περιλαμβάνονται στον πίνακα 2. Υπάρχουν τρεις μέθοδοι διάγνωσης του ΣΔ και κάθε μία, επί απουσίας εκσεσημασμένης υπεργλυκαιμίας, πρέπει να επαναλαμβάνεται επί υποψίας ΣΔ σε επόμενη ημέρα, προκειμένου να τεθεί ή όχι η διάγνωση. Η χρήση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δεν συνιστάται για τη διάγνωση του ΣΔ.

Διάγνωση ΣΔ κήσης

Για τη διάγνωση διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης στην κήση χρησιμοποιούνται τα κριτήρια

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ

1. Γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l). Ο ασθενής πρέπει να είναι νηστικός τουλάχιστον για 8 ώρες προ της μέτρησης.*
- ή
2. Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Τα κλασικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνουν πολυουρία, πολυδιψία και ανεξήγητη απώλεια βάρους.
- ή
3. Μεταγευματική γλυκόζη πλάσματος (μετά 2ωρο) ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Η δοκιμασία πρέπει να εφαρμόζεται με βάση τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), με χρήση ισοδυνάμου 75 g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό.*

* Επί απουσίας εκσεσημασμένης υπεργλυκαιμίας, η μέτρηση πρέπει να επαναλαμβάνεται σε επόμενη ημέρα.

των Carpenter και Coustan³. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία στα πλαίσια του 4^{ου} Διεθνούς Συνεδρίου ΣΔ κήσης τον Μάρτιο του 1997 υποστήριξε τη χρήση αυτών των κριτηρίων ή εναλλακτικά την εφαρμογή της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης.

Ανίχνευση του ΣΔ κήσης

Παλαιότερες συστάσεις πρότειναν σε όλες ανεξαιρέτως τις κήσεις να διενεργείται έλεγχος για ΣΔ κήσης. Ωστόσο, υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες που ελαττώνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης κατά την εγκυμοσύνη και επομένως σε αυτές τις περιπτώσεις δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος. Οι έγκυοι γυναίκες που πληρούν όλα τα ακόλουθα κριτήρια δεν χρειάζεται να διερευνηθούν για ΣΔ κήσης:

- ηλικία <25 ετών
- φυσιολογικού σωματικού βάρους
- χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΔ σε συγγενείς πρώτου βαθμού
- χωρίς ιστορικό παθολογικού μεταβολισμού γλυκόζης
- χωρίς ιστορικό επιπλοκών σε προηγούμενες κήσεις
- που δεν ανήκουν σε φυλετικές ή εθνικές ομάδες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ (για παράδειγμα, αфроαμερικανοί, γηγενείς Αμερικανοί, Ισπανοαμερικανοί).

Η ανίχνευση ΣΔ κήσης θα πρέπει να διενεργείται κατά την πρώτη επίσκεψη της εγκύου. Γυναίκες με κλινικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ κήσης (παχυσαρκία, προηγούμενο ιστορικό ΣΔ κήσης, γλυκοζουρία ή οικογενειακό ιστορικό ΣΔ) θα πρέπει να υποβάλλονται στο τεστ γλυκόζης όσο το δυνατό νωρίτερα. Αν δεν διαπιστωθεί ΣΔ κήσης στον αρχικό έλεγχο, συνιστάται επανέλεγχος μεταξύ 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας κήσης, διάστημα στο οποίο πρέπει να ελέγχονται και οι γυναίκες μετρίου κινδύνου.

Τιμές γλυκόζης νηστείας >126 mg/dl (7 mmol/l) ή τυχαίες τιμές γλυκόζης >200 mg/dl (11,1 mmol/l) αποτελούν τα όρια διάγνωσης ΣΔ. Επί απουσίας εκσεσημασμένης υπεργλυκαιμίας, η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιωθεί με επανάληψη των μετρήσεων σε επόμενη ημέρα. Εφόσον τεθεί η διάγνωση, δεν απαιτείται η διενέργεια δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης. Σε αντίθετη περίπτωση, προκειμένου να διαπιστωθεί η παρουσία ΣΔ κήσης σε γυναίκες οριακού ή υψηλού κινδύνου πρέπει να εφαρμοστεί μια από τις δυο ακόλουθες διαδικασίες:

Διαδικασία ενός βήματος

Εφαρμογή διαγνωστικής δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης χωρίς προηγούμενη μέτρηση επιπέδων γλυκόζης ορού ή πλάσματος. Αυτή η δοκιμασία ενδείκνυται σε γυναίκες ή πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (για παράδειγμα γηγενείς Αμερικανοί).

Διαδικασία δυο βημάτων

Αρχικά, μέτρηση γλυκόζης ορού ή πλάσματος μία ώρα μετά τη λήψη 50 g γλυκόζης από του στόματος (Glucose Challenge Test-GCT) και ακολούθως, σε θετική δοκιμασία, εφαρμογή της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης. Αν ως όριο χρησιμοποιηθούν τιμές γλυκόζης >140 mg/dl (7,8 mmol/l), ανιχνεύεται περίπου το 80% των γυναικών με ΣΔ κύησης, ενώ με τιμές γλυκόζης >130 mg/dl (7,2 mmol/l) το 90%.

Και στις δύο περιπτώσεις, η διάγνωση του ΣΔ κύησης βασίζεται στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Τα κριτήρια για το τεστ των 100 g γλυκόζης προέρχονται από την αρχική εργασία των O'Sullivan και Mahan⁴, τροποποιημένα κατά Carpenter και Coustan³ και περιέχονται στον πίνακα 3. Εναλλακτικά, για τη διάγνωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δοκιμασία με 75 g γλυκόζης (Πίν. 3), η οποία όμως δεν είναι το ίδιο καλά τεκμηριωμένη όσο η δοκιμασία με τα 100 g.

Βιβλιογραφία

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert

Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ κύησης με δοκιμασία ανοχής γλυκόζης 100 ή 75 g

| | mg/dl | mmol/l |
|-----------------------|-------|--------|
| 100 g γλυκόζης | | |
| Νηστείας | 95 | 5,3 |
| 1 ώρα | 180 | 10 |
| 2 ώρες | 155 | 8,6 |
| 3 ώρες | 140 | 7,8 |
| 75 g γλυκόζης | | |
| Νηστείας | 95 | 5,3 |
| 1 ώρα | 180 | 10 |
| 2 ώρες | 155 | 8,6 |

Απαιτούνται δύο ή περισσότερες παθολογικές μετρήσεις για να τεθεί η διάγνωση.

Η δοκιμασία πρέπει να διενεργείται το πρωί, μετά από νηστεία 8 έως 14 ωρών, και μετά από παρελευση τουλάχιστον τριών ημερών ελεύθερης διαίτας (≥150 g υδατανθρακες/ημέρα) και φυσιολογικής φυσικής δραστηριότητας του ατόμου. Το άτομο πρέπει να παραμείνει καθιστό κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας και να μην καπνίζει.

Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-97.

- The Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-7.
- Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 768-773.
- O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13: 278.