
Γενετικοί και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες κινδύνου

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής
Ν. Παπάζογλου

Συμμετέχουν
Χρ. Μανές, Κ. Σουλής, Γ. Παπαδόπουλος, Μ. Δανιηλίδης

Παπάζογλου Ν.: Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι είναι μια κοινή χρόνια νόσος που παρουσιάζει τεράστιες δυσκολίες στην καθημερινή αντιμετώπισή της και που τελικά οδηγεί σε σοβαρές επιπλοκές. Επί του παρόντος δεν υπάρχει θεραπεία υπό την πραγματική έννοια της λέξης. Πρόσφατοι πρόοδοι σε αρκετά πεδία της ιατρικής έχουν εγείρει αρκετές ελπίδες ότι στο μέλλον, όχι πολύ μακρινό, ότι θα υπάρξει προοπτική πρόληψης αυτής της σοβαρής διαταραχής. Οι εξελίξεις στην γενετική και επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη αυτοανόσου αιτιολογίας (IDDM) και η αποκάλυψη νέων βιοχημικών και ανοσολογικών καθοριστών (markers) έχει επεκτείνει τις γνώσεις μας σ' ότι αφορά την βραδεία εξέλιξη της προδιάβητικής φάσης της νόσου. Κατά τα τελευταία χρόνια έγινε δυνατό από ερευνητές η αναγνώριση ατόμων που είχαν πολλές πιθανότητες να εμφανίσουν IDDM σε πολύ λίγο χρονικό διάστημα.

Στην σημερινή στρογγυλή τράπεζα θα καταβληθεί προσπάθεια να παρουσιασθούν όλα τα καινούργια στοιχεία που υπάρχουν σήμερα και να σκιαγραφηθούν οι προοπτικές και οι δυνατότητες κατά πόσον και πότε θα μπορέσουμε να

προλαμβάνουμε από του να θεραπεύουμε ή καλύτερα να προσπαθούμε να ρυθμίζουμε τον IDDM.

Παρακαλώ λοιπόν τον πρώτο ομιλητή, τον κ. Χρήστο Μανέ, Επιμελητή της Παθολογικής Κλινικής και Διαβητολογικού Κέντρου στο Α' Γενικό Νοσοκομείο Άγιος Παύλος Θεσσαλονίκης να μας αναπτύξει την δική του εισήγηση. Επιδημιολογία: συμβολή στην κατανόηση της παθογένειας του IDDM. Παρακαλώ τους εισηγητές να τηρήσουν τον χρόνο που δικαιούνται. Παρακαλώ κ. Μανέ.

Επιδημιολογία: Συμβολή στην κατανόηση της παθογένειας του τύπου 1 Σακχαρώδη Διαβήτη
Χ.Ν. Μανές

Οι επιδημιολογικές έρευνες φωτίζουν εν μέρει την παθογένεια του τύπου 1 Σακχ. Διαβήτη (ΣΔ) και επομένως τη δυνατότητα πρόληψης της νόσου¹. Εάν επιτευχθεί η πλήρης διελεύκανση των αιτιών για τη διαφορετική επίπτωση (νέες περιπτώσεις ανά έτος) του τύπου 1 ΣΔ, που παρατηρείται στον ευρωπαϊκό χώρο, θα δοθεί σημα-

ντική ώθηση στην προσπάθεια πρόληψης της νόσου (μέσω συγκεκριμένων παρεμβάσεων).

Η επιδημιολογία εργάζεται πραγματοποιώντας δύο κυρίως είδη ερευνών: α) Περιγραφικές και β) Αναλυτικές.

Περιγραφικές έρευνες: Είναι η προϋπόθεση για κάθε περαιτέρω μελέτη. Εκτιμούν κυρίως τις διαφορές μεταξύ των πληθυσμών αναφορικά με την επίπτωση ή τον επιπολασμό ινσουλινοεξαρτώμενου (ΣΔ ΙΕΣΔ). Εμφανίζουν όμως οι έρευνες αυτές ορισμένα μειονεκτήματα όπως π.χ. δεν προσδιορίζουν τον ατομικό κίνδυνο κάθε παιδιού στο δικό του κοινωνικοοικονομικό περιβάλλον, γενετικό υπόστρωμα και κληρονομικό ιστορικό. Είναι ευνόητο δε πως οι συγκεκριμένοι εκάστοτε πληθυσμοί διαφέρουν ως προς περισσότερους του ενός παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση IDDM.

Αναλυτικές μελέτες: Στις μελέτες αυτές κυρίως συγκρίνονται τύπου 1 διαβητικοί ασθενείς με αντίστοιχα υγιή άτομα. Είναι ο μόνος τρόπος για να μπορέσουμε να προσδιορίσουμε το ρόλο εκάστου παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση τύπου 1 ΣΔ.

Υπάρχουν δύο είδη αναλυτικών μελετών: 1) Προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες (Cohort studies). Παρακολουθείται ένας ομοιογενής πληθυσμός μη διαβητικών ατόμων (συνήθως γεωγραφικά καθορισμένος) για ένα χρονικό διάστημα. Με την ανακάλυψη κάποιου αριθμού νέων περιπτώσεων ΣΔ συγκρίνονται τα χαρακτηριστικά τους με τα αντίστοιχα μη προσβληθέντων ατόμων. Οι έρευνες αυτές είναι προοπτικές δηλαδή προχωρούν από τις αιτίες στο αποτέλεσμα. 2) Μελέτες ελέγχου νέων περιπτώσεων (Case control studies). Μια ομάδα των περιπτώσεων τύπου 1 ΣΔ συγκρίνεται με αντίστοιχη ομάδα υγιών ατόμων. Οι συγκρίσεις γίνονται με βάση το ιστορικό αμφοτέρων των ομάδων. Είναι επομένως αναδρομικές μελέτες δηλαδή προχωρούν από το αποτέλεσμα προς την αιτία. Σχεδιάζονται με βάση τις περιπτώσεις του ΣΔ, που είναι ήδη διαθέσιμες και επομένως απαιτείται η ανεύρεση κατάλληλων ατόμων (controls) για σύγκριση.

Σε προηγούμενες περιγραφικές επιδημιολογικές έρευνες έχει βρεθεί διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ΙΕΣΔ μεταξύ Φιλλανδίας και Εσθονίας^{2,3}. Το 1988 είχαν διαγνωστεί 311 νέες περιπτώσεις IDDM στη Φιλλανδία και 35 στην Εσθονία δηλαδή 34,3/100.000 στη Φιλλανδία και 10,8/100.000 στην Εσθονία. Παρά το ίδιο γενετικό υπόστρωμα η επίπτωση στη Φιλλανδία είναι

τρεις φορές υψηλότερη. Άρα υπάρχουν περιβαλλοντολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση του ινσουλινοεξαρτώμενου ΣΔ.

Η σημαντικότερη έως τώρα περιγραφική μελέτη είναι η μελέτη της Eurodiab Subarea B που σχεδιάστηκε για να ερευνηθεί την επίπτωση του τύπου 1 ΣΔ στον ευρωπαϊκό χώρο⁴ θέτοντας τις προϋποθέσεις για περαιτέρω επεξεργασία των στοιχείων και φιλοδοξεί να γίνει η βάση για αναλυτική έρευνα (Cohort study) των πιθανών αιτιών και παραγόντων κινδύνου εμφάνισης ΙΕΣΔ στον ευρωπαϊκό χώρο.

Στην πρώτη φάση (περιγραφική) η έρευνα αποσκοπούσε στην α) έρευνα της συχνότητας εμφάνισης νέων περιπτώσεων τύπου 1 ΣΔ (0-14 ετών) και β) στην επιβεβαίωση ή μη της μέχρι τότε ισχύουσας άποψης για τη διαφορά ως προς την επίπτωση του ΙΕΣΔ μεταξύ βορείων και νοτίων ευρωπαϊκών χωρών⁵. Φυσικά απώτερος σκοπός ήταν η αναλυτική αξιολόγηση των στοιχείων για την περαιτέρω προσέγγιση της αιτιολογίας του τύπου 1 ΣΔ στην Ευρώπη (όπως ήδη προαναφέρθηκε). Στη μελέτη αυτή που διήρκεσε δύο χρόνια (πληθυσμός αναφοράς 16,8 εκατομμύρια παιδιά 0-14 ετών) και αναφέρθηκαν 3.060 νέες περιπτώσεις ΙΕΣΔ, συμμετείχε και το διαβητολογικό κέντρο του Γ.Ν. «Άγιος Παύλος» Θεσ/νίκης (στο βορειοελλαδικό χώρο) όπως και το διαβητολογικό κέντρο του Γ.Ν. Παιδών «Αγλαΐα Κυριακού» για την Αττική.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν στην πρώτη φάση είναι τα εξής: α) βρέθηκε απροσδόκητα υψηλή επίπτωση ΙΕΣΔ στη Σαρδηνία, γεγονός που βρίσκεται σε αντίθεση με την προηγούμενη άποψη περί αυξημένης συχνότητας στις βόρειες χώρες. Ακόμα και αν αγνοηθεί η περίπτωση της Σαρδηνίας, η διαπιστωθείσα επίπτωση στις διάφορες ευρωπαϊκές χώρες δεν ισχυροποιεί την υπόθεση της ελάττωσης της συχνότητας εμφάνισης νέων περιπτώσεων ΙΕΣΔ στις νότιες χώρες. Ειδικότερα στην κεντρική Ευρώπη φαίνεται ότι υπάρχει διαφορά στην επίπτωση του Τύπου 1 ΣΔ μεταξύ δυτικών χωρών και χωρών του πρώην ανατολικού μπλοκ. Επιβεβαιώνονται ωστόσο προηγούμενες παρατηρήσεις για τη συχνότητα εμφάνισης ΙΕΣΔ α) στις ηλικίες 10-14 ετών και β) στους ψυχρούς μήνες του έτους.

Οι περαιτέρω κατευθύνσεις της έρευνας αυτής είναι η συμπλήρωση του γεωγραφικού χάρτη της Ευρώπης⁶ σχετικά με την επίπτωση του ΙΕΣΔ, επέκταση των ερευνών όσον αφορά τους γενετικούς δείκτες και προσδιορισμός του ανοσολογι-

κού status των νέων περιπτώσεων. Αφού ολοκληρωθεί η συμβολή καθενός από τους παραπάνω παράγοντες στην παθογένεια του ΣΔ η έρευνα θα έχει εκπληρώσει τις απαιτήσεις μιας προοπτικής πληθυσμιακής μελέτης.

Περίπτωση Σαρδηνίας. Φαίνεται ότι ο πληθυσμός της είναι γενετικά σαφώς διαχωρισμένος από τους υπολοίπους της Καυκασίας φυλής (φυλογενετικός κλάδος με ελάχιστη επιμειξία, παρόμοιος γενετικά με τους Βάσκους)⁶. Επίσης έχει διαπιστωθεί υψηλή συχνότητα του DR₂. Το DR₂ (που παλιά θεωρείτο ως προστατευτικό για τύπου 1) δεν συνδέεται συνήθως με απουσία του προδιαθετικού γόνου DQBI (που δεν έχει στη θέση 57 το ασπαρτικό οξύ)⁷. Επίσης η διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα νέων περιπτώσεων ΙΕΣΔ στη Σαρδηνία συνηγορεί ότι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες επηρεάζουν επίσης την εκδήλωση της νόσου (διπλασιάστηκε η επίπτωση του IDDM τα τελευταία 20 χρόνια⁸).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα μελέτης ελέγχου νέων περιπτώσεων (Case control) είναι η Σουηδική μελέτη για τον παιδικό ΣΔ που διήρκεσε 9 έτη. Η μελέτη αυτή καλύπτει όλες τις νέες περιπτώσεις ΣΔ ανά έτος και 2-3 αντίστοιχα υγιή άτομα (controls). Στις περιπτώσεις αυτές ως κύριοι επιδημιολογικοί δείκτες χρησιμοποιούνται ο σχετικός κίνδυνος (Relative Risk) και το ποσοστό πιθανοτήτων (odds ratio).

Η προαναφερθείσα έρευνα βασίστηκε στη θεωρία του Rothman που αναφέρει ότι: α) πολλοί παράγοντες επιδρούν στη εμφάνιση του τύπου 1 ΣΔ ή ακριβέστερα αποτελούν τα αναγκαία και επαρκή αίτια για να εκδήλωση της νόσου και β) διάφοροι παράγοντες κινδύνου μπορούν απλώς να επιδράσουν στην πρόωρη ή όψιμη έναρξη⁹. Τα δεδομένα που προκύπτουν αξιολογούνται με την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση.

Ορισμένα από τα σημαντικότερα αποτελέσματα της σουηδικής μελέτης αναφέρονται παρακάτω. Έχουν αναλυθεί συνολικά δεδομένα για 13 παράγοντες κινδύνου.

Η εμφάνιση στους γονείς τύπου 1 ΣΔ μπορεί να επηρεάσει την έναρξη της νόσου (χωρίς διαφορά μεταξύ αρρένων και θηλέων). Επίσης υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση τύπου 1 ΣΔ όταν ο ένας από τους δύο γονείς ή στους συγγενείς εμφανίζεται τύπου 2 ΣΔ¹⁰. Αναφορικά με ορισμένους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες που προσδιορίζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης τύπου 1 ΣΔ διαπιστώθηκαν τα εξής: α) Η μικρή διάρκεια θηλασμού είναι μεν παράγοντας κινδύνου,

αλλά μικρής σημασίας αναφορικά με την εμφάνιση της νόσου σε ηλικία άνω των 4 ετών, β) το επίπεδο εκπαίδευσης (στο σουηδικό θήλυ πληθυσμό υπάρχει τάση για μεγαλύτερη διάρκεια του θηλασμού μεταξύ των μορφωμένων γυναικών), γ) Εάν η ηλικία της μητέρας είναι μεγαλύτερη των 40 ετών, το παιδί εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τύπου 1 ΣΔ μόνο μέχρι να φτάσει σε ηλικία 4 ετών (ο σχετικός κίνδυνος μειώνεται ή εκμηδενίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες)¹¹.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων βρέθηκε ότι υπάρχει αξιοσημείωτη αλληλεπίδραση μεταξύ λήψης τροφής πλούσιας σε νιτροζαμίνες και αναφερόμενης υψηλής συχνότητας λοιμώξεων στην παιδική ηλικία. Στην περίπτωση αυτή ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ είναι 11 φορές μεγαλύτερος από το γενικό πληθυσμό (π.χ. μπορεί μια τοπική επίδραση των β-νιτροζαμινών στο β-κτύταρο να επιτείνεται από τις συχνές λειμώξεις, που μέσω της ιντερλευκίνης-1 επιταχύνουν την καταστροφή των β-κυττάρων)¹².

Στην διερεύνηση άλλων κοινωνικών παραγόντων που επιδρούν πιθανώς στο χρόνο έναρξης της νόσου βρέθηκε, ότι μόνο οι πρόσφατες τραυματικές (ψυχολογικές) εμπειρίες στο οικογενειακό περιβάλλον μπορούν να επιδράσουν στο χρόνο εμφάνισης του ΣΔ. Το γεγονός αυτό δείχνει μια περιφερική δράση παρά άμεση τοξική επίδραση στο β-κτύταρο.

Είναι ευνόητο λοιπόν ότι η συντονισμένη ερευνητική δράση μέσω επιδημιολογικών, γενετικών και ανοσοβιολογικών μελετών θα μπορέσει να αξιολογήσει τη συμβολή καθενιάς ομάδας παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση του τύπου 1 ΣΔ. Έτσι θα είναι δυνατή η παρέμβαση για έγκαιρη πρόληψη του τύπου 1 ΣΔ, αρχίζοντας κυρίως από τους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες κινδύνου, όπου προς το παρόν κάθε επέμβαση είναι επιστημονικά αποδεκτή και ηθικά θεμιτή.

Βιβλιογραφία

1. Papoz L. Follow-up and Case-Control Studies: Study Design and Statistical Aspects. In: Epidemiology and Etiology of Insulin-Dependent Diabetes in the Young. Levy-Marchal, P. Czernichow (eds). *Pediatr Adolesc Endocrinol*. Karger, Basel 1992; 21: 1-10.
2. Reunanen A, Akerblom HK, Tuomilehto J. High incidence of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in children in Finland. *Arctic Med Res* 1988; 47 (suppl 1): 535-539.
3. Kalits I, Podar T. Incidence and prevalence of type 1 (insulin-dependent) diabetes in Estonia in 1988. *Diabe-*

- tologia 1990; 33: 346-349.
4. Green A, Gale EAM, Patterson GA, for the Eurodiab Ace Study Group. Incidence of childhood-onset insulin dependent diabetes mellitus: The Eurodiab Ace study. *Lancet* 1992; 339: 905-909.
 5. Vaanrager GJ, Bruining GJ, Veenhof FJ, Drayer NM. Incidence of childhood diabetes in Netherlands: a decrease from north to south over North-Western Europe? *Diabetologia* 1984; 27: 203-206.
 6. Cavalli-Sforza LL, Piazza A, Menozzi P, Mountain J. Reconstruction of human evolution: bringing together genetic, archeological and linguistic data. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6002-6006.
 7. Songini M, Muntöni S. The Case of Sardinia. In: Epidemiology and Etiology of Insulin-Dependent Diabetes in the Young. Levy-Marchal, P, Czernishow (eds). *Pediatr Adolesc Endocrinol*. Karger, Basel 1992; 21: 52-55.
 8. Silveti M, Angius E, Pusceddu P, Chessa M, Dentoni F, Grongia P, Masile P, Borghero G, Dessi M, Mura C, Marinato AM, Delitala G. Epidemiology of juvenile diabetes in Sardinia. *J Endocrinol Invest* 1990; 13 (Suppl 3): 83.
 9. Rothman KJ (ed). *Modern Epidemiology*. Boston, Little, Brocn, 1986.
 10. Dahlquist G, Blom L, Tuveno T, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S. The Swedish childhood diabetes study. Results from a 9 year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 1 (non insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. *Diabetologia* 1989; 32: 2-6.
 11. Blom L, Dahlquist G, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S. The Swedish childhood diabetes study. Social and perinatal determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1989; 32: 7-13.
 12. Dahlquist G, Blom L, Persson L-A, Sandstrom A, Wall S. Dietary factors and the risk of developing insulin-dependent diabetes in childhood. *Br Med J* 1990; 300: 302-306.

Παπάζογλου Ν. Ευχαριστώ πολύ κ. Μανέ. Ο κ. Μανές πράγματι συνέβαλε, με την εισήγησή του, στην κατανόηση μέρος της παθογένειας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι. Θα ακολουθήσει η διαδικασία της ανάπτυξης των εισηγήσεων και στο τέλος θα γίνουν οι ερωτήσεις. Παρακαλώ λοιπόν τον κ. Σουλή, επιμελητή Παθολογικής Κλινικής στο Νοσοκομείο Γ. Παπανικολάου, ν' αναφερθεί στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου. Παρακαλώ κ. Σουλή.

Γενετικοί και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες κινδύνου στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι Ιογενείς Λοιμώξεις, Διαιτητικοί και Κοινωνικο-Οικονομικοί Παράγοντες

Κ. Σουλής

Εισαγωγή

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι προκαλείται από μια ποικιλία αιτιολογικών παραγόντων, γενετικών και περιβαλλοντολογικών.

Στους μονογενείς διδύμους έχει παρατηρηθεί συμφωνία στην εμφάνιση της νόσου σε λιγότερο από 50% των περιπτώσεων δείχνοντας έτσι ότι εκτός από τους γενετικούς συμμετέχουν και μη γενετικοί παράγοντες, όπως οι περιβαλλοντολογικοί, στην έκφραση της νόσου^{1,2}.

Σε αυτήν την βραχεία παρουσίαση θα γίνει περιληπτική αναφορά σε μερικούς από αυτούς τους παράγοντες. Συγκεκριμένα θα καταβληθεί προσπάθεια να δοθεί κάποια ερμηνεία στην σχέση των ιώσεων και των διαιτητικών παραγόντων με την εμφάνιση του διαβήτη τύπου Ι.

Ιογενής αιτιολογία

Οι μελέτες σχετικά με την σχέση των ιών με τον διαβήτη τύπου Ι ανάγονται ήδη στα τέλη του περασμένου αιώνα όταν ο Dr Harris το 1899 παρατήρησε ότι ένας ασθενής του ανέπτυξε διαβήτη μετά από παρωτίτιδα^{3,4}. Από τότε υπάρχουν αναφορές που θεμελιώνουν την ύπαρξη χρονικής συσχέτισης μεταξύ της έναρξης συγκεκριμένων ιώσεων και του διαβήτη^{5,6}.

Η ηλικία μέγιστης επίπτωσης και η εποχιακή αύξηση της (όψιμη παιδική ηλικία-εφηβεία και φθινόπωρο-χειμώνας) στον ΣΔ τύπου Ι σε πολλές χώρες και του βόρειου και του νότιου ημισφαιρίου^{5,6}, συμπίπτουν με την ηλικία μέγιστης έκθεσης σε ιώσεις και την εποχή με τις συχνότερες ιογενείς επιδημίες.

Διαβητολογικοί μηχανισμοί των ιώσεων

Σχετικά με την επαγωγή της νόσου υπάρχουν δύο τουλάχιστον διαφορετικοί μηχανισμοί που μπορούν να προκαλέσουν διαβήτη.

Α) Άμεση μόλυνση του παγκρεατικού β-κυττάρου και αναπαραγωγή του ιού σε αυτό με αποτέλεσμα την καταστροφή του.

Β) Ενεργοποίηση από τον ιό αυτοανοσίας κατά του β-κυττάρου που οδηγεί στην καταστροφή του. Έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί

ενεργοποίησης της αυτοανόσιας:

α) Ο ιός μπορεί να καταστήσει το προσβεβλημένο κύτταρο ή μερικά στοιχεία του ξένα προς τον οργανισμό, είτε με ενσωμάτωση αντιγόνων του ξενιστού στο περίβλημα του είτε με τροποποίηση τους⁷.

β) Ο ιός μπορεί να ενεργοποιήσει την αυτοανοσία διαταράσσοντας το ανοσορυθμιστικό σύστημα.

γ) Ο ιός μπορεί να ενεργοποιήσει την αυτοανοσοποιητική απάντηση μέσω της μοριακής «μίμησης»⁸.

Κυτταρολυτική λοίμωξη των παγκρεατικών Β-κυττάρων και ανάπτυξη Ινσουλινοεξαρτώμενου Διαβήτη

Σε πειραματόζωα αρκετοί ιοί μπορούν να προσβάλλουν ειδικά το β-κύτταρο⁹. Η αναπαραγωγή των ιών σε αυτά έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή τους. Συχνότερα όμως ενέχονται στην τελική προσβολή, οδηγώντας στην κλινική έναρξη της νόσου με την καταστροφή των εναπομεινάντων β-κυττάρων σε άτομα με ήδη μειωμένο αριθμό τους λόγω αυτοάνοσης εξεργασίας.

Τα καλύτερα πειραματικά στοιχεία που δείχνουν ότι οι ιοί έχουν κάποιο αιτιολογικό ρόλο στην παθογένεση του διαβήτη Τύπου Ι προέρχονται από γενετικά προδιατεθειμένους ποντικούς μολυσθέντες με τον ιό της εγκεφαλομυοκαρδίτιδας (EMC). Αυτός ο ιός έχει δύο στελέχη, το μη-διαβητογόνο EMC-B και το διαβητογόνο EMC-D¹⁰. Φαίνεται ότι υπεύθυνο για την διαβητογόνο δράση του ιού είναι το αμινοξύ Αλανίνη στην θέση 776 της πολυπρωτεΐνης του. Η αντικατάσταση της με θειονίνη προκαλεί την απώλεια της διαβητογόνου δράσης¹¹. Η προδιάθεση προς αυτόν τον διαβήτη καθορίζεται από αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο και κληρονομείται με Μεντέλειο τρόπο.

Η πιθανότητα ότι ιοί μπορούν να προκαλέσουν κάποιες τουλάχιστον περιπτώσεις διαβήτη τύπου Ι προσβάλλοντας και καταστρέφοντας τα παγκρεατικά β-κύτταρα έχει προκαλέσει σημαντικό προβληματισμό.

Αναφέρεται περίπτωση 10/χρονου αγοριού που μετά από γριπώδη συνδρομή παρουσίασε κετοξέωση και απεβίωσε εντός 10 ημερών από την έναρξη της νόσου. Νεκροτομικά διαπιστώθηκε νέκρωση των β-κυττάρων ενώ με ενοφθαλμισμό παγκρεατικού υλικού σε κυτταροκαλλιέργειες απομονώθηκε Coxsackie B4 που προκάλεσε διαβήτη σε πειραματόζωα¹².

Την τελευταία 10/ετία παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό ύπαρξης αντισωμάτων IgM κατά των ιών Coxsackie B σε νεοδιαγνωσθέντα διαβητικά παιδιά ηλικίας 3-14 ετών στην Ευρώπη και την Αυστραλία¹³. Προ 6/ετίας περίπου μελέτη έδειξε ότι η χρόνια λοίμωξη των β-κυττάρων με ιό Coxsackie B είχε σαν αποτέλεσμα την έκλυση ιντερφερόνης-α με συνέπεια την υπερέκφραση των αντιγόνων του συστήματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης Ι στα παρακείμενα ενδοκρινή κύτταρα¹⁴.

Τελευταία βρέθηκε ότι υπάρχει ομοιότητα μεταξύ του ενζύμου δεκαρβοξυλάση του γλουταμικού (GAD), γνωστού και σαν πρωτεΐνη 64-kD, και πρωτεϊνών του ιού Coxsackie B4¹⁵. Προτάθηκε ότι ο ιός μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων ειδικών κατά των ιικών αντιγόνων που πιθανόν να αναγνωρίζουν το GAD των β-κυττάρων λόγω της ομοιότητάς του με αυτά τα αντιγόνα και έτσι να αρχίζει η καταστροφή τους.

Ενεργοποίηση του Αυτοάνοσου Διαβήτη

Βάσει μελετών σε πειραματόζωα, οι παλαιότερες θεωρείες πρότειναν την ταχεία και αιφνίδια καταστροφή του β-κυττάρου στον διαβήτη τύπου Ι, προκαλούμενη από κάποιες οξείες ιογενείς λοιμώξεις. Σήμερα δεχόμαστε ότι προηγείται, της έναρξης του διαβήτη, μια μάλλον μακρά παθολογική διεργασία. Στην πραγματικότητα ο διαβήτης αναπτύσσεται βραδέως, αν και σιωπηλά, επί πολλά έτη, έως ότου η καταστροφή ικανοποιητικού αριθμού β-κυττάρων επιτρέπει την κλινική έκφραση της νόσου. Έχει ήδη προταθεί από ετών ότι η διεργασία που οδηγεί στον διαβήτη τύπου Ι αρχίζει σαν ενεργός ανοσολογική απάντηση σε ξένο αντιγόνο που ομοιάζει στενά με κάποιο φυσιολογικό του β-κυττάρου. Τα μακροφάγα επεξεργάζονται αυτό το αντιγόνο και εν συνεχεία το παρουσιάζουν σε συνδυασμό με αντιγόνο τάξης ΙΙ ΜHC στα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα. Αυτά εκκρίνουν κυτταροκίνες που ενεργοποιούν άλλα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα, Β λεμφοκύτταρα και κυτταροτοξικά Τ κύτταρα. Τα τελευταία αναγνωρίζουν το ξένο αντιγόνο στα β-κύτταρα όπου είναι συνδεδεμένο με αντιγόνα τάξης Ι ΜHC. Τα κατεστραμένα β-κύτταρα εκλύουν αντιγόνα που διεγείρουν περαιτέρω την ανοσολογική απάντηση επιτρέποντας την επιτάχυνση της διαδικασίας και οδηγώντας στην κλινική εμφάνιση του διαβήτη¹⁶.

Το Σύνδρομο της Συγγενούς Ερυθράς (ΣΣΕ)

είναι ισχυρή απόδειξη ότι ιογενής λοίμωξη σχετίζεται με μετέπειτα ανάπτυξη αυτοάνοσου τύπου 1 διαβήτη στον άνθρωπο που εμφανίζεται συνήθως μετά από 5-20 χρόνια¹⁷. Οι ασθενείς με ΣΣΕ και διαβήτη έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του HLA-DR3 και μειωμένη του HLA-DR2¹⁸. Αυτό το σύνδρομο έχει παραχθεί να μελετηθεί αρκετά σε πειραματόζωα. Ο ακριβής μηχανισμός της επαγωγής του διαβήτη από τον ιό της ερυθράς δεν είναι ακόμη απόλυτα γνωστός. Παρατηρείται νησιδίτιδα και ανιχνεύονται αντινησιδιακά αντισώματα. Ο ιός της ερυθράς περιβάλλεται από ένα λιποπρωτεϊνικό περίβλημα που προέρχεται από την μεμβράνη του ξενιστή καθώς την διαπερνά εξερχόμενος του κυττάρου. Έτσι ο ιός της ερυθράς μπορεί να παρεμβάλλει, εκθέσει ή αλλοιώσει αντιγόνα στην κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή¹⁹.

Σχετικά με τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) έχει αναφερθεί η περίπτωση νηπίου με συγγενή λοίμωξη που ανέπτυξε στο 13 μήνα της ηλικίας του διαβήτη με κετοξέωση²⁰. Επίσης έχουν αναφερθεί και άλλες περιπτώσεις νηπίων που απεβίωσαν από γενικευμένες λοιμώξεις από τον ιό και στα β-κύτταρα των οποίων παρατηρήθηκαν έγκλειστα σωμάτια²¹.

Η λοίμωξη εκ κυτταρομεγαλοϊού είναι ευρύτατα διαδεδομένη και κατά το πλείστον υποκλινική. Σε πολλές επιμέρους ιογενείς λοιμώξεις η αρχική λοίμωξη έλαβε χώρα κατά την κύηση ή ενωρίς μετά την γέννηση, αν και η νόσος μπορεί να εμφανισθεί κλινικά πολύ αργότερα. Η λοίμωξη μπορεί να μεταβιβάσθει με το σπέρμα ή το ώαριο εάν ο ιός ενσωματώσει το γενετικό υλικό του στο DNA του ξενιστή. Οι ιογενείς λοιμώξεις μπορούν να μεταδοθούν μέσω του πλακούντα, κατά την διάρκεια του τοκετού ή μετά από αυτόν μέσω της στενής επαφής ή του θηλασμού. Η ανωριμότητα των ανοσοποιητικών συστημάτων των νηπίων ευνοεί την εδραίωση επιμόνων ιογενών λοιμώξεων. Σε μελέτη διαπιστώθηκε ότι το 15% περίπου των νεοδιαγνωσθέντων τύπου 1 διαβητικών είχαν στα λεμφοκύτταρά τους γενετικό υλικό του κυτταρομεγαλοϊού και κυκλοφορούντα αντινησιδιακά αντισώματα, δείχνοντας ότι ο αυτοάνοσος διαβήτης τύπου 1 σχετίζεται μερικές φορές με επιμέρους λοιμώξεις εκ κυτταρομεγαλοϊού²².

Εάν η λοίμωξη εκ κυτταρομεγαλοϊού επιμένει στα β-κύτταρα - υπό ορισμένες προϋποθέσεις όπως ειδικό γενετικό υπόστρωμα και η παρουσία περιβαλλοντολογικών παραγόντων - μπορεί να

εκφραστούν τα ιικά αντιγόνα, ή να επαχθούν αυτοαντιγόνα. Εναλλακτικά, ο CMV μπορεί να παραγάγει ειδικά κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, που αναγνωρίζουν το αυτοαντιγόνο των β-κυττάρων μέσω μοριακής μίμησης οδηγώντας έτσι σε αυτοάνοσο διαβήτη τύπου 1. Τελευταία αποδείχθηκε ότι ο ανθρωπίος CMV μπορεί να επαγάγει αντίσωμα κατά των νησιδιακών κυττάρων που αντιδρά με το αυτοαντιγόνο 38 kD που απομονώθηκε από ανθρώπια παγκρεατικά νησιδια²³.

Προστατευτική δράση των ιών κατά της ανάπτυξης του διαβήτη

Η συμμετοχή της κυτταρικής ανοσίας στην ανάπτυξη του διαβήτη στους επίμους BB και μύες NOD έχει εδραιωθεί καλά. Η λοίμωξη και των δύο ειδών πειραματόζων με τον ιό της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας (LCMV) είχε σαν αποτέλεσμα την αποτροπή ανάπτυξης του διαβήτη δείχνοντας ότι οι ιώσεις μπορούν να παίζουν και προστατευτικό ρόλο²⁴. Έτσι, υποθέτουμε ότι η λοίμωξη ή η ανοσολογική διέγερση στους ανθρώπους μπορεί επίσης να μειώνει την διαπερατότητα των επιρρεπών γονιδίων. Αυτό το γεγονός θα μπορούσε να ευθύνεται για τα σχετικά χαμηλά ποσοστά συμφωνίας του διαβήτη μεταξύ των μονογενών διδύμων.

Διαβητικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΣΔ τύπου 1

Οι περισσότερες από τις μελέτες επί των διαιτητικών παραγόντων στην αιτιολογία του Τύπου 1 διαβήτη διενεργήθηκαν κατά την 10/ετία του '80.

Αιτιολογικές μελέτες

Μια Ισλανδική ομάδα πρότεινε μια θετική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καπνιστού και διατηρημένου (παστού) κρέατος από τους γονείς και τον επιπολασμό του διαβήτη τύπου 1 στους άρρενες απόγονους²⁵. Το καπνιστό και διατηρημένο κρέας που καταναλώνεται κατά την διάρκεια των Χριστουγέννων στην Ισλανδία περιέχει υψηλά ποσά N-νιτροζο ενώσεων, που θεωρούνται διαβητογόνες.

Αρκετές μελέτες συνέκριναν την διάρκεια του συνολικού χρόνου θηλασμού σε διαβητικά και σε παιδιά ομάδας ελέγχου. Από την πρωταρχική παρατήρηση των Borch-Johnsen και συν.²⁶, αρκετές ομάδες έχουν επιβεβαιώσει την αντίστροφη σχέση μεταξύ του συνολικού χρόνου θηλασμού και του κινδύνου του διαβήτη τύπου 1²⁷.

²⁹. Μερικές μελέτες, όμως, δεν βρήκαν καμία σχέση³⁰, ενώ σε μια μελέτη παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση³¹. Λέγεται να σημειωθεί ότι μόνο λίγες από τις πρόσφατες μελέτες περιελάμβαναν άτομα ελέγχου από τυχαίο πληθυσμό^{28,29}. Σε όλες τις δημοσιευθείσες μέχρι σήμερα μελέτες της νηπιακής διατροφής και του κινδύνου του διαβήτη τύπου 1, τα δεδομένα έχουν συλλεχθεί αναδρομικά.

Στην Φινλανδική μελέτη του Παιδικού Διαβήτη επί των γενετικών και περιβαλλοντολογικών προσδιορισμών του, μελετήθηκε η νηπιακή διατροφή σε μεγαλύτερη λεπτομέρεια από το παρελθόν. Εκτός της διάρκειας του συνολικού χρόνου θηλασμού προσδιορίστηκε η διάρκεια του αποκλειστικού θηλασμού και η ηλικία εισαγωγής της συμπληρωματικής διατροφής με γάλα και στερεές τροφές. Όλα τα νεοδιαγνωσθέντα διαβητικά παιδιά της Φινλανδίας ηλικίας 0-14 ετών και οι οικογένειές τους προσεκλήθησαν να συμμετάσχουν στην μελέτη κατά τα έτη 1986 έως 1989. Μεταξύ των παιδιών ηλικίας 0-6 ετών (103 ζεύγη διαβητικών-ελέγχου) μικρότερο ποσοστό των διαβητικών παιδιών συγκριτικά με τα παιδιά ελέγχου θήλασαν συνολικά για περισσότερο των 6 μηνών ή ετρέφοντο με θηλασμό αποκλειστικά για πλέον των 2-3 μηνών. Μεγαλύτερο ποσοστό των διαβητικών από τα παιδιά ελέγχου είχαν λάβει συμπληρώματα με γάλα κατά την ηλικία των 1, 2 ή 3 μηνών. Σήμερα έχει τεκμηριωθεί πλέον η ύπαρξη παρόμοιων συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών της νηπιακής διατροφής και του κινδύνου του διαβήτη τύπου 1 και σε παιδιά ηλικίας 7-14 ετών (426 ζεύγη διαβητικών-ελέγχου)²⁹.

Ο Scott³² παρατήρησε μια σχετικά υψηλή θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών και του κινδύνου διαβήτη τύπου 1 σε αρκετές χώρες. Αυτή η παρατήρηση επιβεβαιώθηκε πρόσφατα χρησιμοποιώντας πληροφορίες από αξιόπιστες πηγές για την κατανάλωση των γαλακτοκομικών και των επιπολασμό του διαβήτη³³.

Έτσι η από μακρού διαφωνία για τον προστατευτικό ρόλο του θηλασμού έληξε υπέρ αυτού, αποδεχόμενοι πλέον την ύπαρξη κινδύνου στην πρώιμη έκθεση σε παιδικές τροφές με βάση το αγελαδινό γάλα.

Σε μερικές βιομηχανικές χώρες παρατηρήθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ της κατά κεφαλή κατανάλωση καφέ και του κινδύνου του διαβήτη³⁴. Προτάθηκε ότι η μητρική κατανάλωση καφέ κατά την κύηση και η επιπολασμός του διαβήτη στα παιδιά συνδέονται αιτιολογικά.

Η μόνη μελέτη που έχει δημοσιευθεί μέχρι σήμερα επί της σχέσεως της διαίτας κατά την παιδική ηλικία και τον επιπολασμό του διαβήτη τύπου 1 έχει γίνει στην Σουηδία. Μελετήθηκε αναδρομικά σε νεοδιαγνωσθέντα διαβητικά παιδιά η συχνότητα κατανάλωσης τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, λίπος, υδατάνθρακες, μονο- και δισακχαρίτες, νιτροζαμίνας, νιτρώδη, νιτρικά, βιταμίνη C και ίνες. Μεγάλη συχνότητα κατανάλωσης στερεών τροφών πλούσιων σε πρωτεΐνες και υδατάνθρακες και περιεχουσών νιτροζαμίνας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 1 ενώ αντίθετα δεν υπήρξε συσχέτιση της κατανάλωσης γάλακτος³⁵.

Ανοσολογικές ενδείξεις

Αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων IgA κατά της γλιαδίνης παρατηρήθηκαν σε παιδιά με νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη³⁶, αν και άλλες μελέτες έχουν παρουσιάσει αντικρουόμενα αποτελέσματα³⁷. Αυτές οι διαφορές μπορεί να οφείλονται σε αρκετούς παράγοντες. Δυνατόν να υπάρχουν διαφορές στην διαίτα, είτε κατά την πρώιμη νηπιακή ηλικία ή αργότερα κατά την παιδική ηλικία. Οι Savilahti και συν.³⁷ παρατήρησαν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων IgA προς το αγελαδινό γάλα σε νεοδιαγνωσθέντα διαβητικά παιδιά συγκριτικά με μη-διαβητικά. Η διαπερατότητα του εντέρου των διαβητικών τύπου 1 στα πρωτεϊνικά μόρια μπορεί να είναι μεγαλύτερη των μη-διαβητικών ατόμων. Τα παιδιά με διαβήτη τύπου 1 μπορεί να έχουν αλλοιωμένες χυμικές απαντήσεις σε αντιγόνα άσχετα με την καταστροφή των β-κυττάρων³⁷. Τελικά, τα αυξημένα επίπεδα των αντισωμάτων μπορεί να προέλθουν από την καταστροφή των β-κυττάρων και μπορεί να οφείλονται σε μοριακή μίμηση των πρωτεϊνών του αγελαδινού γάλακτος με επιφανειακά αντιγόνα του β-κυττάρου³⁸. Το «προσβάλλον» βόειο αντιγόνο θα πρέπει δομικά να σχετίζεται με κάποιο «ίδιο» μόριο που κατά πάσα πιθανότητα είναι κοινό και στα τρία είδη στα οποία παρατηρήθηκε η εμφάνιση διαβήτη μετά από χορήγηση αγελαδινού γάλακτος (άνθρωπος, μύες NOD, επίμυες BB) αλλά διαφορετικό στο τέταρτο είδος (βοοειδή).

Πρόσφατα περιγράφηκε μικρή πεπτιδική αλληλουχία (ABBOS, 17-19 αμινοξέα) στο μόριο της Βοείου Λευκωματίνης του Ορού (ΒΛΟ), που είναι ομόλογη με διαβητογόνες περιοχές των DR/DQβ MHC μορίων³⁸ και διαφέρει εντυπωσιακά από την λευκωματίνη του ανθρώπου, του μύος MOD και του επίμυος BB. Αντισώματα ένα-

ντι αυτής (ABBOS) διαχωρίζουν τα διαβητικά παιδιά κατά την διάγνωση από τα παιδιά ελέγχου σαφέστερα από τα αντι-BLO αντισώματα³⁹.

Αυτή η περιοχή επίσης παρουσιάζει επαρκή ομοιότητα με την γνωστή δομή της ανθρώπινης DQB ώστε να ταιριάζει στην υποδοχή πεπτιδικής δέσμευσης αυτού του μορίου τάξης II MHC υπό την προϋπόθεση ότι η θέση 57 ASP είχε αντικατασταθεί από αλανίνη ή σερίνη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η αλληλουχία της ομόλογου BLO υπερκαλύπτει την θέση 57 ASP στο μόριο DQB και ότι έχει αλανίνη στην ανάλογη θέση.

Το 1989 αποδείχθηκε ότι οι διαβητικοί επίμυες BB παρήγαγαν αντισώματα κατά της Βοείου Λευκωματίνης (BLO) που προκαλούσαν την καθίζηση επιφανειακής πρωτεΐνης μεγέθους 69 kD που φάνηκε ότι εκφράζεται εκλεκτικά στα β-κύτταρα και της οποίας η έκφραση ρυθμίζεται από την ιντερφερόνη-γ (p69)⁴⁰. Οι επίμυες BB παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων αντι-BLO IgM και IgG με μέγιστες τιμές περί τον χρόνο της διάγνωσης του IDDM (μέσο: ημέρα 92).

Τα μέσα επίπεδα των IgG αντι-BLO αντισωμάτων σε διαβητικά παιδιά κατά τη διάγνωση είναι σημαντικά υψηλότερα από αυτά ανάλογης ομάδας ελέγχου σε μια μελέτη⁴¹. Μετά από 3 μήνες από την νόσηση τα IgG αντι-BLO αντισώματα δεν μειώθηκαν σημαντικά αντίθετα με τα ισότυπα IgA των οποίων παρατηρήθηκε σημαντική μείωση, δείχνοντας ανακοπή κάποιας συνεχιζόμενης ανοσολογικής απάντησης. Τα αντισώματα κατά των τροφών, και ιδιαίτερα κατά του γάλακτος απ' εαυτών δεν είναι ασυνήθη (αν και σε μικρούς τίτλους). Οι τίτλοι των ειδικών κατά του ABBOS αντισωμάτων ήταν υψηλοί σε τύπου 1 διαβητικούς και χαμηλοί (συγκριτικά με τους αντι-BLO τίτλους) σε υγιή άτομα ελέγχου⁴¹.

Το πλέον σημαντικό προκαταρκτικό συμπέρασμα είναι ότι ο μικρός, σε φυσιολογικά άτομα οριακός, ανοσολογικά αντιδρών πεπτιδικός πυρήνας ABBOS φαίνεται ότι πράγματι διαδραματίζει κάποιο κύριο ρόλο στην πολύ αυξημένη αντι-BLO απάντηση που παρατηρείται στους νεοδιαγνωσθέντες IDDM ασθενείς και στους προδιαβητικούς επίμυες BB⁴¹.

Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες

Οι μελέτες έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα για την σχέση μεταξύ των κοινωνικο-οικονομικών παραγόντων και του κινδύνου του IDDM. Γενικά, είναι δύσκολο να μετρηθεί η κοι-

νωνικο-οικονομική κατάσταση. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι δείκτες της, ατομικοί παράγοντες όπως η διάρκεια των σπουδών των γονέων, δείκτες της περιοχής κατοικίας όπως το μέσο οικογενειακό εισόδημα σε διάφορες περιοχές, κλπ. Ακόμη και τότε όμως τα αποτελέσματα ήταν ασταθή. Χρησιμοποιώντας το μέσο οικογενειακό εισόδημα σε απογεγραμμένες περιοχές, οι Siemiatycki και συν.⁴² βρήκαν ότι ο IDDM είχε μεγαλύτερο επιπολασμό σε εύπορες περιοχές στο Μόντρεαλ του Καναδά, ενώ οι LaPorte και συν.⁴³ δεν βρήκαν καμία διαφορά στην περιοχή του Πιτσμπουργκ. Αντίθετα οι Crow και συν.⁴⁴ βρήκαν μεγαλύτερο επιπολασμό του IDDM στις πτωχότερες περιοχές της Βόρειας Αγγλίας.

Η εικόνα κατανάλωσης των τροφών καθώς και η σχετική με την υγεία στάση διαφέρει ανάλογα με την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση σε διάφορες χώρες, πιθανόν κατά διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα, στην Φινλανδία η κατανάλωση των κεκορεσμένων λιπών και η χρήση του καφέ είναι πλέον συχνή στις κατώτερες απ' ότι στις ανώτερες κοινωνικές τάξεις⁴⁵. Το κάπνισμα επίσης είναι συχνότερο στις χαμηλότερες κοινωνικές τάξεις⁴⁶.

Συμπέρασμα

Συνοψίζοντας θα τολμούσα να πω ότι οι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες είναι το δεύτερο απαραίτητο στοιχείο, μαζί με τους γενετικούς, στην ανάπτυξη και κλινική εμφάνιση του αυτοάνοσου διαβήτη τύπου 1.

Φαίνεται ότι οι διαβητικοί παράγοντες, και κυρίως το αγελαδινό γάλα, ευθύνονται για μια βραδεία αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων, ενώ οι ιώσεις ευθύνονται για την κλινική εμφάνιση του διαβήτη, δείνοντας την χαρακτηριστική βολή με την καταστροφή των εναπομεινάντων β-κυττάρων. Πιθανόν, όμως να ενέχονται και στην αρχική έναρξη αυτής της βραδείας καταστροφής. Όλα αυτά βέβαια έχουν σαν απαραίτητη προϋπόθεση ένα κατάλληλο γενετικό υπόστρωμα δικαιολογώντας έτσι την ρήση ότι «στον Διαβήτη τύπου 1 κληρονομείται η προδιάθεση και όχι η νόσος».

Βιβλιογραφία

1. Barnett AH, Eff C, Leslie RDG, Pyke DA. Diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1981; 20: 87-93.
2. Drell DW, Notkins AL. Multiple immunological abnormalities in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 1132-143.

3. *Haris HF*. A case of diabetes mellitus quickly following mumps on the pathological alterations of salivary glands, closely resembling those found in pancreas, in a case of diabetes mellitus. *Boston Med. Sur J CXII* 1899: 465.
4. *Szopa TM, Taylor KW*. Viruses in the Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus; in Pickup J and G. Williams' Textbook of Diabetes, vol. 1, 1991: 141-50.
5. *Gamble DR, Taylor KW*. Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br Med J* 1969; 3: 631-63.
6. *Durruty P, Ruiz F, Garcia de Los Rios M*. Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern Hemisphere). *Diabetologia* 1979; 17: 357-60.
7. *Bosi E, Todd I, Pujol-Borrel R, Botazzo G*. Mechanism of autoimmunity: Relevance to the pathogenesis of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 893-924.
8. *Oldstone MBA, Notkins AL*. Molecular mimicry; in Notkins Oldstone, Concepts in viral pathogenesis II: 1986: 195-201.
9. *Notkins AL, Yoon JW*. Virus-induced diabetes; in Notkins, Oldstone, Concepts in viral pathogenesis. 1984: 241-47.
10. *Ross ME, Onodera T, Brown KS, Notkins AL*. Virus-induced diabetes mellitus IV. Genetic and environmental factors influencing the development of diabetes after infection with the M variant of encephalomyocarditis virus. *Diabetes* 1976; 25: 190-97.
11. *Bae YS, Yoon JW*. A single gene of the host and a single amino acid of the virus control the development of EMC virus-induced diabetes. 14rh IDF Congress, Abstr 1991.
12. *Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL*. Virus-induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *New Engl J Med* 1979; 300: 1173-79.
13. *Banatula JE, Scherthaner G, Schober E, DeSilva LM, Bryant J, Borkcentein MM, Brown D, Menser MA*. Cocksackie B, mumps, rubella nad cytomegalovirus specific IgM responses in patients with juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Britain, Austria and Australia. *Lancet* 1985, i: 1409-12.
14. *Foulis AK, Farquharson MA, Meager A*. Immunoreactive a-interferon in insulin-secreting B cells in type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 1987, ii: 1423-27.
15. *Roberts SS*. New clues to IDDM origins: IDDM may arise from a case of mistaken identity in which the immune system mistakes a normal beta cell antigen for a virus. *Diabetes Care*. 1992; 15: 137-9.
16. *Yoon JW*. Role of viruses in the pathogenesis of IDDM. *Ann Med* 1991; 23: 437-45.
17. *Menser MS, Forrrest JM, Bransky RO*. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978, i: 57-60.
18. *Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B*. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis*, 1985; 7(Suppl 1): S170-S5.
19. *Schlesinger MH, Kaarranen L*. Translation and processing of alpha virus proteins; in Schlesinger, *Togavirus*, 1980.
20. *Ward KP, Galloway WH, Aachterlonte LA*. Congenital cytomegalovirus infection and diabetes. *Lancet*, 1979; i: 497.
21. *Jenson AB, Rosenberg HS, Notkins AL*. Pancreatic islet cell damage in children with fatal viral infections. *Lancet*, 1980; ii: 354-58.
22. *Pak CY, Eun HM, McArthur RG, Yoon JW*. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988; ii: 1-4.
23. *Pak CY, Cha CY, Rajotte RV, McArchur RG, Yoon JW*. Human pancreatic islet cell specific 38 kD autoantigen identified by cytomegalovirus-induced monoclonal islet cell autoantibody. *Diabetologia*, 1990; 33: 569-72.
24. *Dryberg T, Schwimmebeck PL, Oldstone MBA*. Inhibition of diabetes in BB rats by virus infections. *J Clin Invest*. 1988; 81: 928-31.
25. *Helgason T, Jonasson MR*. Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet* 1981; ii: 716-20.
26. *Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulsen T, Christy M, Zechau-Christiansen B, Kastrop K*. Relation between breastfeeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet* 1984; ii: 1083-6.
27. *Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Zavitz DA, Klingensmith GJ*. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. *Diabetes*, 1988; 37: 1625-32.
28. *Blom L, Dahlquist G, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S*. The Swedish childhood diabetes study - social and perinatal determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia*, 1989; 32: 7-13.
29. *Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, Lindstrom J, Sippola H, Lounamaa R, Toivanen L, Tuomilehto J, Akerblom HK*. Childhood Diabetes in Finland Study Group: Infant feeding in Finnish children <7 yr of age with newly diagnosed IDDM. *Diabetes Care*, 1991; 14: 415-7.
30. *Siemiatycki J, Colle E, Cambell S, Dewar RAD, Belmonte MM*. Case-control study of IDDM. *Diabetes Care*, 1989; 12: 209-16.
31. *Nigro G, Campea L, De Novellis A, Orsini M*. Breast-feeding and insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 1985; i: 467.
32. *Scott FW*. Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: Is there a relationship? *Am J Clin Nutr*, 1990; 51: 489-91.
33. *Dahl-Jorgensen K, Joner G, Hanssen KF*. Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care* 1991; 14: 1801-3.
34. *Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E, LaPorte R*. Coffee consumption as trigger for insulin dependent diabetes mellitus in childhood. *Br Med J* 1990; 300: 642-3.
35. *Dahlquist G, Blom L, Persson LA, Sandstrom A, Wall S*.

Dietary factors and the risk of developing insulin-dependent diabetes in childhood. *Br Med J* 1990; 300: 1302-6.

36. *Catassi C, Guerrieri A, Bartolotta E, Coppa GV, Giorgi PL.* Antigliadin antibodies at onset of diabetes in children. *Lancet* 1987; ii: 158.
37. *Savilahti E, Akerblom HK, Tainio VM, Koskimies S.* Children with newly diagnosed insulin dependent diabetes mellitus have increased levels of cow's milk antibodies. *Diabetes Res* 1988; 7: 137-40.
38. *Martin JM, Trink B, Daneman D, Dosch HM, Robinson B.* Milk proteins in the etiology of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) *Ann Med* 1991; 23: 447-52.
39. *Karjalainen J, Marjūn JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilahti E, Akerblom HK, Dosch HM.* A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1992; 327: 302-7.
40. *Glerum M, Robinson BH, Martin JM.* Could bovine serum albumin be the initiating antigen ultimately responsible for the development of insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes Res* 1989; 10: 103.
41. *Dosch HM, Karjalainen J, Morkowski J, Martin JM, Robinson BH.* Nutritional Triggers of IDDM in Levy-Marchal C, Czerichow P (eds): *Epidemiology and Etiology of Insulin-Dependent in the Young*. 1992; 21: 202-17.
42. *Siemiatycki J, Colle E, Campbell S, Dewar RAD, Aubert D, Belmonte MM.* Incidence of IDDM in Montreal by ethnic group and by social class and comparisons with ethnic groups living elsewhere. *Diabetes*, 1988; 37: 1096-102.
43. *LaPorte RE, Orchard TJ, Kuller LH, Wagener DK, Drash AL, Schneider BB, Fishbein HA.* The Pittsburg insulin dependent diabetes mellitus registry. *Am J Epidemiol.* 1981; 114: 379-84.
44. *Crow YJ, Alberti KGM, Parkin JM.* Insulin dependent diabetes in childhood and material deprivation in northern England, 1977-1986. *Br Med J* 1991; 303: 158-60.
45. *Rasanen L, Ahola M, Kara R, Uhari M.* Atherosclerosis precursors in Finnish children and adolescents. VII. Food consumption and nutrient intakes. *Acta Paediatr Scand* 1985; 318: Suppl. 135-53.
46. *Berg MA, Niemensivu H, Piha T, Puska P.* Health behavior among Finnish adult population spring 1989. *Publications of the National Public Health Institute B1/1990: 1-22.*

Παπάζογλου Ν: Ευχαριστούμε πολύ τον κ. Σουλή για τα πολύτιμα στοιχεία τα οποία μας ανέφερε και με άγιο τρόπο. Παρακαλώ τον κ. Παπαδόπουλο, Επίκουρο Καθηγητή Βιολογικής Χημείας στην Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων, μαζί με την έκφραση ιδιαίτερων ευχαριστιών για την ανταπόκριση στην προσκλήσή μας, να έλθει στο βήμα. Παρακαλώ κ. Παπαδόπουλε.

Παθογένεση του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου I Γ.Κ. Παπαδόπουλος

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I (ΣΔΙ) είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα στο οποίο, για ανεξήγητους ακόμη λόγους, καταστρέφονται επιλεκτικά τα β-νησιδιοκύτταρα. Αρκετές περιστασιακές παρατηρήσεις είχαν δείξει ότι τα νησίδια ασθενών που είχαν πεθάνει από ΣΔΙ περιείχαν διηθούντα λεμφοκύτταρα^{1,2}. Επίσης, τα περιφερικά μονοπύρηνια κύτταρα ασθενών με ΣΔΙ έδειχναν υπεραισθητοποίηση σε χοίρεια νησίδια του Langerhans³. Η καθοριστική παρατήρηση έγινε το 1974 από τους Bottazzo και Doniach⁴, όπου δειχθηκε ότι οι οροί διαβητικών ατόμων περιείχαν αντισώματα τα οποία κατευθύνονταν εναντίον του κυτταροπλάσματος των νησίδων. Αυτά τα αντισώματα ονομάστηκαν στη συνέχεια αντινησιδιακά αντισώματα (islet cell antibodies, ICA) και η παρουσία τους τεκμηριώθηκε στα 80-90% των ορών νεοδιαγνωζόμενων ασθενών με ΣΔΙ⁴. Οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας παρουσιάζουν επίσης αντισώματα κατά της κυτταρικής μεμβράνης των β-νησιδιοκυττάρων^{5,6} τα οποία είναι και κυτταροτοξικά μέσω συμπληρώματος⁷.

Ένας από τους στόχους αυτών των αντισωμάτων είναι μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 64000 (64 kD) η οποία εκφράζεται μόνο στα β-νησιδιοκύτταρα^{8,9}. Ορμώμενοι από την παρατήρηση ότι ασθενείς με την σπάνια αυτοάνοση νευρολογική νόσο «stiff man syndrome» εμφανίζουν συχνά σακχαρώδη διαβήτη τύπου I η Backkeskon και οι συνεργάτες της έδειξαν ότι η πρωτεΐνη 64 kD είναι το ένζυμο αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού (glutamic acid decarboxylase, GAD), η οποία εκφράζεται αποκλειστικά στα β-νησιδιοκύτταρα και στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΙΟ). Το ένζυμο αυτό καταλύει την μετατροπή του γλουταμινικού σε γ-αμινοβουτυρικό (GABA), όπου το τελευταίο εκκρίνεται από τα β-νησιδιοκύτταρα και δρα παρακρινικά στα κύτταρα υπεροπολώνοντάς τα, και παρεμποδίζοντας την έκκριση γλυκαγόνης¹¹.

Επίσης αντισώματα στο ορό νεοδιαγνωζόμενων διαβητικών ατόμων παρεμποδίζουν in-vitro την έκκριση ινσουλίνης από απομονωμένα νησίδια ακινητοποιημένα σε στήλη, μετά από ερέθισμα γλυκόζης¹². Το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί και σε προ-διαβητικά άτομα (ήδη θετικά για ICA και αντισώματα κατά GAD) όπου η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης 6 μήνες πριν την κλινική εμφάνιση της νόσου δεν προκαλεί παρά

ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης¹³. Το συγκεκριμένο κλάσμα των αντισωμάτων φαίνεται να παρεμποδίζει την είσοδο της γλυκόζης τόσο στα β-νησιδιοκύτταρα όσο και στα ηπατοκύτταρα, χωρίς όμως να έχει ταυτοποιηθεί ο στόχος των αντισωμάτων¹⁴.

Τα αντινησιδιακά αντισώματα, έχουν ως στόχο έναν ειδικό νησιδιακό γαγγλιοζίτη¹⁵ και θεωρούνται ως ένας πολύ καλός δείκτης της αυτοανοσίας κατά των νησιδίων¹⁶. Η συχνότητά τους στον γενικό πληθυσμό ηλικίας έως 30 χρόνων είναι 1% (με συχνότητα ΣΔΙ 0,01¹⁷). Είναι σημαντικό να λεχθεί ότι τα αντισώματα αυτά προϋπάρχουν κατά πολύ, μέχρι και 12 χρόνια¹⁸, της κλινικής εμφάνισης της νόσου. Επιπλέον, η παρουσία τους στον ορό των διαβητικών φθίνει πολύ απότομα και ανιχνεύονται μόλις στο 10% ασθενών μετά παρέλευση δύο ετών από την διάγνωση της νόσου¹⁹. Το ποσοστό των ατόμων με ICA στον ορό που καταλήγουν σε ΣΔΙ σε διάστημα 10 ετών είναι 30,2% και η συχνότητα αυτή αυξάνει ανάλογα με το τίτλο των αντισωμάτων. Τα αντισώματα κατά της GAD εμφανίζονται μέχρι και 13 χρόνια πριν την κλινική εκδήλωση της νόσου²¹. Στις λίγες περιπτώσεις που έχουν μέχρι σήμερα μελετηθεί τα αντισώματα κατά της GAD εμφανίζονται σε ορό προ-διαβητικών ατόμων πριν τα ICA παρουσιαστούν σε ανισχεύσιμες ποσότητες²².

Αξίζει επίσης να αναφερθούν και δύο άλλα «αυτοαντιγόνα», ενός 38 kD²³ και ενός 69 kD, επαγωγίμου από ιντερφερόνη γ και με περιοχές αντιγονικής μίμησης με την βόεια λευκωματίνη ορού²⁴. Με αυτά τα αντιγόνα όμως, δεν έχουν γίνει ακόμη προοπτικές και αναδρομικές μελέτες ώστε να διαπιστωθεί η ύπαρξη τους πριν και μετά την κλινική εκδήλωση της νόσου.

Η λεμφοκυτταρική διήθηση των διαβητικών νησιδίων είχε διαπιστωθεί εδώ και 90 σχεδόν χρόνια¹, αλλά ο Gepts πρώτος συστηματοποίησε τις γνώσεις μας για το γεγονός της παρουσίας λεμφοκυττάρων σε νησιδία διαβητικών τύπου I που είχαν πεθάνει λίγο μετά την κλινική εκδήλωση της νόσου. Σε δύο περιπτώσεις ατόμων που πέθαναν μια ημέρα μετά την κλινική εμφάνιση της νόσου και μελετήθηκε το ενδοκρινές πάγκρεας με μεθόδους ανισοϊστοχημείας^{25,26} βρέθηκεν τα εξής:

1. Μαζική λεμφοκυτταρική διήθηση όλων των νησιδίων που διαθέτουν ακόμα ζωντανά β-κύτταρα

2. Απουσία λεμφοκυττάρων από νησιδία

στα οποία τα β-κύτταρα έχουν καταστραφεί.

3. Τα διηθούντα κύτταρα αποτελούνται κυρίως από κυτταροτοξικά-κατασταλτικά T λεμφοκύτταρα (CD8⁺), μικρότερο ποσοστό βοηθητικών T λεμφοκυττάρων (CD4⁺), από αρκετά²⁶ έως λίγα²⁵ B λεμφοκύτταρα και ελάχιστα μακροφάγα και πλασματοκύτταρα.

Υπάρχει μεγάλης έκτασης υπερέκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας τάξης I, από τα β-νησιδιοκύτταρα πράγμα που τα καθιστά στόχο ειδικευμένων-προς-αντιγόνο CD8⁺ T λεμφοκυττάρων, και περιστασιακή²⁵ έως ανύπαρκτη²⁶ έκφραση αντιγόνων ιστοσυμβατότητας τάξης II, από τα β-νησιδιοκύτταρα, έτσι που η διατύπωση της οποίας θεωρίας καταστροφής των τελευταίων εξ αιτίας αυτοαντιγονοπαρουσίασης να καθίσταται προβληματική²⁷. Τα διηθούντα T λεμφοκύτταρα είναι ενεργοποιημένα (DR⁺ και IL-2R⁺) και δεν αποκλείεται, χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί, να εκκρίνουν κυτταροκίνες (π.χ. TNFα, IL-1 κλπ) οι οποίες να συμβάλλουν στην καταστροφή των β-νησιδιοκυττάρων²⁸. Η πραγματοποίηση της λεμφοκυτταρικής διήθησης του νησιδιακού χώρου πρέπει να έχει προκύψει από την έκφραση μορίων κυτταρικής συνάφειας (συγκεκριμένα ICAM-1) από τα εγγύς ενδοθηλιακά κύτταρα²⁶. Χαρακτηριστική είναι επίσης η μεγάλη αγγειοδιαστολή των αγγείων του νησιδιακού χώρου²⁶.

Οι τεκμηριωμένες αυτοάνοσες αντιδράσεις του διαβήτη in vitro (ICA, αντισώματα κατά GAD κλπ) χαρακτηρίζονται μεν από σχετικά χαμηλό τίτλο, ορισμένες όμως από αυτές αναπτύσσουν έντονη ανοσολογική μνήμη. Συγκεκριμένα, τα αντισώματα κατά GAD ανιχνεύθηκαν σε 59% των ορών διαβητικών τύπου I με διάρκεια νόσου 3-42 χρόνια²⁹. Επίσης σε τέσσερις περιπτώσεις όπου έγινε μεταμόσχευση παγκρέατος από μη διαβητικό μονοωγενές δίδυμο στο διαβητικό δίδυμο, χωρίς δυστυχώς ανοσοκαταστολή, το μόσχευμα λειτούργησε μεν για 8-12 εβδομάδες, στη συνέχεια έπαψε η έκκριση ινσουλίνης και μόνο, λόγω μαζικής λεμφοκυτταρικής διήθησης των νησιδίων (3 περιπτώσεις) και αντισωμάτων κατά συνιστωσών των νησιδίων (1 περίπτωση)³⁰.

Τα κενά στις γνώσεις μας είναι πολλά και ένα από τα μεγαλύτερα αφορά την επίδραση της ινσουλίνης επί του ανοσοποιητικού συστήματος, για την οποία γνωρίζουμε λίγα. Η παρουσία της ινσουλίνης είναι σαφώς απαραίτητη για την πραγματοποίηση της ανοσοαπόκρισης και δεν μπορούμε να γνωρίζουμε τι επίδραση έχει στο ανοσοποιητικό σύστημα η σχετική ινσουλινοπε-

νία που υπάρχει λίγους μήνες πριν την κλινική εμφάνιση της νόσου. Είναι άλλωστε ενδιαφέρον το ότι «προφυλακτική» χορήγηση ινσουλίνης σε προδιαβητικά άτομα αποπρέπει την εμφάνιση του διαβήτη, σε αντίθεση με τους μάρτυρες οι οποίες έλαβαν ενέσεις φυσιολογικού ορού³¹. Αυτό καταδεικνύει το μέγεθος της άγνοιάς μας, επιβάλλει η μεγαλύτερη προσπάθεια στην έρευνα και μεγάλη προσοχή στην οποία απόπειρα πρόληψης της νόσου³².

Σημείωση: Την ημέρα που δόθηκε η ομιλία αυτή οι εφημερίδες ανήγγειλαν μια δραματική εξέλιξη στο σακχαρώδη διαβήτη II. Δύο εβδομάδες μετά, όταν έφθασε το περιοδικό Nature στην Ελλάδα, μάθαμε ότι επρόκειτο για την παρακολούθηση της κυτταρικής και χημικής αυτοανοσίας σε διαβητικά ποντίκια NOD, όπου ταυτοποιήθηκε η αυτοανοσία κατά της GAD ταυτόχρονα με την λεμφοκυτταρική διήθηση του νησιδιακτικού χώρου. Η αυτοανοσία σε άλλα αυτοαντιγόνα σαφώς έπεται αυτής της GAD. Ακόμη ταυτοποιήθηκαν οι αρχικοί αυτοαντιδραστικοί επίτοποι της GAD. Τέλος παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση GAD ενδοθυμικά ή ενδοφλέβια κατά την 3η εβδομάδα ζωής των ποντικών αποτρέπει σε μεγάλο ποσοστό την εμφάνιση του διαβήτη (βλ. Kaufman et al Nature 336, 69-72, (1993) και Tisch et al αυτόθι 366, 72-75, (1993). Παραμένει να καθιερωθούν ανάλογα δεδομένα και στον διαβήτη τύπου I στον άνθρωπο.

Βιβλιογραφία

1. *Opie E.* Disease of the pancreas. Philadelphia, 1910.
2. *Gepts W, Lecompte PM.* The pancreatic islets in diabetes. Am J Med 1981; 70: 105-15.
3. *Nerup J, Andersen OO, Bendixen G, Egeberg J, Poulsen JE.* Antipancreatic cellular hypersensitivity in diabetes mellitus. Diabetes 1971; 20: 424-27.
4. *Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D.* Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet 1974; 2: 1279-83.
5. *Lernmark A, Freedman ZR, Hoffman C, et al.* Islet cell surface antibodies in juvenile diabetes mellitus. N Engl J Med 1978; 299: 375-80.
6. *Van Winkle M, Smets G, Gepts W, Pipeleers D.* Islet cell surface antibodies from insulin-dependent bind specifically to pancreatic B cells. J Clin Invest 1982; 70: 41-49.
7. *Dobbersen MJ, Scharff JE, Ginsberg-Fellner F, Notkins AL.* Cytotoxic autoantibodies to beta cells in the serum of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1980; 303: 1493-98.
8. *Baekkeskov S, Nielsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A.* Autoantibodies in newly-diagnosed diabetic children immunoprecipitate specific human pancreatic islet cell proteins. Nature 1982; 298, 167-69.
9. *Baekkeskov S, Wornock G, Christie M, et al.* Revelation of the specificity of 64K autoantibodies in IDDM serum by high resolution 2-D gel electrophoresis. Diabetes 1989; 38: 1133-41.
10. *Baekkeskov S, Aanstoot H-J, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, Folli F, Richter-Olesen H, De Camilli P.* Identification of the 64k autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamin acid decarboxylase. Nature (Lond) 1990; 347: 151-56.
11. *Rorsman P, Berggren P-O, Bokvist K, Ericson H, Möhler H, Östenson C-G, Smith PA.* Glucose-inhibition of glucagon secretion involves activation of GABA_A-receptor chloride channels. Nature 1989; 341: 233-235.
12. *Kanatsuna T, Baekkeskov S, Lernmark A, Ludvigsson J.* Immunoglobulin from insulin-dependent diabetic children inhibits glucose-induced insulin release. Diabetes 1983; 32: 520-24.
13. *Srikanta S, Ganda OP, Greason RE, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS.* Pre-type I diabetes: linear loss of beta cell response to intravenous glucose. Diabetes 1984; 33: 717-20.
14. *Johnson JH, Cridder BP, McCorkle KM, Alford M, Unger RH.* Inhibition of glucose transport into rat islet cells by immunoglobulins from patients with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1990; 322: 653-59.
15. *Nayak RC, Omar MAK, Rabizadeh, Srikanta S, Eisenbarth GS.* "Cytoplasmic" islet cell antibodies. Evidence that the target antigen is a sialoglycoconjugate. Diabetes 1985; 34: 617-19.
16. *Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, et al.* Quantitative islet cell antibody measurement assists in the prediction of insulin-dependent diabetes. Lancet 1990; 335: 147-149.
17. *Boehm BO, Manfras B, Seissler I, et al.* Epidemiology and immunogenetic background of islet cell antibody-positive non-diabetic schoolchildren: Ulm-Frankfurt population study. Diabetes 1991; 40: 1435-1438.
18. *Gorsuch A, Spenser KM, Lester J, et al.* Evidence for a long pre-diabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Lancet 1981; ii, 1363-65.
19. *Marnier B, Agner J, Binder C, et al.* Increased reduction in fasting C-peptide is associated with islet cell antibodies in type I (insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1985; 28: 875-800.
20. *Bosi E, Becker G, Bonifacio E, et al.* Progression to type I diabetes in autoimmune endocrine patients with islet cell antibodies. Diabetes 1991; 40: 977-984.
21. *Baekkeskov S, Landin M, Kristensen JK, et al.* Antibodies to a Mr 64000 islet cell antigen precede the clinical onset of insulin-dependent diabetes. J Clin Invest 1987; 79: 926-34.
22. *Lernmark A, Baekkeskov S, Dyrberg T, et al.* The pathogenesis of type I diabetes mellitus. Endocrinology

- 1984, Lebric F, Proulx L, eds, pp 92-96, Elsevier, Amsterdam 1984.
23. Christie M, Vohra G, Champagne P, et al. Distinct antibody specificities to a 64 kD islet cell antigen in type I diabetes as revealed by trypsin treatment. *J Exp Med* 1990; 172: 789-94.
24. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl J Med* 1992; 327: 302-307.
25. Bottazzo G-F, Dean BM, McNally JM, Mackay EH, Swift PGF, Gambale DR. In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulinitis. *N. Engl J Med* 1985; 313: 353-360.
26. Hänninen A, Jalkanen S, Salmi M, Toikkanen S, Nikolaros G, Simell O. Macrophages T cell receptor usage and endothelial cell activation in the pancreas at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 90: 1901-1910.

Παπάζογλου Ν.: Ο κ. Παπαδόπουλος μας οδήγησε, με σπάνια πληρότητα, σε λεπτομερή μονοπάτια του τομέα του καθώς και σε πολλά καινούργια στοιχεία τα οποία βρίσκονται εν εξελίξει και αφορούν την Παθολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι. Τον ευχαριστούμε για όλα.

Παρακαλώ τον τελευταίο Εισηγητή κ. Δανιηλίδης, επίκουρο καθηγητή στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, να συμπληρώσει το γενετικό περίγραμμα της παθολογίας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι. Παρακαλώ κ. Δανιηλίδη.

Ανοσογενετική και σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι Μ.Α. Δανιηλίδης

Περίληψη

Η συμμετοχή γενετικών και ανοσογενετικών παραγόντων στην αιτιολογία του Ινσουλινοεξαρτημένου Σακχαρώδη Διαβήτη (ΙΕΣΔ) είναι σύνθετη, λόγω (α) του μεγάλου αριθμού γονιδίων τα οποία προσδιορίζουν το γενετικό έδαφος της νόσου και (β) της σοβαρής εμπλοκής μη γενετικών παραγόντων στην παθολογία και την εξελικτική πορεία της νόσου. Οι πολυάριθμες ανοσογενετικές μελέτες των αντιγόνων του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας (ΜΣΙ) σε διαβητικούς ασθενείς και σε μεγάλες ομάδες υγιών έχουν συσσωρεύσει πληθώρα ενδείξεων για το ότι οι κύριοι καθοριστές της προδιάθεσης στη νόσο εντοπίζονται στο ΜΣΙ, στο χρωμόσωμα 6. Οι πρόσφατες εξελίξεις και οι νεότερες τεχνικές της

Μοριακής Βιολογίας κατά την τελευταία δεκαετία πρόσφεραν νέες δυνατότητες έρευνας στον τομέα αυτό.

Το γεγονός ότι ο ΙΕΣΔ είναι αυτοάνοσης φύσης νόσημα και σχετίζεται με ορισμένα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human Leukocyte Antigens - HLA), έδωσε την αρχική αφορμή να μελετηθεί το ενδεχόμενο άμεσης συμμετοχής των αντιγόνων αυτών - ή των προϊόντων των - τόσο στην παθολογία όσο και στην προδιάθεση της νόσου^{1,2,3,4}.

Οι γνωστές θετικές συσχετίσεις της νόσου με τα HLA-B8, B18 και B15 καθώς και η αρνητική συσχέτιση με το HLA-B7 είχαν δείξει από παλιότερα το ενδεχόμενο συμμετοχής γονιδίων του ΜΣΙ στην προδιάθεση του ΙΕΣΔ^{3,6}.

Η μελέτη των αντιγόνων Ιης τάξης, κατέδειξε την ακόμη μεγαλύτερη συσχέτιση με τα HLA-DR3 και DR4, καθώς και την χαμηλότερη συχνότητα του DR2^{7,8,10,11}.

Το γεγονός ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε άτομα με τον συνδυασμό DR3/DR4 είναι πολύ μεγαλύτερος απ' ότι σε DR3 ή DR4 ομοζυγωτικά άτομα, υποδηλώνει - τουλάχιστον για την λευκή φυλή - την ύπαρξη δύο χωριστών παραγόντων ευπάθειας, οι οποίοι προφανώς συνδέονται άμεσα με τα αντιγόνα DR3 και DR4^{9,10,11}.

Είναι γνωστό ότι τα HAL (Human Leukocyte Antigens) χαρακτηρίζονται από μεγάλο πολυμορφισμό. Ο πολυμορφισμός αυτός διαπιστώνεται κύρια στα HLA Ιης τάξης (HLA-ABC) στο σημείο δηλαδή σύνδεσης των αντιγονικών πεπτιδίων και του υποδοχέα των Τ λεμφοκυττάρων, αποκτώντας έτσι κριτική λειτουργική σημασία. Τα HLA Ιης τάξης (HLA-DR, DQ, DP) έχοντας διαφορετική δομή, εκτός από τον πολυμορφισμό ο οποίος τα χαρακτηρίζει λόγω της σύνθετης γενετικής των διαφόρων γονιδιακών τύπων, παρουσιάζουν ποικίλη διαμόρφωση στην επιφάνεια των κυττάρων, ως αποτέλεσμα διαπλοκής των α και β αλυσίδων οι οποίες κωδικοποιούνται από τα αλληλία των διαφόρων αλληλοτύπων⁵.

Η ενδιαφέρουσα πρόοδος η οποία πραγματοποιήθηκε τα τελευταία χρόνια με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA επέτρεψε την μελέτη του πολυμορφισμού των HLA Ιης τάξης σε επίπεδο DNA καθώς και την λεπτομερή χαρτογράφηση του συστήματος HLA. Παράλληλα με την τεχνολογική πρόοδο, όπως ήταν αναμενόμενο, οι ανοσογενετικές συσχετίσεις αντιγόνων του ΜΣΙ με τον ΙΕΣΔ κατεγράφησαν λεπτομερέστε-

ρα (Πιν. 1).

Οι πρόσφατες μελέτες με την μέθοδο ανίχνευσης πολυμορφισμών μήκους θραύσματος από περιοριστικό ένζυμο (Restricted Fragment Length Polymorphism RFLP) με ανιχνευτές DRB ή DQB έδειξαν ότι γονίδια της HLA-DQ υποπεριοχής τα οποία παρουσιάζουν διαταραχή της ισορροπίας σύνδεσης με τα γονίδια DR, συσχετίζονται ακόμη περισσότερο με τον ΙΕΣΔ.

Έτσι ξεχώρισαν δύο υπότυποι της - ήδη ορολογικά, ανιχνευόμενης - ειδικότητας DQw3:DQw7, ο οποίος χαρακτηρίζεται από τον DQBBam HI 3.7-Kb πολυμορφισμό, ο οποίος είναι σπανιότερος σε ασθενείς με ΙΕΣΔ και ο DQw8, ο οποίος συνδέεται με τον DQBBam HI 12 Kb πολυμορφισμό.

Με παρόμοιο τρόπο, από την ειδικότητα DQw1 η οποία συνδέεται με το DR2 ξεχώρισαν (α) ο υπότυπος DQw6, ο οποίος απουσιάζει εντελώς σε ασθενείς με ΙΕΣΔ και (β) ο DQw5 ο οποίος εμφανίζεται «φυσιολογικά»^{12,13}.

Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν πρόσφατα και από άλλους ερευνητές και έτσι γίνεται ευρύτερα αποδεκτό ότι οι παράγοντες που καθορίζουν την ευπάθεια στον ΙΕΣΔ συνδέονται περισσότερο με την DQ παρά με την DR υποπεριοχή. Συνεπώς, ο μέγιστος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου, ο οποίος συνδέεται με την σύγχρονη παρουσία των δύο θραυσμάτων τα οποία σχετίζονται με τα DR4, DQw8 και DR3, DQw2, αντανακλά την - ήδη γνωστή - συσχέτιση με τον συνδυασμό

DR3/DR4.

Τα παραπάνω ευρήματα οδήγησαν σε ακόμη πιο εξειδικευμένη έρευνα, με αποτέλεσμα να διαπιστωθεί ότι η θέση 57 της DQ-β αλυσίδας διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο στην ευπάθεια και/ή προστασία από την νόσο. Η ύπαρξη ασπαρατικού οξέος στη θέση 57 φαίνεται ότι προφυλάσσει από τη νόσο, ενώ η ύπαρξη αλανίνης, βαλίνης ή σερίνης προδιαθέτει στη νόσο (Πιν. 2). Τα ίδια σχεδόν ευρήματα για την θέση 57 διαπιστώθηκαν σε πειραματικές μελέτες στο ποντίκι (NOD mouse).

Ωστόσο, οι γνώσεις αυτές για την διάταξη των αμινοξέων δεν είναι δυνατόν να ερμηνεύσουν την ευπάθεια στον ΙΕΣΔ και τις κύριες συσχετίσεις με το ΜΣΙ που έχουν περιγραφεί. Φαίνεται όμως, ότι η θέση 57 της έλικας της β-αλυσού του DQ μορίου, διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην διαδικασία παρουσίασης του αντιγόνου. Τα ειδικά για το αντιγόνο T-λεμφοκύτταρα διακρίνουν - ενδεχομένως - με βάση την ύπαρξη ή όχι αμινοξέων¹². Βεβαίως, η συνολική λειτουργία του DQ μορίου είναι δυνατόν να επηρεασθεί επίσης και από την δομή της αλυσίδας α^{12,14}.

Πρόσφατες μελέτες στις διάφορες ανθρώπινες φυλές έδειξαν ότι ο συνδυασμός DQa Arg 51+ DQb Asp57 - δεν προδιαθέτει για νόσο σε όλες τις φυλές (Πιν. 2).

Η αντίδραση με αντιγόνο πιθανότατα ελέγχεται και από άλλα δομικά χαρακτηριστικά όχι μόνο των DQ, αλλά και των DR μορίων. Άλλα

Πίνακας 1. Κυριότερες συσχετίσεις των αντιγόνων του Μείζονος Συστήματος Ισοσυμβατότητας του ανθρώπου με τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1

Ερευνητική ομάδα	Έτος	HLA	Συσχέτιση
Nerup J, Thomsen M.	1976	B8,B18,B15	+
» »	1976	B7	-
Svejgaard A, Platz P.	1980	DR3, DR4	+
Platz P, Jacobsen Bu (Μικτή Λεμφοκυτταρική καλλιέργεια)	1981	DW3,DW4	+
Owerbach d, Cohen D (RFLP)	1983	DQB Bam H2ub	+
Neron B5 (2 D-gel electrophoresis)	1987	DQB 3.2	+
Todd JA, Morel PA (ολογονουκλεοτίδια)	1988	DQB Asp 57-	+
		DQB Asp-57+	-
Vallet-Colom I, Baisch JM, Dorma JS, Khalili I	1990	DQa Agr52+/DQbAsp57-	+

Πίνακας 2. HLA απλότυποι ΙΙης τάξης, DQβ57 και IESΔ σε διάφορες φυλές

DR	Απλότυποι DQ	DQβ57	Φυλή	Συσχέτιση με IESΔ
DR4	DQw8	Ala	Καυκάσιοι	++
	DQw7	Asp	»	-
	DQw4	Asp	Ασιάτες	+
DR3	DQw2	Ala	Καυκάσιοι	++
DR7	DQw2	Ala	Μιούροι	+
		Ala	Καυκάσιοι	-
DR2(DRw15)	DQw6	Asp	Σύνολο Φυλών	-
DR2(DRw16)	DQw5	Ser	Καυκάσιοι	+/-N

(+) = Θετική συσχέτιση

(-) = Αρνητική

(N) = Ουδεμία συσχέτιση

Από: Jenkins D και συν (1990)¹²

μόρια ΙΙης τάξης, όπως η άλυσος DR-β, ενδέχεται επίσης να διαδραματίζουν επιπρόσθετα σημαντικό ρόλο. Οι ποικίλες συσχετίσεις του IESΔ με τους διάφορους DR4 ή DR3 απλότυπους, είναι δυνατόν να υποδηλώνουν την επίδραση άλλων καθοριστών μέσα στο ΜΣΙ, οι οποίοι βρίσκονται σε διαταραχή της ισορροπίας σύνδεσης με τα γονίδια ΙΙης τάξης.

Ένα άλλο ενδεχόμενο είναι η συμμετοχή γονιδίων εκτός του ΜΣΙ (Non-MHC genes), τα οποία δραστηριοποιούνται από διάφορους, αδιευκρίνιστους μηχανισμούς, προκαλώντας σημαντική ετερογένεια στην προδιάθεση και παθογένεια του IESΔ.

Ο απλότυπος B18, DR3, Dw25 και οι ευρισκόμενοι σε διαταραχή ισορροπίας σύνδεσης παράγοντες του συμπληρώματος BfF1 και C4BQO, συσχετίζονται ιδιαίτερα με πρώιμης εμφάνισης IESΔ, ενώ ο B8, C4AQO, DDR3, DW24 με όψιμης εμφάνισης νόσο¹².

Τα ευρήματα αυτά, δημιουργούν την εντύπωση συμμετοχής στην παθογένεια της νόσου και γονιδίων ΙΙης τάξης, ιδιαίτερα μάλιστα των τύπων C4A ή C4B. Τελευταία, ερευνάται το ενδεχόμενο συμμετοχής και άλλων γονιδίων ΙΙης τάξης, όπως ο παράγων νέκρωσης όγκων (TNF-α) ο οποίος ενισχύει την τοξική δράση της ιντερλευκίνης 1 στα παγκρεατικά Β-κύτταρα¹⁵.

Συμπερασματικά, είναι φανερό ότι οι σύγχρονες τεχνικές της Μοριακής Βιολογίας δίνοντας την δυνατότητα ολοκληρωμένης μελέτης των γονιδίων του ΜΣΙ, θα βοηθήσουν πολύ σύντομα στην πλήρη κατανόηση της ανοσογενετι-

κής του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου Ι.

Βιβλιογραφία

1. Δανηλίδης Μ. Αιτιολογία και Παθογένεση των Αυτοάνοσων Νοσημάτων. Ανοσολογικά Θέματα, 1990: 311-318, Εκδόσεις University Studio, Θεσσαλονίκη.
2. Δανηλίδης Μ. Αυτοάνοσια και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 1989; 2: 15-22.
3. Πολυμενίδης Ζ. Ανοσογενετική και Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι. Διαβητολογικά Χρονικά 1989; 2,1: 1-14.
4. Rose N, Lorenzi M, Lewis M. Endocrine Diseases: Basic and Clinical Immunology. 6th Edition, Lange 1987; 692-597.
5. Charron DJ, Lotteau V, Turmel P. Hybrid HLA-CD antigens provide molecular evidence for genen trans-complementation. Nature 1984; 312: 157-159.
6. Nerup J, Cathelineau C, Seignalet J, Thomsen M. HLA and endocrine diseases: Diabetes mellitus; in Dausset J, Svejgaard A (eds): HLA and Disease. Copenhagen, Munksgaard, 1976: 149-159.
7. Svejgaard A, Platz P, Ryder LP. Insulin-dependent diabetes mellitus. Joint report; Terasaki PI (ed): Histocompatibility Testing. Los Angeles, UCLA, 1980: 638-656.
8. Platz P, Jacobsen BK, Morling N, Ryder LP, Svejgaard A, Thomsen M, Chirsty M, Kromann H, Benn J, Nerup J, Green A, Hauge M. HLA-D and DR antigens in genetic analysis of insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetologia 1981; 21: 108-115.
9. Baur MP. Genetic Analysis, Workshop IV. Insulin-dependent diabetes mellitus. Summary. Genet Epidemiol 1986; (suppl II): 299-312.
10. Αδάμ Κ, Πολυμενίδης Ζ, Λεκίδου Ο, και συν. Ιδιαίτεροίτες στις συχνότερες των τάξης Ι και ΙΙ HLA απλότυπων στους Έλληνες ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη

τύπου Ι. Πρακτικά 6ου Βορειοελλαδικού Συνεδρίου, 1991: 700-706.

11. Svejgaard A, Jakobsen BK, Platz P, Ryder LP, Nerup J, Christy M, Borch-Johnsen K, Parving HH, Deckert T, Molsted-Pedersen L, Kuhl C, Burshard K, Green A. HLA-associations in insulin-dependent diabetes. *Tissue Antigens* 1988; 28: 237-244.
12. Jenkins D, Mijovic C, Fletcher J, Jacobs KH, Bradwell AR, Barnett AH. Identification of susceptibility loci for type 1 diabetes by trans-racial gene mapping. *Diabetologia* 1990; 33: 387-395.
13. Cohen D, Cohen O, Marcadet A, Massart C, Lathrop M, Deschamps I, Hors J, Schuller E, Dausset J. Glass II HLA-DQ beta-chain DNA restriction fragments differentiate among HLA-DR2 individuals in insulin-dependent diabetes and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 1774-1778.
14. Erlich HA, Bugawan TL, Scharf S, Nepom GT, Tait B, Griffith RL. HLA-DQB sequence polymorphism and genetic susceptibility to IDDM. *Diabetes* 1990; 39: 96-103.
15. Badenhop K, Schwarz G, Trowsdale J, et al. TNF-a polymorphism in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 445-448.

Παπάζογλου Ν: Ευχαριστώ πολύ τον κ. Δανιηλίδη. Ολοκληρώσατε με πληρότητα ένα δύσκολο κεφάλαιο της παθογένειας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι και μας δώσατε την προοπτική στις έρευνες που γίνονται σ' αυτόν τον τομέα.

Κυρίες και Κύριοι συνάδελφοι οι εισηγητές είναι στην διάθεσή σας για ερωτήσεις. Παρακαλώ κ. Καραμήτσο.

Συζήτηση

Καραμήτσος: Τα συγχαρητήρια βέβαια για την άποψη παρουσίαση είναι αυτονόητα. Μια μικρή απορία θέλω να εκφράσω. Στη Σαρδηνία είχαμε το DR₂ σε μεγάλη συχνότητα ενώ οι περισσότερες πληροφορίες είναι ότι το DR₂ δρα προστατευτικά. Υπάρχει κάποια ερμηνεία;

Παπαδόπουλος: Ίσως λησμόνησα εγώ να πω ότι έχουν γίνει μελέτες και στην Ελλάδα και έχουν δείξει ότι η συχνότητα του DR₂ είναι όχι και τόσο μεγάλη στο γενικό πληθυσμό αλλά πάλι ούτε το Ελληνικό DR₂ δεν προστατεύει και ο λόγος είναι ο εξής: ότι το DR₂ ή αφ' εαυτού τα DR δεν θεωρούνται ότι είναι προστατευτικοί παράγοντες, τέτοιοι είναι τα DQ αλλά το DR₂ στην Ελλάδα και την Σαρδηνία είναι συνδεδεμένο με μη προστατευτικούς απλότυπους του DQ. Έτσι εξηγείται και αυτό είναι το χαρακτηριστικό των πλη-

θυσμών αυτών.

Μανές: Να συμπληρώσω απλώς κάτι. Προ έτους ο κ. Μπαρτσόκας ανακοίνωσε στο Πανελλήνιο Διαβητολογικό αυξημένη συχνότητα DR₂ σε διαβητικά παιδιά και ήταν η πρώτη νύξη ότι το DR₂ δεν ήταν και τόσο προστατευτικό όσο το θεωρούσαμε.

Δανιηλίδης: Να συμπληρώσω και 'γω κάτι. Γι' αυτό το DR₂ είναι γνωστό εδώ και λίγα χρόνια ότι έχει δύο σχιστά θυγατρικά αντιγόνα το 15 και το 16 τα οποία μάλιστα προσδιορίζονται ορολογικά εδώ και τρία χρόνια. Τα δεδομένα της αναφερθείσας μελέτης είναι προ του 1990, επομένως δεν έχουν την αξιοπιστία με τα αποτελέσματα που θα 'ρθούν μετά από δύο χρόνια, όταν ληφθεί υπ' όψιν ποιο split από τα δύο υπάρχει, διότι άλλο το σχιστό στην Ελλάδα (υπερισχύει στο 90% το DR₁₅) και άλλο το σχιστό στις άλλες χώρες συν την διαταραχή ισορροπίας σύνδεσης με μόρια του DQ.

Αλεβίζος: Ποιά από τα αντισώματα στην προδιαβητική περίοδο μπορούν να εξαφανισθούν σε ορισμένα από τα άτομα που τα έχουν.

Παπαδόπουλος: Είναι σίγουρο ότι τα λεγόμενα αντινησιδιακά αντισώματα μπορούν να εξαφανισθούν σε ορισμένους και μάλιστα μου δίνετε την ευκαιρία να πω και κάτι που αναφέρθηκε από κάποιον από τους εισηγητές, ότι στη Σαρδηνία και την Φινλανδία η συχνότητα των αντινησιδιακών είναι πιο μεγάλη στο γενικό πληθυσμό. Δυστυχώς αυτό συμβαίνει και στο γενικό πληθυσμό βρίσκει κανείς αντινησιδιακά αντισώματα. Μέχρι σήμερα όμως δεν βρέθηκε να εξαφανίζονται τα αντισώματα της καρβοξυλάσης του γλουτουμινικού. Στην πραγματικότητα όμως μέχρι τώρα έχουν μελετηθεί πολύ λίγα δείγματα ασθενών προς αυτήν την κατεύθυνση (δεν ξεπερνούν τα 100) και αποτελούν ίσως αντικείμενο προοπτικών μελετών.

Πετρίδης: Ήθελα να προσθέσω κάτι πάνω σ' αυτά που είπε ο κ. Παπαδόπουλος σχετικά με την προληπτική αγωγή σε άτομα υψηλού κινδύνου. Στη μελέτη του Lancet του 1993 δόθηκε ινσουλίνη σε 5 από τα 12 άτομα της ομάδας ενώ τα 7 θεωρήθηκαν μάρτυρες (χωρίς ινσουλίνη). Οι 7 μάρτυρες εμφάνισαν διαβήτη στο σύνολό τους μετά 2,5 χρόνια ενώ από τους 5 ο ένας εμφάνισε διαβήτη και μάλιστα μετά από 3,7 χρόνια.

Παπαδόπουλος: Αυτό εννοούσα όταν αναφέρθηκα στο ρόλο της ινσουλίνης και είναι η πρώτη φορά που επιβεβαιώνεται κάτι που έγινε σε πειραματόζωα ενώ με την κυκλοσπορίνη τα

πράγματα δεν είναι έτσι.

Παπάζογλου: Το πρόβλημα της προληπτικής αντιμετώπισης όταν και εάν προταθεί θα έχει τεράστιες δυσκολίες στην πράξη. Εδώ προσπαθούμε να πείσουμε να δεχθούν την ινσουλίνη που πράγματι την έχουν ανάγκη για θεραπεία. Σκε-

φθείτε τις αντιδράσεις για αποδοχή της ινσουλίνης για «πιθανή» πρόληψη.

Αφού δεν υπάρχουν άλλες ερωτήσεις ευχαριστώ όλους σας για την προσπάθεια και προσοχή σας. Ακολουθεί διάλειμμα.