

Διαβήτης τύπου 1½: Μύθος ή πραγματικότητα;

Φ.Γ. Παπαδοπούλου
Γ.Ε. Κρασσάς

Περίληψη

Ο κλασικός τύπου 1 διαβήτης θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα χρόνιας ανοσολογικής διεργασίας (χυμικής και κυτταρικής) με κύριο εύρημα την έλλειψη ινσουλίνης. Αντίθετα στον τύπου 2 διαβήτη η ινσουλινοαντίσταση είναι η κύρια υποκείμενη διαταραχή. Η κλινική διάκριση του τύπου 1 από τον τύπου 2 θεωρείται ανεπαρκής και έχει κάποιους περιορισμούς. Η άποψη ότι ο τύπου 1 διαβήτης είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας στηρίζεται: α) στην ανίχνευση αυτοαντισωμάτων, β) στη διήθηση των νησιδίων του παγκρέατος από λεμφοκύτταρα, γ) στην παρουσία και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων συγχρόνως με τον σακχαρώδη διαβήτη και δ) στη συσχέτιση με το σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA. Υπάρχει μία ομάδα ατόμων στους οποίους η νόσος εμφανίζεται με τυπική εικόνα διαβήτη τύπου 2, αλλά εμφανίζουν κάποια ανοσολογικά και κλινικά ευρήματα διαβήτη τύπου 1. Από μερικούς συγγραφείς ο διαβήτης αυτός ονομάζεται διαβήτης τύπου 1½. Επίσης έχουν περιγραφεί περιστατικά νέων ασθενών οι οποίοι εμφάνισαν τη νόσο με οξέα συμπτώματα, ήταν επιρρεπείς σε εμφάνιση κετοξέωσης αλλά σε βιοψία παγκρέατος δεν υπήρχε εικόνα νησιδίτιδας. Τέλος, τουλάχιστον 10% των ασθενών με νεοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τα αντισώματα τα οποία σχετίζονται με το διαβήτη. Επειδή η διάκριση μεταξύ αυτών των δύο μορφών διαβήτη θα μπορούσε να έχει σημαντικές θεραπευτικές εφαρμογές, ιδιαίτερα όσον αφορά τις ευεργετικές δράσεις της ινσουλίνης στους τύπου 1½ διαβητικούς συστήνεται να χρησιμοποιούνται για τη διάγνωσή του κλινικά και βιοχημικά κριτήρια, να ελέγχεται η παρουσία αυτοαντισωμάτων, ο τύπος HLA και να εκτιμάται η λειτουργία των β-κυττάρων.

Εισαγωγή

Τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη

Η ακαθόριστη αιτιολογία του διαβήτη έχει οδηγήσει σε πολλές προσπάθειες ταξινόμησης της νόσου ανά τους αιώνες. Κατά τον 18^ο αιώνα όταν ο διαβήτης διαγιγνώσκονταν μόνο με κλινικά κριτήρια ο Boissier de Sauvage περιέγραψε επτά διαφορετικές μορφές διαβήτη, οι οποίες κυμαίνονταν από την βαρύτερη μορφή του Diabetes Legitimus Aretaei μια αμεύλικτη και θανατηφόρα διαταραχή με χρόνια καχεξία, μέχρι την ηπιότερη μορφή Diabetes Decipens, μια λανθάνουσα νόσο με γλυκά ούρα, αλλά όχι σημαντική πολυουρία^{1,2}. Μόνο το 1930 η παθοφυσιολογία των δύο κύριων μορφών διαβήτη έγινε κατανοητή όταν ο Himsworth διέκρινε τον διαβήτη σε ινσου-

Ενδοκρινολογική Κλινική
Νοσοκομείο “ΠΑΝΑΓΙΑ”,
Θεσσαλονίκη

λινοευαίσθητο και μη ινσουλινοευαίσθητο. Ο συγγραφέας αυτός διαπίστωσε ότι οι λεπτοί και νέοι ασθενείς ήταν περισσότερο ευαίσθητοι στην ινσουλίνη, ενώ οι μεγαλύτερης ηλικίας και παχύτεροι δεν εμφάνιζαν ευαισθησία³. Ο Himsworth³ σαφώς περιέγραψε αυτούς τους τύπους που εμείς συνήθως αναφέρουμε ως τύπου 1 και τύπου 2 διαβήτη.

Ο κλασικός τύπου 1 διαβήτη θεωρείται ότι είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας λόγω της ισχυρής συσχέτισης με κάποιον συγκεκριμένο τύπο HLA γονιδίου, της ύπαρξης χυμικού και κυτταρικού τύπου ανοσίας έναντι των νησιδιακών αντιγόνων, της ύπαρξης φλεγμονώδους διήθησης των νησιδίων γνωστής ως νησιδίτιδα (insulinitis), της ικανότητας των T-κυττάρων να μεταφέρουν τον διαβήτη⁴, και τέλος από την παρατήρηση ότι η ανοσοθεραπεία μεταβάλλει ενίοτε τη φυσική εξέλιξη του τύπου 1 διαβήτη⁵.

Αντίθετα, στον τύπου 2 διαβήτη κεντρικό ρόλο στη διαδικασία της νόσου κατέχει η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και διαπιστώνεται η ύπαρξη μίας μη φλεγμονώδους διαταραχής στα β-κύτταρα η οποία μειώνει την ικανότητα τους να εκκρίνουν ινσουλίνη⁶. Δεν είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας και δεν ανευρίσκονται τα χαρακτηριστικά του τύπου 1 διαβήτη. Επιπλέον, η ύπαρξη διαφορετικών πειραματικών μοντέλων που είναι παρόμοια είτε με τύπου 1 είτε με τύπου 2 διαβήτη ενισχύουν περαιτέρω την άποψη ότι οι υποκείμενες διεργασίες είναι σαφώς διάκριτες και διαφορετικές στους δύο τύπους του διαβήτη⁷.

Η διάγνωση των δύο τύπων διαβήτη στην κλινική πράξη γίνεται φαινοτυπικά χρησιμοποιώντας παραμέτρους όπως την ηλικία εμφάνισης της νόσου και την αναγκαιότητα χορήγησης ινσουλίνης. Η κλινική όμως αυτή διάκριση μεταξύ τύπου 1 και τύπου 2 διαβήτη είναι ατελής. Οι παλαιότερα χρησιμοποιούμενοι όροι ινσουλινοεξαρτώμενος (ΙΕΣΔ) και μη ινσουλινοεξαρτώμενος (ΜΙΕΣΔ) διαβήτη συνήθως χρησιμοποιούνται για να διακριθούν οι ασθενείς κλινικά. Οι όροι τύπου 1 και τύπου 2 διαβήτη καθορίζουν τη διαδικασία της νόσου. Παρ' όλα αυτά η ικανότητα διάκρισης μεταξύ τύπου 1 και τύπου 2 διαβήτη επίσης είναι περιορισμένη. Δεν υπάρχουν αξιόπιστοι δείκτες για τον τύπου 2 διαβήτη και ως εκ τούτου η απουσία δεικτών ή εκδηλώσεων του τύπου 1 διαβήτη συχνά εκλαμβάνονταν ως ενδεικτική του τύπου 2 διαβήτη. Η νησιδίτιδα (insulinitis) η οποία συχνά θεωρείται σαν η πιο ισχυρή ένδειξη τύπου 1 διαβήτη δεν μπορεί να μελετηθεί στους ζώντες ανθρώπους ενώ πρόσφατα έχει βρεθεί σε μοντέλα ζώων με τύπου 1 διαβήτη ότι νησι-

τιδα μπορεί να υπάρχει και σε ζώα τα οποία δεν εμφανίζουν κλινικό τύπου 1 διαβήτη⁸.

Επιπλέον ο διαβήτη τύπου 1 δεν είναι μία νόσος αποκλειστικά των νέων ούτε και ο τύπου 2 διαβήτη παρατηρείται αποκλειστικά σε μεγαλύτερα ηλικίας άτομα. Παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες, στις οποίες ο τύπου 2 διαβήτη είναι συνηθέστερος μπορεί να εμφανίσουν διαβήτη παθοφυσιολογικά παρόμοιο με τον κλασικό τύπου 2 διαβήτη. Επίσης, ο αυτοάνοσου τύπου διαβήτη μπορεί να εμφανισθεί σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και με αυξημένο σωματικό βάρος. Υπάρχει μία τρίτη ομάδα ασθενών, μεγαλύτερης ηλικίας από την τυπική ηλικία ασθενών με τύπου 1 διαβήτη οι οποίοι εμφανίζουν φαινοτυπικά χαρακτηριστικά τόσο του τύπου 1 όσο και του τύπου 2 διαβήτη, αλλά συνήθως εμφανίζονται σαν κλασικοί διαβητικοί ασθενείς τύπου 2.

Το 1979 η εθνική ομάδα δεδομένων διαβητικών (National Diabetes Data Group - NDDG) πρότεινε ο διαχωρισμός του τύπου 1 διαβήτη από τον τύπου 2 να γίνεται με βάση την τάση προς κετοξέωση στον ΙΕΣΔ αλλά όχι στον ΜΙΕΣΔ και ότι ο ΜΙΕΣΔ μπορεί να διακρίνεται σε δύο τύπους με βάση την παρουσία ή απουσία παχυσαρκίας⁹. Λίγα χρόνια μετά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) πρότεινε μία άλλη διάκριση, παρόμοια με την προταθείσα από τον NDDG¹⁰. Αυτές είναι οι πλέον αποδεκτές ταξινομήσεις του διαβήτη σήμερα, αλλά καμία από αυτές δε διευκρινίζει με κλινικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά τον τύπο του διαβήτη. Το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο εύρημα για τη διάκριση των δύο μορφών διαβήτη είναι η παρουσία αυτοαντισωμάτων, που συνήθως ανευρίσκονται στον διαβήτη τύπου 1 και συγκεκριμένα την παρουσία νησιδιακών αντισωμάτων (ICA's) και/ή ινσουλινικών αυτοαντισωμάτων (IAA's) και/ή αυτοαντισωμάτων GAD. Διάφορες ονομασίες έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν αυτούς τους ασθενείς λόγω έλλειψης κατάλληλης ονομασίας. Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι όροι είναι Late Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)^{11,12}, Slowly progressive IDDM (SPIDDM)^{13,14}, Youth-Onset Diabetes of Maturity Diabetes Mellitus (YODM), Latent Type 1 Diabetes¹⁵, Progressive Insulin Dependent Diabetes Mellitus (PIDDM) και Type 1½ diabetes¹⁶⁻¹⁸ (Πίν. 1). Επί του παρόντος δεν είναι σαφές ποιός είναι ο πλέον δόκιμος όρος για να περιγράψει αυτούς τους ασθενείς. Επομένως στον τύπου 1½ διαβήτη περιλαμβάνονται διαβητικοί φαινοτυπικά ΜΙΕΣΔ με θετικά αντισώματα (Ab+).

Πίνακας 1. Ονομασίες για την περιγραφή του τύπου 2 διαβήτη με θετικά αντισώματα

Late Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)	Tuomi et al. ¹¹ , Zimmet et al. ¹²
Slow Progressive IDDM (SPIDDM)	Kobayashi et al. 1994 ¹³
Kobayashi et al. 1993 ¹⁴	
Latent Type 1 Diabetes	Groop et al. 1986 ¹⁵
Youth Onset Diabetes of Maturity (YODM)	Orchard et al. 1994 ⁴⁷
Progressive Insulin Dependent Diabetes Mellitus (PIDDM)	Harries et al. 1992 ¹⁷
Type 1½ Diabetes	Editorial Lancet, 1988 ¹⁶

Το γεγονός αυτό εγείρει έναν αριθμό ερωτημάτων όπως:

- Τι είναι ο τύπου 1½ διαβήτη και πως ορίζεται αυτός;
- Αυτοί οι διαφορετικοί όροι περιγράφουν την ίδια νόσο ή διάφορες νόσους;
- Εάν περιγράφουν την ίδια νόσο που συγκαταλέγεται στο γενικό σχήμα του διαβήτη;
- Υφίσταται σαν διακριτή κλινική οντότητα;
- Ο τύπου 1½ διαβήτη με τη δική του παθοφυσιολογία είναι μια ποικιλία του τύπου 1 διαβήτη ή ένας συνδυασμός τύπου 1 και 2 στον ίδιο ασθενή; Εάν αυτοί οι ασθενείς αποτελούν μία βραδέως εξελισσόμενη μορφή τύπου 1 η εύλογη ερώτηση είναι γιατί είναι βραδέως εξελισσόμενη; Η βαρύτητα εμφάνισης του τύπου 1 διαβήτη οφείλεται σε γενετικές διαφορές ή σε περιβαλλοντικούς παράγοντες;

Η νέα κατάταξη

Η κατάταξη αυτή στηρίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, στην αιτιολογία του διαβήτη. Καθώς η επισημονική γνώση αυξάνεται μερικά άτομα μπορεί να αλλάξουν κατηγορία διαβήτη με βάση τα νέα κριτήρια. Επίσης θα πρέπει να αναφερθεί ότι από τη νέα κατάταξη έχουν απαλειφθεί οι όροι ΙΕΣΔ και ΜΙΕΣΔ γιατί έχουν δημιουργήσει σύγχυση. Έτσι, σύμφωνα με τη νέα κατάταξη υπάρχουν 2 κύριες κατηγορίες σακχαρώδη διαβήτη, ο τύπου 1 και ο τύπου 2, καθώς και άλλοι ειδικοί τύποι σακχαρώδη διαβήτη και ο διαβήτη της κήσης (Πίν. 2)¹⁹.

Ο τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνει τις περιπτώσεις διαβήτη που οφείλονται σε καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και διακρίνεται σε 2 υπότυπους. Στον πρώτο υπάρχει σαφής ένδειξη αυτοάνοσης προσβολής όπως φαίνεται από την παρουσία των ICA, IAA, GAD, 1A – 2Ab και άλλων αυτοαντισωμάτων²⁰. Στον δεύτερο τύπο διαβήτη οι ασθενείς είναι φαινοτυπικά παρόμοιοι, δηλαδή είναι νεαρά άτομα, εμφανίζουν κετοξέωση και έχουν ανάγκη ινσουλινοθερα-

Πίνακας 2. Αιτιολογική κατάταξη του Σακχαρώδη Διαβήτη

I. Τύπου 1 διαβήτη
Αυτοάνοσος
Ιδιοπαθής
II. Τύπου 2 διαβήτη
III. Άλλοι ειδικοί τύποι
Α. Γενετική δυσλειτουργία β-κυττάρου
Β. Γενετική ανωμαλία στη δράση της ινσουλίνης
Γ. Νοσήματα του παγκρέατος
Δ. Ενδοκρινικά νοσήματα
Ε. Φάρμακα – ουσίες
Ζ. Λοιμώξεις
Η. Γενετικά σύνδρομα
IV. Διαβήτη της κήσης

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of DM. Diabetes Care 1997; 20: 7; 1183-1198.

πείας, αλλά δεν έχουν ενδείξεις αυτοάνοσης διεργασίας. Ο υπότυπος αυτός παρουσιάζεται σε μικρό μόνο ποσοστό των ατόμων με τύπου 1 διαβήτη στην Ευρώπη αλλά εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό ανάμεσα στους διαβητικούς τύπου 1 στην Αφρική και στις Ινδίες και ονομάζεται “τύπου 1 ιδιοπαθής σακχαρώδης διαβήτη”.

Κλινικά ευρήματα τύπου 1½ διαβήτη

Εκτός από τον maturity-onset diabetes of the young (MODY) και του διαβήτη στους Pima Ινδιάνους ο διαβήτη στην παιδική ηλικία είναι τύπου 1 αφού οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς έχουν θετικά αυτοαντισώματα²¹. Το πρόβλημα είναι ότι δεν γνωρίζουμε τη συχνότητα του τύπου I διαβήτη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Δεν είναι γνωστός κάποιος ή κάποιοι δείκτες με τους οποίους θα μπορούσαν να αναγνωρισθούν οι μεγαλύτερης ηλικίας διαβητικοί τύπου 1, αφού ο φαινότυπος των ενηλίκων διαβητικών τύπου 1 είναι διαφορετικός. Οι διαβητικοί τύπου 2 με θετικά αντισώματα (+) εμφανίζουν νεαρότερη ηλικία διάγνωσης του διαβήτη σε σύγκριση με τους αντίστοιχους ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν αντισώματα (Ab-)^{13,18}, ενώ έχουν χαμηλότερο δείκτη

μάζας σώματος (ΔΜΣ) απ' ότι οι κλασικού τύπου 2 διαβητικοί^{15,22}. Οι περισσότεροι από αυτούς τους διαβητικούς τύπου 2 έχουν χαμηλότερα επίπεδα C πεπτιδίου και/ή λειτουργία των β-κυττάρων επιδεινώνεται ταχύτερα σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν αντισώματα^{15,23}. Η αστοχία στις σουλφονουλορίες εμφανίζεται ταχύτερα στους διαβητικούς τύπου 2 με Ab(+) συνήθως κατά 3-5 χρόνια, σε σχέση με τους διαβητικούς τύπου 2 με Ab(-) που εμφανίζεται σε 6 με 8 χρόνια^{18,24,25}. Η λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος επιδεινώνεται όχι μόνο στους μη παχύσαρκους με ICA(+) τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς αλλά επίσης και στους παχύσαρκους ICA τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς^{18,26}. Στην Ιαπωνία έχει βρεθεί ισχυρότερη κληρονομικότητα στους τύπου 2 διαβητικούς με Ab(+), ιδιαίτερα όταν τα αντισώματα ανευρίσκονται στους γονείς αυτών των ασθενών¹⁴. Αντίθετα στη Φινλανδία έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα τύπου 1 διαβήτη στους συγγενείς διαβητικών τύπου 2 πρώτου βαθμού οι οποίοι εμφάνιζαν συγκεκριμένους γονότυπους. Οι γενετικοί αυτοί παράγοντες μπορεί να είναι κοινοί τόσο στον διαβήτη τύπου 1 όσο και στον τύπου 2. Τέλος έχει βρεθεί, ότι η παρουσία αυτού ή αυτών των γενετικών παραγόντων στις οικογένειες αυτές μπορεί να προδιαθέτει στην εμφάνιση του τύπου 1 ½ διαβήτη.

Ορισμός του τύπου 1½ διαβήτη

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι βασικό χαρακτηριστικό του τύπου 1½ διαβήτη είναι η αρχική εμφάνιση που θυμίζει τύπου 2 διαβήτη και η ταυτόχρονη ύπαρξη ενός ή περισσότερων από τα αυτοαντισώματα (συνχότερα ICA και/ή GAD) που συσχετίζονται με τον τύπου 1 διαβήτη. Διαφέρει από τον τύπου 1 στο γεγονός ότι η ηλικία εμφάνισης είναι μεγαλύτερη, και τα επίπεδα του πεπτιδίου C είναι συνήθως υψηλότερα από αυτά που συνήθως ανευρίσκονται στους κλασικού τύπου 1 διαβητικούς τα οποία όμως ελαττώνονται με τον χρόνο^{15,18,26}. Στο τελευταίο αυτό εύρημα οφείλεται και η πρόωμη εμφάνιση αστοχίας στις σουλφονουλορίες καθώς και η ανάγκη για χορήγηση ινσουλίνης σε σύγκριση με τους κλασικούς διαβητικούς τύπου 2 με Ab(-)^{18,24,25}. Επίσης, έχει διαπιστωθεί μια αυξημένη συχνότητα διαβήτη τύπου 1 σε άτομα με ορισμένους HLA τύπους – όπως HLADR3 και DR4 και με ΔΜΣ χαμηλότερο από αυτόν που εμφανίζουν οι κλασικού τύπου 2 διαβητικοί ασθενείς^{11-15,18,22-24}. Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν ότι η παθοφυσιολογική διαδικασία σ' αυ-

τούς τους αρρώστους μπορεί να είναι παρόμοια με την παθοφυσιολογία που υπάρχει στον τύπου 1 διαβήτη. Ένα ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι ο τύπου 1½ διαβήτη είναι διαφορετικός από τον διαβήτη ο οποίος εμφανίζεται σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα με κετοξέωση και χρειάζεται θεραπεία με ινσουλίνη, ενώ αργότερα, μετά μήνες ή χρόνια, καθίσταται παρόμοιος με τον τύπου 2 διαβήτη και συχνά ρυθμίζεται μόνο με δίαιτα. Οι Winter και συν.²⁷ αρχικά περιέγραψαν αυτό το σύνδρομο σε νεαρούς νέγρους σαν έναν κληρονομούμενο με επικρατούντα χαρακτήρα μη αυτοάνοσο, μη εξελισσόμενο τύπο διαβήτη. Αυτοί οι ασθενείς είχαν επίπεδα C πεπτιδίου που κυμαίνονταν μεταξύ των επιπέδων που διαπιστώνονται σε ασθενείς με κλασικό τύπο 1 διαβήτη και εκείνα μαρτύρων, είχαν μεγαλύτερο βάρος από τους κλασικού τύπου 1 διαβητικούς και δεν εμφάνιζαν HLADR3 και DR4. Οι Banerz και συν.²⁸ περιέγραψαν πρόσφατα ένα παρόμοιο σύνδρομο σε μεγαλύτερης ηλικίας νέγρους. Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν αρχικά διαβητική κετοξέωση και αργότερα η πορεία τους ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στον τύπου 2 διαβήτη. Τέλος, οι ίδιοι ασθενείς δεν εμφάνιζαν ICA και GAD αντισώματα, είχαν χαμηλότερα επίπεδα C πεπτιδίου και ανέπτυξαν ινσουλινοαντίσταση (Flatbush διαβήτη). Η ομάδα αυτή διέφερε από την ομάδα των Winter και συν.²⁷, διότι οι ασθενείς εμφάνιζαν μεγαλύτερη συχνότητα HLA DR3 και DR4²⁸. Η παθοφυσιολογία αυτού του συνδρόμου είναι ίσως διαφορετική από την παθοφυσιολογία του τύπου 1½ διαβήτη, επειδή αυτοί οι ασθενείς δεν είχαν ICA και GAD αντισώματα τα οποία και αποτελούν το χαρακτηριστικό στοιχείο του τύπου 1½ διαβήτη.

Τελικά παραμένει το ερώτημα πως ορίζει κάποιος τον τύπο 1½ διαβήτη;

Θα μπορούσε κανείς να τον ορίσει σαν τον τύπου 1 διαβήτη ο οποίος συνήθως εμφανίζεται στη τρίτη δεκαετία της ζωής ή και αργότερα, με κλινική εικόνα που προσομοιάζει με τον τύπου 2 χωρίς κέτωση/κετονοουρία, με ήπια υπεργλυκαιμία, και ο οποίος αντιμετωπίζεται εύκολα με δίαιτα ή με σουλφονουλορίες και υπάρχει οικογενειακό ιστορικό για διαβήτη. Βιοχημικά υπάρχουν ICA και/ή GAD αντισώματα ενώ τα επίπεδα του C πεπτιδίου είναι συνήθως υψηλότερα από τα επίπεδα που ανευρίσκονται στον κλασικό οξείας εμφάνισης τύπου 1 διαβήτη¹⁴ και χαμηλότερα από αυτά που υπάρχουν στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 χωρίς την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων^{12,15,18,22,24}.

Συχνότητα του τύπου 1½ διαβήτη

Είναι δύσκολη η ανεύρεση της συχνότητας αυτού του τύπου διαβήτη αφού τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του είναι ασαφή. Το κύριο πρόβλημα είναι η επιλογή των κριτηρίων ορισμού του τύπου 1½ διαβήτη. Εάν δεχθούμε ότι ο τύπος 1½ διαβήτη είναι μια βραδέως εξελισσόμενη μορφή του τύπου 1 διαβήτη και χρησιμοποιήσουμε μόνο κλινικά κριτήρια (χωρίς να ληφθεί υπόψη η παρουσία των αυτοαντισωμάτων τα οποία συνήθως σχετίζονται με τον τύπο 1 διαβήτη) τότε δεδομένα όπως αυτά που προκύπτουν από τη Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II)²⁹ θα μπορούσαν να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικά της συχνότητας αυτού του τύπου του διαβήτη. Από τη μελέτη αυτή προκύπτει ότι 0,3% του πληθυσμού των Ηνωμένων Πολιτειών αυτής της ομάδος (12.102 άτομα, 30-74 ετών) είχαν όψιμη εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και ότι αυτοί οι ασθενείς αποτελούσαν το 7,4% όλων των διαβητικών που διαγνώστηκαν στην ομάδα αυτή³.

Μία παρόμοια συχνότητα 0,25% με αυτή της μελέτης NHANES αναφέρεται από τους Maislos και συν.^{30,31} σε μία μελέτη σε Ισραηλιτικό πληθυσμό. Στη μελέτη αυτή σαν κριτήριο χρησιμοποιήθηκαν τα χαμηλά επίπεδα του πεπτιδίου C. Στις παραπάνω όμως μελέτες υπάρχουν μεθοδολογικά προβλήματα και τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν με επιφύλαξη. Αν χρησιμοποιήσουμε σαν κριτήριο την παρουσία ICA και/ή IAA και/ή GAD αντισωμάτων προκύπτει πρόβλημα στον καθορισμό της συχνότητας του τύπου 1½ διαβήτη. Η συχνότητα ανεύρεσης αυτών των αντισωμάτων έχει μελετηθεί μόνο στους Καυκάσιους και η συχνότητα ανεύρεσης κυρίως των ICA φαίνεται ότι είναι χαμηλή στα άτομα της μαύρης φυλής^{14,18}, ενώ τα επίπεδα των GAD αντισωμάτων είναι χαμηλά στους Ασιάτες και στους Ισπανούς¹⁸. Φαίνεται δηλαδή ότι είναι δύσκολο να ανευρεθεί η πραγματική συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 1½ στους πληθυσμούς αυτούς.

Γενετικές μελέτες

Η επίδραση των γενετικών παραγόντων στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 είναι εμφανής αλλά όχι απόλυτη. Τόσο η επιρρέπεια όσο και η προστασία έναντι της νόσου καθορίζονται γενετικά και είναι πολυγονιδιακές. Οι κυριότερες συσχετίσεις της νόσου διαπιστώνονται με αντιγόνα Ιης τάξης

του συστήματος HLA και έχουν πάρει το όνομα ΙΕΣΔ1^{18,32}. Τα HLADR3 και DR4 αυξάνουν την επιρρέπεια για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, ενώ το HLADR2 έχει προστατευτική δράση¹⁸. Η συσχέτιση μεταξύ κλινικού σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και HLA γονότυπου, φαίνεται ότι τουλάχιστον εν μέρει καθορίζεται από την ηλικία διάγνωσης της νόσου. Ασθενείς που εμφανίζουν τη νόσο μετά την ηλικία των 15 ετών παρουσίαζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό μη-DR3/μη-DR4 γονότυπο και επίσης έχουν χαμηλότερο ποσοστό DR3/DR4 γονότυπων¹⁸ σε σχέση με τους ασθενείς που εμφάνισαν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία. Επίσης βρέθηκε συσχέτιση του ΣΔ τύπου 1 με αντιγόνα ΙΙΙ τάξης όπως γονιδιακές μορφές του Bf, C4A, και C4B καθώς και ορισμένα DQ αντιγόνα όπως DQW3,2 και DQW3,1 τα οποία έχουν κυρίως προστατευτική δράση¹⁸. Εκτός όμως των συσχετίσεων του ΣΔ τύπου 1 με διάφορα ανοσογενετικά γονίδια υπάρχουν και συσχετίσεις με μη ανοσογενετικά γονίδια. Τα μη ανοσογενετικά γονίδια καθορίζουν την έκκριση της ινσουλίνης (χρωμόσωμα 11pq) καθώς και την ακετυλίωσή της. Το γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα αυτό χαρακτηρίζεται σαν ΙΕΣΔ2¹⁸. Πρόσφατα έχει βρεθεί ότι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1½ έχουν χαμηλότερους τίτλους IAA αντισωμάτων σε σχέση με τους κλασικού τύπου 1 διαβητικούς³³. Υπάρχουν δύο μελέτες από τη Σουηδία στις οποίες εκτιμήθηκε η σχέση μεταξύ HLA, ICA, IAA και GAD αντισωμάτων και της ηλικίας εμφάνισης του ΣΔ τύπου 1^{34,35}. Τα αλληλία υψηλού κινδύνου ήταν περισσότερο αυξημένα στους ασθενείς που εμφάνισαν τη νόσο σε ηλικία μικρότερη των 10 ετών σε σύγκριση με αυτούς που εμφάνισαν τη νόσο μετά την ηλικία των 30 ετών^{34,35}. Η συχνότητα ανεύρεσης των προστατευτικών αλληλίων (DR-DQA1*0102-DQB1*0602) αυξάνει με την ηλικία κατά την οποία εμφανιζόταν η νόσος ενώ τα επίπεδα τους ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 10 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς που ήταν μεγαλύτεροι των 30 ετών^{18,35}. Ανάλυση των δεδομένων με ειδική στατιστική μέθοδο (logistic regression analysis) κατέδειξε συσχέτιση μεταξύ DR3 και φύλου και DQB1*0602 και ηλικίας εμφάνισης της νόσου. Από τα παραπάνω τίθεται το ερώτημα εάν ένας προστατευτικού τύπου γονότυπος DR15-DQA1*0102 DQB1*0602 κατά κάποιο τρόπο επιβραδύνει μάλλον παρά προλαμβάνει την εμφάνιση του τύπου 1 διαβήτη. Έχει βρεθεί ότι τα ανοσογενετικά γονίδια είναι συχνότερα σε μερικούς ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη Ab(+)^{18,24}. Οι Gleichmann

και συν.³⁶ μελέτησαν διαβητικούς τύπου 2 Ab(+) οι οποίοι εμφάνισαν ταχύτερα δευτεροπαθή αστοχία στα υπογλυκαιμικά δισκία και διαπίστωσαν αυξημένη συχνότητα HLA-DR3 και ετεροζυγους φαινότυπους HLA-DR3/DR4 και DR3/W6.

Τέλος, σε μία Φινλανδική μελέτη²⁴ με διαβητικούς τύπου 2 βρέθηκε ότι αυτοί που εμφάνιζαν ετεροζυγο φαινότυπο για το DR3/DR4 ήταν συχνότερα θετικοί για ICA αντισώματα σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν τον HLA DR3/DR4 φαινότυπο. Επομένως, οι γνώσεις σχετικά με τις γενετικές ανωμαλίες που αφορούν τον τύπο 1 ½ διαβήτη είναι μέχρι σήμερα συγκεχυμένες, απαιτούνται δε περαιτέρω στατιστικές μελέτες για να καταλήξουμε σε σαφή αποτελέσματα.

Λειτουργία β-κυττάρου στον τύπου 1 ½ σακχαρώδη διαβήτη

Είναι πλέον γνωστό ότι οι διαβητικοί τύπου 2 με Ab(+) και ειδικά GAD και/ή ICA εμφανίζουν ταχύτερη μείωση του C-πεπτιδίου και χρειάζονται μετάταξη σε ινσουλίνη νωρίτερα κατά 3 με 5 περιόδους χρόνια σε σύγκριση με τους τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς χωρίς αντισώματα οι οποίοι χρειάζονται 6 με 8 χρόνια^{11-13,15,18,24-26}. Φαίνεται ότι απαιτείται αφενός μεν η παρουσία των αντισωμάτων, αφετέρου δε η “επιρρέπεια” για τον τύπου 1 διαβήτη που χαρακτηρίζεται από τα HLA γονίδια για να απομονωθούν οι ασθενείς, οι οποίοι θα εμφανίσουν δευτεροπαθή αστοχία στα υπογλυκαιμικά δισκία και θα χρειαστούν ινσουλίνη^{18,24,26,36}. Από μόνος του όμως ο καθένας από τους παραπάνω δύο παράγοντες στους διαβητικούς τύπου 2 δεν συσχετίζεται με έλλειψη ινσουλίνης^{24,36}. Αυτό σημαίνει ότι στους ασθενείς αυτούς η παρουσία ICA και GAD χωρίς την παρουσία των γονιδίων που συσχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 1, μπορεί να μην είναι ενδεικτική της διεργασίας του διαβήτη τύπου 1. Οι Kobayashi και συν.³⁷ παρακολούθησαν διαβητικούς τύπου 2 Ab(+) και συγκεκριμένα με ICA και διαπίστωσαν ότι η απάντηση του C-πεπτιδίου στη φόρτιση με γλυκόζη (OGTT) βελτιώνονταν στους ασθενείς στους οποίους δεν ανευρίσκονταν ICA, ήταν δηλαδή Ab(-). Αυτό σημαίνει ότι εάν η αυτοάνοση διεργασία στον τύπου 1 ½ διαβήτη, εφόσον αυτή υπάρχει, μπορεί να σταματήσει ή να επιβραδυνθεί, τότε θα μπορούσε να διατηρηθεί για μεγαλύτερο χρόνο η λειτουργία των β-κυττάρων, γεγονός παρόμοιο με αυτό που συμβαίνει στον τύπου 1 διαβήτη. Εφόσον λοιπόν, έστω και η μικρή διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων συσχετίζεται

με ικανοποιητικότερο γλυκαιμικό έλεγχο και μείωση των μακροχρόνιων επιπλοκών του διαβήτη η διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων θα μπορούσε να βοηθήσει την πρόληψη των επιπλοκών στους διαβητικούς τύπου 2 Ab(+).

Τύπου 1 ½ διαβήτης: Πρωτοπαθής αυτοάνοσος διαβήτης ή δευτεροπαθής διαβήτης;

Η ερώτηση που παραμένει είναι, εάν ο τύπου 1 ½ διαβήτης είναι μια βραδέως εξελισσόμενη μορφή του τύπου 1 διαβήτη ή είναι τύπου 2 διαβήτη με δευτεροπαθή παραγωγή αντισωμάτων, ή είναι συνδυασμός τύπου 1 και 2 διαβήτη ή τέλος είναι μια νέα μορφή διαβήτη (Τύπος 3). Τα δύο στοιχεία που συνηγορούν υπέρ του ότι ο τύπου 1 ½ διαβήτης είναι μία δευτεροπαθής μορφή διαβήτη είναι: 1) αυτά που προκύπτουν από πειραματικά μοντέλα τύπου 1 ½ διαβήτης σε ζώα και 2) επίσης από την παρουσία δεικτών δυσλειτουργίας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος που εμφανίζουν οι ασθενείς.

Πειραματικά μοντέλα τύπου 1 ½ διαβήτη σε ζώα

Συγκεκριμένα υπάρχει ένας επίμυς της Βόρειας Αφρικής, *Psammomys obesus*, ο οποίος σε κανονικές συνθήκες περιβάλλοντος στην έρημο είναι φυσιολογικός. Όταν όμως λαμβάνει δίαιτα του εργαστηρίου (chow), ο επίμυς εμφανίζει παχυσαρκία, διαβήτη, υπερινσουλιναιμία, ινσουλινοαντίσταση, ενώ σε μερικά ζώα εμφανίζεται και ινσουλινοπενία. Περιορισμός της τροφής στα ζώα αυτά έχει σαν αποτέλεσμα υποστροφή των διαταραχών. Σε μία πρόσφατη μελέτη τους οι Duhault και συν.³⁹ διεπίστωσαν ότι από τα 12 ζώα που λάμβαναν μία σταθερή δίαιτα στο εργαστήριο, τα πέντε εμφάνισαν ινσουλινοπενία³⁹. Η ιστολογική εικόνα του παγκρέατος των ζώων αυτών έδειξε νησιδίτιδα, εύρημα συμβατό με αυτοάνοσο διεργασία βραδείας εξέλιξης. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτό το ζώο μπορεί να αποτελέσει ένα καλό μοντέλο μελέτης του διαβήτη τύπου 2 με θετικά αντισώματα. Είναι βέβαια πιθανό οι εκδηλώσεις από το πάγκρεας να μην είναι οι κύριες αιτίες της νόσου αλλά να αποτελούν δευτερογενές φαινόμενο.

Διαταραχές της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος στον τύπου 1 ½ διαβήτη

Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 Ab(+) εμφανίζουν διαταραχές της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος^{13,18}. Δηλα-

δή, εμφανίζουν ατροφία του παγκρέατος καθώς επίσης και λεμφοκυτταρική διήθηση. Στον τύπου 1 διαβήτη αυτή η διήθηση περιορίζεται στα νησίδια, ενώ στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με Ab(+) εμφανίζεται διήθηση τόσο της ενδοκρινούς, όσο και της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος^{13,18,40}. Η ίδια ομάδα μάλιστα έχει διαπιστώσει ότι οι διαταραχές της αρχιτεκτονικής των νησιδίων ήταν σημαντικότερες σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ICA(+) σε σχέση με τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που είχαν ICA(-)⁴⁰. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με Ab(+) έχουν διαταραχές τόσο στην εξωκρινή όσο και στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος όπως στον κλασικό τύπου 1 διαβήτη και ότι όσο αργότερα εξελίσσεται ο διαβήτης τόσο μεγαλύτερη είναι η συμμετοχή της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Βάσει των παραπάνω ευρημάτων οι Nakanishi και συν.⁴⁰ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι δύο μορφές του τύπου 1 διαβήτη, αυτός ο οποίος εγκαθίσταται βραδέως και αυτός ο οποίος εμφανίζεται οξέως, έχουν διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς.

Ένας πιθανός τρόπος να διακρίνει κανείς τον τύπου 1½ διαβήτη από τον τύπου 1 θα ήταν να μελετήσει όλα τα αντιγόνα που ενέχονται στην παθογένεια του τύπου 1 διαβήτη. Τα μέχρι τώρα συνήθως μελετούμενα αντισώματα ήταν τα ICA και/ή τα GAD65. Πρόσφατα βρέθηκε ότι στο 23% από τους φαινοτυπικά τύπου 2 διαβητικούς ανευρίσκονταν τουλάχιστον ένας τύπος αντισώματος ICA, ή GAD65, ή IA-2 ή IAA^{33,41}. Από τους διαβητικούς αυτούς, που είχαν δηλαδή τουλάχιστον ένα αντίσωμα, 80% ήταν ICA και 70% GAD δηλαδή συχρότητα παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται στον τύπου 1 διαβήτη. Τριάντα τοις εκατό είχαν και τα δύο αντισώματα ICA και GAD, ενώ IAA και IA-2 εμφάνιζε μόνο το 10% των διαβητικών^{42,43,44}. Φαίνεται δηλαδή ότι άνοση αντίδραση έναντι αυτών των αντιγόνων είναι σπανιότερη στον τύπου 1½ διαβήτη. Μία άλλη προσέγγιση για τη διάγνωση των ατόμων με διαβήτη τύπου 1½ θα ήταν η ανεύρεση αντισωμάτων που δεν βρίσκονται συνήθως στον τύπου 1 διαβήτη, ενώ αντίθετα ανευρίσκονται σε νοσήματα τα οποία συχνά συνοδεύονται από τύπου 1 διαβήτη.

Ένα τέτοιο αντίσωμα είναι αυτό που στρέφεται έναντι ενός νησιδιακού 51KdDa αντιγόνου. Τέτοια αντισώματα συνήθως ανευρίσκονται στους ασθενείς που εμφανίζουν τύπου 1 αυτοάνοση πολυενδοκρinoπάθεια αλλά όχι στον κλασικού τύπου 1 διαβήτη. Μόνο 12% των ασθενών με αυτού του

τύπου την πολυενδοκρinoπάθεια εμφανίζουν διαβήτη σε νεαρή ηλικία, ενώ το 50% από αυτούς εμφανίζουν τη νόσο στην ηλικία των 50 ετών⁴⁵. Αφού λοιπόν ο τύπου 1½ διαβήτης φαίνεται να έχει χαρακτηριστικά κοινά τόσο με τον τύπου 1 όσο και με τον τύπου 2 είναι πιθανόν να αποτελεί μια οντότητα (πιθανόν τύπου 3 διαβήτη), η οποία χαρακτηρίζεται από βραδεία καταστροφή, τόσο της εξωκρινούς όσο και της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, και παραγωγή αντισωμάτων σαν δευτερογενές όμως γεγονός¹⁸.

Έλεγχος του τύπου 1½ διαβήτη

Από ερευνητικής άποψης θα είχε ενδιαφέρον να ερευνώνται όλοι οι τύπου 2 διαβητικοί για ανεύρεση αντισωμάτων. Οι τελευταίοι βέβαια δεν ελέγχονται ποτέ στην καθημερινή ιατρική πράξη για ύπαρξη αντισωμάτων, άρα παραμένει αναπάντητο το ερώτημα πόσοι από αυτούς τους διαβητικούς έχουν αντισώματα, άρα και διαφορετική διαταραχή της λειτουργίας του β-κυττάρου σε σχέση με τους κλασικού τύπου 2 διαβητικούς (Ab-).

Από θεραπευτικής άποψης υπάρχει μία μόνο μελέτη χορήγησης ινσουλίνης σε διαβητικούς τύπου 2 (Ab+)⁴⁶. Ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός και δεν μπορεί κανείς να εξαγάγει ασφαλή συμπεράσματα.

Πάντως από πρακτικής τουλάχιστον άποψης δεν θα ήταν σκόπιμο να συστήσει κανείς έλεγχο αντισωμάτων σε τύπου 2 διαβητικούς. Θα ήταν μια πολυδάπανη και εργώδης διαδικασία διότι τα ευρήματα του ελέγχου αυτού δεν θα βοηθούσαν στην επιλογή άλλης θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Summary

Papadopoulou FG, Krassas GE. Type 1½ diabetes mellitus: Myth or reality? Hellen Diabetol Chron 2002; 2; 102 - 110.

Type 1 diabetes mellitus is now classified as autoimmune (type 1A) or idiopathic (type 1B). The disease process in classical type 1 diabetes is believed to be autoimmune because of the strong association with certain HLA genes, the presence of humoral and cellular responses against islet antigens, an inflammatory islet infiltrate, the ability of T-cells to transfer diabetes and the observation that immunotherapy alters the natural history of type 1 diabetes. In contrast the disease process in classical Type 2 diabetes is a decreased sensitivity to insulin action and a non-inflammatory beta cell lesion which diminishes insulin secretory ability. It is now known that type 1 diabetes is not exclusi-

vely a disease of the young, nor is type 2 diabetes exclusively seen in older individuals. The clinical distinction between these two types of diabetes is imperfect. There is a group of people who present like typical type 2 diabetes but have some of the features-immunological and clinical-of type 1. An improved understanding of the disease process could have important therapeutic implications.

Βιβλιογραφία

1. *Boissier De Sauvages, F.* Nosologia Methodica. In: Sauvages, F.B.D., ed. Nosologia Methodica. Vol. 3, Part 2. Amsterdam: De Tournes Brothers, 1763: 184-188.
2. *Levine, R.* Historical view of the classifications of diabetes. Clin Chem. 1986; 32: B4-B6.
3. *Himsworth. H.* Diabetes Mellitus: Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. Lancet 1936; 1: 127-130.
4. *Lampeter E.F., Homberg, M., Quabeck, K., Schaefer, U.W., Wernet, P., Bertains, J, et al.* Transfer of insulin-independent diabetes between HLA-identical siblings by bone marrow transplantation [see comments]. The Canadian-European Randomized Control Trial Group. Lancet 1993; 341: 1243-1244.
5. *Cyclosporin-induced remission of ΙΕΣΔ after early intervention.* Association of 1 yr of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. Diabetes 1988; 37: 1574-1582.
6. *De Fronzo R.A.* Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. Diabetologia 1992; 35: 389-397.
7. *Porte D. Jr.* Banting lecture 1990. Beta-cells in type II diabetes mellitus. Diabetes 1991; 40: 166-180.
8. *Rabinovitch A.* Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of ΙΕΣΔ. Therapeutic intervention by immunostimulation [see comments]? Diabetes 1994; 43: 613-621.
9. *National Diabetes Data Group.* Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-1057.
10. *Diabetes Mellitus: Report of a WHO study group.* World Health Organization Technical Report Series 1985; 727: 1-113.
11. *Tuomi T, Groop L, Zimmet P, Rowley M, Knowles W, Mackay I.* Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes 1993; 42: 359-362.
12. *Zimmet P, Tuomi T, Mackay I, Rowley M, Knowles W, Cohen M, et al.* Latent autoimmune diabetes mellitus decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diab Med 1994; 11: 299-303.
13. *Kobayashi T.* Subtype of insulin-dependent diabetes mellitus (ΙΕΣΔ) in Japan: Slowly progressive ΙΕΣΔ – syndrome. Diabetes Res. Clin Prac 1994; 24: S96 S99.
14. *Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, Kato N, Okubo M, Kajio H, et al.* Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive ΙΕΣΔ. Diabetes Care 1993; 16: 780-788.
15. *Groop L, Bottazzo GF, Doniach D.* Islet cell antibodies identify latent Type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. Diabetes 1986; 35: 237-241.
16. *Editorial.* Insulin –dependent? Lancet 1985; 2: 809-810.
17. *Harris M, Zimmet P.* Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. In: Alberti K, De Fronzo R, Keen H, Zimmet P, eds International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & Sons Ltd, 1992: 3-18.
18. *Juneja R, Palmer JR.* Type 1½ Diabetes: Myth or Reality? Autoimmunity 1999; 29: 65-83.
19. *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 a WHO Consultation Diabetic Medicine 1998; 15: 539-553.
20. *Falorni A, Kockum I, Sanjeevi CB, Lernmark A.* Pathogenesis of Insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Endocrinol and Metab 1995; 9, 1: 25-46.
21. *Karjalainen I, Salmela P, Ilonen I, Surcel HM, Knip M.* A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. N Engl J Med 1989; 320, 14: 881-886.
22. *Kasuga A, Maruyama T, Ozawa Y, Takei I, Falorni A, Lernmark A.* Antibody to the Mr 65.000 isoform of glutamic acid decarboxylase are detected in non-insulin dependent diabetes in Japanese. J Autoimmune 1996; 9: 105-113.
23. *Landin OM, Nilsson KO, Lernmark A and Sundkvist G.* Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus Diabetologia 1990; 33: 561-568.
24. *Group L, Miettinen A, Groop P, Meri S, Koskimies S, Bottazzo G.* Organ-specific autoimmunity and HLDR antigens as markers for B-cell destruction in patients with Type II diabetes. Diabetes 1988; 37: 99-103.
25. *Di MU, Irvine WJ, Borsev DQ, Kyner IL, Weston I, Galfo C.* Immune abnormalities in diabetic patients not requiring insulin at diagnosis. Diabetologia 1983; 25: 392-395.
26. *Gottsater A, Landin-Olsson M, Lernmark A, Frenlund P, Sundkvist G.* Islet cell antibodies are associated with beta-cell failure also in obese adult onset diabetic patients. Acta Diabetol 1994; 32: 226-231.
27. *Winter W, MacLaren N, Rilevy W, Clarke D, Kappy M, Spillar R.* Maturity-onset diabetes of youth in Black Americans. N Engl J Med 1987; 316: 285-291.
28. *Banerji M, Chaiken R, Huey H, Tuomi T, Norin A, Mackay I.* GAD antibody negative ΙΕΣΔ in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4: Flatbush Diabetes. Diabetes 1994; 43: 741-745.
29. *Harris M, Robbins D.* Prevalence of adult onset ΙΕΣΔ in the US population. Diabetes Care 1994; 17: 1230-1231.
30. *Maislos M, Bonder-Fishman B, Weitzman S.* Prevalence and clinical characteristics of Type 1 and Type II insulin-treated diabetes in the community. Diabetes Care

- 1994; 17: 1230-1231.
31. *Maislos M, Weitzman S.* Prevalence of ΙΕΣΔ in adults in the community. *Diabetes Care* 1995; 18: 885-886.
 32. *Davies IL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman IB, Cordell HI, Pritchard LE.* A genome-wide search for human type I diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994; 371: 130-136.
 33. *Juneja R, Brooks-Worrell B, Schranz D, Greenbaum C and Palmer I.* Islet antigens in antibody positive ΜΙΕΣΔ patients. *Diabetes* 1997; 46 (Supp 1): 347 A.
 34. *Landin OM, Palmer J, Lernmark A, Bloom L, Sundkvist G, Nystrom L.* Predictive value of islet cell and insulin autoantibodies for Type I (insulin dependent) diabetes mellitus in a population based study of newly diagnosed diabetic and matched control children. *Diabetologia* 1992; 35: 1068-1073.
 35. *Ostman I, Arnqvist H, Blohn'e G, Lithner F, Littorin B, Nystrom L.* Epidemiology of diabetes mellitus in Sweden. Results of the first year of a prospective study in the population age group 15-34 years. *Acta Med Scand* 1986; 220: 437-447.
 36. *Gleichmann H, Zorcher B, Greulich B, Cries F, Henrichs H, Bertrams I.* Correlation of islet cell antibodies and HLA-DR phenotypes with diabetes mellitus in adults. *Diabetologia* 1984; 27: 90-92.
 37. *Kobayashi T, Itoh T, Kosaka K, Sato K and Tsuji K.* Time course of islet cell antibodies and beta-cell function in non-insulin dependent stage of Type 1 diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 510-517.
 38. *Friday RP, Trucco M, Pietropaolo.* Genetics of Type 1 diabetes mellitus. *Diab Nutr Metab* 1994; 12: 3-26.
 39. *Duhault J, Boulanger M, Espinal J, Marquill G, Petkov P, du Boistesselin R.* Latent autoimmune diabetes mellitus in adult humans with non-insulin dependent diabetes: is *Psammomys obesus* a suitable animal model; *Acta Diabetes* 1995; 32: 92-94.
 40. *Nakanishi K, Kobayashi T, Miyashita H, Okubo M, Sugimoto T, Murase T.* Relationships among residual beta cells exocrine pancreas and islet cell antibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1993; 42: 196-203.
 41. *Shiau MY, Tsai Sh. T, Hwang J, Wach Y, Chang YH.* Relationship between autoantibodies against glutamic acid decarboxylase, thyroglobulin/thyroid microsomes and DNA topoisomerase II in the clinical manifestation of patients with type 1 diabetes mellitus in Taiwan. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 577-585.
 42. *Ivarsson SA, Mamer B, Lernmark A, Nilsson KO.* Non-islet pancreatic autoantibodies in sibship with permanent neonatal, insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*; 1988; 37: 347-350.
 43. *Failis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond IA and Weri RS.* The histopathology of the pancreas in Type 1 (Insulin-dependent) diabetes mellitus: a 25 year review of death in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia* 1986; 29: 267-274.
 44. *Hanafdasa T, Miyazaki A, Miyagawa J, Tamura S, Inada M, Yamada K, Shinji K, Shinji Y, Katsura H, Yamagata K, Itoh N, Asakawa H, Nakagawa C, Otsuka A, Kawata S, Kiopno N, Tarui S.* Examination of islets in the pancreas biopsy specimens from newly diagnosed Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1990; 33: 105-111.
 45. *Velloso LA, Winqvist O, Gustafsson J, Kampe O, Karlsson FA.* Autoantibodies against a novel 51KDa islet antigen and glutamate decarboxylase isoforms in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Diabetologia* 1994; 37: 61-69.
 46. *Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K.* Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody – positive patients with clinical features of ΜΙΕΣΔ. *Diabetes* 1996; 45: 622-626.
 47. *Orchard T.* From diagnosis and classification to complications and therapy: DCCT Part II.? *Diabetes Care* 1994; 17: 326-338.

Λέξεις κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
 Ιδιοπαθής
 Αυτοάνοσος
 Τύπου 1½ σακχαρώδης διαβήτης
 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
 Γενετική
 β-κύτταρα παγκρέατος

Key words:

Diabetes mellitus type 1
 Idiopathic
 Autoimmune
 Diabetes mellitus type 1½
 Type 2 diabetes
 Genetic
 b-cell