

## Διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη Τι αλλάζει;

Συντονιστής  
**Κ. Βολιώτης**

Συμμετέχουν  
**Γ. Ανθιμίδης,**  
**Ν. Δημητσίκογλου,**  
**Γ. Κούρτογλου,**  
**Δ. Συμελίδης**

Εισαγωγή  
**Κ. Βολιώτης**

Κε Πρόεδρε, Κε Γραμματέα της Διαβητολογικής Εταιρείας Β. Ελλάδος, Κοι Συνάδελφοι. Κατ' αρχάς θα ήθελα να σας ευχαριστήσω για την τιμή που μου κάνατε να συντονίσω την πρώτη στρογγυλή τράπεζα του Συνεδρίου μας. Έχει για θέμα τη διάγνωση του ΣΔ και αν έχει αλλάξει κάτι, σε σχέση με τα αποδεκτά σήμερα που μιλάμε που να αφορά τη διάγνωση του ΣΔ. Φυσικά όλα τα επιμέρους θέματα δε θα μπορούσαν να καλυφθούν από τους τέσσερις ομιλητές. Θεωρήθηκε σκόπιμο να αναλυθούν τα πιο σημαντικά, που να ισχύσουν ή προτείνεται να ισχύσουν από τώρα.

Θα ακούσουμε λοιπόν τους ομιλητές και θα επιθυμούσα να συζητήσουμε στο τέλος της Στρογγυλής Τράπεζας για να λυθούν οι απορίες μας και όπως υποψιάζομαι θα είναι αρκετές.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ομιλητές και να αναφέρω τα θέματά τους.

Πρώτος θα σας μιλήσει ο κος Ανθιμίδης, ο οποίος είναι αναπληρωτής Δ/ντής και υπεύθυνος του Εξ. Διαβ. Ιατρείου στο Νοσ/μείο Πολυγύρου. Το θέμα του: "Τα νέα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ". Θεωρήσαμε σκόπιμο να το συμπληρώσει με τη "Νέα Ταξινόμηση" που προτείνεται να ισχύσει για τον ΣΔ.

Θα συνεχίσει ο Κος Δημητσίκογλου που είναι Δ/ντής στο Νοσ/μείο των Σερρών και υπεύθυνος του Εξ. Διαβ. Ιατρείου με το θέμα "Θα πρέπει να καταργηθεί ή όχι η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης".

Ο κος Κούρτογλου, επιμ. Α' στο "Παπαγεωργίου" και συνεργάτης στα Εξ. Διαβ. Ιατρεία θα μας μιλήσει για "Νέα στοιχεία που αφορούν τον ΣΔ της κύησης".

Θα τελειώσουμε με τον κο Συμελίδη, Δ/ντή της Παθ. Κλινικής στο Νοσ/μείο Κοζάνης. Θα μας αναπτύξει το θέμα "Πότε –και εδώ υπάρχει ένα μεγάλο ερωτηματικό– ξεκινά ο ΣΔ;". Συγχρόνως, επειδή αυτό το θέμα είναι άμεσα συνδεδεμένο με τον ΣΔ τύπου I (1) και τύπου II (2), αν η χρήση ινσουλίνης μπορεί να ταξινομήσει περιστατικά του ΣΔ. Θα τελειώσει με τον ΣΔ τύπου LADA.

Ευχαριστώ για το χρόνο που μου δώσατε και παρακαλώ τον πρώτο από τους ομιλητές, τον κο Ανθιμίδη να έρθει στο βήμα.

## Νέα κριτήρια Διάγνωσης και Ταξινόμησης του Σακχαρώδη Διαβήτη. Πάλι;

Γ.Α. Ανθιμίδης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης(ΣΔ), αν και είναι γνωστός από την αρχαιότητα εν τούτοις για πολλά χρόνια τα διαγνωστικά κριτήρια και η ταξινόμηση των διαφόρων μορφών και κατηγοριών του αποτέλεσαν αντικείμενο συζήτησης και διαφωνιών μεταξύ των Κλινικών και Επιδημιολόγων.

Η πιο σημαντική προσπάθεια έγινε το 1979 από την National Diabetes Data Group(NDDG) στις ΗΠΑ, η οποία εισηγήθηκε κριτήρια διάγνωσης και ταξινόμησης του ΣΔ<sup>1</sup>, που έγιναν αποδεκτά από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) το 1980<sup>2</sup> και συμπληρώθηκαν μερικώς το 1985<sup>3</sup>. Τα κριτήρια αυτά ισχύουν μέχρι σήμερα διεθνώς χωρίς σημαντικές αλλαγές. Σύμφωνα με την ταξινόμηση που ίσχυε μέχρι τώρα<sup>3</sup>, υπάρχουν οι δύο κύριες μορφές του ΣΔ: ο Ινσουλινοεξαρτώμενος Σακχαρώδης Διαβήτης (IDDM) ή Τύπος I και ο μη Ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ (NIDDM) ή Τύπος II, ο ΣΔ που σχετίζεται με κακή διατροφή (MRDM) – ινολιθιασικός και πρωτεϊνοπενικός παγκρεατικός ΣΔ–, ο ΣΔ κνήσεως (GDM) και οι άλλοι τύποι<sup>3,4</sup>. Υπάρχει επίσης η κατηγορία των ατόμων που έχουν Διαταραγμένη Ανοχή Γλυκόζης (IGT), η οποία χαρακτηρίζεται ως ενδιάμεση μεταξύ των φυσιολογικών ατόμων και εκείνων με ΣΔ.

Μ'αυτά τα κριτήρια η διάγνωση του ΣΔ τίθεται όταν η Γλυκόζη Πλάσματος Νηστείας (FPG) είναι  $\geq 140 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 7.8 \text{ mmol/l}$ ) ή/και όταν η γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά φόρτιση (2hPG) κατά την *per os* Δοκιμασία Ανοχής Γλυκόζης (OGTT), είναι  $\geq 200 \text{ mg/l}$  ( $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$ )<sup>3</sup>. Τα άτομα με IGT έχουν τιμές γλυκόζης πλάσματος 2hPG  $\geq 140 \text{ mg/dl}$  και  $< 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 7.8 \text{ mmol/l}$  και  $< 11.1 \text{ mmol/l}$ ).

Στο διάστημα όμως των 20 περίπου ετών που έχουν παρέλθει από την προηγούμενη πρόταση των κριτηρίων διάγνωσης και ταξινόμησης του ΣΔ, έχουν αυξηθεί σημαντικά οι γνώσεις σχετικά με την αιτιολογία και την παθογένεια του ΣΔ καθώς και με την πρόληψη των διαβητικών επιπλοκών. Αυτό ώθησε την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) το 1997<sup>5</sup> και την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) το 1998<sup>6</sup>, σε μια προσπάθεια αναθεώρησης των κριτηρίων που ισχύουν και σε υποβολή νέας συγκεκριμένης πρότασης. Οι προτάσεις και των δύο συμφωνούν ως προς τα γενικά χαρακτηριστικά, την ταξινόμηση και την ονοματολογία των διαφόρων μορφών και κατηγοριών του

ΣΔ καθώς επίσης και τα διαγνωστικά όρια των τιμών της γλυκόζης. Υπάρχουν όμως διαφορετικές απόψεις ως προς την στρατηγική της διάγνωσης του ΣΔ<sup>5-7</sup>.

Στη συνέχεια της ομιλίας μου θα αναφερθώ στις νέες προτάσεις της ADA<sup>5</sup> και της WHO<sup>6</sup> που αφορούν τα γενικά χαρακτηριστικά του ΣΔ, την νέα ταξινόμηση, τα νέα διαγνωστικά κριτήρια και τις διαφωνίες που υπάρχουν μεταξύ των δύο προτάσεων, τους λόγους που οδήγησαν στην αναθεώρηση των κριτηρίων και τέλος τις πιθανές επιπτώσεις στην συχνότητα του ΣΔ από την εφαρμογή των νέων κριτηρίων<sup>5,6</sup>.

### 1. Γενικά χαρακτηριστικά του ΣΔ

**Ορισμός:** Ο ΣΔ είναι ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών πολλαπλής αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, η οποία οφείλεται στη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης ή αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης ή και τα δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία συσχετίζεται με μακροχρόνιες βλάβες, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια διαφόρων οργάνων κυρίως των οφθαλμών, των νεφρών, της καρδιάς, των νεύρων και των αγγείων.

Τα συνήθη συμπτώματα, τα οποία όμως μπορεί και να απουσιάζουν, είναι η πολυδιψία η πολουρία, η πολυφαγία με απώλεια βάρους, το θάμβος όρασης, οι συχνές λοιμώξεις και οι απειλητικές για τη ζωή του ατόμου διαβητική κετοξέωση και το υπεροσμωτικό μη κετοτικό υπεργλυκαιμικό κόμμα.

Οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί του ΣΔ είναι: η αυτοάνοση βλάβη των β-κυττάρων με τελική κατάληξη την έλλειψη ινσουλίνης που χαρακτηρίζει τον ΣΔ τύπου 1 και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης που χαρακτηρίζει τον ΣΔ τύπου 2.

Οι χρόνιες επιπλοκές περιλαμβάνουν την διαβητική αμφ/πάθεια, την νεφροπάθεια την περιφερική νευροπάθεια –κινητικού και αισθητικού τύπου– με κίνδυνο δημιουργίας άτονων ελκών, ατόματων ακρωτηριασμών, άρθρωσης Charcot-και την αυτόνομη νευροπάθεια με γαστρ/ κά, ουροποιογεννητικά και σεξουαλικά προβλήματα. Όσον αφορά τους παθογενετικούς μηχανισμούς των χρόνιων επιπλοκών πιθανό να οφείλονται: α)στην γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και άλλων ιστών και β) μέσω της οδού της πολυόλης (περίσσεια πολυόλης).

Τα νοσήματα που συνοδεύουν συχνά τον ΣΔ είναι: η αρτηριακή υπέρταση, η περιφερική αρτηριοπάθεια, η στεφανιαία νόσος, τα ΑΕΕ, οι δυσλιπιδαιμίες, η περιοδοντική νόσος και τα ψυχοκοινωνικά προβλήματα.

**2. Νέα ταξινόμηση**

Υπάρχει ομοφωνία μεταξύ της ADA και της WHO πως η νέα κατάταξη των διαφόρων μορφών και κατηγοριών του ΣΔ, πρέπει να γίνει με βάση την αιτιολογία και το κλινικό στάδιο του ΣΔ και όχι σύμφωνα με τις θεραπευτικές ανάγκες του ατόμου<sup>5,6,8</sup>. Οι αλλαγές που προτείνονται με την νέα ταξινόμηση είναι οι εξής<sup>5,6</sup>:

1. Οι όροι Ινσουλινοεξαρτώμενος και μη ινσουλινοεξαρτώμενος καθώς και τα αρχικά IDDM και NIDDM καταργούνται διότι προκαλούν περισσότερο σύγχυση και δεν προσφέρουν καμία βοήθεια.

2. Οι όροι τύπος 1 και τύπος 2 διατηρούνται με Αραβικά νούμερα και όχι με Ρωμαϊκά για να μη συγχέεται από τους μη Ειδικούς ο αριθμός II με το 11.

3. Ο τύπος του ΣΔ που σχετίζεται με κακή διατροφή (MRDM) καταργείται και εντάσσεται στην κατηγορία “Άλλοι τύποι” στην υποομάδα: νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (η ινολιθιασική μορφή), διότι οι μελέτες έδειξαν ότι η μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών μπορεί να επιδεινώσει την κλινική πορεία των άλλων μορφών του ΣΔ, δεν μπορεί όμως να είναι η γενεσιουργός αιτία του ΣΔ<sup>5,6,9</sup>.

4. Αναγνωρίζεται μία καινούργια κατηγορία ατόμων που έχουν Διαταραγμένη Γλυκόζη νηστεί-

ας (IFG) και μαζί με τα άτομα με IGT αποτελούν την ενδιάμεση κατηγορία μεταξύ φυσιολογικών και διαβητικών ατόμων. Έτσι λοιπόν μετά τις προτεινόμενες αλλαγές η νέα ταξινόμηση με βάση την αιτιολογία και το κλινικό στάδιο παίρνει την εξής μορφή<sup>5,6</sup> (Σχ. 1).

Τα κλινικά στάδια εκφράζουν την φυσική εξέλιξη του ΣΔ ανεξάρτητα από την αιτιολογία και επι πλέον έχουν μία αμφίδρομη πορεία, όπως για παράδειγμα ένα άτομο με διαβήτη τύπου 2 με παχυσαρκία και ευρισκόμενο στο κλινικό στάδιο της υπεργλυκαιμίας, μπορεί να επιστρέψει στο στάδιο της νορμογλυκαιμίας μετά από απώλεια βάρους ή/και λήψη υπογλυκαιμικών φαρμάκων .

Η αιτιολογική ταξινόμηση εκφράζει την υποκειμένη διαταραχή που είναι υπεύθυνη για την πιθανή εκδήλωση του ΣΔ σε οποιοδήποτε κλινικό στάδιο κι αν βρίσκεται το άτομο ακόμη και στο στάδιο της νορμογλυκαιμίας<sup>5,6</sup>. Η ανίχνευση αντινησιδιακών αντισωμάτων (ICAs) για παράδειγμα σε κάποιο άτομο με νορμογλυκαιμία δείχνει ότι το άτομο αυτό βρίσκεται σε μία πορεία αυτοανοσοποίησης με πιθανή ανάπτυξη ΣΔ τύπου 1. Για τον ΣΔ τύπου 2 με τα νέα κριτήρια δεν υπάρχουν ανάλογοι δείκτες<sup>5,6</sup>. Η ταξινόμηση του ΣΔ σύμφωνα με την αιτιολογία πιο αναλυτικά φαίνεται στον πίνακα 1.

ΣΤΑΔΙΑ  ΤΥΠΟΙ	ΝΟΡΜΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ	ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ	
	Φυσιολογική ομοιοστάση γλυκόζης	Διαταραγμένη ανοχή Γλυκόζης ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας	Σακχαρώδης διαβήτης  Μη απαίτηση ινσουλίνης  Απαίτηση ινσουλίνης για μεταβολικό έλεγχο  Απαίτηση ινσουλίνης για επιβίωση
ΤΥΠΟΣ 1	←————→		
ΤΥΠΟΣ 2	←————→		
ΑΛΛΟΙ ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ	←————→		
ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΕΩΣ	←————→		

Σχ. 1. Διαταραχές γλυκαιμίας: αιτιολογικοί τύποι και στάδια (5).

**Πίνακας 1.** Αιτιολογική Ταξινόμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη β (5)

I. Τύπος 1 ΣΔ (βλάβη των β-κυττάρων, η οποία οδηγεί σε απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης)	7. Αλδοστερόνωμα
A. Αυτοάνοσος	8. Άλλοι
B. Ιδιοπαθής	E. Φάρμακα-χημικοί παράγοντες
II. Τύπος 2 (με επικράτηση της ινσουλinoαντίστασης και σχετικής έλλειψης ινσουλίνης ή με επικράτηση της έλλειψης ινσουλίνης και σχετικής ινσουλinoαντίστασης)	1. Vacor
III. Άλλοι ειδικοί τύποι.	2. Πενταμιδίνη
A. Γενετικές ανωμαλίες της λειτουργίας των β-κυττάρων	3. Νικοτινικό οξύ
1. χρωμόσωμα 12, JMF-1a (MODY 3)	4. Γλυκοκορτικοειδή
2. χρωμόσωμα 7, γλυκοκινάση (MODY 2)	5. Θυροειδικές ορμόνες
3. χρωμόσωμα 20, HMF-4a (MODY 1)	6. Διαζοξίδη
4. DNA μιτοχονδρίων	7. β-αδρενεργικοί αγωνιστές
5. Άλλοι	8. Θειαζίδες
B. Γενετικές ανωμαλίες της δράσης της ινσουλίνης	9. Dilantin
1. Τύπος A ινσουλinoαντίστασης	10. α-Ιντερφερόνη
2. Λεπρεχωνισμός	ΣΤ. Λοιμώξεις
3. Σύνδρομο Rabson-Mendenhal	1. Συγγενής ερυθρά
4. Λιποατροφικός διαβήτης	2. Κυτταρομεγαλιός
5. Άλλοι	3. Άλλες
Γ. Νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος	Z. Σπάνιες μορφές ανοσολογικού τύπου ΣΔ
1. Παγκρεατίτι	1. Σύνδρομο "Stiff-man"
2. Τραύμα-παγκρεατεκτομή	2. Πενταμιδίνη
3. Νεοπλάσματα	3. Άλλοι
4. Κυστική ίνωση	H. Άλλα γενετικά σύνδρομα που συσχετίζονται μερικές φορές με ΣΔ
5. Αιμοχρωμάτωση	1. Σύνδρομο Down
6. Ινολιθιασική παγκρεατοπάθεια	2. Σύνδρομο Klinefelter
7. Άλλοι	3. Σύνδρομο Turner
Δ. Ενδοκρινολογικές παθήσεις	4. Σύνδρομο Wolfram
1. Ακρομεγαλία	5. Αταξία Friedreich
2. Σύνδρομο Cushing	6. Χορία Huntington
3. Γλυκαγόνομα	7. Σύνδρομο Lawrence Moon Beidel
4. Φαιοχρωμοκύττωμα	8. Μυστονική δυστροφία
5. Υπερθυρεοειδισμός	9. Πορφυρία
6. Σωματοστατίνωμα	10. Σύνδρομο radel Willi
	11. Άλλα
	Θ. Σακχαρώδη Διαβήτης κύησης (GDM)

**Περιγραφή των διαφόρων τύπων ΣΔ:****Τύπος 1****Αυτοάνοσος****Ιδιοπαθής**

Ο Τύπος 1 χαρακτηρίζεται από μία συνεχώς εξελισσομένη βλάβη των β-κυττάρων η οποία καταλήγει σε ΣΔ<sup>5,6,10</sup>, ενώ το άτομο έχει ανάγκη την ινσουλίνη για επιβίωση αλλά και για πρόληψη της κετοξέωσης και του κόματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο<sup>11-14</sup>. Εμφανίζεται κυρίως σε μικρά παιδιά και εφήβους, αλλά και σε μεγαλύτερες ηλικίες πιο σπάνια.

Η αυτοάνοση μορφή του τύπου 1 ΣΔ χαρακτηρίζεται συνήθως από την παρουσία αυτοαντισωμάτων όπως: αντιησιδιακών (ICAs), αντιινσουλινικών

(IAA) και αντισωμάτων κατά της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (αντι-GAD)<sup>5,6,15,16</sup>. Έχει επίσης ισχυρή συσχέτιση με το σύστημα HLA (αυξημένη παρουσία γονιδίων DQA/DQB, DRB)<sup>5,6,16</sup>.

Υπάρχουν όμως περιπτώσεις διαβητικών ατόμων που έχουν τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΣΔ τύπου 1 (όχι Ευρωπαίοι), στους οποίους δεν ανιχνεύθηκαν αυτοαντισώματα<sup>5,6</sup>. Ο ΣΔ με τα χαρακτηριστικά αυτά ονομάζεται: τύπου 1 ιδιοπαθής.

**Τύπος 2**

– Περιπτώσεις που επικρατεί η ινσουλinoαντίσταση, με σχετική έλλειψη ινσουλίνης.

– Περιπτώσεις που επικρατεί η έλλειψη ινσουλίνης, με σχετική ινσουλinoαντίσταση.

Ο τύπος 2 είναι η πιο συχνή κατηγορία διαβητικών και χαρακτηρίζεται από διαταραχές στη

δράση της ινσουλίνης, διαταραχές στην έκκριση ινσουλίνης ή την συνύπαρξη και των δύο διαταραχών με επικράτηση της μίας ή της άλλης διαταραχής<sup>5,6</sup>. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων με ΣΔ τύπου 2 είναι παχύσαρκοι και η παχυσαρκία από μόνη της δημιουργεί αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης<sup>17</sup>. Ο τύπου 2 ΣΔ αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας<sup>18-22</sup>, συχνά εξελίσσεται χωρίς συμπτώματα<sup>23,24</sup>, ενώ οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι πιο συχνόι στους διαβητικούς τύπου 2 απ' ότι στα μη διαβητικά άτομα<sup>25</sup>. Υπάρχει επίσης πιο ισχυρή γενετική προδιάθεση στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 σε σχέση με εκείνα που πάσχουν από ΣΔ τύπου 1<sup>5,6</sup>.

#### **Άλλοι Ειδικοί τύποι:**

Οι ειδικές αυτές μορφές ΣΔ άλλοτε είναι σπάνιες και άλλοτε απαντώνται πιο συχνά<sup>5,6,26</sup>. Η αιτιολογία τους είναι γνωστή και έτσι αποτελούν πολλές φορές πρότυπα μελέτης<sup>5,6,27,28</sup>.

#### **Σακχαρώδης διαβήτης κήσεως (GDM)**

Για τον Σακχαρώδη Διαβήτη κήσεως καθώς και τις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των προτάσεων της WHO και της ADA θα σας αναπτύξει ο επόμενος ομιλητής.

### **3. Διάγνωση-Νέα Διαγνωστικά κριτήρια του ΣΔ**

Οι πιο σημαντικές αλλαγές που προτείνονται όσον αφορά τα διαγνωστικά όρια τιμών της γλυκόζης είναι: 1. Η διαγνωστική τιμή της γλυκόζης πλάσματος νηστείας-Fasting Plasma Glucose (FPG), μειώνεται από τα 140 mg/dl στα 126 mg/dl. 2. Τα άτομα με Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας- Impaired Fasting Glucose (IFG) έχουν FPG  $\geq$  110 mg/dl και  $<$  126 mg/dl. 3. Η ADA κάνει μία τολμηρή πρόταση την χρησιμοποίηση μόνον της γλυκόζης νηστείας για τη διάγνωση του ΣΔ και την κατάργηση της OGTT. Σ' αυτό διαφωνεί η WHO.

#### **Ενδιάμεσες κατηγορίες:**

Είναι τα άτομα που βρίσκονται μεταξύ φυσιολογικών και διαβητικών ατόμων και είναι: Τα άτομα με IGT και IFG. Ο όρος IFG είχε πρωτοπεριγραφεί το 1991 σε προοπτική μελέτη των Charles και συν που έγινε στο Παρίσι όπου βρέθηκε ότι τα άτομα με αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας (IFG), ανέπτυξαν σε μεγάλο ποσοστό ΣΔ τύπου 2<sup>5,29</sup>.

Δεν υπάρχει ιδιαίτερη δυσκολία διάγνωσης

του ΣΔ στα άτομα εκείνα που εμφανίζουν έκδηλα συμπτώματα -πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία με απώλεια βάρους- και μεγάλου βαθμού υπεργλυκαιμία. Η δυσκολία υπάρχει στα ασυμπτωματικά άτομα με τιμές γλυκόζης λίγο πιο πάνω από τα "φυσιολογικά" όρια, τα οποία είναι αυθαίρετα και διαφορετικά μεταξύ των διαφόρων φυλών και πληθυσμιακών ομάδων<sup>5,6,24,25</sup>. Η πιο σημαντική αλλαγή στα νέα διαγνωστικά κριτήρια είναι η μείωση της ανώτερης διαγνωστικής τιμής της γλυκόζης πλάσματος από τα 140 mg/dl (7,8 mmol/l) στα 126 mg/dl (7 mmol/l), ενώ για το ολικό φλεβικό και ολικό τριχοειδικό οι ανώτερες διαγνωστικές τιμές μειώνονται από τα 120 mg/dl (6,7 mmol/l) στα 110 mg/dl (6,1 mmol/l). Η ADA εκτιμά ότι για τη διάγνωση του ΣΔ αρκεί η μέτρηση μόνον της γλυκόζης νηστείας και ότι η OGTT πρέπει να εφαρμόζεται μόνον για ερευνητικούς σκοπούς, διότι το όφελος από την εφαρμογή της δεν είναι σημαντικό σε σχέση με το κόστος (οικονομικό, δυσκολία εκτέλεσης, μη εύκολη αποδοχή από το ασθενή). Δέχεται βέβαια την αξιολογία της μεθόδου για την διάγνωση του ΣΔ. Τα νέα κριτήρια διάγνωσης του ΣΔ φαίνονται στους πίνακες 2, 3, 4.

Η WHO δέχεται τις ίδιες τιμές γλυκόζης για την διάγνωση του ΣΔ (Πίν. 2) με την ADA, διαφωνεί όμως ως προς την στρατηγική διάγνωσης του ΣΔ<sup>6,7</sup>. Η WHO επιμένει στην εφαρμογή (OGTT) σε επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες διάγνωσης του ΣΔ διότι πιστεύει όπως και άλλοι ερευνητές<sup>30</sup>, ότι η τιμή της γλυκόζης των 2h θεωρείται ως η τιμή αναφοράς (gold standard) για την ανίχνευση των διαβητικών ατόμων και εκείνων με IGT.

Η Ευρωπαϊκή Ομάδα Πολιτικής για τον Διαβήτη (European Policy Diabetes Group-UPDG)<sup>31</sup> προτείνει: 1) Μέτρηση αρχικά μόνον της FPG και εφ' όσον δύο τιμές της FPG είναι  $\geq$  126 mg/dl, τίθεται η διάγνωση του ΣΔ. 2) Η OGTT εφαρμόζεται μόνον στα άτομα με FPG  $\geq$  110 mg/dl (6,1 mmol/l) και  $<$  126 mg/dl (7 mmol/l). 3) Όταν η τιμή της γλυκόζης 2 hPG  $\geq$  200 mg/dl (11,1 mmol/l), τίθεται η διάγνωση του ΣΔ, ενώ άτομα με τιμές γλυκόζης 2hPG  $\geq$  140 mg/dl (7,8 mmol/l) και  $<$  200 mg/dl έχουν Διαταραγμένη Ανοχή Γλυκόζης (IGT). Σύμφωνα με την πρόταση της UPDG τα άτομα με τιμές FPG  $\geq$  110 mg/dl και 2hPG  $<$  140 mg/dl, έχουν Διαταραγμένη Γλυκόζη Νηστείας (IFG).

Τέλος, η γλυκοζυλιωμένη HbA1c δεν προτείνεται για την διάγνωση του ΣΔ λόγω υψηλού οι-

**Πίνακας 2.** Τιμές γλυκόζης για διάγνωση ΣΔ και άλλες κατηγορίες γλυκαιμίας. Πρόταση της WHO 1998 (6)

	Τιμές γλυκόζης mg/dl (mmol/l)			
	Ολικό αίμα		Πλάσμα	
	Φλεβικό	Τριχοειδικό	Φλεβικό	Τριχοειδικό
1. Σ.Δ. νηστείας η 2hPG η και τα δύο	≥100 (≥6,1) ≥180 (≥10,0)	≥110 (≥6,1) ≥200 (≥11,1)	≥126 (≥7) ≥200 (≥11,1)	≥126 (≥7) ≥200 (≥12,2)
2. IGT Nηστ. (αν μετρηθεί) 2hPG και	<110 (<6,1) >140 (≥7,8) <180 (10,0)	<110 (6,1) ≥149 (≥7,8) <200 (11,1)	<126 (<7) ≥140 (≥7,8) <200 (11,1)	<126 (<7) ≥169 (≥8,9) <220 (<12,2)
3. IFG: Nηστ. και 2hPG (αν μετρηθεί)	≥100 (≥5,6) <110 (<6,1) <120 (<6,7)	≥100 (≥5,6) <110 (<6,1) <140 (<7,8)	≥110(≥6,1) <126 (<7) <140 (<7,8)	≥110 (≥6,1) <126 (<7) <160 (<8,9)

Σ.Δ. = Σακχαρώδης διαβήτης, IGT = Διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, IFG = Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας

κονομικού κόστους και μη κωδικοποίησης των φυσιολογικών οριών<sup>5,6</sup>.

#### 4. Λόγοι που οδήγησαν στην αναθεώρηση των κριτηρίων διάγνωσης του ΣΔ

##### Επιδημιολογικές μελέτες

Οι Ειδικές ομάδες της ADA και WHO αφού μελέτησαν όλη τη σχετική βιβλιογραφία των τελευταίων 20 ετών, εκτίμησαν ότι πολλά άτομα εμφανίζουν διαβητικές επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας και μακροαγγειοπάθειας με τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατώτερες των 140 mg/dl<sup>5,6</sup>. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η τιμή της γλυκόζης πλάσματος νηστείας των 140 mg/dl έχει μεν υψηλή ειδικότητα (100%) για την διάγνωση του ΣΔ αλλά χαμηλή ευαισθησία (47%), ενώ αντίθετα η τιμή γλυκόζης των 2hPG (200 mg/dl), έχει μεγάλη ευαισθησία (92%) και ειδικότητα (96%) και ως εκ τούτου θεωρείται ως η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση του ΣΔ<sup>5,6,30</sup>. Στη μελέτη που έγινε στις ΗΠΑ το 1987 από την II National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES II)<sup>18</sup>, βρέθη-

**Πίνακας 3.** Νέα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ. Πρόταση της ADA 1997 (5)

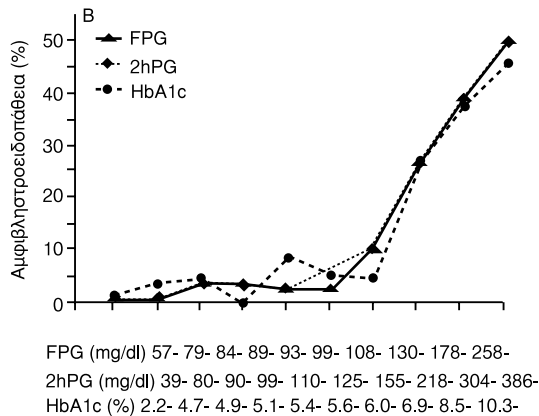
1. Συμπτώματα του ΣΔ (πολυδιψία, πολουρορία, πολυφαγία-απώλεια βάρους) και επί πλέον τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)
2. Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l)
3. Γλυκόζη 2hPG ≥200 mg/dl κατά την εφαρμογή OGTT σύμφωνα με τα κριτήρια της WHO (1985)

κε ότι όλα τα άτομα που είχαν FPG ≥140 mg/dl εμφάνιζαν συγχρόνως τιμές γλυκόζης 2hPG ≥200 mg/dl, ενώ μόνο το 25% των ατόμων με τιμές γλυκόζης 2hPG > 200 mg/dl, είχαν FPG ≥140 mg/dl.

Σε πιο πρόσφατες επίσης επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν σε Ινδιάνους Pima<sup>32</sup>, σε Αιγυπτίους<sup>33</sup>, σε πληθυσμούς του Ειρηνικού<sup>34</sup> και στις ΗΠΑ<sup>35</sup>, βρέθηκε ότι η τιμή της FPG που εκφράζει την ίδια διαγνωστική αξία (ίση συχνότητα) με εκείνη των 2hPG ≥200 mg/ (11,1 mmol/l), είναι η τιμή των 126 mg/dl (7 mmol/l), (Πίν. 5). Στη μελέτη που έγινε στους Αιγυπτίους<sup>33</sup>, εκτιμήθηκε το ποσοστό της συχνότητας της αμφ/πάθειας με βάση τις καμπύλες της FPG, της γλυκόζης 2hPG και της HbA1c (Σχ. 2). Τα όρια πάνω από τα οποία αυξάνει απότομα η συχνότητα της αμφ/πάθειας και δια-

**Πίνακας 4.** Κριτήρια ελέγχου για ΣΔ σε ασυμπτωματικά αδιάγνωστα άτομα. Πρόταση της ADA 1997 (5)

1. Όλα τα άτομα της ηλικίας 45 ετών και άνω (επανάληψη σε διαστήματα 3 ετών)
2. Σε άτομα μικρότερης ηλικίας ή σ' εκείνα που πρέπει να επαναλαμβάνεται πιο συχνά είναι:
  - Παχύσαρκοι (>120% του επιθυμητού ΣΒ ή BMI >25 kg/m<sup>2</sup>)
  - Άτομα που έχουν συγγενείς πρώτου βαθμού με ΣΔ
  - Σε πληθυσμούς χωρών υψηλού κινδύνου ( Αφρικανοί, Αμερικανοί, Ισπανοί)
  - Γυναίκες που γέννησαν υπέρβαρα νεογνά (>4 kgf ή είχαν στο παρελθόν GDM
  - Σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση
  - Σε άτομα με χαμηλή HDL χοληστερόλη (<35 mg/dl) και/ή τριγλυκερίδια >250 mg/dl
  - Γνωστοί με IGT ή IFG



Σχ. 2. Engelgau et al (33) Συσχέτιση της αμφιβληστροειδοπάθειας με τις τιμές της FPG της γλυκόζης 2hPG και της HbA1c.

σταυρώνονται οι καμπύλες των τριών γλυκαιμικών παραμέτρων ήταν: Για την FPG τα 125-130 mg/dl (M.O=129 mg/dl) για την γλυκόζη των 2hPG 207 mg/dl και για την HbA1c 6,2%. Ένας άλλος επίσης λόγος αναθεώρησης των διαγνωστικών κριτηρίων κατά την ADA ήταν η χρήση ενός μόνον απλού διαγνωστικού test όπως είναι η μέτρηση της FPG.

### 5. Πιθανές επιπτώσεις στη συχνότητα του ΣΔ από την εφαρμογή των νέων κριτηρίων

Εφαρμόζοντας τα νέα κριτήρια της ADA 1997 και συγκρίνοντάς τα με εκείνα της WHO 1985, στη μελέτη της III National and Health Nutrition Examination Survey (III NHANES)<sup>5,35</sup>, το ποσοστό των νέων διαβητικών βρέθηκε μειωμένο με τα κριτήρια της ADA 1997 (4,35%) σε σχέση με εκείνο της WHO 1985 (6,34%). Το χαμηλό ποσοστό των διαβητικών που βρέθηκε με τα κριτήρια της ADA, πιθανό να οφείλεται στην μη ανίχνευση των ατόμων με παθολογική ανοχή στη γλυκόζη. Με τα κριτήρια της ADA δεν ανιχνεύθηκαν επίσης τα άτομα με IGT τα οποία θεωρούνται υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2<sup>5,6,30</sup>.

Πίνακας 5. Αντιστοιχία της FPG με γλυκόζη πλάσματος 2hPG: 200 mg/dl (WHO 1995) (6)

Μελέτη	Μέθοδος	Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG)
Pima Indians (32)	ROC*	123 mg/dl
Pima Indians (32)	Ίση συχνότητα	120 mg/dl
Πληθυσμοί Ειρηνικού (34)	Ίση συχνότητα	126 mg/dl
NHANES III (35)	Ίση συχνότητα	121 mg/dl

\*ROC = Receiver operating characteristics curves analyses: Στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας μιάς παραμέτρου

Στη μελέτη των Costa και συν.<sup>36</sup>, όπου εξετάστηκαν άτομα με IFG μετά από εφαρμογή OGTT τα αποτελέσματα έδειξαν ποσοστό ΣΔ με τα κριτήρια της ADA 1997 (1,8%) ενώ με τα κριτήρια της WHO 1985 ήταν (3.2%). Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα πιο πρόσφατων μελετών όπου εφαρμόστηκαν τα νέα κριτήρια της ADA 1997 και της WHO 1998, και συγκρίθηκαν με τα προηγούμενα της WHO 1985, σε άτομα με συμπτώματα ΣΔ<sup>37</sup> (Πίν. 6). Τα αποτελέσματα και αυτής της μελέτης έδειξαν χαμηλότερο ποσοστό ΣΔ με τα κριτήρια της ADA 1997 (33,1%) έναντι της WHO 1985 (44.8%) (μειωμένο κατά 26%), ενώ το σύνολο των ατόμων με διαταραγμένη ομοιόσταση γλυκόζης (ΣΔ και IGT) με τα νέα κριτήρια της WHO 1998 δεν διέφερε σημαντικά σε σχέση με τα προηγούμενα της WHO 1985. Με τα νέα κριτήρια της ADA δεν μπορούν επίσης να ανιχνευθούν τα άτομα με IGT τα οποία εξ ορισμού ανιχνεύονται μόνον μετά από φόρτιση γλυκόζης (OGTT)<sup>38,39</sup> για να εκτιμηθεί η αντίσταση στην ινσουλίνη που ως γνωστόν εμφανίζουν τα άτομα αυτά<sup>40</sup>.

Τέλος τα κριτήρια της ADA 1997 μειονεκτούν έναντι της WHO 1985 στην ανίχνευση (screening) του διαβήτη τυπου 2 σε παχύσαρκους (BMI>30) όπως έδειξαν τα αποτελέσματα της μελέτης των

Πίνακας 6. Εφαρμογή νέων διαγνωστικών κριτηρίων-σύγκριση με τα κριτήρια της WHO 1985 (37)

	Σ.Δ.	Διαταραγμένη ανοχή Γλυκόζης (IGT)	Διαταραγμένη γλυκόζη Νηστείας (IFG)	Φυσιολ.
1985 WHO	44,8%	31,2%	2,6%	24%
1997 ADA	33,1%	-	11%	55,9%
1998 WHO	48%	27,9%	2,6%	24%

Mannucci και συν.<sup>41</sup> όπου η τιμή της FPG των 97 mg/dl και όχι των 126 mg/dl είχε πιο καλή συσχέτιση με την τιμή της γλυκόζης των 2h (200 mg/dl).

### Συμπεράσματα

1. Η εκτίμηση όλων των ερευνητών είναι ότι τα προηγούμενα κριτήρια χρειάζονται αναθεώρηση.

2. Η ADA και η WHO συμφωνούν στα γενικά χαρακτηριστικά και την κατάταξη των διαφόρων μορφών και κατηγοριών του ΣΔ, καθώς επίσης και ως προς τις νέες μειωμένες διαγνωστικές τιμές της γλυκόζης. Υπάρχει όμως διαφωνία ως προς την στρατηγική της διάγνωσης του ΣΔ.

3. Τέλος, απαιτούνται πολλές προοπτικές πληθυσμιακές μελέτες για τις ενδεχόμενες επιπτώσεις στην συχνότητα του ΣΔ τύπου 2 από την εφαρμογή των νέων κριτηρίων.

### Βιβλιογραφία

1. *National Diabetes Data Group*. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-1057.
2. *Expert committee on diabetes mellitus*. Second Report. Technical Report Series 646. Geneva: WHO, 1980.
3. *World Health Organisation*. *Diabetes Mellitus*. Report of a WHO study Group. Technical Report Series 727. Geneva: WHO, 1985.
4. *Μανές Χ, Παπάζογλου Ν*. Ταξινόμηση του σακχαρώδη διαβήτη. *Ελλην. Διαβ. Χρονικά* 1988; 1: 1-8.
5. *The Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* 1997; 20: 1183-1197.
6. *Alberti KGMM, Zimmet PZ*. For the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional report of WHO Consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-553.
7. *Alberti KGMM, Zimmet PZ*. New Diagnostic Criteria and Classification of Diabetes-Again. *Diabetic Med* 1998; 15: 535-36.
8. *Kuzuya T, Matsuda A*. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care* 1997; 20: 219-20.
9. *Hoet JJ, Tripathy BB, Rao RH, Yajnik CS*. Malnutrition and diabetes in the tropics. *Diabetes Care* 1996; 19: 1014-17.
10. *Atkinson M, Maclaren N*. The pathogenesis of insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1994; 24: 1428-1436.
11. *Καραμήτσος Δ*. Διαβητικά κόμματα. Στο: Σακχαρώδης Διαβήτης. Από την θεωρία στην πράξη. Β' Έκδοση. Εκδόσεις Α.Σιώκη. Θεσσαλονίκη, 1987: 131-145.
12. *Καραμάνος Β*. Διαβητική κετοξέωση. Στο: Σακχαρώδης Διαβήτης. Θεωρία-πράξη. Επιμέλεια: Χ. Τούντα. Εκδ. Επτάλοφος-Αθήνα, 1995: 315-325.
13. *Παπάζογλου Ν*. Διαβητική κετοξέωση. *Ελλην. Διαβ. Χρονικά* 1999; 12: 23-30.
14. *Καραγιάννη Δ, Σιμελίδης Δ, Μάρας Π, Μαρίνος Ε, Γκιουτζής Ι*. Οξείες μεταβολικές διαταραχές του σακχαρώδη διαβήτη (στρογγυλό τραπέζι). *Ελλην. Διαβ. Χρονικά* 1999, 12: 36-68.
15. *Δανηλίδης Μ*. Αυτοανοσία και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1. *Ελλην. Διαβ. Χρονικά* 1989; 2: 15-22.
16. *Πολυμενίδης Ζ*. Ανοσογενετική και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1. *Ελλην. Διαβ. Χρονικά* 1989; 2: 1-14.
17. *Stern M*. The Insulin Resistance Syndrome. *International Textbook of diabetes mellitus*. Second Edition. Edited by KGMM Alberti, P Zimmet, RA De Fronzo, Keen HL (Honorary) 1997, John Wiley and Sons Ltd: 255-283.
18. *Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH*. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. Population aged 20-74 Yr. *Diabetes* 1987; 36: 523-34
19. *Katsilampros N*. World prevalence and incidence of diabetes mellitus with emphasis on some Greek studies. *Medicographia* 1989; 11(suppl 1): 16-19.
20. *Christacopoulos PD, Karamanos BG*. The prevalence of diabetes mellitus. *Epidemiological studies in Greece*. *Medicographia* 1989; 9(suppl 1): 44-46.
21. *Papazoglou N, Manes C, Chatzimitrophanus P, Papadeli E, Tsainas K, Scaragas G, Kontogiannis I, Alexiades D*. The epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. A population study. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 397-400
22. *Ανθιμίδης Γ*. Αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη στην Τρίτη ηλικία. *Ελλην Διαβ Χρονικά* 1994, 7: 93-106.
23. *Harris MI*. Impaired glucose tolerance in the U.S population. *Diabetes Care* 1989; 12: 464-474.
24. *Zimmet PZ*. Kelly West lecture 1991: Challenges in diabetes epidemiology from West to the rest. *Diabetes Care* 1992; 15: 232-252.
25. *Groeneveld Y, Petri H, Hermans J, Springer P*. Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 2-13.
26. *Πετρίδης Ι, Σιμελίδης Δ, Τζέτζης Β, Ευθυμίου Ε, Μανές Χ, Σουλής Κ*. Άλλοι τύποι σακχαρώδη διαβήτη (στρογγυλό τραπέζι). *Ελλην Διαβ Χρονικά* 1993; 6, 2: 104-123.
27. *Kadovaki T, Kadovaki H, Yasumichi M, Kazuyuki T, Ryoichi S, Yoshihiko S et al*. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1994; 330: 962-968.
28. *Barret TG, Bunday SE, Macleod AE*. Neurogeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1458-63.
29. *Charles MA, Fontbonne A, Thibult N, Warnest SM, Rosselin GE, Eschwege E*. Risk factors for NIDDM in white population: Paris prospective study. *Diabetes* 1991; 40: 796-799.
30. *MC Cance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC*. Diagnosis diabetes mellitus: do we need new criteria? *Diabetologia* 1997; 40: 247-255.
31. *European Diabetes Policy Group 1999*. IDF (Europe). A



- desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1999; 16: 716-730.
32. *McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobson LTH, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC.* Comparison of tests for glycated concentrations haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose: stinig concetrtrions as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308: 1323-1328.
  33. *Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ, Badran A, Sous Es, Al MA.* Comparison of fasting and 2-hour glucose and HBA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20: 785-791.
  34. *Finch CF, Zimmet PZ, Alberti KGMM.* Determining diabetes prevalence a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations; *Diabetic Medicine* 1990; 7: 603-610
  35. *Harris MI, Eastman RC, Cowie CC.* Comparison of Diabetes diagnostic categories in the U.S Population According To 1997 American Diabetes Association and 1980. 1985 World Health Organisation Diagnostic Criteria.
  36. *Costa A, Rios M, Fermander M, Gomis R, Conget I.* The 1997 ADA diabetes diagnostic categories: Impact on employees' annual medical examination. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 528-529.
  37. *Davies MJ, Muehlbayert S, Garrickt P, McNally PG.* Potential impact of a change in the diagnostic criteria for diabetes mellitus on the prevalence of abnormal glucose tolerance in a local community at risk of diabetes: impact of new diagnostic criteria for diabetes mellitus, *Diabetic Medicine* 1999; 16: 43-346.
  38. *Stolk RP, Orchard TJ.* Why use the oral glucose tolerance tests. *Diabetes Care* 1995; 18: 1045-1049.
  39. *O'Rahilly S, Hattersley A, Gray H.* Insulin resistance as the major cause of impaired glucose tolerance: a self-fulfilling prophesy; *Lancet* 1994; 344: 585-89.
  40. *Reaven GM.* Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
  41. *Mannucci E, Bardini G, Ognbene A, Rotella CM.* Comparison of ADA and WHO Screening Methods for Diabetes Mellitus in obese patients. *Diabetic Medicine* 1999; 16: 579-585.

**Κ. Βολιώτης:** Ευχαριστώ τον κο Ανθιμίδη. Παρακαλώ οι ερωτήσεις σας να γίνουν στο τέλος της Στρογγυλής Τράπεζας. Παρακαλώ τώρα τον δεύτερο ομιλητή, τον κο Δημητσίκογλου να μας αναπτύξει το θέμα του.

### Ήρθε ο καιρός να εγκαταλείψουμε τη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης στην αντίχνευση του ΣΔ;

*Νικ. Δημητσίκογλου*

Διαγνωστικό πρόβλημα ΣΔ για τον μεμονωμένο ασθενή που κατέφυγε σε ιατρό πρακτικά δεν υφίσταται. Με τη μια ή την άλλη μέθοδο, με την παρακολούθηση του ασθενή με διαδοχικές εξετάσεις, θα τεθεί η ακριβής διάγνωση. Αληθινό διαγνωστικό πρόβλημα υπάρχει μόνο κατά τους μαζικούς ανιχνευτικούς ελέγχους (screening) για ΣΔ μεγάλων ομάδων του πληθυσμού.

Η έκθεση του θέματος θα γίνει με πρόταξη 7 ερωτημάτων, στα οποία θα καταβληθεί προσπάθεια να δοθεί απάντηση:

1. Δικαιώνεται η ανίχνευση του ΣΔ2 σε μεγάλες ομάδες του πληθυσμού;
2. Είναι η OGTT πρόσφορη για το σκοπό αυτό;
3. Είναι η FPG μόνη της αρκετή, ώστε να περιτεύει η OGTT;
4. Να εφαρμόζουμε την OGTT όταν μπορούμε και την FPG όταν δεν μπορούμε;
5. Υπάρχουν άλλες προτάσεις για τον περιορισμό της ανάγκης εκτέλεσης OGTT;
6. Είναι η HbA1c αρκετή για την ανίχνευση του ΣΔ2;

7. Τι πρέπει τελικά να κάνουμε;

### 1. Δικαιώνεται η ανίχνευση (screening) του ΣΔ2 σε μεγάλες ομάδες του πληθυσμού;

Οι ασθενείς με αδιάγνωστο ΣΔ τύπου 2 έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο και περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, και επιπλέον μπορεί να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και παχυσαρκία<sup>2</sup>. Ο αριθμός τους, παράλληλα, ανέρχεται στο 50% περίπου του συνολικού αριθμού των ατόμων με διαβήτη<sup>2</sup>.

Ο ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ2), από την άλλη μεριά, είναι πάθηση που 1) οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα, 2) έχει σημαντικό επιπολασμό στο γενικό πληθυσμό - ώστε να δικαιώνεται το κόστος της ανιχνευτικής διαδικασίας, 3) διαθέτει μακρά ασυμπτωματική φάση - η ανίχνευση και αντιμετώπιση στη διάρκεια της οποίας μπορεί να μειώνει σημαντικά τη θνησιμότητα και θνητότητα, 4) διατίθενται μέθοδοι για την ανίχνευση της ασυμπτωματικής του φάσης, 5) έχει αποδεκτή θεραπεία και 6) η θεραπεία στη διάρκεια της ασυμπτωματικής φάσης μπορεί να αποφέρει αποτελέσματα ανώτερα απ' ότι αν αυτή καθυστερήσει μέχρι την εμφάνιση των συμπτωμάτων - για παράδειγμα, υπάρχουν επιδη-

μιολογικές ενδείξεις ότι η αμφιβληστροειδοπάθεια αρχίζει 7 τουλάχιστον έτη πριν γίνει η διάγνωση του διαβήτη<sup>3</sup>. Ικανοποιούνται, επομένως, τα κριτήρια<sup>4</sup> και δικαιώνεται η ανιχνευτική εξέταση για ΣΔ2 σε ομάδες του γενικού πληθυσμού με αυξημένο κίνδυνο. Η ADA μάλιστα καθόρισε τους μείζονες παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ2<sup>5</sup> και συνιστά έλεγχο για διαβήτη σε όλα τα άτομα ηλικίας > 45 ετών - ή και μικρότερης σε ειδικές περιπτώσεις<sup>6</sup>.

## **2. Είναι η δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης πρόσφορη για την ανίχνευση του ΣΔ2;**

Ήδη εδώ και 15 χρόνια (από το 1985), η δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT) είναι η συνιστώμενη μέθοδος από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) για την ανίχνευση του ΣΔ. Οι περισσότερες μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες της τελευταίας δεκαετίας έχουν ακολουθήσει τις οδηγίες του WHO και έχουν χρησιμοποιήσει τη γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά τη φόρτιση με 75 g γλυκόζης per os (2-h PG) ως το αναγκαίο και ικανό για τη διάγνωση του διαβήτη κριτήριο. Αντίθετα, πριν το 1985, οι διάφορες επιδημιολογικές μελέτες εφάρμοζαν διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια και τα ευρήματά τους ήταν δύσκολο να συγκριθούν.

Ωστόσο, ως μέθοδος για την ανίχνευση του ΣΔ2 σε ομάδες του γενικού πληθυσμού με αυξημένο κίνδυνο, η OGTT εμφανίζει αρκετά μειονεκτήματα: 1) Είναι δύσκολη και χρονοβόρα στην εκτέλεση. 2) Προκαλεί δυσφορία στον εξεταζόμενο και δεν είναι εύκολα αποδεκτή απ' αυτόν. 3) Έχει κάποιο κόστος. 4) Επηρεάζεται από φάρμακα, νοσήματα και παθολογικές καταστάσεις και η αναπαραγωγικότητα των αποτελεσμάτων της είναι πτωχή. 5) Προϋποθέτει ολονύκτια νηστεία μετά περίοδο μερικών ημερών με ελεύθερη διατροφή σε υδατάνθρακες και πρέπει να διενεργείται νωρίς το πρωί.

Τελικά, λόγω των παραπάνω μειονεκτημάτων της, αποτελεί εμπόδιο στη μαζική ανίχνευση του ΣΔ2 στον πληθυσμό, και μια άλλη απλούστερη, και πάντως γενικώς αποδεκτή, διαγνωστική μέθοδος για την ανίχνευση του ΣΔ2, είναι ευπρόσδεκτη.

## **3. Είναι η γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) επαρκής για την ανίχνευση του ΣΔ2, ώστε να περιττεύει η OGTT;**

Σύμφωνα με την πρόσφατη αναθεώρηση των διαγνωστικών κριτηρίων από την ADA<sup>5</sup> ο υπολογισμός της συχνότητας και του επιπολασμού του

ΣΔ2 στις επιδημιολογικές μελέτες θα πρέπει στο εξής να στηρίζεται μόνο στη FPG - ίση ή μεγαλύτερη από 126 mg/dl. Η απόφαση στηρίχθηκε σε νέα επιδημιολογικά δεδομένα, στην ανάγκη ομοιογένειας της μεθοδολογίας των μελετών και της συγκρισιμότητας των ευρημάτων, αλλά και της εξυπηρέτησης της μαζικότητας στον έλεγχο του πληθυσμού για ΣΔ με παράκαμψη των εμποδίων της OGTT, παρά το γεγονός ότι και η ίδια η ADA αναγνωρίζει ότι η νέα αυτή προτεινόμενη τακτική θα οδηγήσει σε ελαφρές μεταβολές του υπολογισθέντος επιπολασμού του ΣΔ2 με βάση την OGTT.

Ο WHO, αντίθετα, παρά το ότι αναμένεται ν' αποδεχθεί και οριστικά τις δυο από τις τρεις προτάσεις της ADA, συνεχίζει να συνιστά ως διαγνωστική μέθοδο εκλογής του ΣΔ την OGTT [και συνεχίζει ν' αναγνωρίζει την ταυτοποίηση των τριών κατηγοριών που προκύπτουν απ' αυτή - ΣΔ, IGT (Impaired Glucose Tolerance) και NGT (Normal Glucose Tolerance) - με όρια τα 200 mg/dl (11,1 mmol/L) και τα 140 mg/dl (7,8 mmol/L)]. Η διχογνωμία αυτή βέβαια προβληματίζει και θα διαιωνίσει την ανομοιογένεια στα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών.

## **4. Να χρησιμοποιούμε την OGTT εάν μπορούμε ή την FPG όταν δεν μπορούμε;**

Η αποδοχή εκ παραλλήλου (ως εναλλακτικών) και των δυο συστάσεων (WHO, ADA) για τη διάγνωση του ΣΔ2 στις επιδημιολογικές μελέτες αναμένεται μεν να λύσει μερικά, άλλα και να δημιουργήσει νέα προβλήματα.

Σε κάθε μια πρόταση (ADA, WHO) υπάρχουν θετικά και αρνητικά στοιχεία, αλλά η παράλληλη χρήση και των δυο θα προσθέσει σύγχυση, διότι:

1. Μεταβάλλεται ο υπολογισθείς συνολικός επιπολασμός του ΣΔ και μάλιστα διαφορετικά στους διάφορους πληθυσμούς και τις διάφορες υποομάδες τους, π.χ. από 6,34% σε 4,35% στη μελέτη NHANES III και από 7,2% σε 7,7% στη μελέτη DECODE<sup>7</sup>, στην οποία μάλιστα η μεταβολή του επιπολασμού στις διάφορες υποομάδες του πληθυσμού που μελετήθηκε κυμαίνεται από -51% μέχρι +26%.

2. Τα προσδιοριζόμενα ως διαβητικά με τη μια μέθοδο δεν είναι τα ίδια άτομα που προσδιορίζονται ως διαβητικά και με την άλλη. Για παράδειγμα, στη μελέτη DECODE μόνο το 29% αυτών που είναι διαβητικοί με το ένα κριτήριο είναι και με το άλλο<sup>7</sup>.

3. Τα προσδιοριζόμενα ως IGT με την OGTT άτομα δεν είναι τα ίδια με τα προσδιοριζόμενα ως

IFG (Impaired Fasting Glucose) άτομα, όταν το κριτήριο είναι η τιμή της FPG. Και οι δυο κατηγορίες θεωρούνται ως δυνητικά προδιαβητικές, αλλά ενώ η IGT αποτελεί ομάδα υψηλού κινδύνου και για καρδιαγγειακή νόσο, η IFG δεν είναι<sup>8</sup>.

4. Η μεμονωμένη υπεργλυκαιμία μετά την φόρτιση (isolated post-challenge hyperglycaemia) (με φυσιολογική FPG), η οποία μπορεί ν' αναγνωρίζεται μόνο με την OGTT, είναι συχνή, αυξάνει τη θνησιμότητα στο διπλάσιο, και επομένως θα πρέπει να ταυτοποιείται και να λαμβάνεται υπ' όψη στις επιδημιολογικές μελέτες<sup>9</sup>. Αν ως κριτήριο για τη διάγνωση χρησιμοποιείται μόνο η FPG, η κατηγορία αυτή θα διαφεύγει συνεχώς της διάγνωσης.

## 5. Υπάρχουν άλλες προτάσεις για τον περιορισμό της ανάγκης εκτέλεσης OGTT στην ανίχνευση του ΣΔ;

### 5.1. Screening βήμα προς βήμα (stepwise screening models) με βάση την FPG:

**5.1α. Μείωση του ορίου της FPG.** Στην προπάθεια περιορισμού της ανάγκης εκτέλεσης OGTT σε κάθε ένα ελεγχόμενο άτομο, μερικοί<sup>7</sup> εξέτασαν την ευαισθησία (sensitivity) της εξής μεθόδου: Εφάρμοσαν την FPG σε όλους τους ελεγχόμενους και την OGTT μόνο σε όσους απ' αυτούς η FPG βρέθηκε μεγαλύτερη από ένα όριο. Με ανώτερο όριο τα 100 mg/dl (5,5 mmol/L) μπορούσαν να διαγνώσουν το 93% αυτών που ήταν διαβητικοί με την OGTT, ενώ με ανώτερο όριο τα 108 mg/dl (6,0 mmol/L) το 82%. Και στη μια και στην άλλη περίπτωση όμως, η ευαισθησία για την ανίχνευση των ατόμων με IGT ήταν μικρή (69% και 29% αντίστοιχα), και αυτό αναγνωρίστηκε ως σημαντικό μειονέκτημα της τακτικής, δεδομένου ότι τα άτομα με IGT είναι ίσως ο πιο ενδιαφέρον στόχος των ανιχνευτικών ελέγχων, όσο αφορά την πρόληψη ανάπτυξης ΣΔ2 και πολλές μελέτες σε εξέλιξη σήμερα αναζητούν τέτοιες προληπτικές (φαρμακολογικές και μη) στρατηγικές - π.χ. Diabetes Prevention Programme στις ΗΠΑ, Stop NIDDM στον Καναδά, DPS-study στη Φιλανδία, EDIPS-study στην Ευρώπη, κ.ά.

**5.1β. FBG σε όλους και OGTT μόνο εάν διαπιστώνεται IFG.** Η European Diabetes Policy Group 1999 συνιστά μια τέτοια βήμα προς βήμα διαγνωστική προσέγγιση που περιλαμβάνει και τα δυο μεν διαγνωστικά κριτήρια, αλλά μόνο σε μια ειδική περίπτωση, στην οποία και τα συγχωνεύει, χωρίς να τα αντιπαραθέτει: Εάν η FPG είναι > 125 mg/dl σε δυο τουλάχιστον στιγμιότυπα επιβεβαιώνεται η διά-

γνωση του ΣΔ. Εάν είναι 110-125 mg/dl (δηλ. εάν πρόκειται για IFG) συνιστά εκτέλεση OGTT, και από την 2-h PG μόνη της ταυτοποιεί τις δυο από τις τρεις δυνατές κατηγορίες - ΣΔ εάν > 200 mg/dl και IGT εάν 140-199 mg/dl - ενώ την κατηγορία IFG την ταυτοποιεί τώρα με βάση την FPG (110 mg/dl ή μεγαλύτερη) και την 2-h PG (139 mg/dl ή μικρότερη)<sup>10</sup>. Με την τακτική αυτή και η ανιχνευτική διαδικασία απλοποιείται, αλλά και τα δυο κριτήρια δεν συγκρούονται.

### 5.2. Ταυτόχρονη μέτρηση της FPG και της HbA1c (ή της φρουκτοζαμίνης).

Με ταυτόχρονη μέτρηση της FPG και της HbA1c, και όρια τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές για την κάθε μια, η ανάγκη για εκτέλεση OGTT μπορεί να περιορισθεί στο 20% των ελεγχόμενων ατόμων, τουλάχιστο σε πληθυσμούς με υψηλό επιπολασμό του ΣΔ. Αυτό ήταν το συμπέρασμα μιας μελέτης στον υψηλού κινδύνου πληθυσμό του Hong Kong<sup>11</sup>. Μειονεκτήματα της τακτικής αυτής η λογιστική πολυπλοκότητα και όσα αναφέρονται παρακάτω σχετικά με την HbA1c<sup>12</sup>.

### 5.3. Μόνη της η HbA1c.

Για την ώρα υπάρχουν πολλές και αποδεκτές αντιρρήσεις για την εφαρμογή της HbA1c μόνης της στην ανίχνευση του ΣΔ<sup>5</sup>: Η HbA1c προσδιορίζεται με πολλές διαφορετικές μεθόδους η σταναρτοποιήση των οποίων μόλις άρχισε (με το National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP), οι μέχρι τώρα μελέτες συσχέτισης HbA1c και FPG ή 2-h PG εφάρμοσαν διαφορετικές μεθόδους μέτρησης της HbA1c, ο συντελεστής συσχέτισης HbA1c και FPG ή 2-h PG είναι μικρός, οι φυσιολογικές τιμές εξάχθηκαν από καθ' υπόθεση μόνο μη διαβητικά άτομα, και αρκετές μελέτες στο παρελθόν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο προσδιορισμός της GHb δεν μπορεί ν' αποτελέσει αξιόπιστο υποκατάστατο της OGTT στη διάγνωση του ΣΔ.

Παρ' όλα αυτά, η GHb παρέχει πιο αληθινό μέτρο της διάρκειας της γλυκαιμικής κατάστασης απ' ότι η OGTT, απαιτεί ελάχιστη ποσότητα δείγματος αίματος, μπορεί να ελέγχεται σε οποιαδήποτε ώρα του 24ωρου, δεν απαιτεί οπωσδήποτε προηγούμενη περίοδο νηστείας, δεν απαιτεί διαιτητική προετοιμασία κατά τις προηγούμενες ημέρες και δεν επηρεάζεται από νοσήματα, φάρμακα και λοιπούς παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την OGTT. Ήδη εδώ και 10 χρόνια

πριν, οι Little και συν.<sup>13</sup> βρήκαν 91% ειδικότητα (specificity) και 85% ευαισθησία (με βάση την OGTT) στην ανίχνευση του ΣΔ με κριτήριο τιμή της GHb μεγαλύτερη κατά 2 SD πάνω από τη μέση φυσιολογική τιμή - με κριτήριο τιμή της GHb μεγαλύτερη κατά 3 SD πάνω από τη μέση φυσιολογική τιμή η ειδικότητα αυξάνεται στο 100%. Μια πρόσφατη εξάλλου μετα-ανάλυση των στοιχείων 18 μελετών που χρησιμοποίησαν την GHb έναντι της OGTT για τη διάγνωση του διαβήτη συμπεραίνει ότι η GHb είναι “χρήσιμη στη διάγνωση”<sup>14</sup>. Η ADA, εξάλλου, θεωρεί την HbA1c απαραίτητο μέρος της αρχικής εκτίμησης όλων των νεοδιαγνωσθέντων διαβητικών και πολύτιμη στην παρακολούθηση (monitoring) της γλυκαιμίας<sup>15</sup>. Η European Diabetes Policy Group τέλος, θεωρεί την HbA1c χρήσιμη στη διάγνωση αρκεί να επιβεβαιωθεί με διαβητικές τιμές της FPG, ο προσδιορισμός της να έχει γίνει με HPLC που προσδιορίζει παθολογικές αιμοσφαιρίνες και ανώμαλους κύκλους ζωής των ερυθρών, και έχει stanταροντοποιηθεί με βάση τις τιμές της μελέτης DCCT. Τιμές > 7,5% αντιστοιχούν κατά προσέγγιση σε τιμές FPG >125 (= ΣΔ) και τιμές >6,5% αντιστοιχούν σε τιμές FPG ≥ 110 (= IFG). Η αξία της GBb στη διάγνωση του διαβήτη αναμένεται να κριθεί σαφέστερα και πιο οριστικά όταν θα ανακοινωθούν τα αποτελέσματα της σύγκρισης της GHb και της FPG στη διάγνωση του διαβήτη της 3<sup>rd</sup> National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994 (NHANES III).

**Συμπερασματικά**, και μέχρι να οριστικοποιηθεί μια γενικής αποδοχής τακτική, η πρόταση της European Diabetes Policy Group είναι νομίζουμε η πιο πρόσφορη, διότι:

- απλοποιεί την ανιχνευτική διαδικασία του διαβήτη, εφαρμόζοντας τα νέα διαγνωστικά κριτήρια της ADA - τα οποία γίνονται δεκτά και από τον WHO,
- περιορίζει την ανάγκη εκτέλεσης OGTT μόνο στην περίπτωση που πρόκειται για IFG (FPG = 110 -125 mg/dl),
- συγχωνεύει, χωρίς να αντιπαραθέτει, τα δυο διαγνωστικά κριτήρια.

## Βιβλιογραφία

1. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268.
2. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in the U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523-534.
3. Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993; 16: 642-652.
4. Nathan DM. To screen or not to screen for NIDDM. In: Alberti KGMM and Mazze, eds. *Current Trends in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. Excerpta Medica International Congress Serries 859. Elsevier Science Publishers B.V. 1989: 133-140.
5. *The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl. 1): 5-19.
6. *American Diabetes Association*. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl. 1): 20-23.
7. *The DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) study group*. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999; 42: 647-654.
8. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarushi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 920-924.
9. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999; 42: 1050-1054.
10. *European Diabetes Policy Group 1999*. Guidelines for Diabetes Care. A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus. International Diabetes Federation, European Region, 1999: 5.
11. Ko GTC, Chan GCN, Yeung VTF, Chow C, Tsang LWW, Li JKY, So W-Y, Wai HPS, Cockram CS. Combined use of fasting plasma glucose concentration and HbA1c or fructosamine predicts the likelihood of having diabetes in high-risk subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 1221-1225.
12. *Isn't it Time to Retire the Oral Glucose Tolerance Test for Diabetes Screening and Diagnosis?* Editorial. *Diabetes Care* 1998; 28: 1215-1216.
13. Little RR, England JD, Wiedmayer H-M, McKenzie EM, Pettit DJ, Knowler WC, Goldstein DE. Relationship of Glycosylated Hemoglobin to Oral Glucose Tolerance: implications for diabetes screening. *Diabetes* 1988; 37: 60-64
14. Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A critical approach for the diagnosis of DM: an analysis using GHb levels. *JAMA* 1996; 276: 1246-1252.
15. ADA. Standards of medical care of patients with DM (Position Statement). *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl. 1): 523-531.

**Βολιώτης:** Ευχαριστώ τον κο Δημητσίογλου για την περιεκτική ομιλία του. Ο κος Κούρτογλου με θέμα “Διαβήτη κήσης”.

## Διαγνωστικά κριτήρια διαβήτη κήσεως

### Γ.Ι. Κούρτογλου

Ως διαβήτη κήσεως ορίζεται κάθε διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη οποιουδήποτε βαθμού που αρχίζει ή διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης<sup>1</sup>. Ο ορισμός ισχύει είτε εφαρμόζεται θεραπευτικώς ινσουλινοθεραπεία είτε μόνο δίαιτα και είτε παραμένει η διαταραχή μετά τον τοκετό είτε όχι. Δεν μπορεί επίσης να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο η διαταραχή να προϋπήρχε της εγκυμοσύνης. Στη παρούσα ομιλία θα ασχοληθούμε με τον *de novo* διαβήτη κήσεως, ο οποίος εμφανίζεται στο δεύτερο ήμισυ της κήσεως και αν παραμένει αδιάγνωστος μπορεί να αποτελέσει αιτία αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας για το νεογνό<sup>2</sup> καθώς και να επηρεάσει τη μελλοντική υγεία του παιδιού και της μητέρας<sup>3</sup>.

### Μητρικός μεταβολισμός στην εγκυμοσύνη

Σε κάθε εγκυμοσύνη παρατηρούνται οι εξής μεταβολές στο μεταβολισμό, οι οποίες αποσκοπούν στην ευκολότερη μεταφορά θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο<sup>4,5</sup>:

1. Ελάττωση γλυκόζης νηστείας.
2. Αύξηση μεταγευματικής γλυκόζης.
3. Αύξηση προ- και μεταγευματικής ινσουλίνης.
4. Υπερτροφία - υπερπλασία β- κυττάρων.
5. Ελαττωμένη ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης (peak:28-32 εβδο)
6. Αυξημένη λιπόλυση.

Είναι δυνατόν να παρατηρηθεί μέχρι και τρεις φορές αύξηση της βασικής έκκρισης ινσουλίνης για να αντιμετωπισθεί η αυξημένη αντίσταση ιδίως προς το τέλος της εγκυμοσύνης<sup>6</sup>. Εάν οι εφεδρείες του β- κυττάρου είναι ελαττωμένες, τότε η γυναίκα παρουσιάζει δυσανεξία στη γλυκόζη. Η ανοχή στη γλυκόζη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι συνεχώς μεταβλητή, η καμπύλη κατανομής της μετατοπίζεται προς τα δεξιά σε σχέση με τις μη έγκυες και δεν υπάρχει σαφής διαχωρισμός μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού<sup>7</sup>. Έχουν λοιπόν τεθεί αυθαίρετα όρια γλυκαιμίας, τα οποία θα έπρεπε ιδεατώς να σχετίζονται απόλυτα με αύξηση του κινδύνου για τη μητέρα και το έμβryo. Έτσι δεν υπάρχει ακόμη ομοφωνία διεθνώς όσον αφορά τα διαγνωστικά κριτήρια του δι-

αβήτη κήσεως και είναι αβέβαια για πολλούς η σημασία της θεραπείας και της ανίχνευσης όλων των περιπτώσεων διαβήτη κήσεως<sup>8</sup>.

Η υπεργλυκαιμία και η συνοδός υπερινσουλιναιμία που παρατηρείται στο έμβryo (η ινσουλίνη είναι η κατ' εξοχήν αναβολική ορμόνη με κύρια επίδραση στο σπλαγγικό λίπος), οδηγούν σε μια σειρά βλαπτικών επιδράσεων λόγω της διαταραγμένης εμβρυϊκής ανάπτυξης με αποτέλεσμα αυξημένο βάρος γέννησης, μακροσωμία (αύξηση του λόγου περιμέτρου κοιλίας προς περίμετρο κεφαλής) και LGA νεογνά<sup>9</sup>. Έτσι δυνατόν να δημιουργηθούν περιγεννητικά προβλήματα, πχ αιφνίδιος θάνατος του εμβρύου, ασφυξία, δυστοκία ώμου κλπ, περισσότερες εγκυμοσύνες να οδηγούνται σε καισαρική τομή, να έχουμε αυξημένη συχνότητα νεογνικών υπογλυκαιμιών, νεογνικού ικτέρου, πολυκυτταραιμίας κλπ<sup>10,11</sup>. Όσο περισσότερη εκσεσημασμένη είναι η μεταβολική διαταραχή τόσο αυξάνει η συχνότητα των προβλημάτων αυτών. Υπάρχουν γενετικές διαφορές στις αναβολικές επιδράσεις της ινσουλίνης και κάποιες φυλές π.χ. μαύροι, Ινδιάνοι Pima, λατινογενείς Β. Αμερικής, Ασιάτες είναι πιο επιρρεπείς στο διαβήτη κήσεως από ότι άλλες<sup>12,13</sup>. Στις περιπτώσεις αυτές η ρύθμιση της γλυκαιμίας πρέπει να είναι αυστηρότερη. Ωστόσο η υπεργλυκαιμία δεν είναι ο μόνος παράγον που επηρεάζει το βάρος γέννησης. Αυξημένο βάρος γέννησης νεογνών παρατηρείται σε πολύτοκες, γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος και μεγάλη ηλικία, παράγοντες που παρουσιάζονται συχνότερα σε έγκυες με δυσανεξία στη γλυκόζη και συμβάλλουν ανεξάρτητα στο αυξημένο βάρος γέννησης<sup>14</sup>. Η δε απόφαση για καισαρική τομή δεν επηρεάζεται μόνο από τα επίπεδα γλυκόζης αλλά και από την αίσθηση αυξημένου κινδύνου (φόβος για όψιμο ενδομήτριο θάνατο και δυσαναλογία μητέρας - εμβρύου ) και την προτίμηση που έχουν η μητέρα και ο μαιευτήρας, ιδίως αν συνυπάρχει επιβαρημένο μαιευτικό ιστορικό. Μια μελέτη από τις ΗΠΑ έδειξε ότι, αν εξαιρεθούν μητρικοί παράγοντες, η συχνότητα καισαρικής τομής αυξάνει κατά 10% για κάθε αύξηση κατά 18 mg/dl πάνω από τα 120 mg/dl στην τιμή γλυκόζης 3 ωρών στη ΔΑΓ με τα 100gr<sup>14</sup>. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες που θα ερευνήσουν τους λόγους που οδη-

**Πίνακας 1.** Κριτήρια διαβήτη κήσεως διαφόρων συγγραφέων και ερευνητών. Τιμές γλυκαιμίας σε mg/dl

	Νήσιτις	1h	2h	3h
100 g ADA <sup>22</sup>	105	190	165	145
100 g O' Sullivan <sup>18</sup>	90	165	145	125
100 g Carpenter-Coustan <sup>19</sup>	95	180	155	145
75 g Π.Ο.Υ. <sup>20</sup>	140		(140)200	
75 g E.A.S.D. Study group <sup>21</sup>	140		(140)200	
100 g Sacks <sup>23</sup>	96	172	152	131
75 g Δ. Καραμήτσος*	110	170	120	

\* Προσωπική επικοινωνία

γούν σε καισαρική τομή και κατά πόσο αυτοί άλλαξαν λόγω προηγούμενων κλινικών συμβαμάτων.

Η συχνότητα του διαβήτη κήσεως ανέρχεται σε διάφορες μελέτες από 1% έως και 14%<sup>15-17</sup>. Αιτία αυτής της ευρείας διακύμανσης είναι τα διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης και οι διαφορετικοί μελετώμενοι πληθυσμοί.

Στον πίνακα 1 παρατίθενται διάφορα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν κατά καιρούς προταθεί από διάφορους συγγραφείς και διάφορες επιστημονικές εταιρείες. Πολλά από αυτά δεν έχουν αξιολογηθεί στην εγκυμοσύνη και κάποια που έχουν αξιολογηθεί δεν χρησιμοποιούνται. Άλλα κριτήρια χρησιμοποιούμενα ιδίως στη Μ. Βρετανία ορίστηκαν από οικονομικούς λόγους με σκοπό να περιορίσουν τον αριθμό των γυναικών που πρέπει να υποβάλλονται σε συνδυασμένη μαιευτική και διαβητολογική παρακολούθηση<sup>8</sup>. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα κριτήρια είναι αυτά της ADA (Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία, 1997, ΔΑΓ 3 ωρών με 100 γρ γλυκόζης) (Πίν 2) και αυτά του ΠΟΥ (1985, ΔΑΓ 2 ωρών με 75 γρ γλυκόζης) (Πίν 3). Ο ΠΟΥ προτείνει οι περιπτώσεις που κατατάσσονται ως IGT (γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών: 140-200 mg/dl) να αντιμετωπίζονται ως διαβήτη. Τα κριτήρια της ADA<sup>22</sup> τα οποία βασίστηκαν στα κριτήρια των O' Sullivan

και Mahan<sup>18</sup>, όπως αυτά τροποποιήθηκαν από τους Carpenter και Coustan<sup>19</sup> βάσει των συγχρόνων μεθόδων μέτρησης της γλυκόζης, αξιολογήθηκαν στη βάση μελλοντικής ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2 στη μητέρα<sup>24</sup>. Αν και είναι γενικώς αποδεκτά στις ΗΠΑ δεν χρησιμοποιούνται ευρέως αλλού. Τα κριτήρια του ΠΟΥ<sup>20</sup> ανιχνεύουν 2-3 φορές περισσότερες γυναίκες με διαβήτη κήσεως από ότι τα κριτήρια της ADA. Εν τούτοις βρέθηκε σε μελέτες ότι ηπιότερες διαταραχές ανοχής γλυκόζης, από ότι ανιχνεύουν τα κριτήρια της ADA, σχετίζονται με άσχημη έκβαση εγκυμοσύνης<sup>25,26</sup>. Η περιγεννητική θνητότητα σε μια πόλη μαύρων της Αφρικής έφθασε το 21% σε γυναίκες που δεν έλαβαν καμία θεραπεία<sup>27</sup>. Αναμφίβολα πολλές από αυτές είχαν αδιάγνωστο διαβήτη κήσεως. Είναι λοιπόν σαφές ότι έκδηλες διαταραχές ανοχής γλυκόζης σε πληθυσμούς με δύσκολη πρόσβαση σε προγεννητική φροντίδα, συνοδεύονται από αυξημένη περιγεννητική θνητότητα. Σε αυτούς τους πληθυσμούς η έγκαιρη διάγνωση, και η στενή παρακολούθηση ελαττώνει τα συμβάματα αυτά. Άλλη μελέτη από το Χονγκ-Κονγκ έδειξε ότι τα νεογνά γυναικών με τιμές 2 ωρών πλάσματος βάσει κριτηρίων ΠΟΥ 140-160 mg/dl, είχαν παρόμοιο κίνδυνο (LGA, χαμηλό APGAR score, προωρότητα) με αυτά γυναικών με τιμές 160-200mg/dl<sup>28</sup>. Άλλη μελέτη στους Ινδιάνους Pima έδειξε ότι, για τιμές γλυκόζης αίματος δύο ωρών στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, τα ποσοστά περιγεννητικής θνησιμότητας, μακροσωμί-

**Πίνακας 2.** Κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (National Diabetes Data Group, 1997)

Γλυκόζη πλάσματος (mg/dl)	50 g (screening)	100 g
Νήσιτις	-	105
1 ώρα	140	190
2 ώρες	-	165
3 ώρες	-	145
Διαβήτη κήσεως: 2 ή περισσότερες τιμές > όρια		
Διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης: Γλυκόζη 2 ωρών: 140-165		

**Πίνακας 3.** Κριτήρια του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (1985). Χρησιμοποιούνται 75 g γλυκόζης

	Νήσιτις	2 ωρών
Γλυκόζη πλάσματος (mg/dl)	<140	>140

\* Αν γλυκόζη νηστείας >140 mg/dl: προϋπάρχων Σ.Δ.

ας και προωρότητας αυξάνονταν όσο αυξανόταν ο βαθμός γλυκαιμίας (προωρότητα 1,6% για τιμές 100-119 mg/dl, 5,7% για τιμές 120-159 mg/dl και 5,9% για τιμές 160-199 mg/dl, μακροσωμία 25%, 38% και 94% αντίστοιχα και περιγεννητική θνησιμότητα 0,8%, 1,2% και 4,3% αντίστοιχα). Η συχνότητα δηλαδή των επιπλοκών στο νεογνό σχετιζόταν θετικά με τον βαθμό έντασης της διαταραχής<sup>29</sup>. Επίσης γυναίκες που πληρούν τα κριτήρια του ΠΟΥ αλλά όχι τα κριτήρια της ADA παρουσιάζουν ελαττωματική πρώιμη έκκριση ινσουλίνης κατόπιν χορήγησης γλυκόζης<sup>30</sup>.

Η πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 στις γυναίκες με διαβήτη κύησης σχετίζεται θετικά με την γλυκαιμία νηστείας, την πρώιμη εμφάνιση διαβήτη κύησης και το περαιτέρω σωματικό βάρος που αποκτούν μετά το τέλος της εγκυμοσύνης, καθώς και με τη φυλετική καταγωγή της<sup>31-33</sup> ενώ η εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκίας στα παιδιά αυτών των γυναικών σχετίζεται με τη γλυκαιμία νηστείας και με φυλετικούς παράγοντες (π.χ. Pima Indians)<sup>34,35</sup>. Ωστόσο ο ουδός γλυκαιμίας για εμφάνιση ΣΔ και παχυσαρκίας στο παιδί, ο οποίος είναι πολύ σημαντικός για γυναίκες με ηπιότερες διαταραχές ανοχής στη γλυκόζη, παραμένει άγνωστος.

Μέχρι να έχουμε αποτελέσματα από κάποια μεγάλη τυφή πολυεθνική μελέτη<sup>36</sup>, η οποία θα δείξει την μακροπρόθεσμη και βραχυπρόθεσμη έκβαση εγκυμοσύνης σε μη επιλεγμένες και μη αντιμετωπισθείσες εγκυμοσύνες, που θα έχουν καταταγεί βάσει κριτηρίων ΠΟΥ, και στη βάση των μέχρι τώρα ενδείξεων είναι σκόπιμο να αντιμετωπίζονται επιθετικά και να θεραπεύονται ακόμη και οι περιπτώσεις με ήπιες διαταραχές ανοχής γλυκόζης.

## Βιβλιογραφία

1. Metzger BE, Coustan DR (Eds). Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 21(Suppl. 2): B1-B167.
2. Dornhorst A. Implications of gestational diabetes for the health of the mother. Brit J Obstet Gynecol 1994; 101: 286-90
3. Pettit D, Aleck K, Baird H et al. Congenital susceptibility to NIDDM: Role of intrauterine environment. Diabetes 1988; 37: 622-84.
4. Lind T, Billewicz WZ, Brown G. A serial study of changes occurring in the OGTT during pregnancy. J Obstet Gynecol Br Commonw 1973; 80: 1033-9.
5. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth et al. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 483-86.
6. Buchanan TA, Metzger BE, Feinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and b-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1008-14
7. Berrkus MD, Langer O. Glucose tolerance test and periodicity: the effect of glucose loading. Obstet Gynecol 1995; 85: 423-7.
8. Dornhorst A, Chan SP. The elusive diagnosis of gestational diabetes(Editorial). Diabet Med 1998; 15: 7-10.
9. Pedersen B. Hyperglycaemia-hyperinsulinimism theory and birthweight. Baltimore. MD: Williams and Wilkins. 1977: 211-220.
10. Boyd ME, Usher RH, McLean FH. Fetal macrosomia: prediction, risk, proposed management. Obstet Gynecol 1983; 61: 715-22.
11. Spellacy WN, Miller S, Winegar MPH, Petersen PQ. Macrosomia- maternal characteristics and infant complications. Obstet Gynecol 1985; 66: 1158-61.
12. Homko CI, Nyirjesy P, Sivan E, Reece EA. The interrelationship between ethnicity and gestational diabetes in fetal macrosomia. Diabetes Care 1995; 18: 1442-1445.
13. Dornhorst A, Nicholls ISD, Welch A, Ali K, Chan SP, Beard RW. Correcting for ethnicity when defining large-for-gestational-age infants in diabetic pregnancies. Diabet Med 1996; 13: 226-31.
14. Sermer M, Naylor D, Gare DI et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 146-156.
15. O' Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high risk gestational diabetic patients. Am J Obstet Gynecol 1973; 116: 895-900.
16. Hadden DR. Screening for abnormalities of carbohydrate metabolism in pregnancy. Diabetes Care 1980; 3: 440-6.
17. Dooley SL, Metzger BE, Cho NH. Gestational diabetes mellitus. Influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a U.S population. Diabetes 1991; 40 (Suppl 2): 25-9
18. O' Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13: 278-85.
19. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 768-73.
20. WHO. Diabetes Mellitus. Tech Report Series 1985; 729: 9-17.
21. Lind T. A prospective multicentre study to determine the influence of pregnancy upon the 75g OGTT: The Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes In: Sutherland HW, Stowers JM, Pearson DWM eds. Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn IV. London: Springer - Verlag, 1989: 209-26.
22. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus(Position Statement).Diabetes Care 1999; (Suppl 1): 74-79.
23. Sacks DA, Abu-Fadil S, Grenspon JS, Forterringham N.

- Do the current standards for glucose tolerance in pregnancy represent a valid conversion of O' Sullivan's original criteria? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(3): 638-41
24. O' Sullivan JB. The Boston gestational diabetes studies: review and perspectives. In: Sutherland HW, Stowers JM, Pearson DWM eds. Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn IV. London: Springer - Verlag, 1989: 287-94.
25. Li DFH, Wong VCV, O' Hoy KMKY, Yeung CY, Ma HK. Is treatment needed for mild impairment of glucose tolerance in pregnancy? A randomised control trial. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 851-4.
26. Pettit DJ, Bennett PH, Hanson RL, Narayan KMV. Comparison of WHO and NDDG procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1264-8.
27. Huddle K, England M, Nagar A. Outcome of pregnancy in diabetic women in Soveto South Africa. *Diabet Med* 1993; 10: 290-294.
28. Lao TT, Lee CP. Gestational impaired glucose tolerance: should the cut-off be raised to 9mmol/l? *Diabetic Med* 1988; 15: 24-29.
29. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980; May-Jun; 3(3): 458-64
30. Nichols JSD, Chan SP, Ali K, Beard RW, Dornhorst A. Insulin secretion and sensitivity in women fulfilling WHO criteria for gestational diabetes. *Diabet Med* 1995; 12: 56-60.
31. Dornhorst A, Bailey PC, Anyakou V et al. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990; 284(New Series 77): 1219-28.
32. Coustan DR, Carpenter MW, O' Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(4): 1139-44.
33. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, et al. Gestational diabetes: antepartum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and type 2 diabetes in Latino women. *Diabetes* 1988; 47(8): 132-10.
34. Silvermann BL, Metzger BE, Cho NH, Leob CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 1995; 18: 611-17.
35. Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy. Long term effects on obesity and glucose tolerance in the offspring. *Diabetes* 1985; 34(Suppl 2): 119-122.
36. Fishman RHB. Debate over diabetes in pregnancy study. *Lancet* 1995; 345: 915.

**Βολιώτης:** Ευχαριστώ τον κo Κούρτογλου για την τόσο ζωντανή παρουσίασή του. Παρακαλώ τον τελευταίο ομιλητή, τον κo Συμελίδη.

## Πότε αρχίζει ο διαβήτης και πώς μπορούμε να το ξέρουμε;

### Α. Συμελίδης

Σε αντίθεση με τον σακχαρώδη διαβήτη (Σ.Δ.) τύπου I, του οποίου η έναρξη χαρακτηρίζεται από συμπτωματολογία σαφώς προσδιορισμένη, ο διαβήτης τύπου II εξελίσσεται βραδέως και συχνά παρουσιάζεται χωρίς προηγούμενη ή με ασαφή συμπτωματολογία. Έτσι κάποιoi ασθενείς με διαβήτη τύπου II είναι αδιάγνωστοι<sup>1</sup>. Το 4% περίπου του γενικού πληθυσμού άνω των 45 ετών πάσχει από διαβήτη που δεν έχει διαγνωσθεί<sup>2</sup>. Η μέση διάρκεια διαβήτη κατά το χρόνο της κλινικής διάγνωσης εκτιμάται να είναι 4-7 χρόνια<sup>3</sup>. Εξάλλου πολλές μελέτες έδειξαν ότι κατά το χρόνο της διάγνωσης του διαβήτη ο επιπολασμός των επιπλοκών της μικροκαι μακροαγγειοπάθειας μπορεί να είναι υψηλός.

Τίθεται επομένως θέμα πρόωμης διάγνωσης της νόσου. Σε ποια όμως βάση η διάγνωση του διαβήτη είναι περισσότερο αξιόπιστη;

Η τιμή γλυκόζης πλάσματος των 140 mg% έχει υψηλή εξειδίκευση (99,7%), αλλά χαμηλή ευ-

αισθησία (30%). Η μείωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (Fasting Plasma Glucose, FPG) από 140 σε 126 mg % αύξησε την ευαισθησία σε 49%, ενώ ελάχιστα μείωσε την εξειδίκευση (98,2%). Η FPG παρέχει περιορισμένη μόνο βοήθεια στην αναγνώριση ατόμων με παθολογική ανοχή γλυκόζης, μια ομάδα πληθυσμού όπου η εξέλιξη σε κλινικό διαβήτη είναι δυνατή<sup>4</sup>.

### Ταξινόμηση του Σ.Δ.

Η ταξινόμηση του Σ.Δ. περιλαμβάνει, πλην των κλασικών και από δεκαετιών γνωστών δύο τύπων, και άλλους τύπους διαβήτη. Υπάρχουν όμως και αταξινόμητες περιπτώσεις. Είναι οι μορφές τύπου I και II διαβήτη οι βραδέως εξελισσόμενες, συχνότερα σε ενήλικες 25-50 ετών<sup>5</sup>. Ο διαβήτης τύπου I φαίνεται ότι είναι περισσότερο συχνός στους ενήλικες απ' ότι μέχρι τώρα επιστεύετο<sup>6</sup>. Από το άλλο μέρος η ηλικία έναρξης του διαβήτη τύπου II είναι τώρα αρκετές δεκαετίες νωρίτερα απ' ότι στο παρελθόν. Είναι συνηθής στις ηλικίες 25-35 ετών<sup>7</sup>.

Ωστόσο ο διαβήτης τύπου I στους ενήλικες δεν εμφανίζεται με τα τυπικά συμπτώματα (πολυ-



ουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους, κετοξέωση). Επί πλέον είναι δύσκολο να ταξινομηθεί σαν διαβήτη τύπου II λόγω αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων, αν και βραδύτερη απ'ότι στις περιπτώσεις έναρξης κατά την παιδική ηλικία<sup>6</sup>.

### Αυτοάνοσοι δείκτες

Η απόδειξη της συνεχούς καταστροφής των β-κυττάρων είναι η παρουσία αντισωμάτων. Τα σημαντικότερα αυτοαντισώματα είναι τα αντι-GAD (Glutamic Acid Decarboxylase), ICA (αντινησιδιακά κυτταροπλασματικά), IAA (αντι-ινσουλιδικά) και τα ενάντια στη φωσφατάση της τυροσίνης (IA-2). Συνώνυμος με την αυτοανοσία έγινε ο τύπος I (Πίν. 1).

Η GAD είναι υπεύθυνη για τη μετατροπή του γλουταμινικού οξέος σε πρωτεΐνη που ονομάζεται GABA και η οποία δρα στο β-κύτταρο σαν πηγή ATP. Είναι καλός δείκτης για διερεύνηση αυτών με εξελισσόμενη χρόνια αυτοανοσία. Η GAD65 εκφράζεται στα β-κύτταρα και η GAD67 στα εγκεφαλικά κύτταρα. Τα αυτοαντισώματα GAD και 64K (Kilodalton), που μόνιμα κάνουν πρόωμη εμφάνιση, είναι ακριβώς τα ίδια. Τα αντι-GAD αντισώματα εμφανίζονται μέχρι και 13 χρόνια πριν την κλινική εκδήλωση της νόσου και πριν τα ICA παρουσιαστούν σε ανιχνεύσιμες ποσότητες. Η αυτοανοσία σε άλλα αυτοαντιγόνα σαφώς έπεται αυτής της GAD.

Η αυτοάνοση κυτταρική διήθηση των νησιδίων, ανιχνευόμενη με την ποικιλία των αυτοαντισωμάτων του ορού ίσως παρέχει το κλειδί της φυσικής ιστορίας της νόσου. Η πραγματική όμως προγνωστική ικανότητα της παρουσίας των αυτοαντισωμάτων δεν έχει επαρκώς εκτιμηθεί, λόγω της άγνωστης διάρκειας της λανθάνουσας περιόδου στους ενήλικες.

#### Αντι-GAD και ICA σε νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς τύπου II από την UKPDS (n=3.672)

Αυτοαντισώματα	Διαβητικοί	Συχνότητα
ICA	213	6 %
Αντι- GAD	361	10 %
Αμφότερα	144	4 %

Οι διαβητικοί αυτοί έχουν τύπου I διαβήτη ή διαβήτη LADA. Όπως φαίνεται όμως από τον πίνακα η συχνότητα των αντι-GAD είναι σχεδόν διπλάσια των ICA. Η παρουσία των αυτοαντισωμάτων ιδιαίτερα συσχετίστηκε με νεαρότερη ηλικία, χαμηλότερο BMI και θεραπεία με ινσουλίνη, χαρακτηριστικά συμβατά με διαβήτη τύπου I. Αν και για όλες τις ηλικίες η παρουσία των αυτοαντισωμάτων παρείχε αυξημένη πιθανότητα για ανάγκη ινσουλινοθεραπείας<sup>8,9</sup>. Τα IAA και IA-2 έχουν σχετικά χαμηλό επιπολασμό στους ενήλικες και πολύ λίγο βοηθούν στη διάγνωση<sup>10</sup>.

Σε μια άλλη μελέτη ερευνήθηκε η σχέση των αντι-GAD με πρόωμη έναρξη ινσουλινοθεραπείας σε διαβητικούς τύπου II. Στις περιπτώσεις αρνητικών αντι-GAD υπάρχει μεγάλου βαθμού απόκλιση από το χρόνο της διάγνωσης μέχρι την έναρξη ινσουλινοθεραπείας. Ενώ οι περισσότεροι διαβητικοί με αντι-GAD θετικά υποβλήθηκαν σε ινσουλινοθεραπεία σύντομα μετά τη διάγνωση<sup>11</sup>. Επίσης βρέθηκε συσχέτιση αυτοαντισωμάτων και πρόωμης έναρξης διαβήτη τύπου I σε γυναίκες με διαβήτη κύησης<sup>12</sup>.

### Διαβήτη LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults or slow – onset)

Πρόκειται για διαβήτη τύπου II ή για διαβήτη τύπου I βραδείας έναρξης;

Ήδη από τη δεκαετία του 80 υπήρχαν μελέτες για διαβήτη ενηλίκων βραδείας έναρξης που θα μπορούσε να είχε αυτοάνοση βάση. Το 1986 αναφέρθηκε υψηλή συχνότητα αντινησιδιακών αντισωμάτων σε ενήλικες Φιλλανδούς ασθενείς, που είχαν χαρακτηριστεί ως διαβητικοί τύπου II, αλλά έπειτα ονομάστηκαν λανθάνοντες τύπου I διαβητικοί (LADA)<sup>8</sup>.

#### Χαρακτηριστικά διαβήτη τύπου LADA<sup>5,11</sup>

- Ασθενείς ηλικίας > 25 ετών (συνήθως)
- Κλινική εκδήλωση όπως ο μη παχύσαρκος διαβητικός τύπου II
- Ικανοποιητικός μεταβολικός έλεγχος αρχικά

Πίνακας 1. Αυτοάνοσοι Δείκτες για την ανάπτυξη IDDM

Αντίσωμα	Διαγνωστική Ευαισθησία-Εξειδίκευση	Αξία	Προγνωστική αξία α βαθμού συγγενείς
1. αντινησιδιακά (ICA)	80-90%	96-99%	20-50%
2. αντιινσουλιδικά (IAA)	40-70%	99%	< 50%
3. αντι-GAD	70-90%	99%	> 50%

μόνο με δίαιτα ή και με υπογλυκαιμικούς παράγοντες.

- Ανάγκη για ινσουλινοθεραπεία επέρχεται σε μήνες, αλλά μπορεί και σε χρόνια (10 ή και περισσότερα)
- Χαμηλά επίπεδα C-πεπτιδίου νηστείας και μετά διέγερση με γλυκαγόνη, HLA ευπάθεια, θετικά ICA και θετικά αντι-GAD σε ποσοστό 70-80%.

Τα ανωτέρω δείχνουν ότι η υποκείμενη αυτοάνοση διαδικασία εξελίσσεται βραδέως για πολλά χρόνια σ' αυτούς τους ασθενείς πριν η νόσος γίνει γνωστή. 10-15% όλων των ενηλίκων με διαβήτη και μέχρι 50% των μη παχυσάρκων διαβητικών τύπου II μπορεί να έχουν LADA<sup>6</sup>. Ο διαβήτης LADA χαρακτηρίζεται από μειωμένη λειτουργία των β-κυττάρων, αλλά και από αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>13</sup>.

Αυτοαντισώματα θετικά σε διαβήτη κύησης χωρίς την ανάγκη ινσουλινοθεραπείας είναι μάλλον διαβήτης LADA<sup>12</sup>.

Για τη διάκριση IDDM και LADA να έχουμε υπ' όψιν μας ότι ο διαβήτης τύπου LADA χαρακτηρίζεται από ίδια ή χαμηλότερα επίπεδα αυτοαντισωμάτων, μεγαλύτερο BMI και υψηλότερο C-πεπτιδίο<sup>14,15</sup>.

Ας επανέλθουμε στην αρχική ερώτηση. Πότε αρχίζει ο διαβήτης;

Για τη συμβολή της FPG, της HbA1c, καθώς και της OGTT στην ανίχνευση του διαβήτη αναφέρθηκαν οι προηγούμενοι ομιλητές. Ως προς τα επίπεδα του C-πεπτιδίου, όταν αυτά είναι χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα, θεωρείται βέβαιο ότι η διαδικασία για εμφάνιση διαβήτη προχωρεί ολοταχώς ή πλέον είναι εγκαταστημένος ο διαβήτης. Ο ρυθμός πτώσης των επιπέδων του C-πεπτιδίου είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με θετικούς αυτοάνοσους δείκτες<sup>16</sup>. Η έκκριση όμως του C-πεπτιδίου, όπως και της ινσουλίνης, δεν είναι σταθερή λειτουργία, είναι σφυγμική.

Η αρχική μεταβολική συνέπεια της καταστροφής των β-κυττάρων, δηλαδή η απώλεια της πρώτης φάσης απελευθέρωσης ινσουλίνης ανιχνεύεται με την ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (IVGTT)<sup>17</sup>. Η ανίχνευση όμως του διαβήτη πρέπει να γίνει πριν επέλθει σημαντική μείωση έκλυσης ινσουλίνης στην φάση αυτή. Επομένως η παρουσία αυτοάνοσων δεικτών είναι πολύ σημαντική για την πρόωμη διάγνωση του διαβήτη. Από τους αυτοάνοσους δείκτες είναι σαφής η υπεροχή των αντι-GAD (διάρκεια και συχνότητα οροθετικότητας) σαν δείκτης αυτοάνοσης ινσουλίτιδας στους ενήλι-

κες<sup>5</sup>. Για τον προσδιορισμό τους σήμερα υπάρχουν αρκετές αξιόπιστες, μη δαπανηρές μέθοδοι (ραδιοανοσολογική, ενζυματική). Δεν συνιστάται ο προσδιορισμός των αντι-GAD σε αυτούς με C-πεπτιδίο < 0.5 ng/ml.

Επί πλέον ο προσδιορισμός των αντι-GAD παρέχει αξιόλογη πληροφορία στους θεράποντες γιατρούς για την πιθανότητα μελλοντικής ινσουλινοθεραπείας. Η πρόωμη έναρξη ινσουλινοθεραπείας μπορεί να βελτιώσει το μεταβολικό έλεγχο και να συντηρήσει τη λειτουργία των β-κυττάρων, μειώνοντας τους κινδύνους επιπλοκών του διαβήτη.

Συμπερασματικά τα αντι-GAD αποτελούν τον πλέον πρόωμο και καλύτερο δείκτη για πρόγνωση του διαβήτη.

## Βιβλιογραφία

1. *Alen J. Garber.* When Does Diabetes Begin, and How Do We Know It? Editorial. *Clinical Diabetes* July / August 1997; 146-147.
2. *Ruige JB, Neeling de JND et al.* The performance of an NIDDM screening questionnaire based on symptoms and risk factors. *Diabetes Care.* 1997; 20: 491-496.
3. *Harris MI, Klein R. et al.* Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 815-819.
4. *Is fasting glucose sufficient to define diabetes?* Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group on behalf of the European Diabetes Group. *Steno Diabetes Centre, Gentofte, Denmark. Diabetologia* 1999; 42: 647-654.
5. *P. Zimmet, R. Turner et al.* Crucial Points at Diagnosis. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl. 2): B59-B64.
6. *Zimmet P.* The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 1995; 18: 1050-1064.
7. *Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE.* Emerging epidemic of Type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22: 345-354.
8. *Zimmet PZ.* Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* 1999; 42: 499-518
9. *Turner R, Stratton I, et al.* UKPDS2 Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1288-1293.
10. *Rolandsson O, Hagg E, et al.* Glutamate decarboxylase (GAD65) and tyrosine phosphatase-like protein (IA-2) autoantibodies index in a regional population is related to glucose intolerance and body mass index. *Diabetologia* 1999; 42: 555-559.
11. *Humphrey ARG, McCarty DJ et al.* Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and phenotypic features associated with early insulin treatment in individuals with adult-onset diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1998;

- 15: 113-119.
12. *Guaita G, Pellgra I, et al.* Prevalence of autoantibodies to pancreatic b cell antigens in Sardinian women with gestational diabetes mellitus. EASD 1999, Abstract 323.
  13. *Al Carlsson, L. Groop et al.* Lada is characterised by decreased insulin secretion but similar degree of insulin resistance as NIDDM. EASD 1998, Abstract 663.
  14. *Torn C, Landin-Olsson M, et al.* Prediction of insulin treatment latent autoimmune diabetes in adults. EASD 1998, Abstract 342.
  15. *Libman I, DBecker D, et al.* Classical insulin dependent diabetes versus latent autoimmune diabetes in adults. Two different entities? IDF 1997, Abstract 280.
  16. *Morner B, Agner I, et al.* Increased reduction in fasting C-peptide is associated with islet cell antibodies in type I diabetes patients. In: Textbook of Diabetes. Vol. I: John Pickup and Gareth Williams eds. Blackwell Science, second edition, 1997: 15.1-15.23
  17. *Tankova T, LDakovska L, et al.* IVGTT and anti-GAD 65 anti-bodies in the diagnosis of glucose tolerance. EASD 1999, Abstract 353.

**Βολιώτης:** Ευχαριστώ όλους τους ομιλητές για την τόσο εμπειρισταωμένη παρουσίαση των θεμάτων τους στο χρόνο που τους δόθηκε.

Δεν ξέρω αν έλυσαν όλες τις απορίες σας ή σας δημιουργήθηκαν περισσότερα ερωτηματικά απ' αυτά που είχατε πριν μπειτε στην αίθουσα. Έχουμε λίγο χρόνο στη διάθεσή μας. Επομένως αν κάποιος από τους συναδέλφους έχει κάποια ερώτηση, να προσθέσει κάτι ή να κάνει σχόλιο σε όλα όσα αναφέρθηκαν μπορεί να πάρει το λόγο.

Προσωπικά και για να αρχίσει η συζήτηση θα ήθελα να κάνω δύο διευκρινιστικές ερωτήσεις επειδή πιστεύω πως έχουν δημιουργηθεί απορίες στο ακροατήριο. Θα ήθελα λοιπόν να μου διευκρινίσει ο κος Κούρτογλου τι εννοεί με τη “μεταβλητή συνεχώς διχοτομούμενη” όπως επίσης για τον διαβήτη της κύησης που είπε “συμβατική και εντατική θεραπεία”. Είναι στους περισσότερους συναδέλφους γνωστοί οι όροι αλλά θα ήθελα να τους αναλύσετε με λίγα λόγια.

**Κούρτογλου:** Κατ' αρχάς η καμπύλη ανοχής στη γλυκόζη είναι μια καμπύλη συνεχώς μεταβλητή και όχι διχοτομούμενη. Απλά αν τη βάλουμε στην καμπύλη κατανομής του Gauss υπάρχει μια μετατόπιση της καμπύλης ανοχής προς τα δεξιά στην εγκυμοσύνη. Σε κάθε εγκυμοσύνη γίνεται αυτό οπότε δεν ξέρουμε πότε τελειώνει το φυσιολογικό και πού αρχίζει το παθολογικό. Όσον αφορά τη συμβατική και εντατική θεραπεία, γνωρίζουμε ότι τα όρια της γλυκαιμίας είναι πιο αυστηρά στην εντατική θεραπεία. Η θεραπεία αφορά τα όρια της γλυκαιμίας δηλαδή πλησιάζει περισσότερο στα αυστηρά κριτήρια χαμηλής γλυκόζης παρά προς τα κριτήρια της ADA που είναι πιο ελαστικά.

**Βολιώτης:** Θεραπεία ινσουλίνης; Παρακαλώ να το διευκρινίσετε γιατί στον διαβήτη κύησης η θεραπεία δεν είναι μόνο η ινσουλίνη.

**Κούρτογλου:** Οτιδήποτε χρειαστεί για θερα-

πεία. Όχι μόνο ινσουλίνη. Ο διαβήτης κύησης δεν χρειάζεται πάντα ινσουλίνη. Πολλές φορές η δίαιτα μόνη είναι αρκετή. Ότι χρειαστεί για να έχουμε σάκχαρα κοντά στους στόχους που πρέπει να βάλουμε και που είναι πάντα η χαμηλή γλυκαιμία.

**Βολιώτης:** Ευχαριστώ. Ο κος Σάιλερ παρακαλώ.

**Σάιλερ:** Μου έμεινε η εντύπωση ότι ο WHO θα υιοθετήσει τα κριτήρια της ADA. Συνέχεια όμως δημοσιεύονται εργασίες που κάνουν σύγκριση των κριτηρίων της ADA και της WHO. Υπάρχουν εργασίες που λένε με τα κριτήρια της WHO διαγνώσαμε διαβήτη και ξέρω πως υπάρχει μια συμβουλευτική επιστολή των Alberti και Zimmet προς τον WHO για να αλλάξουν τα κριτήρια. Δεν έχει από ό,τι ξέρω αποक्रυσταλλωθεί μια γνώμη όσον αφορά τον WHO. Θα ήθελα να το διευκρινίσετε.

**Δημητσίκογλου:** Είναι ακριβώς όπως τα αναφέρατε. Η συμβουλευτική επιτροπή ήδη έχει κάνει αποδεκτές τις δύο από τις τρεις προτάσεις της ADA, δηλαδή τα χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας τα 126 mg ικανό και απαραίτητο στοιχείο για να διαγνώσει ΣΔ και την ενδιάμεση κατηγορία, την IFG. Αλλά δεν έχει κάνει αποδεκτό την κατάρτηση της δοκιμασίας γλυκόζης. Το θέμα είναι ακόμα σε επίπεδο συμβουλευτικής επιτροπής. Ο WHO δεν έχει δώσει ακόμα οριστική απάντηση.

**Βολιώτης:** Ο κος Παπάζογλου.

**Παπάζογλου:** Κατ' αρχάς, επειδή αναφέρεται το 126, αυτό είναι γραμμένο και στα κλασικά βιβλία και αναφέρω την εργασία που δημοσιεύσαμε το 1994 που χρησιμοποιήσαμε την τιμή 127 για να χαρακτηρίσουμε τους διαβητικούς. Δεν είναι κάτι καινούργιο. Η Expert Committee όπως αποκαλείται είναι δέκα Αμερικανοί και δύο Ευρωπαίοι μεταξύ των οποίων και ο Alberti, οι οποίοι συναντι-

ούνται και συζητάνε διάφορα λες και δεν ξέρουν τι άλλο να κάνουν. Ο WHO δεν έχει σκοπό όπως φαίνεται να τα υιοθετήσει, όπως έτυχε να πληροφορηθώ μετά από συζήτηση με κάποιους από αυτούς σε κάποιο επιδημιολογικό group.

Όλοι οι ομιλητές μίλησαν για τους μη γνωστούς διαβητικούς. Δεν μίλησαν για τους γνωστούς διαβητικούς. Βέβαια υπάρχει και σαφής διαχωρισμός. Για την IGT το μόνο πρόβλημα είναι πως στη δοκιμασία γλυκόζης δεν υπάρχει επαναληψιμότητα και το πρόβλημα αυτό οφείλεται στο ότι οι συνθήκες με τις οποίες εκτελείται η καμπύλη σακχάρου δεν είναι εντάξει ή οι συνθήκες δεν είναι πάντα οι ίδιες. Επαναλαμβάνω πως το πρόβλημα είναι στην επαναληψιμότητα. Επομένως σε Scrinig Test την καμπύλη ανοχής γλυκόζης την κάνουμε σε ορισμένα μόνο άτομα για επιδημιολογικούς λόγους. Όταν ανιχνεύουμε τον διαβήτη κύησης υπάρχουν και άλλα κριτήρια, δεν είναι η καμπύλη σακχάρου το μόνο π.χ. αν είναι παχύσαρκες, αν έχουν άλλες αποβολές, αν έχουν οικογενειακό ιστορικό διαβήτη. Όλα αυτά λαμβάνονται υπ' όψιν για το αν θα κάνουμε καμπύλη σακχάρου και πως θα ερμηνεύσουμε τα οριακά ευρήματα.

Γιατί είναι σημαντικό κε Συμελίδη να διαγνώσουμε τον τύπο ΙΣΔ;

**Βολιώτης:** Αναφέρεστε, πιστεύω στον τύπο LADA και όχι στον “νεανικό διαβήτη”.

**Συμελίδη:** Ναι, για το πρόβλημα των επιπλοκών. Ένα ποσοστό των διαβητικών αυτών έχουν ήδη εμφανίσει επιπλοκές στον χώρο της διάγνωσης.

**Βολιώτης:** ο κος Σουλής παρακαλώ.

**Σουλής:** Ειπώθηκε αλλά δεν θα πρέπει να μείνει οριστική εντύπωση. Εγώ ξέρω την γλυκοζυ-

λιωμένη αιμοσφαιρίνη σαν δείκτη της γλυκαιμίας στο χρόνο ή σαν δείκτη της γλυκαιμικής ρύθμισης. Να μη μείνει η εντύπωση πως είναι διαγνωστικό κριτήριο του ΣΔ.

**Βολιώτης:** Νομίζω πως έχει διευκρινιστεί. Είναι ένας αριθμός που μπορεί να δώσει μια προηγούμενη μέση τιμή γλυκαιμίας. Θεωρείται απαραίτητο στοιχείο στην πορεία του διαβήτη για τη ρύθμιση του σακχάρου.

**Σουλής:** Σχετικά με τις καμπύλες. Ο πρώτος ομιλητής έκανε μια ταξινόμηση. Δεν ξέρω που θα βάλουμε έναν άρρωστο που ξεκινάει με τιμή φυσιολογική, κάνει την πρώτη ώρα μια τιμή πάνω από 200 και καταλήγει στις δύο ώρες πάλι το φυσιολογικό. Αυτές οι καμπύλες πως χαρακτηρίζονται;

**Βολιώτης:** Αυτές οι καμπύλες νομίζω δεν σχολιάζονται και η τιμή της 1ης ώρας έχει καταργηθεί.

**Σουλής:** Αυτό είναι γνωστό. Παρ' όλα αυτά έχει γίνει συζήτηση στο θέμα αυτό και θα μπορούσαν να καταταγούν τα άτομα αυτά σε μια ομάδα δυνητικού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ στο μέλλον. Τα άτομα αυτά δεν πληρούν τις προϋποθέσεις μιας παθολογικής καμπύλης σακχάρου όπως τις δεχόμαστε σήμερα.

**Σάιλερ:** Μια παρατήρηση. Τέτοιες καμπύλες κάνουν άτομα με σύνδρομο Dumping ή γαστρεκτομή.

**Βολιώτης:** Είναι γνωστά. Πιστεύω πως ο κος Σουλής αναφέρεται σε άτομα που δεν έχουν υποστεί γαστρεκτομή ούτε που πάσχουν από υπερθυροειδισμό. Δεν υπάρχουν άλλες ερωτήσεις ούτε ο χρόνος το επιτρέπει.

Θεωρώ υποχρέωση να ευχαριστήσω άλλη μια φορά τους ομιλητές όπως και όλους εσάς για τη συμμετοχή σας.