

Άλλοι τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής
Ν. Παπάζογλου

Συμμετέχουν
Ι. Πετρίδης, Δ. Σιμελίδης, Β. Τζέτζης, Ε. Ευθυμίου,
Χρ. Μανές, Κ. Σουλής

Παπάζογλου: Ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης (NIDDM) και ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (IDDM) αποτελούν ή ξεπερνούν το 95% όλων των περιπτώσεων σακχαρώδη διαβήτη στο κόσμο. Το άλλο 5% των περιπτώσεων του σακχαρώδη διαβήτη παρά το γεγονός ότι είναι ασύνηθες, τουλάχιστον στην χώρα μας, λόγω της διαφορετικής παθογένειας των περιπτώσεων, προκαλεί διαγνωστικά και θεραπευτικά προβλήματα σε περισσότερες ιατρικές ειδικότητες.

Όλες οι ανταγωνιζόμενες την ινσουλίνη ορμόνες (κορτιζόνη, κετεχολαμίνες, αυξητική ορμόνη, γλυκαγόνη) έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση παθολογικής ανοχής γλυκόζης αλλά και για κλινικό διαβήτη. Λιγότερο συχνά διαταραχές παραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών και των ορμονών των σχετιζομένων με την γενετήσιο λειτουργία έχουν επίσης επίδραση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Ακόμη νοσήματα του ήπατος, των νεφρών και του παγκρέατος (όχι των β-κυττάρων) προκαλούν συχνά σοβαρά μεταβολικά και θεραπευτικά προβλήματα επακόλουθα της ηπατικής και νεφρικής ανεπάρκειας και της διαταραχής της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.

Στον μεταβολισμό των υδατανθράκων εμπλέκονται και άλλες παθολογικές καταστάσεις με την εμφάνιση ή όχι κλινικού διαβήτη (νευρολογικές, ακάνθωση, πολυκυστικές ωσθήκες, λιποδυστροφία) αλλά ακόμη και κληρονομικά μεταβιβαζόμενες ατέλειες που δημιουργούν προβλήματα στην παραγωγή και δράση της ινσουλίνης, αποτελούν σπάνια μεν αλλά υπαρκτά προβλήματα στην καθημερινή πράξη.

Στόχος της παρούσης τράπεζας είναι η ενασχόληση με τα σπανιότερα αυτά προβλήματα, που είναι δυνατόν να αντιμετωπίσει ο ειδικός ιατρός, ώστε να είναι τουλάχιστον σε πρώτη ζήτηση στα υπ' όψιν. Είναι σχεδόν βέβαιο ότι παρά την ενασχόληση με το θέμα 6 εισηγητών, το πρόβλημα θα μείνει ακάλυπτο στην ολότητά του. Με την υπόσχεση ότι η ατέλεια αυτή θα καλυφθεί σε μια μελλοντική μας συνάντηση θα αρχίσουμε με τον πρώτο εισηγητή τον κ. Πετρίδη ο οποίος θα αναφερθεί στις ιδιαιτερότητες του σακχαρώδη διαβήτη τύπου MODY.

Είμαι υποχρεωμένος να επισημάνω προς τους εισηγητές την υποχρέωσή τους για την τήρηση του χρόνου με την προειδοποίηση ότι η ομιλία θα διακόπτεται αν παραβιασθεί ο χρόνος.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου MODY

1. Περίληψη

Ο MODY, από τα αρχικά της ξενόγλωσσας ονομασίας «Maturity-onset diabetes of the young» χαρακτηρίζεται από μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (NIDDM) με εισβολή σε νεαρή ηλικία. Ο τύπος αυτός είχε προταθεί για πρώτη φορά το 1973 με αφορμή τη διαπίστωση ότι συμπτωματικός σακχαρώδης διαβήτης που είχε διαγνωστεί σε τρεις γυναίκες, σε ηλικίες μεταξύ 12 και 22 χρόνων, και που αντιμετωπιζόταν με ινσουλίνη για περισσότερο από 20 χρόνια μπορούσε τελικά να αντιμετωπιστεί εύκολα με σουλφονουλιδίες¹.

Ορισμός

Ως τύπος MODY ορίζεται η υπεργλυκαιμία που διαπιστώνεται πριν από την ηλικία των 25 χρόνων και που μπορεί να αντιμετωπιστεί χωρίς ινσουλίνη για περισσότερο από 5 χρόνια, σε ασθενείς που δεν έχουν αντισηιδιακά αντισώματα και που δεν είναι HLA DR3/DR4 ετεροζυγώτες¹.

Επίπτωση

Σε ανασκόπηση έξι μελετών η επίπτωση του MODY κυμαίνεται από 0,15% έως 17,5%¹. Ωστόσο στις μελέτες φαίνεται να μη πληρούνται πλήρως οι προϋποθέσεις του αριθμού του MODY, κυρίως σ' ότι αφορά την ηλικία διάγνωσης και τη διάρκεια θεραπείας χωρίς ινσουλίνη. Γενικά, αν και δεν έχουν γίνει συστηματικές έρευνες, από τα διαθέσιμα στοιχεία η επίπτωση του MODY σ' Ευρωπαίους φαίνεται να είναι μικρή.

Ετερογένεια του MODY

Το σύνδρομο κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα^{1,2}. Έχει ήδη περιγραφεί συσχέτιση του MODY και δεικτών του DNA στο χρωμόσωμα 20 ενώ δεν έχει διαπισωθεί συσχέτιση του με HLA αντιγόνα, με το γονίδιο της ινσουλίνης και του υποδοχέα της, τη θέση του μεταφορέα της γλυκόζης και τη θέση της απολιποπρωτεΐνης Β^{2,3}. Πρόσφατα, έχει παρατηρηθεί η παρουσία ελαττωματικού γονιδίου της γλυκοκινάσης σ' ένα γένος MODY με 15 διαβητικά μέλη⁴. Η μετάλλαξη του γονιδίου της γλυκοκινάσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε χρόνια υπεργλυκαιμία αυξάνοντας τον ουδό των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος που προκαλεί έκκριση ινσουλίνης¹.

Χαρακτηριστικό του MODY είναι η γενετι-

κά ετερογενής φύση του. Έτσι υπάρχουν διαφορές στις μεταβολικές, ορμονικές και αγγειακές διαταραχές σε διαφορετικές εθνικές ομάδες, ακόμη και μεταξύ των λευκών ασθενών².

Αναφέρεται επιβράδυνση και μείωση της έκκρισης ινσουλίνης και C-πεπτιδίου ως απάντηση στη γλυκόζη αλλά και ενδείξεις αντίστασης την ινσουλίνη^{2,3}. Τελικά, ανεξάρτητα από το μηχανισμό, η αντιροκοιστική απάντηση της ινσουλίνης στην τροφή είναι ανεπαρκής για να διατηρήσει φυσιολογική ανοχή υδατανθράκων. Αυτό δείχνει ότι ο διαβήτης εμφανίζεται μόνο σ' εκείνους τους ασθενείς που έχουν επιπλέον κάποια βλάβη των ησιδιακών κυττάρων π.χ. ανεπαρκείς αποθήκες β-κυττάρων και ανεπαρκής εκκριτική ικανότητα. Σε MODY με υψηλή απάντηση ινσουλίνης στη γλυκόζη και χωρίς ενδείξεις αντίστασης στην ινσουλίνη βρέθηκε μόριο ινσουλίνης δομικά παθολογικό και βιολογικά ανενεργό². Τέλος, η έκκριση ινσουλίνης διεγείρεται έντονα από σουλφονουλιδίες¹.

Η αγγειακή νόσος στο MODY έχει την ίδια επίπτωση όπως και στον NIDDM αν και μεταξύ διαφόρων σειρών με MODY που μελετήθηκαν τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα σ' ότι αφορά τη συχνότητα και το εύρος της αγγειοπάθειας (μικρο-και μικροαγγειοπάθεια)^{1,2}. Είναι πιθανό η αναφερόμενη χαμηλή επιδεκτικότητα σε επιπλοκές μερικών οικογενειακών να καθορίζεται γενετικά συμβάλλοντας παραπέρα στην ετερογένεια του MODY¹.

Συμπέρασμα

Ο όρος MODY αναφέρεται και ως συνώνυμο του NIDDM της νεαρής ηλικίας¹. Υπάρχει ο κίνδυνος, η χρήση του ορού MODY να οδηγήσει σε μια ανεπρόσμενη αποδοχή όχι όλες οι περιπτώσεις NIDDM σε νέους έχουν την ίδια αιτιολογία και πρόγνωση. Στην πραγματικότητα, υπάρχουν πολλοί τύποι NIDDM της νεανικής ηλικίας που συνάφονται με ειδικά γενετικά νοσήματα όπως από σύνδρομο ALSTROM, LAURENCE-MOON-BIEDL, WERNER, TURNER κ.π. Ο καθορισμός του MODY και της έκτασης της ετερογένειάς του θα είναι δυνατόν μόνον όταν θα υπάρξουν καλύτεροι γενετικοί δείκτες. Χωρίς ένα ειδικό TEST για την ταυτοποίηση του MODY, νεαροί ασθενείς με πρόσφατο σακχαρώδη διαβήτη, φυσιολογικό σωματικό βάρος και χωρίς κάποια από τις συνήθεις ενδείξεις για άμεση ινσουλινθεραπεία, είναι ένα θεραπευτικό δίλημμα για τον κλινικό γιατρό.

Στατιστικά οι περισσότεροι θα έχουν ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη και θα έπρεπε να αρχίσουν ινσουλινοθεραπεία εκτός και αν υπάρχει ένα τριών γενεών ιστορικό MODY. Ευχαριστώ.

Βιβλιογραφία

1. Dickup JC, Williams C. Maturity-onset diabetes of the young (MODY). In: Textbook of Diabetes, Vol 1. London: Backwell Scientific Publications, 1991: 243-246.
2. Lajans SS. Scope and heterogeneous nature of MODY. Diabetes Care 1990; 13(1): 49-64.
3. Velho G, Froguel D, Clewton K, et al. Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glycolipase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the young. The Lancet 1992; 340: 444-447.
4. Hattersley AT, Turner RC, Remutt MA, et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. The Lancet 1992; 339: 1367-1370.
5. Beck-Nielsen H, Nielsen OH, Pedersen O, Bak J, Faber O, Schmitz O. Insulin action and insulin secretion in identical twin with MODY. Diabetes 1988; 37: 730-735.

Παράζογλου: Ευχαριστώ τον κ. Πετρίδη που επανέφερε στη μνήμη μας απόψεις σχετιζόμενες με αυτή την κατηγορία διαβήτη και διότι το έκανε με πολύ ωραίο τρόπο.

Ο κ. Σιμελίδης, που είναι Επιμελητής Παθολογικής Κλινικής στο Γ.Κ. Ν. Κοζάνης και έχει μετεκπαιδευθεί στον διαβήτη, θα ασχοληθεί με τον σακχαρώδη διαβήτη που οφείλεται σε κακή ή μονομερή διατροφή και αφορά ωρισμένες μόνον περιοχές της γης. Παρακαλώ κ. Σιμελίδη.

Διαβήτης σχετιζόμενος με κακή διατροφή

Δ. Σιμελίδης

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (Σ.Δ.) που σχετίζεται με κακή διατροφή¹ χαρακτηρίζει αναπτυσσόμενες χώρες της τροπικής ζώνης. Αυτός ο τύπος διαβήτη περιγράφηκε για πρώτη φορά στις αρχές του αιώνα, όταν διαπιστώθηκε ότι νέοι διαβητικοί των τροπικών χωρών διέφεραν από νέους διαβητικούς των διατεκόν καινοσίων ιδιαίτερα σε ότι αφορά την αντίστασή τους σε κέτωση². Η νόσος όμως αναγνωρίστηκε σαν κέρτα μορφή διαβήτη από την WHO το 1985³.

Παραπέρα η WHO ξεχώρισε δύο υποομάδες:

α) τον ινολιθιασικό παγκρεατικό διαβήτη (FCPD) και

β) τον πρωτεϊνοπενικό παγκρεατικό διαβήτη (PDPD).

Α. Ινολιθιασικός παγκρεατικός διαβήτης

Γεωγραφική κατανομή: Εντοπιστικά περιορίζεται σε τροπικές χώρες³. Ακόμα και μέσα στην Ινδία είναι πιο συχνός στις νότιες περιοχές που βρίσκονται στην τροπική ζώνη απ' ότι στις Βόρειες που είναι ημιτροπικές.

Αλλά και στις τροπικές είναι ασυνήθης μορφή διαβήτη. Στην περιοχή Madras των Ινδίων ο FCPD αποτελεί το 1% του συνολικού διαβητικού πληθυσμού και το 4% των διαβητικών των διαγνωσθέντων προ της ηλικίας των 30 ετών.

Αιτιολογία

Ενοχοποιούνται περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, κυρίως 1) η κακή διατροφή από άποψη πρωτεϊνών και 2) η πρόσληψη cassava^{4,5}.

Το φυτό cassava (ταρίσσα, μανπιόσα) περιέχουν κυανίδια τα οποία, όταν συνυπάρχει ανεπάρκεια ορισμένων αμινοξέων που περιέχουν -SH ομάδες, πιστεύεται ότι οδηγούν σε τοπική παγκρεατίτιδα και διαβήτη.

Αναλυτικότερα οι ρίζες του φυτού cassava περιέχουν άμυλο 95% και την γλυκοσίδη λιναμάρνη η οποία όταν υδρολύεται ελευθερώνει υδροκυανικό οξύ. Το τελευταίο ενώνεται με -SH ομάδες των αμινοξέων μεθειονίνη, κυστίνη και κυστεΐνη με τελικό θιοκυανικό προϊόν, το οποίο εκκρίνεται στα ούρα. Σε περιπτώσεις που λόγω κακής διατροφής τα ανωτέρω αμινοξέα δεν επαρκούν συσσωρεύονται υδροκυανικά οξέα, τα οποία πιθανώς δρουν βλαπτικά στο πάγκρεας⁶.

Αν και η υπόθεση cassava-κακή διατροφή αποτελεί ελκυστική ερμηνεία εντούτοις σε πρόσφατες μελέτες στην Δ. Αφρική δεν διαπιστώθηκε διαβητογόνος δράση με καθημερινή πρόσληψη κυανιδίων από διαιτολόγιο cassava⁷.

Εξάλλου σε πολλές χώρες με κακή διατροφή ο τροπικός διαβήτης είναι άγνωστος⁸. Επομένως η κακή διατροφή μόνη της είναι απίθανο να προκαλέσει FCPD.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η νόσος απαντάται και σε περιοχές που δεν υπάρχει cassava. Είναι, επομένως, πιθανό ότι άλλοι τοξικοί ή λοιμώδεις παράγοντες μπορεί να είναι υπεύθυνοι για τη βλάβη του παγκρέατος που είναι τελικό λόγω χαμηλής πρωτεϊνικής πρόσληψης. Έτσι ενοχοποιήθηκαν αυτόχθονα οινόπνευμα^{9,10} ποτά, βό-

τανα, λοιμώξεις παιδικής ηλικίας⁶.

Τέλος η συμβολή γενετικών παραγόντων δεν θεωρείται σπουδαία, αν και υπάρχει οικογενής τάση⁷.

Συμπεραίνεται ότι καμμία υπόθεση για την αιτιολογία του ινολιθιασικού παγκρεατικού διαβήτη δεν είναι πειστική και η υπόθεση Cassava = κακή διατροφή δεν είναι η μόνη αιτία τροπικού διαβήτη.

Πάγκρεας^{8,9,10}

Είναι μικρό και ατροφικό. Μικροσκοπικώς εμφανίζει:

- 1) διάχυτη ίνωση. Είναι χαρακτηριστική γύρω από τους πόρους,
- 2) διάταση των πόρων και
- 3) μείωση του αριθμού των νησιδίων του Langerhans, όχι όμως φλεγμονώδη διήθηση.

Η σφραγίδα του FCPD είναι η λιθίαση του παγκρέατος. Οι λίθοι φαίνονται συνήθως στο ύψος του 1ου ή 2ου οσφυϊκού σπονδύλου. Είναι μονήρεις ή πολλαπλοί και σχεδόν πάντοτε μέσα στον πόρο.

Ο υπερηχοτομογράφος, η αξονική τομογραφία και η χολάγγειο-παγκρεατογραφία επιβεβαιώνουν τους λίθους και σκιαγραφούν τον διατετα-

μενο πόρο.

Χαρακτηριστικά του FCPD¹¹

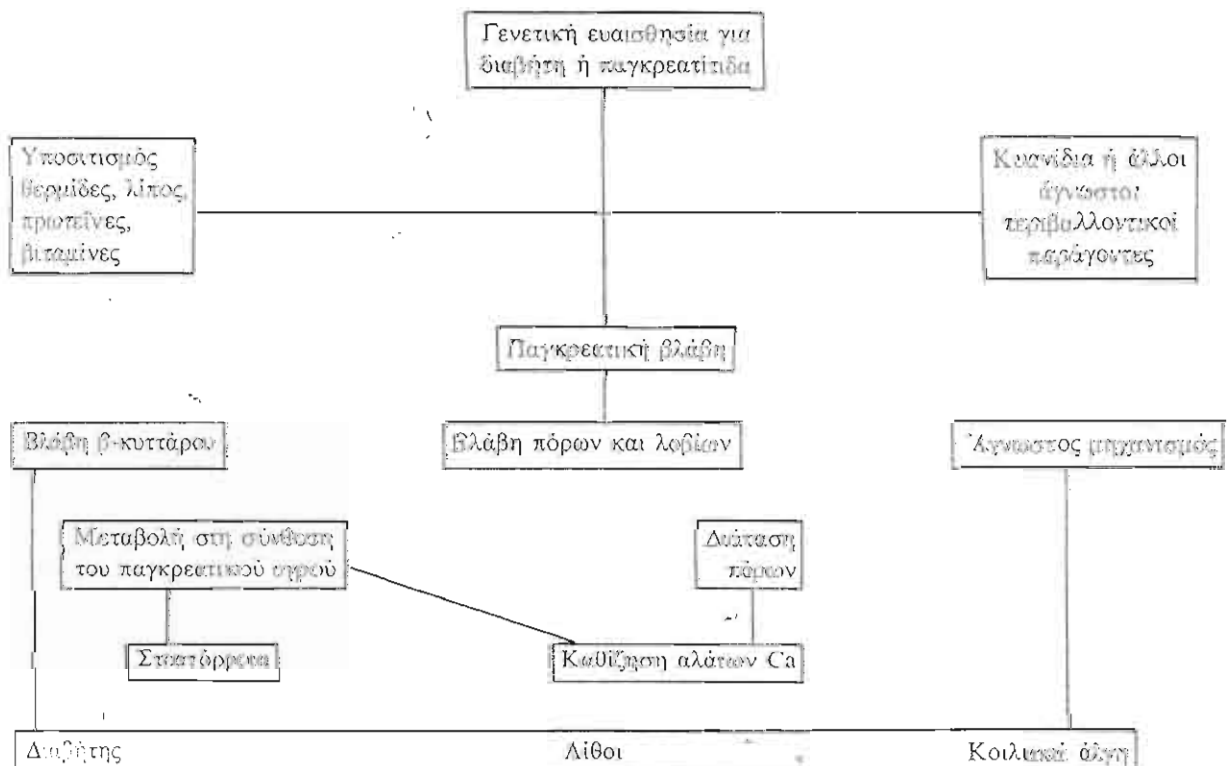
Από μια μελέτη με περισσότερους από 300 ασθενείς φάνηκε ότι η νόσος αφορά στα πτωχότερα κοινωνικά στρώματα και ηλικία κατά το χρόνο διάγνωσης <30 ετών στο 60%, ενώ δεν υπήρχε ασθενής κάτω των 10 ετών.

Τα τελευταία όμως χρόνια πολλοί ασθενείς προέρχονται από μέσα και ανώτερα κοινωνικά στρώματα.

Η κλασική κλινική τριάδα περιλαμβάνει:

- α. κοιλιακά άλγη
- β. λίθους παγκρέατος και
- γ. διαβήτη.

Οι μηχανισμοί που οδηγούν σ' αυτή την τριάδα φαίνονται στο διάγραμμα 1. Η νόσος συνήθως αρχίζει με υποτροπιάζοντα κοιλιακά άλγη στην παιδική ηλικία. Ο πόνος αποδίδεται λανθασμένα σε άλλες παθήσεις του πεπτικού. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ισχυρός, αν και μπορεί να είναι ήπιος ή και να απουσιάζει. Μετά από αρκετά χρόνια, συνήθως κατά τη διάρκεια της εφηβείας αναπτύσσεται λιθίαση παγκρέατος.



Διάγραμμα 1

Κλινική εικόνα

Ο ασθενής παρουσιάζει καταβολή, ελαττωμένη μυϊκή μάζα, ανώδυνη αμφοτερόπλευρη διόγκωση παραγαστρικών στο 10-40% και προεξέχουσα κοιλία^{12,13}.

Στεατόρροια προσβάλλει λιγότερο από το 1/3 των ασθενών. Το μικρό αυτό ποσοστό αποδίδεται στο πτωχό σε λίπος διαιτολόγιο⁶.

Διαβήτης

Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας κυμαίνονται από 270-360 mg%. Σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει ήπια υπεργλυκαιμία ή μόνον παθολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς παρά την αξιόλογη υπεργλυκαιμία δεν αναπτύσσουν κέτωση¹¹.

Έλλειψη κέτωσης: Η ανοχή στην κέτωση αποδίδεται:

1. Στη μικρή μάζα λιπώδους ιστού των ασθενών ή σε καθυστερημένη κινητοποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων^{14,15}.
2. Στην υπολειπόμενη έκκριση ινσουλίνης λόγω διατήρησης μερικών β-κυττάρων³.
3. Στην συνυπάρχουσα ανεπάρκεια γλυκαγόνης (πιθανή καταστροφή α-κυττάρων λόγω ίνωσης)¹⁶.

4. Στην ανεπάρκεια καρνιτίνης λόγω κακής διατροφής. Η καρνιτίνη είναι απαραίτητη για τη μετατροπή των λιπαρών οξέων σε κετονοσώματα¹⁷.

Διάγνωση FCPD¹¹

Η πορεία για τη διάγνωση φαίνεται στο διάγραμμα 2.

Πρόληψη - Θεραπεία

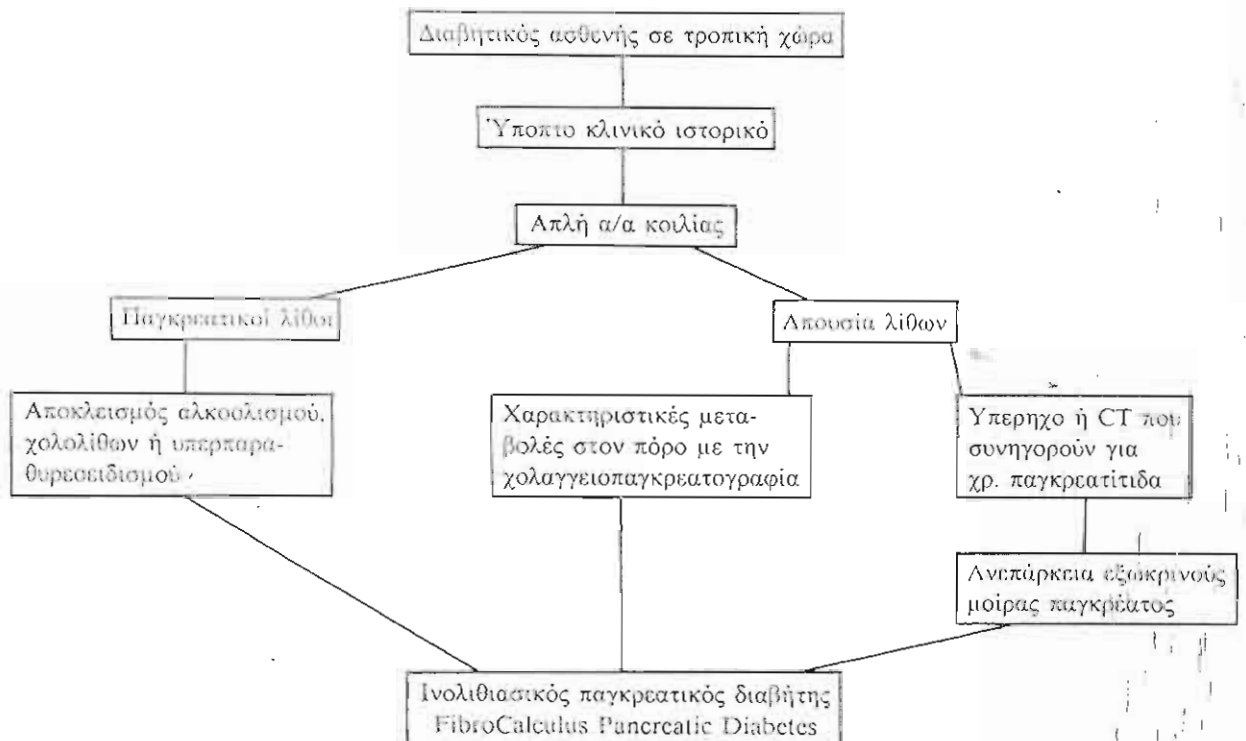
Αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών και αποξήρανση ή τηγάνισμα της τροφής έχουν σαν αποτέλεσμα την σημαντική μείωση της περιεκτικότητας της σε κυανίδια¹⁸.

80% των ασθενών απαιτούν ινσουλίνη. Το υπόλοιπο ανταποκρίνεται σε σουλφονουριές ή διαίτα μόνο. Η ανταπόκριση σχετίζεται με το C-πεπτιδίο¹⁹.

Αντίθετα από ότι πιστευόταν προηγουμένα οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη δεν είναι συνήθως υψηλές. Οι περισσότεροι χρειάζονται 40 μον./24ωρο. Αντίσταση στην Ινσουλίνη (>200 μον./24ωρο) είναι σπάνια¹¹.

Πρωτεϊνοπενικός παγκρεατικός διαβήτης (PDPD)

Το 1955 αναφέρθηκε ότι 13 από 215 διαβητι-



Διάγραμμα 2

κούς ασθενείς στην Jamaica δεν μπορούσαν να ενταχθούν στο γνωστό τύπου I και II διαβήτη και ονομάστηκαν J-Type (Jamaica type)⁶. Αργότερα αναγνωρίστηκαν από την WHO σαν PDPD³.

Χαρακτηριστικά^{3,6,20}

α) Απουσία ιστορικού κοιλιακών αλγών, ελασβεστώσεων στο πάγκρεας και απουσία δυσλειτουργίας εξωκρινούς μοίρας.

β) Ιστορικό κακής διατροφής στην παιδική ηλικία.

γ) Έναρξη σε ηλικία κάτω των 30 ετών.

δ) Απαιτήσεις μεγάλων δόσεων ινσουλίνης >2 u/Kg/24ωρο.

ε) Αντοχή στην κέτωση και επί διακοπής της ινσουλίνης και

στ) Δείκτης μάζας σώματος (BMI) < 19 Kg/m².

Παρά τα ανωτέρω ο PDPD στερείται αξιόπιστων διαγνωστικών κριτηρίων. Αυτό γίνεται φανερό από τα εξής: Στην Αιθιοπία ορισμένοι ασθενείς διαγνώστηκαν σαν πάσχοντες από PDPD. Στην συνέχεια όμως ανέπτυξαν κέτωση²¹. Ακόμα σε μια φτωχή κοινωνία η κακή πρωτεϊνική διατροφή δεν είναι χρήσιμο κλινικό σημείο γιατί και οι πάσχοντες από IDDM και NIDDM υποσιτίζονται. Πράγματι οι δείκτες μάζας σώματος στην Ινδία IDDM ασθενών ήταν περίπου όμοιοι αυτών με MRDM²¹.

Έτσι οι τρέχουσες θεωρίες όσο αφορά την πιθανή φύση του PDPD θέτουν τα ερωτήματα: είναι ο PDPD.

1. Πρώιμο στάδιο ινολιθιασικού παγκρεατικού διαβήτη;

2. Πρώιμο στάδιο IDDM;.

3. Πτωχά θεραπεύομενος NIDDM;

4. Ξεχωριστή οντότητα;

Είναι φανερό ότι ο σχετιζόμενος με κακή διατροφή διαβήτης αξίζει περαιτέρω μελέτης, όχι μόνο λόγω της σπειροαιωπατίας του στις τροπικές χώρες, αλλά και για να κατανοήσουμε καλύτερα τους άλλους τύπους διαβήτη. Ευχαριστώ.

Βιβλιογραφία

1. Μανός Κ, Βεσιζογλου Χ. Ταξινόμηση παγκρεατικού διαβήτη. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 1, 1988; 1: 1-8.
2. West KM. Epidemiology of Diabetes and its Vascular Lesions. New York: Elsevier, 1978.
3. WHO study group report on diabetes mellitus, WHO Technical Report Series, No 727 Geneva: WHO 1985.
4. Bajaj JS. Malnutrition-related Diabetes mellitus: Metabolic Profil and Morphogenesis. Diabetes Research and Clinical Practice Suppl. 1987; 1 (3).
5. Rao RH. Diabetes in the undernourished. coincidence or consequence? Endocrine Rev. 1988; 9: 67-87.
6. Abu-Bakare A, Gill CV, Taylor R, Albert KGM. Tropical or Malnutrition-related diabetes: a real syndrome? Lancet 1986; i: 1135-38.
7. Teuscher T, Baillou P, Rosman JB, et al. Absence of diabetes in a small west African population with a high carbohydrate/cassava diet. Lancet 1987; i: 765-8.
8. Narendranatham M. Chronic calcific pancreatitis of the tropics. Trop Gastroenterol 1981; 2: 40-45.
9. Nagalotimath SJ. Pancreatic pathology in pancreatic calcification with diabetes. In: Podolsky S, Wiswanathan M, eds. Secondary Diabetes: The Spectrum of the Diabetic Syndromes. New York: Raven Press, 1980: 117-45.
10. Balakrishnan V, Hariharan M, Rao VRK, Anand BS. Endoscopic pancreatography in chronic pancreatitis of the tropics. Digestion 1985; 32: 128-31.
11. Moxan V, Ramachandran A, Viswanathan M. Malnutrition related Diabetes mellitus. Text book of Diabetes, Edited by J C Puckup and G. Williams Oxford 1991. p. 247-255.
12. McMillan DE, Gervarghese PH. Dietary cyanide and tropical malnutrition diabetes. Diabetes care. 1979; 2: 202-208.
13. Moses SGP, Kannan V. The clinical profile of undernourished diabetics aged 30 or less with associated complications in Madras, India. In: Baba S, Goto Y, Fucui I, eds. Diabetes mellitus in Asia. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976: 259-62.
14. Ahuja MMS. Profile of young Indian diabetics: biochemical studies. Acta Diabetol Lat. 1973; 10: 439-453.
15. Hagroo AA, Verma NPS, Datta P, Ajmani NJ, Vaishnava B. Observations on lipolysis in ketosis-resistant, growth onset diabetes. Diabetes 1974; 23: 268-75.
16. Rao RH, Vigg BL, Rao KSJ. Suppressible glucagon secretion in young ketosis resistant, type "J" diabetic patients in India. Diabetes 1983; 32: 1168-71.
17. Khan L, Bami MS. Plasma carnitine levels in children with protein caloric malnutrition. Clin Chim Acta 1977; 55: 163-66.
18. Bowdoux P, et al. In: Ermans AM, et al, ed International Development Research Center Report. Ottawa, International Development Research Center, 1980; p. 15.
19. Mohan V, Mohan R, Srinivasulu L, et al. Tropical pancreatic diabetes in South India: heterogeneity in clinical and biochemical profile. Diabetologia 1985; 28: 229-32.
20. Ahuja MM. Heterogeneity in tropical diabetes mellitus. Diabetologia 1985; 28: 708.
21. Lester FT. A search for malnutrition related diabetes in an Ethiopian diabetic clinic. Bull Int Diabetes Fed 1984; 29: 14-16.

Παπόζογλου: Ευχαριστώ πολύ τον κ. Σιμελίδη για την ωραία παρουσίαση του θέματός του. Παρακαλώ τώρα τον κ. Τζετζή, που είναι επιμελητής στο Γ.Ν. ΠΑΝΑΓΙΑ Θεσσαλονίκης να αναφερθεί στον διαβήτη που προκύπτει από παθήσεις του παγκρέατος και στο μεγαλύτερο ποσοστό αποτελεί αυτό που λέμε δευτεροπαθή διαβήτη. Παρακαλώ κ. Τζετζή.

Διαβήτης και παθήσεις του παγκρέατος

Β. Τζετζής

Όπως όλοι μας γνωρίζουμε το πάγκρεας είναι ένας αδένας μικτός του οποίου η ενδοκρινής μοίρα του εκκρίνει διάφορες ορμόνες όπως το γλυκαγόνο, την σωματοστατίνη και κυρίως την ινσουλίνη την αναβολική αυτή ορμόνη που είναι απαραίτητη για τον μεταβολισμό των υδατανθράκων αλλά και των λιπών και των πρωτεϊνών, ενώ η εξωκρινής μοίρα του εκκρίνει τα διάφορα παγκρεατικά ένζυμα που είναι απαραίτητα για την πέψη των διαφόρων τροφών.

Σε σχέση με τον σακχαρώδη διαβήτη και το πάγκρεας μπορούμε να διακρίνουμε:

1. Τον σακχαρώδη διαβήτη σαν αιτία διαφόρων παγκρεατικών νόσων.

2. Παθήσεις του παγκρέατος που μπορούν να προκαλέσουν σακχαρώδη διαβήτη (δευτεροπαθής παγκρεατικός διαβήτης).

Θα αναφερθώ εν συντομία σε αυτές τις καταστάσεις γιατί ο χρόνος είναι πολύ περιορισμένος.

Και θα αρχίσω με τον: **Σακχαρώδη Διαβήτη σαν αιτία χρόνιας παγκρεατικής νόσου.**

Οι περισσότεροι άρρωστοι με ΣΔ ειδικό τύπου Ι παρουσιάζονται να έχουν ένα πάγκρεας μικρότερο σε μέγεθος από το αναμενόμενο και πολλές φορές μάλιστα το πάγκρεάς τους είναι και ατροφικό.

Δεδομένου ότι τα κατεστραμμένα β-κύτταρα του παγκρέατος καταλαμβάνουν μικρό όγκο σε σχέση με τον ολικό όγκο του παγκρέατος φαίνεται ότι ο ΣΔ καταστρέφει και τον εξωκρινή ιστό.

Αυτό είναι διαπιστωμένο και με ιστολογικές μελέτες που έχουν γίνει τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε διαβητικούς αρρώστους και μάλιστα με διαβήτη προσφάτου ενάρξεως².

Η αιτία αυτής της καταστροφής του εξωκρινούς ιστού δεν είναι πλήρως διαπιστωμένη.

Πάντως από τους περισσότερους πιστεύεται ότι οφείλεται:

1. Σε έλλειψη αυτής καθ'αυτή της ινσουλίνης για την οποία τώρα τελευταία αποδίδονται πολλές τροφικές ικανότητες³. Η ανταπόκριση στην σεκρετίνη είναι πιθανόν να είναι ελαττωμένη μετά 5 χρόνια διαβήτη τύπου Ι³.

2. Σε βλάβη των αισθητικών και κινητικών νευρών λόγω διαβητικής νευροπάθειας. Αυτό φυσικά αφορά διαβήτη πέραν της πενταετίας έναρξης⁴.

Επειδή όμως οι εφεδρείες του εξωκρινούς ιστού είναι πολύ μεγάλες, πραγματική παγκρεατική ανεπάρκεια με την έννοια της δυσαπορροφήσεως λίπους και εμφανίσεως στεατόρροιας σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί.

Και τώρα ερχόμαστε: **Στον Σ.Δ. σαν αιτία οξείας παγκρεατίτιδας.**

Από διάφορες μελέτες και εργασίες έχει διαπιστωθεί ότι:

1. Στο 7% των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδος προϋπάρχει σακχαρώδης διαβήτης⁷ και

2. Στον ΣΔ η οξεία παγκρεατίτιδα είναι διπλάσιος συχνότητας από ότι στον μη διαβητικό πληθυσμό.

Φαίνεται λοιπόν ότι ο ΣΔ μπορεί να προκαλέσει ΟΠ, αλλά αποτελεί ελάχισον αιτία σε σχέση με άλλες αιτίες όπως το αλκοόλ, η χολολιθίαση οι υπερλιπιδαιμίες ή υπερασβεστιαμία κλπ.

Πάντως εκείνο που έχει περισσότερο σημασία εδώ είναι ότι η οξεία παγκρεατίτιδα από ΣΔ είναι βαρύτερης προγνώσεως, αναπτύσσεται εύκολα κετοξέωσις και γενικά η θνησιμότητα και θνητότητα είναι πολύ αυξημένες⁸.

Και τώρα ερχόμαστε στις: **Παθήσεις του παγκρέατος που μπορούν να προκαλέσουν Σ.Δ.**

Αυτές είναι πολλές και διάφορες. Οι σπουδαιότερες είναι:

1. Οξεία παγκρεατίτις
2. Χρόνια παγκρεατίτις
3. Κυστική ίνωση
4. Ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση
5. Καρκίνος του παγκρέατος και
6. Παγκρεατεκτομή.

Θα αναφερθώ εν συντομία σε αυτές τις καταστάσεις **Οξεία παγκρεατίτις σαν αιτία ΣΔ.**

Είναι πράγματι περίεργο το γεγονός ότι στην οξεία παγκρεατίτιδα όπου υπάρχει μια μεγάλη βλάβη του παγκρέατος ο ΣΔ είναι σχετικά σπάνιος³.

Έτσι στην οξεία παγκρεατίτιδα βρίσκουμε:

1. Στο 50% των περιπτώσεων δυσανοχή στους υδατάνθρακες και ελαφρά υπεργλυκαιμία αλλά αυτό είναι παροδικό.

2. Στο 25% βρίσκουμε και γλυκοζουρία αλλά και αυτή είναι παροδική.

3. Λίγοι από αυτούς θα χρειασθούν παροδικά ινσουλίνη και τελικά.

4. Πραγματικός ΣΔ με κλινικά συμπτώματα αναπτύσσεται μόνο στο 1-2% των περιπτώσεων⁹.

Ο διαβήτης της οξείας παγκρεατίτιδος είναι ήπιος και ρυθμίζεται ικανοποιητικά μόνο με διαίτα ή δίαιτα και αντιδιαβητικά δισκία.

Χρόνια παγκρεατίτις σαν αιτία ΣΔ

Στις δυτικές χώρες και στο 85% των περιπτώσεων ή χρόνια παγκρεατίτις οφείλεται στο αλκοόλ.

Στο υπόλοιπο 15% είναι είτε ιδιοπαθής είτε οφείλεται σε άλλα σπανιότερα αίτια. Ενώ στις υπανάπτυκτες χώρες είναι τροφικής αιτιολογίας. (Έλειψη λευκώματος).

Σε σχέση με τον ΣΔ θα έχουμε:

1. Στην αρχή ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης στην δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη.

2. Λίγο αργότερα δυσανοχή στους υδατάνθρακες που είναι ασυμπτωματική και

3. Τελικά ΣΔ αναπτύσσεται στο 45% των περιπτώσεων (70% αν είναι ασθενετοποιός χρόνια παγκρεατίτις και 30% εάν είναι μη ασθενετοποιός)¹⁰.

Ο διαβήτης της χρόνιας παγκρεατίτιδας είναι γενικά ήπιος διαβήτης, ρυθμίζεται ικανοποιητικά με διαίτα αλλά στο 1/3 των περιπτώσεων θα χρειασθεί ινσουλίνη για να επιτευχθεί ένας καλός μεταβολικός έλεγχος.

Επίσης ο διαβήτης της χρόνιας παγκρεατίτιδας προκαλεί, όχι όμως τόσο συχνά, τις ίδιες χρόνιες διαβητικές επιπλοκές όπως και ο πρωτοπαθής Σ.Δ. Έτσι μπορούμε να έχουμε διαβητική μικροαγγειοπάθεια είτε με την μορφή της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας¹² είτε της νεφροπάθειας ή της πολύ συχνά εμφανιζόμενες νευροπάθειας.

Η αιτία της αυξημένης συχνότητας της διαβητικής νευροπάθειας πιθανόν να είναι ότι συνυπάρχει και αλκοολική πολυνευροπάθεια γιατί αυτοί οι άρρωστοι κάνουν κατάχρηση του αλκοόλ.

Από διαγνωστικής απόψεως περίπου το 50% των περιπτώσεων χρόνιας παγκρεατίτιδος διαγιγνώσκεται μετά από κάποιο επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδος. Το 35% με ύπουλη είσοδο κοιλιακού άλγους και στο υπόλοιπο 15% μετά από ανάπτυξη Σ.Δ., ικτέρου ή δυσαπορροφήσεως λίπους και στατόρροιας.

Τα εργαστηριακά ευρήματα που οριστοποιούν την διάγνωση περιλαμβάνουν.

1. Απλή ακτινογραφία κοιλίας

Η ανεύρεση ελασβεστώσεων στην περιοχή του παγκρέατος είναι παθολογική για χρόνια παγκρεατίτιδα αλλά δεν ανευρίσκεται πάντοτε.

2. Υπερηχογράφημα παγκρέατος

3. Αξονική τομογραφία παγκρέατος

4. Ενδοσκοπική χολαγγειοπαγκρεατογραφία

5. Αμυλάση ορού φυσιολογική πλην των παροξύνσεων οξείας παγκρεατίτιδος.

Πρόγνωση χρόνιας παγκρεατίτιδος

Εξαρτάται από την ικανότητα του αρρώστου να αντιληφθεί ότι πρέπει να διακόψει το αλκοόλ.

Θεραπεία χρόνιας παγκρεατίτιδας

1. Χορήγηση αναλγητικών φαρμάκων για την ανακούφιση από το άλγος

2. Χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων

3. Δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνη και άμυλο και χαμηλή σε ζάχαρη και λίπος

4. Χορήγηση ινσουλίνης αν χρειασθεί

5. Διορθωτική χειρουργική (υφολική ή ολική παγκρεατεκτομή).

Αυτή συνήθως οδηγεί σε Σ.Δ.

Κυστική ίνωση σαν αιτία Σ.Δ.

Η κυστική ίνωση είναι η πιο συχνή θανατηφόρα γενετική διαταραχή με συχνότητα περίπου 1/2000 γεννήσεις ζώντων. Κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο και έχει σχέση με γεννητικό ελάττωμα στο χρωμόσωμα 7.

Η ακριβής βιοχημική διαταραχή δεν έχει ακόμη καθοριστεί αλλά ένα καθολικό εύρημα είναι η αυξημένη συγκέντρωση Na και Cl στον ιδρώτα.

Αν και η κύρια διαταραχή είναι οι συχνές λοιμώξεις στο αναπνευστικό σύστημα που πολλές φορές καταλήγουν στον θάνατο εν τούτοις προσβολή του παγκρέατος συμβαίνει στο 90% των περιπτώσεων.

Η διαταραχή συνίσταται σε απόφραξη των παγκρεατικών πόρων από εκκρίσεις συμπυκνωμένες που οδηγούν στον σχηματισμό κύστεων, ινώσεως και αντικατάσταση του κυψελιδικού ιστού με λίπος.

Έτσι έχουμε δυσανοχή στην γλυκόζη στο 30% των περιπτώσεων ενώ ΣΔ με κλινικά συμπτώματα παρατηρείται μόνο στο 2-3% των περιπτώσεων.

Εάν το άτομο επιζήσει πέραν της εικοσαετίας η συχνότητα του ΣΔ αυξάνει στο 13%¹⁴.

Ο διαβητης αυτός είναι συνήθως ινσουλινοθεραπευόμενος.

Ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση

Είναι μια συχνή κληρονομική μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μεγάλη απορρόφηση του σιδήρου της τροφής. Έχει επίπτωση περίπου 3/1000 γεννήσεις¹⁵.

Κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο και σχετίζεται στενά με το HLA-A₂ αλληλίο που βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6¹⁶.

Η αρρώστια είναι 5-10 φορές πιο συχνή στους άνδρες από ότι στις γυναίκες στις οποίες πριν την κλιμακτήριο είναι σπανιώτατη.

Ο ακριβής μηχανισμός της υπερφόρτισης του οργανισμού με σίδηρο δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός.

Υποστηρίζεται ότι οφείλεται είτε σε μεγάλη κατακράτηση του σιδήρου από τα ηπατοκύτταρα άποψη που υποστηρίζεται από λίγους¹⁷, ενώ οι περισσότεροι πιστεύουν ότι οφείλεται σε αυξημένη απορρόφηση του σιδήρου από τον βλεννογόνο του εντέρου και επομένως στην αυξημένη μεταφορά του στο πλάσμα^{19,20}.

Γνωρίζουμε όλοι ότι η ολική περιεκτικότητα του οργανισμού σε σίδηρο είναι περίπου 3-4 γραμμάρια και ότι η ποσότητα αυτή παραμένει σταθερή όταν η ποσότητα που απορροφάται από το έντερο είναι ίση με την ποσότητα που αποβάλλεται από τον οργανισμό. Η ημερήσια αυτή ποσότητα είναι 1 ΜΓ.

Στην ιδιοπαθή αιμοχρωμάτωση έχουμε μια υπερβολική και άσκοπη, γενετικά καθοριζόμενη απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο.

Η ημερήσια ποσότητα που απορροφάται εδώ είναι 4-5 ΜΓ.

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα σταδιακά να αθροίζεται ο σίδηρος στους ιστούς και η ολική ποσότητα φθάνει στα 30-40 γραμμάρια.

Αθροίζεται κυρίως στα παρεγχυματώδη όργανα όπως το ήπαρ, το πάγκρεας την σπλήνα, την καρδιά, την υπόφυση, τις αρθρώσεις και το δέρμα.

Έτσι στο ήπαρ και το πάγκρεας είναι 50-100 φορές περισσότερο, στην καρδιά 25-50 φορές περισσότερο.

Αλλά και ο μηχανισμός της ιστικής βλάβης από τον αυξημένο σίδηρο δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Φαίνεται ότι ο αυξημένος σίδηρος καταλύει

την γέννηση πολύ ενεργών ριζών υδροξυλίου, οι οποίες ρίζες προκαλούν υπεροξειδωση των λιπιδίων οξέων και καταστροφή του κυττάρου.

Ο ΣΔ παρουσιάζεται στο 50-60% των περιπτώσεων και οφείλεται κυρίως στην βαριά διήθηση και ίνωση του παγκρέατος από τον σίδηρο²¹.

Μια άλλη αιτία είναι και η παρατηρούμενη αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία πολλές φορές φθάνει σε μερικές χιλιάδες μονάδες ινσουλίνης^{22,23}.

Η αιτία αυτής της εξαιρετικής αντίστασης στην ινσουλίνη είναι άγνωστη αν και τώρα τελευταία πιστεύεται ότι είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας.

Ο ΣΔ της ιδιοπαθούς αιμοχρωμάτωσης άλλοτε είναι ήπιος και ελέγχεται μόνο με διαίτα και άλλοτε απαιτεί θεραπεία με ινσουλίνη.

Επίσης προκαλεί τις ίδιες χρόνιες διαβητικές επιπλοκές όπως και ο πρωτοπαθής διαβήτης²⁴.

Η θεραπεία της ιδιοπαθούς αιμοχρωμάτωσης περιλαμβάνει αφαιμάξεις 2 μονάδες κάθε εβδομάδα μέχρι ότου επανέλθει ο σίδηρος του ορού στο φυσιολογικό και ακολούθως αφαιμάξη μιας μονάδας μηνιαίως για συντήρηση.

Με τις αφαιμάξεις βελτιώνεται η κίρρωση του ήπατος και ο ΣΔ χωρίς όμως να εξαφανίζεται²⁵.

Καρκίνος του παγκρέατος και ΣΔ

Ο ΣΔ από καιρό έχει συσχετισθεί με διάφορες κακοήθειες όπως τα λεμφώματα οι λευχαιμίες και ο καρκίνος του ενδομητρίου.

Μεγάλη όμως προσοχή έχει δοθεί στην πιθανή σχέση του ΣΔ με τον καρκίνο του παγκρέατος.

Έτσι από διάφορες μελέτες έχει βρεθεί ότι στο 20% των περιπτώσεων καρκίνου του παγκρέατος υπάρχει δυσανοχή στους υδατάνθρακες^{31,32}.

Αυτή όμως η δυσανοχή προϋπάρχει μέσα στον πρώτο ή και λιγότερο χρόνο από της διάγνωσης του καρκίνου του παγκρέατος.

Αυτό και μόνο δείχνει ότι ο ΣΔ δεν προκαλεί καρκίνο του παγκρέατος αλλά αντίθετα ο καρκίνος προκαλεί ΣΔ.

Αυτό έρχεται να επιβεβαιώσει και μια μεγάλη μελέτη στην Βοστώνη της Αμερικής όπου παρακαλούδηθηκαν επί πολλά χρόνια 20.000 διαβητικοί και βρέθηκε ότι η συχνότητα του καρκίνου του παγκρέατος είναι ίδια με τον υπόλοιπο πληθυσμό³⁴.

Διαβήτης μετά παγκρεατεκτομή

Με την αφαίρεση του παγκρέατος δεν απομακρύνεται μόνο η μάζα των β-κυττάρων αλλά και α-κυττάρων που παράγουν την ανταγωνιστική ορμόνη γλουκαγόνο.

Έτσι αυτά τα άτομα γίνονται υποχρεωτικά ινσουλινοεξαρτώμενα, μπορούν να κάνουν κετοξέωση αλλά σπανιότερα διότι λείπει και το γλουκαγόνο που παίζει σπουδαίο ρόλο στην κετοξέωση. Γενικά όμως οι ανάγκες σε ινσουλίνη είναι ολιγώτερες από τον πρωτοπαθή διαβήτη^{36,37}.

Από την άλλη πλευρά αυτά τα άτομα κάνουν συχνά βαριές υπογλυκαιμίες λόγω απουσίας της ανταγωνιστικής ορμόνης γλουκαγόνης και χρειάζεται πολύ προσοχή η χορήγηση της ινσουλίνης.

Τέλος από άτομα που έχουν κατορθώσει να επιζήσουν επί πολλά χρόνια μετά παγκρεατεκτομή έχει βρεθεί ότι μπορούν να κάνουν τις ίδιες χρόνιες διαβητικές επιπλοκές όπως ο πρωτοπαθής Σ.Δ.^{38,39}. Ευχαριστώ.

Βιβλιογραφία

1. *Labbe M.* The pancreas in diabetes. In: A Clinical Treatise on Diabetes Mellitus. London: Williams Heinemann, 1922; ch XVIII, 186-94.
2. *Foulis AK, Stewart JA.* The pancreas in recent-onset Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulinitis and associated changes in the exocrine acinar tissue. *Diabetologia* 1983; 26: 456-61.
3. *Williams JA, Goldfine ID.* The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes* 1985; 34: 980-6.
4. *Okabayashi Y, Otsuki M, Ohki A, Suhiro I, Baba S.* Effect of diabetes mellitus on pancreatic exocrine secretion from isolated perfused pancreas in rats. *Digest Dis Sci* 1988; 33: 712-17.
5. *Frier BM, Saunders JBH, Wormsley KG, Bouchier IAD.* Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut* 1976; 17: 885-894.
6. *El-Ng W, Wahi H, Douglas CP, Saad C, et al.* Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhoea and peripheral neuropathy. *Digest Dis Sci* 1988; 33: 705-10.
7. *Durr GHK.* Acute pancreatitis. In: Howat HT, Sarles H, eds. The Exocrine Pancreas. London: WB Saunders, 1979. 352-401.
8. *Good RK, Spiro HM.* Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1971; 55: 1031-44.
9. *Strohmer G, Gottshaben H, Behl C.* Diabetes mellitus bei akuter und chronischer Pankreatitis. *Deutsche Med Wochenschr* 1974; 55: 1031-44.
10. *Stasiewicz J, Adler M, Belcourt A.* Pancreatic and gastrointestinal hormones in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1980; 27: 152-60.
11. *Kalish J, Layer P, Chain JE, DiMaggio EP.* The course of alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis. *Digest Dis* 1984; 29: 953.
12. *Covet C, Gionton P, Pointel JP, Gross P, Sandax E, Delbey G, Druvin P.* The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985; 8: 323-8.
13. *Lankisch PD, Braumis J, Otto J, Goke B.* Pancreolauryl and NBT-PABA tests. Are serum tests more practicable alternatives to urine tests in the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency? *Gastroenterology* 1986; 90: 350-4.
14. *Shwachman H.* Cystic fibrosis. *Curr Probl Pediatr* 1978; 8: 1-16.
15. *Simon M, Le Mignon L, Fauchet R, Yaouanq J, David V, Edan G, Bourel M.* A study of 609 HLA haplotypes marking for the hemochromatosis gene: (1) Mapping of the gene near of HLA-A locus and characters required to define a heterozygous population and (2) hypothesis concerning the underlying cause of hemochromatosis. HLA association. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 89-105.
16. *Batey RG, Pettit JE, Nicholas AW, et al.* Hepatic iron clearance from serum in treated hemochromatosis. *Gastroenterology*, 1978; 75: 856-9.
17. *Fillet G, Marsaglia P.* Idiopathic haemochromatosis. Abnormality in RBC transport of iron by the reticuloendothelial system. *Blood* 1976; (abstract) 46: 1007.
18. *Cox TM, Peters TJ.* Uptake of iron by duodenal biopsy specimens from patients with iron deficiency anaemia and primary haemochromatosis. *Lancet* 1978; i: 123-4.
19. *McLaren GD, Nathanson MH, Trevitt D, Jacobs A.* Mucosal iron kinetics in normal subjects and patients with haemochromatosis. In: Hemochromatosis. Proceedings of the First International Conference. Ann NY Acad Sci 1988; 526: 185-98.
20. *Rahier J, Loozen S, Goebbels RM, Abraham M.* The haemochromatotic human pancreas: a quantitative immunohistochemical and ultrastructural study. *Diabetologia* 1987; 30: 5-12.
21. *Niederau C, Berger M, Stremmel W, et al.* Hypernatremia in non-cirrhotic hemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation? *Diabetologia* 1984; 26: 411-4.
22. *Buchanan J, Young EJ.* Insulin resistance in haemochromatosis. *Postgrad Med J* 1966; 42: 551-9.
23. *Dymock IW, Cawar J, Pyke DA, et al.* Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of haemochromatosis. *Am J Med* 1972; 52: 203.
24. *Strohmer G, Niederau C, Stremmel W.* Survival and causes of death in hemochromatosis. Observations in 163 patients. *Ann NY Acad Sci* 1988; 526: 245-57.
25. *Britton GW.* Noninvasive methods for the early detection of hereditary hemochromatosis. *Ann NY Acad Sci* 1988; 526: 199-208.

27. Williams R, Smith PM, Spicer EJJ, Barry M, Sherlock S. Venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. QJ Med 1969; 38: 1-16.
28. Powell LW, Keer JFR. Reversal of cirrhosis in idiopathic haemochromatosis following long-term intensive venesection therapy. Aust Ann Med 1970; 19: 54.
29. Bomford A, Williams R. Long term results of venesection therapy in idiopathic haemochromatosis. QJ Med 1976; 45: 611-23.
30. O'Mara BA, Byers T, Schoenfeld E. Diabetes mellitus and cancer risk: a multisite case-control study. J Chron Dis 1985; 38: 435-41.
31. Berk JE. Diagnosis of carcinoma of the pancreas. Arch Intern Med 1941; 68: 525-59.
32. Karmody AJ, Kyle J. The association between carcinoma of the pancreas and diabetes mellitus. Br J Surg 1969; 56: 362-4.
33. Fox JN, Frier BM, Armitage M, Ashby JP. Abnormal insulin secretion in carcinoma of the pancreas: response to glucagon stimulation. Diabetic Med 1985; 2: 113-16.
34. Kessler H. Cancer mortality among diabetics. J Nat Cancer Inst 1970; 44: 673-86.
35. Rosa JA, Van Linda BM, Abourizk NN. New-onset diabetes mellitus as a harbinger of pancreatic carcinoma. A case report and literature review. J Clin Gastroenterol 1989; 11: 211-15.
36. McCullagh EP, Cook JR, Shirley EK. Diabetes following total pancreatectomy: clinical observations of ten cases. Diabetes 1958; 7: 298-307.
37. Barnes AJ, Bloom SR, Mashiter K, Alberti KGMM, Smythe P, Turnell D. Persistent metabolic abnormalities in diabetes in the absence of glucagon. Diabetologia 1977; 13: 71-5.
38. Burton TY, Kearns TP, Rynearson EH. Diabetic retinopathy following total pancreatectomy. Proc Staff Meet Mayo Clin 1957; 32: 735-9.
39. Doyle AP, Balgerzak SP, Jeffrey WL. Fatal diabetic glomerulosclerosis after total pancreatectomy. N Engl J Med 1964; 270: 623-4.

Παπαζογλου: Ευχαριστούμε τον κ. Τζέτζη για τα όσα ενδιαφέροντα μας είπε. Παρακαλώ τώρα τον κ. Ευθυμίου, που είναι Διευθυντής-Ενδοκρινολόγος στο Νοσοκομείο ΠΑΝΑΓΙΑ Θεσσαλονίκης, που σαν ενδοκρινολόγος που είναι, θα αναφερθεί στις περιπτώσεις που έχουμε διαταραχές μεταβολισμού των υδατανθράκων σαν συνέπεια ενδοκρινολογικών διαταραχών άλλων ενδοκρινών αδένων. Παρακαλώ κ. Ευθυμίου.

Δυσανοχή της γλυκόζης (ΔΑ.Γ) και ενδοκρινολογικές νόσοι

H. Ευθυμίου

Η δυσανοχή της γλυκόζης που παρατηρείται στις ενδοκρινολογικές νόσους-μεγαλακρία, υπερθυρεοειδισμός, φαιόχρωμοκύττωμα, Cushing, γλυκαγόνωμα, σωματοστατίνωμα - είναι μετρίου βαθμού. Η υπεργλυκαιμία και γλυκοζουρία είναι ασυνήθεις ενώ η κέτωση είναι σπανία.

Οι ενδοκρινολογικές νόσοι με την άμεση δράση των ορμονών τους επηρεάζουν την έκκριση όσο και τη δράση της ινσουλίνης με πολλούς μηχανισμούς. Η θεραπεία τους συνοδεύεται συνήθως από πλήρη αποκατάσταση ή σημαντική βελτίωση της ΔΑ.Γ.

Περιγράφονται συνοπτικά η παθοφυσιολογία και η διαταραχή δυσανοχής της γλυκόζης στις ενδοκρινολογικές νόσους και την εξωγενή χορήγηση κορτικοειδών.

Μεγαλακρία

Κλινική συνδρομή που χαρακτηρίζεται από υπερέκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) από αδένωμα της υπόφυσης. Σ' αυτή αυξάνεται:

α) η έκκριση της ινσουλίνης από τα β' κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος με άμεση δράση της GH. Η αύξηση της ινσουλίνης αφορά τόσο τις βασικές τιμές της όσο και τις μετά διεγερση.

β) η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς· οφείλεται δε κύρια σε διαταραχή μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς των κυττάρων (post receptor effect). Η δράση αυτή της GH επιβεβαιώθηκε σε φυσιολογικά άτομα όταν η εξωγενής χορήγηση της προκάλεσε αύξηση των επιπέδων της σε ανώτερα φυσιολογικά οπότε διαπιστώθηκαν αφ' ενός μεν ελάττωση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς αφ' ετέρου δε αύξηση της παραγωγής της από το ήπαρ².

Η ΔΑ.Γ. σε μεγαλακρικούς ασθενείς εμφανίζεται σε αυξημένο ποσοστό που κυμαίνεται στο 60% περίπου. Χαρακτηρίζεται δε κύρια από υπερινσουλιναιμία, που σε μεγάλο ποσοστό ασθενών αντιρροπεί την αυξημένη αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και μόνο στο 1/3 των ασθενών το σάκχαρο νηστείας είναι αυξημένο. Από τους ασθενείς αυτούς μόνο το 1/3 θα χρειασθεί τη χορήγηση ινσουλίνης λόγω της εξάντλησης της αντιρροπιστικής λειτουργίας των β-κυττάρων³.

Η αποκατάσταση ή η βελτίωση της ΔΑ.Γ. που συνοδεύει την ελάττωση των τιμών της GH μετά τη θεραπεία, χρησιμοποιείται από τους κλινικούς ιατρούς, σαν πρώιμο σημείο εκτίμησης του ενεργού ή μη, της μεγαλακρίας.

Cushing

Τα αυξημένα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών ανεξαρτήτου αιτιολογίας-αδένωμα των επινεφριδίων ή της υπόφυσης - που διεγείρει τα επινεφρίδια ή η χρόνια χορήγηση της αδρενοκορτικοτρόφου ορμόνης Δ.Α.Γ. - προκαλούν δυσανοχή της γλυκόζης που οφείλεται σε αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

Η διαταραχή αυτή, εντοπίζεται κύρια μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς των κυττάρων των περιφερικών ιστών (post receptor effect). Η δράση αυτή των κορτικοειδών επιβεβαιώθηκε, όταν σε φυσιολογικά άτομα με εξωγενή χορήγησή τους επιτεύχθηκαν τιμές κορτιζόλης ανάλογες με εκείνων που παρατηρούνται σε συνθήκες stress, οπότε διαπιστώθηκαν αφ' ενός μεν ελάττωση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς και αφ' ετέρου αύξηση της παραγωγής της από το ήπαρ⁴.

Άλλοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στη διαταραχή της ΔΑ.Γ. είναι η αυξημένη γλυκογένεση⁵, λόγω αυξημένης προσφοράς αμινοξέων και ελεύθερων λιπαρών οξέων σαν συνέπεια του καταβολισμού του μυϊκού και λιπώδους ιστού και έμμεσα η υπερέκκριση της γλυκαγόνης λόγω αυξημένης προσφοράς αμινοξέων⁶.

Η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς είναι υπεύθυνη για την αντιρροπιστική υπερτροφία των β-κυττάρων και τη συνοδό υπερινσουλιναμία και όχι η απευθείας, δράση των κορτικοειδών.

Η ΔΑ.Γ. αφορά περίπου το 90% των ασθενών με προέχουσα την υπερινσουλιναμία και μόνο το 20% εμφανίζει σάκχαρο νηστείας αυξημένο ενώ η κέτωση είναι σπάνια. Η χορήγηση ινσουλίνης για τη ρύθμιση του σακχάρου είναι ασυνήθης. Πλήρης αποκατάσταση της ΔΑ.Γ. συνοδεύει την επιτυχή θεραπεία της νόσου.

Εξωγενή Γλυκοκορτικοειδή

Η προσωρινή διαταραχή της ΔΑ.Γ. από την χορήγηση των εξωγενών κορτικοειδών, οφείλεται στην αυξημένη περιφερική αντίσταση των ιστών στην δράση της ινσουλίνης⁸.

Πρέπει όμως να τονισθούν τα παρακάτω:

1) Η διαταραχή της ΔΑ.Γ. είναι εντονότερη τις πρώτες ημέρες^{8,9} από την έναρξη της θερα-

πείας και υποχωρεί συνήθως με τη χρόνια χορήγηση.

2) εξαρτάται από τη δόση

3) από τα κριτήρια εκτίμησης της ΔΑ.Γ. Όσον αφορά το σάκχαρο νηστείας αυτό είναι αυξημένο σε μικρό ποσοστό ασθενών <5%, ενώ αντίθετα όταν σαν κριτήριο ληφθεί η μέτρηση των τιμών ινσουλίνης ή άλλες δυναμικές δοκιμασίες, αυξάνεται σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν τη ΔΑ.Γ. Πρέπει να επισημανθεί ότι υπάρχει διαφορετική συμπεριφορά των ασθενών στην εξωγενή χορήγηση των κορτικοειδών. Είναι επίσης δυνατόν η χρησιμοποίησή τους να συμβάλλει στην αποκάλυψη λανθάνοντος σακχαρώδους διαβήτου.

Υπερθυρεοειδισμός

Οι θυρεοειδικές ορμόνες επηρεάζοντας τον μεταβολισμό αυξάνουν την χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους ιστούς και προκαλούν μείωση της δυσανοχής της γλυκόζης.

Αντίθετα υπάρχουν άλλες διαταραχές στα πλαίσια του υπερθυρεοειδισμού που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ΔΑ.Γ. όπως η ταχεία κένωση του στομάχου, η αυξημένη απορρόφηση των τροφών από το έντερο, η διάσπωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων που συνοδεύεται από ελάττωση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τους ιστούς, ο αυξημένος μεταβολισμός της ινσουλίνης καθώς και η υπεραδρενεργική κατάσταση της νόσου, που μέσω των β' υποδοχέων ελαττώνει την έκκριση της ινσουλίνης¹⁰.

Η συχνότητα της ΔΑ.Γ. στους ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό εμφανίζει μεγάλη διακύμανση που κυμαίνεται από 2-57%¹¹.

Η ΔΑ.Γ. είναι συνήθως ήπιου βαθμού, δεν χρειάζεται ειδική θεραπεία και αποκαθίσταται στις περισσότερες περιπτώσεις με την επίτευξη του ευθυρεοειδισμού. Η χρησιμοποίηση των υπογλυκαιμικών δισκίων είναι ασυνήθης και σπάνια χρειάζεται η χορήγηση της ινσουλίνης. Πρέπει να τονισθεί ότι η ΔΑ.Γ., δεν σχετίζεται με τις τιμές των θυρεοειδικών ορμονών.

Σε μια μόνο μελέτη¹¹ διαπιστώθηκε αυξημένο ποσοστό ΔΑ.Γ. (57%) και αναφέρεται εγκατάσταση σακχαρώδους διαβήτου τύπου I στο ήμισυ περίπου των ασθενών, γεγονός που ερμηνεύεται στα πλαίσια διαταραχής του ανοσοβιολογικού συστήματος.

Επισημαίνεται δε, ότι η αιχμή της γλυκόζης του αίματος κατά τη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης από του στόματος στους υπερθυρεοειδι-

κούς παρατηρείται όχι μόνο στους ταχείς αλλά και σε επιβραδυνόμενους χρόνους.

Φαιοχρωμοκύττωμα

Οι κατεχολαμίνες, κυρίως η επινεφρίνη, επηρεάζουν τον ενδιάμεσο μεταβολισμό και συμβάλλουν στην δυσανοχή της γλυκόζης με τους ακόλουθους μηχανισμούς:

1) ελαττώνουν την έκκριση της ινσουλίνης, δράση που εκδηλώνεται μέσω των α-υποδοχέων¹⁰, 2) αυξάνουν την γλυκονεογένεση, που εκδηλώνεται μέσω των α-β υποδοχέων¹², και 3) αυξάνουν τη γλυκογονόλυση και τη λιπόλυση.

Η επινεφρίνη, επίσης ελαττώνει την περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης μέσω των β-υποδοχέων¹³.

Η ΔΑΓ συνυπάρχει σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα που εκδηλώνεται με μόνιμη ή παροξυσμική υπέρταση. Το σάκχαρο νηστείας στους ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα είναι συνήθως φυσιολογικό ενώ όταν είναι αυξημένο συνδυάζεται με μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης. Σπάνια χρειάζεται η χορήγηση ινσουλίνης για τη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη και τότε πρέπει να χορηγούνται μικρές δόσεις διότι υπάρχει κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Η χρησιμοποίηση α-αποκλειστών όπως η φαινοξυβενζαμίνη και η φαιντολαμίνη αποκαθιστούν την ΔΑΓ και αυξάνουν παράλληλα την έκκριση της ινσουλίνης¹⁴.

Η επιτυχής χειρουργική θεραπεία αποκαθιστά την ΔΑΓ. 1-3 μήνες μετά την εγχείρηση και μάλιστα, αυξάνει την αναλογία της ινσουλίνης προς τις τιμές της γλυκόζης του αίματος¹⁵.

Γλυκαγόνωμα

Η χορήγηση της γλυκαγόνης σε φαρμακολογική δόση αυξάνει το σάκχαρο του αίματος. Αυτό οφείλεται κυρίως στη γλυκονεογένεση και σε μικρότερο ποσοστό στη γλυκογονόλυση και λιπόλυση, παρά την αύξηση που προκαλεί στην έκκριση της ινσουλίνης.

Η γλυκαγόνη είναι υπεύθυνη για το 70% της παραγωγής της γλυκόζης από το ήπαρ¹⁶ κατά τη διάρκεια νηστείας ενός φυσιολογικού ατόμου.

Είναι γνωστό, ότι σχετική υπεργλυκαγοναιμία χαρακτηρίζει τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και II, η συμβολή της όμως είναι μικρή στην αύξηση του σακχάρου του αίματος όταν υπάρχει ινσουλίνη, ενώ γίνεται σημαντικότερη επί απουσίας της με συνοδό τότε προδιάθεση για κετογένεση¹⁷.

Το γλυκαγόνωμα είναι εξεργασία των α κυτ-

τάρων του παγκρέατος, βραδείας εξέλιξης και κωφήθες στο 50% των περιπτώσεων.

Εμφανίζει σακχαρώδη διαβήτη ήπιο ή μέτριας έντασης, με κύριο χαρακτηριστικό την απουσία κέτωσης¹⁸.

Προσβάλλει συνήθως γυναίκες, ηλικίας 45 ετών, με συνοδά συμπτώματα: αναιμία, διάρροια, νεκρολυτικό μεταναστευτικό εξάνθημα, χαμηλές τιμές αμινοξέων στο ορό των ασθενών σε συνδυασμό με τις πολύ αυξημένες τιμές γλυκαγόνης, μοριακού βάρους 9000 daltons¹⁹.

Ο σακχαρώδης διαβήτης θεραπεύεται με την επιτυχή χειρουργική θεραπεία. Επι αποτυχίας της χρησιμοποιείται streptozotocine μόνη ή σε συνδυασμό με fluouracil ή συνθετικά ανάλογα της σωματοστατίνης.

Σωματοστατίνωμα

Η σωματοστατίνη είναι κυκλικό πεπτιδιο 14 αμινοξέων. Υπάρχει στο νευρικό ιστό, στο γαστρεντερικό σύστημα και το πάγκρεας. Δρα στους ενδοκρινείς και εξωκρινείς αδένες καθώς και στους επιθηλιακούς ιστούς. Αναστέλει την έκκριση της ινσουλίνης, της γλυκαγόνης και της αυξητικής ορμόνης. Η δράση της στους εξωκρινείς αδένες είναι επίσης ανασταλτική.

Το σωματοστατίνωμα, είναι σπάνια εξεργασία των δ κυττάρων του παγκρέατος που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1977. Έκτοτε 20 τουλάχιστον περιπτώσεις αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία.

Εκδηλώνεται με σακχαρώδη διαβήτη μέτριας βαρύτητας και χαρακτηριστικό είναι η απουσία κέτωσης²⁰. Τα λοιπά συμπτώματα της νόσου είναι: στεατόρροια, υποχλωρίδρια, δυσπεψία, χολολιθίαση και γι' αυτό καθυστερεί η έγκαιρη διάγνωσή του.

Η επιτυχής χειρουργική θεραπεία αποκαθιστά στο φυσιολογικό το σάκχαρο του αίματος.

Αξίζει να τονισθεί, ότι το σωματοστατίνωμα του εντερικού συστήματος διαφέρει από αυτό του παγκρέατος διότι, δεν εκκρίνει σωματοστατίνη και δεν προκαλεί διάρροια²¹.

Καρκινοειδές σύνδρομο

Μεταστατικοί καρκινοειδείς όγκοι με συνοδό καρκινοειδές σύνδρομο, προκαλούν δυσανοχή της γλυκόζης που οφείλεται σε μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης. Υπεύθυνη για την ελάττωση της ινσουλίνης είναι η σεροτονίνη, γεγονός που επιβεβαιώνεται από την χρησιμοποίηση ανταγωνιστών ουσιών όπως η κυπροεπταδίνη ή αποκλειστών της, όπως η p-chlorophenylalanine.

Αυξημένο σάκχαρο νηστείας εμφανίζεται στο 10% περίπου των ασθενών με καρκινοειδές σύνδρομο²².

Η επιτυχής χειρουργική θεραπεία συμβάλλει στην αποκατάσταση της ΔΑ.Γ.

Σακχαρώδης διαβήτης και ενδοκρινολογικές νόσοι

Στο χρόνιο διαβητικό ασθενή που εμφανίζεται μια από τις ακόλουθες ενδοκρινολογικές νόσους - μεγαλακρία, υπερθυρεοειδισμός, φαιοχρωμοκύττωμα, Cushing - παρατηρείται απορρύθμιση του διαβήτου.

Διαπιστώνεται συνήθως υπεργλυκαιμία, σπάνια κετονουρία και τότε χρειάζεται αναπροσαρμογή της θεραπείας.

Αντίθετα η εγκατάσταση νόσου όπως η έλλειψη της αυξητικής ορμόνης, ο υποθυρεοειδισμός και η επινεφριδιακή ανεπάρκεια συνοδεύονται ενίοτε με χαμηλές τιμές σακχάρου, συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας και απουσία προδιάθεσης για την εμφάνιση κέτωσης.

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η θεραπεία των ενδοκρινολογικών νοσημάτων συμβάλλει στην αποκατάσταση της επιτυχούς ρύθμισης των διαβητικών ασθενών. Ευχαριστώ.

Βιβλιογραφία

1. Beck P, Schalch DS, Parker MI. Correlative studies of growth hormone and plasma insulin concentrations with metabolic abnormalities in acromegaly. *J Lab Clin Med* 1965; 66: 366-379.
2. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Effects of growth hormone on insulin action in man: Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes* 31: 663-1982.
3. Sonksen PH, Greenwood FC, Ellis JT, et al. Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 1418-1430.
4. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol induced insulin resistance in man. Impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a post-receptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 131, by the Endocrine Society.
5. Baxter J, Florsham P. Tissue effects of glucocorticoids. *Am J Med* 1972; 53: 573.
6. Marco J, Calle C, Roman D, et al. Hyperglucagonism induced by glucocorticoid treatment in men. *N Engl J Med* 1973; 288: 128.
7. Potts CM, Knowlton AJ, Regan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952; 13: 597.
8. Perley N, Kipnis DM. Effect of glucocorticoids on plasma insulin. *N Engl J Med* 1966; 274: 1237.
9. Conn J, Fajans SS. Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. *Metabolism* 1956; 5: 114.
10. Porte DL, Jr. A receptor mechanism for inhibition on insulin release. *J Clin Invest* 1967; 46: 86.
11. Kreines K, Jelt M, Knäuper HC. Observation in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14: 749.
12. Rosen SG, Clutter WE, Shach SD. Direct alpha adrenergic stimulation of hepatic glucose production in human subjects. *Am J Physiol* 1983; 245: E616.
13. Chiasson JL, Shikama H, Chu DTW. Inhibitory effect of epinephrine on insulin-stimulated glucose uptake by rat skeletal muscle. *J Clin Invest* 1981; 68: 706.
14. Spiegel G, Bleicher SJ, Eitel NH. Carbohydrate and fat metabolism in patients with pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1968; 278: 803.
15. Duncan LE, Semans JJ, Howard JE. Adrenalmedullary tumor (pheochromocytoma) and diabetes mellitus: Disappearance of diabetes after removal of the tumor. *Ann Intern Med* 1944; 20: 815.
16. Liljenquist JE, Muellen GL, Cherington AD, et al. Evidence for an important role of glucagon in the regulation of hepatic glucose production in normal man. *J Clin Invest* 1977; 59: 369.
17. Sherwin RS, Fisher M, Hendler R, et al. Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal obese and diabetic subjects. *N Engl J Med* 1976; 294: 455.
18. Staepole PW. The glucagonoma syndrome clinical features, diagnosis and treatment. *Endocr Rev* 1981; 2: 347.
19. Jaspan J, Rubenstein AH. Circulating glucagon. Plasma profiles and metabolism in health and disease. *Diabetes* 1977; 26: 887.
20. Krejs GJ, Orci L, Conlon JM, et al. Somatostatinoma syndrome: Biochemical, morphological and clinical features. *N Engl J Med* 1979; 301: 285.
21. Kaneko H, Yanaihara N, Ito S, et al. Somatostatinoma of the duodenum. *Cancer* 1979; 44: 2273.
22. Fehdman JM, Plank JW, Livens CH, et al. Glucose intolerance in the carcinoid syndrome. *Diabetes* 1975; 24: 664.

Παπάζογλου Ευχαριστώ πολύ τον κ. Ευθυμίου για την επάρκεια με την οποία διεξήγαγε το θέμα του.

Είναι γνωστό από την βιβλιογραφία ότι υπάρχουν διάφορες νοσηρές καταστάσεις, επικτητες ή κληρονομούμενες, οι οποίες συνοδεύονται από φαινόμενα αντίστασης στην ινσουλίνη. Με αυτό το θέμα θα ασχοληθεί ο κ. Μανές που είναι επιμελητής Κλινικής στο Α' Γ.Ν. Άγιος Πάολος, Θεσσαλονίκης και ενεργό μέλος του Διαβητολογικού Κέντρου του ίδιου Νοσοκομείου. Παρακαλώ κ. Μανέ.

Κληρονομούμενα και επίκτητα σύνδρομα αντίστασης στην ινσουλίνη

Χρ. Ν. Μανός

Ινσουλινοαντίσταση χαρακτηρίζεται η κατάσταση όπου μια δεδομένη ποσότητα ινσουλίνης προκαλεί βιολογική δράση μικρότερη από ότι φυσιολογικά θα περιμέναμε¹.

Τα συνηθέστερα αίτια της κατάστασης αυτής αναφέρονται: α) στο β-κύτταρο, δηλαδή ύπαρξη διαταραχής στο εκκριτικό παράγωγο του, β) σε ορμόνες με ανταγωνιστική προς την ινσουλίνη δράση και τέλος γ) διαταραχές στο όργανο-στόχος, όπου παρατηρούνται ανωμαλίες στους υποδοχείς ή διαταραχές στη δραστηριότητα της ινσουλίνης στο επίπεδο μετά τη σύνδεσή της με τον υποδοχέα (Πίν. 1). Συνηθέστερα αίτια ινσουλινοαντίστασης είναι η παχυσαρκία και ο NIDDM (ήπια έως μέτριου βαθμού αντίσταση).

Θα αναφερθούμε σε μερικά σπάνια, επίκτητα ή κληρονομούμενα σύνδρομα, που συνοδεύονται με ινσουλινοαντίσταση, έχουν θέση στη διαφορική διάγνωση σοβαρής μορφής ινσουλινοαντίστασης και η μελέτη των οποίων έχει προσφέρει αρκετά στην ερμηνεία της παθογένειας της κατάστασης αυτής.

A. Μιλιανίζουσα ακάνθωση

Χαρακτηρίζεται από θηλωματώδη, μελαγχρωματική υπερκεράτωση της επιδερμίδας (στο λαιμό, μασχάλη, αγκωνιαίοι βόθροι). Όλοι σχεδόν οι πάσχοντες εμφανίζουν κάποιο βαθμό (διάφορης έντασης) ινσουλινοαντίσταση που διακρίνεται σε δύο τύπους (με διαφορετική αιτιολογία).

1) στον τύπο A: οφείλεται η αντίσταση στην ινσουλίνη σε γενετικά μεταβιβαζόμενη ανωμαλία των ινσουλινοϋποδοχέων ενώ, 2) στον τύπο B: οφείλεται σε αντισώματα κατά του ινσουλινοϋποδοχέα².

Στον τύπο A εμφανίζεται διαταραχή της σύνδεσης ινσουλίνης-υποδοχέα γενετικά μεταβιβα-

ζόμενη και οφειλόμενη είτε σε μειωμένο αριθμό υποδοχέων είτε σε ελαττωμένη συγγένεια ινσουλίνης-υποδοχέα (πιθανόν να συνυπάρχει μειωμένη αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα)^{3,4}. Απουσιάζουν τα αντισώματα κατά του υποδοχέα που είναι χαρακτηριστικά του τύπου B και είναι κυρίως IgG ανοσοσφαιρίνες. Τα αντισώματα αυτά μειώνουν τη συγγένεια ινσουλίνης-υποδοχέα δρώντας ανταγωνιστικά προς την ινσουλίνη (μερικές φορές ορισμένα αντισώματα έχουν δράση ανάλογη με αυτή της ινσουλίνης). Η παθογένεια της κατάστασης αυτής δεν είναι γνωστή: πάντως φαίνεται ότι οφείλεται σε γενικότερη διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος παρά σε διαταραχές αυτού καθ' εαυτού του υποδοχέα, ο οποίος είναι φυσιολογικός.

Κλινική εμφάνιση των ασθενών αυτών: Ο τύπος A εμφανίζεται σε γυναίκες (10-20 ετών) συνήθως αδύνατες, με εκσεσημασμένη δυσανεξία στη γλυκόζη, στοιχεία αρρενοποίησης με διαταραχές στη λειτουργία των ωθηκών (ιμηνόρροια πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή, κατανομή τριχώματος ανδρικού τύπου) και στοιχεία ακρομεγαλίας υπερτροφία άκρων, γρήγορη ανάπτυξη)⁵. Ο τύπος B εμφανίζεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (διπλάσια συχνότητα από ότι στους άνδρες), συνήθως μαζί με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. σύνδρομο Sjögren ή Λύκος)⁶. Επίσης εμφανίζεται ωθηκική δυσλειτουργία και στοιχεία αρρενοποίησης (όχι όμως κλινικά στοιχεία ακρομεγαλίας).

Εργαστηριακά ευρήματα: Όπως ήδη έχει αναφερθεί μόνο στον τύπο B ανευρίσκονται αντισώματα κατά των υποδοχέων (ανοσοκαθίζηση) μαζί με αντιπηρηνικά αντισώματα (κύριο γνώρισμα εργαστηριακό).

Φαίνεται πως ο υποδοχέας στον τύπο B είναι φυσιολογικός, διότι εάν απομονωθεί (σε καλλιέργειες κυττάρων) δεν εμφανίζεται ινσουλινοαντίσταση. Δεν συμβαίνει το ίδιο με τον τύπο A, όπου οι καλλιέργειες κυττάρων εμφανίζουν σημαντικού βαθμού ινσουλινοαντίσταση.

Μερικές φορές εμφανίζεται υπογλυκαιμία στον τύπο B, οφειλόμενη στην όμοια με την ινσουλίνη δράση των αντισωμάτων κατά του υποδοχέα⁷.

Και στις δύο καταστάσεις βρίσκονται αυξημένα τα ανδρογόνα στην κυκλοφορία.

B. Λεπρεχονισμός (Leprechaunism)

Έχουν περιγραφεί 50 περιπτώσεις. Είναι σπάνιο συγγενές σύνδρομο (καθυστερήση ανά-

Πίνακας 1. Αίτια ινσουλινοαντίστασης

1. Μη φυσιολογικό εκκριτικό παράγωγο των β-κυττάρων
2. Ανταγωνιστές δράσης της ινσουλίνης (στην κυκλοφορία)
3. Διαταραχές στους ιστούς-στόχους
Ανωμαλίες στους υποδοχείς της ινσουλίνης
Διαταραχές μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα

πτωξης κατά την ενδομήτρια ζωή και αργότερα). Η εκσεσημασμένη ινσουλινοαντίσταση που μεταβιβάζεται γενετικά⁸ οφείλεται σε μειωμένη σύνδεση ινσουλίνης-υποδοχέα ή σε μειωμένη δραστηριότητα της κινάσης του υποδοχέα⁹.

Γ. Λιποατροφία (Λιποατροφικός διαβήτης)

Περιλαμβάνει ετερογενή ομάδα διαφόρων συνδρόμων που το κύριο χαρακτηριστικό τους είναι η λιποατροφία. Η απώλεια λίπους (υποδόριου ή εγ'τω βάθει) μπορεί να είναι γενικευμένη (συγγενής ή επίκτητη μετά από ιογενείς λοιμώξεις) και τοπική (κυρίως επίκτητη, συνοδεύεται δε από άλλα αυτοάνοσα νοσήματα π.χ. Λύκο και αφορά συνήθως τον κορμό και το πρόσωπο)¹⁰.

Κύρια κλινικά χαρακτηριστικά είναι εκτός από την απώλεια λίπους, η ηπατοσπληνομεγαλία και υπερλιπιδαιμία (ελαττωμένη κάθαρση τριγλυκεριδίων - αυξημένη σύνθεση λιποπρωτεϊνών που οφείλονται σε κάποιο άγνωστης φύσης παράγοντα κινητοποίησης λίπους), αυξημένος βασικός μεταβολισμός (με φυσιολογική τη θυρεοειδική λειτουργία) και ο σακχ. διαβήτης (τύπου ινσουλινοαντίστασης χωρίς κέτωση). Υπάρχει υπόνοια επομένως υπερδιεγερσιμότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος χωρίς όμως να έχουν βρεθεί αυξημένα ποσά κατεχολαμινών¹¹.

Στη συγγενή μορφή ο διαβήτης εμφανίζεται στην ηλικία των 12 ετών, ενώ στην επίκτητη γενικευμένη ο διαβήτης διαγιγνώσκεται 4 χρόνια μετά την εμφάνιση της λιποατροφίας (συνήθως παιδική ηλικία ή εφηβεία).

Αιτιολογία ινσουλινοαντίστασης: Υπάρχει μειωμένος αριθμός (στη συγγενή μορφή) υποδοχέων, όμως η σύνδεση ινσουλίνης-υποδοχέα είναι ικανοποιητική (ποσοτικά) άρα η διαταραχή βρίσκεται στο επίπεδο μετά τη σύνδεση ινσουλίνης-υποδοχέα¹².

Θεραπευτική προσέγγιση στην ινσουλινοαντίσταση

1. Ασθενείς με τύπο Α και λιποδυστροφία.

Η εξατομικευση της θεραπείας είναι απαραίτητη ανάλογα με το βαθμό δυσανεξίας στη γλυκόζη.

Η ινσουλίνη υψηλής πυκνότητας (U-500/ml) είναι πιο δραστική παρά η ινσουλίνη U-100 (ίδιες μονάδες ινσουλίνης) για άγνωστους λόγους. Η υπεργλυκαιμία συνήθως δεν ελέγχεται εύκολα¹³.

2. Ασθενείς με τύπο Β και άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις (μικρό ποσοστό της όλης κλινικής εικόνας καταλαμβάνει η δυσανεξία στη γλυκόζη).

Χρειάζεται προσοχή στην παρακολούθηση και θεραπευτική αντιμετώπιση των αρρώστων διότι πολλές φορές εμπίπτουν σε υπογλυκαιμία (υπάρχουν περίοδοι υφέσεων). Η ανοσοκαταστολή και η πλασμαφαίρεση κλπ όπως στα αυτοάνοσα νοσήματα είναι οι κύριες θεραπευτικές δυνατότητες¹⁴.

Διαγνωστική προσέγγιση

Ασθενείς που χρειάζονται για ρύθμιση του σακχάρου από 1.5-2.0 u/kg απαιτούν περισσότερη διερεύνηση. Το διαιτητικό και το φαρμακευτικό ιστορικό, ο τρόπος ένεσης ινσουλίνης και η συμμόρφωση του αρρώστου στις οδηγίες του γιατρού είναι οι πρωταρχικοί στόχοι της διερεύνησης. Ακολουθεί η αναζήτηση κλινικών σημείων των διαφόρων συνδρόμων ινσουλινοαντίστασης. Διευρενύεται επίσης η ινσουλινοαντίδραση με τεχνικές ευγλυκαιμικών clamp κλπ. (Φυσιολογική ανταπόκριση σε I.V. ινσουλίνη: 50% πτώση της γλυκόζης αίματος μετά ένεση 0,1 u/kg).

Η περαιτέρω απόδειξη του τύπου της ινσουλινοαντίστασης απαιτεί την ανίχνευση πιθανών κυκλοφορούντων ανταγωνιστών ινσουλίνης, αντισωμάτων κατά της ινσουλίνης ή των υποδοχέων και τέλος τη διερεύνηση της λειτουργίας των υποδοχέων. Όλα αυτά όμως πρέπει να γίνονται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα¹¹. Ευχαριστώ.

Βιβλιογραφία

1. Kahn CR. Insulin resistance: a common feature of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 315: 252-4.
2. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans: insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-45.
3. Grigorescu F, Herzberg V, King G, et al. Defects in insulin binding and autophosphorylation of erythrocyte insulin receptors in patients with syndromes of severe insulin resistance and their parents. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 549-56.
4. Taylor SI. Receptor defects in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes/Metab Rev* 1985; 1: 171-202.
5. Kahn CR, Flier JS, Muggeo M, et al. Autoantibodies to the insulin receptor in insulin resistant diabetes. In: Irvine WJ, ed. *Immunology of Diabetes*. Edinburgh: Teviot Scientific Publications Ltd. 1980; 205-18.
6. Tsokos GC, Gordon P, Antonovych T, et al. Lupus nephritis and other autoimmune features in patients with diabetes mellitus due to autoantibody to insulin receptors. *Ann Intern Med* 1985; 102: 176-81.
7. Taylor SI, Granberger G, Marcus-Samuels B, et al. Hypoglycemia associated with antibodies to the insulin

- receptor. *N Engl J Med* 1982; 307: 1422-6.
8. Kobayashi M, Olefsky JM, Elders J, et al. Insulin resistance due to a defect distal to the insulin receptor: demonstration in a patient with leprechaunism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 3469-73.
 9. Reddy SS, Lauris V, Kahn GK. Insulin receptor function in fibroblasts from patients with leprechaunism; differential alterations in binding, autophosphorylation, kinase activity and receptor mediated internalization. *J Clin Invest* 1988; 82: 1359-65.
 10. Senior B, Gellis SS. The syndromes of total lipodystrophy and a partial lipodystrophy. *Pediatrics* 1964; 33: 593-612.
 11. Kahn CR, Coldstein BJ, Reddy SS. Hereditary and acquired syndromes of insulin resistance. In: Pickup JC, Williams G. (eds). *Textbook of Diabetes*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1991; 1: 276-85.
 12. Marge J, Reynet C, Capeau J, et al. In vitro studies of insulin resistance in patients with lipodystrophic diabetes. Evidence for heterogeneous postbinding defects. *Diabetes* 1988; 37: 421-8.
 13. Nathan DM, Axelrod L, Flier JS, et al. U-500 insulin in the treatment of antibody-mediated insulin resistance. *Ann Intern Med* 1981; 94: 653-6.
 14. Kawamaki K, Kawamura K, Nishina Y, et al. Successful immunosuppressive therapy in insulin resistant diabetes caused by anti-insulin receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 15-21.

Παράζογλου: Ευχαριστώ πολύ τον κ. Μανέ για τη πληρότητα και σαφήνεια με την οποία μας ενημέρωσε για ένα αρκετά δύσκολο θέμα.

Ο τελευταίος εισηγητής αυτής της τράπεζας, ο κ. Σουλής, που είναι επιμελητής Κλινικής στο Γ.Ν. Γ. Παπανικολάου και εργάζεται μαζί μας τον τελευταίο χρόνο θα μας μιλήσει για τις γενετικές και άλλες διαταραχές που συνδυάζονται με σακχαρώδη διαβήτη. Παρακαλώ ο κ. Σουλής,

Γενετικές και άλλες διαταραχές συνδυαζόμενες με σακχαρώδη διαβήτη

Κ. Σουλής

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) συνοδεύει πολλά γενετικά και άλλα σύνδρομα εκτός από τις ενδοκρινολογικές και τις διάφορες παθήσεις με παγκρεατική συμμετοχή.

Αυτές οι διαταραχές όμως είναι σπάνιες και λαμβανόμενες αθροιστικά ευθύνονται για λιγότερο από το 10% όλων των περιπτώσεων ΣΔ (Πίν. 1).

Οι περισσότερες γενετικές διαταραχές σχετίζονται είτε με αριθμητικές ή δομικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων είτε με εικόνα κληρονομι-

κότητας ενδεικτικής βλάβης ενός γονιδίου.

Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι σχετικά συχνές και προσβάλλουν περίπου 1 σε κάθε 200 ζώντα νεογνά. Παρατηρείται δε μεγάλη συχνότητα συνύπαρξης αυτοαντισωμάτων και αυτοαυτοσσοποιητικών διαταραχών. Παρόλα αυτά όμως δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι ο ΣΔ στις περιπτώσεις αυτές προκαλείται από αυτοανοσοποιητικές διεργασίες.

Οι διαταραχές σε επίπεδο γονιδίου περιλαμβάνουν παθήσεις με βλάβη του παγκρεατικού παρεγχύματος, κάποιες διαταραχές του ενδιάμεσου μεταβολισμού και μια ετερογενή ομάδα κληρονομούμενων διαταραχών που σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση.

Χρωμοσωμικές διαταραχές (Πίν. 2)

Ο Jeremias και συν.¹ σε μελέτη το 1973 αναφέρουν ότι ο επικολασμός του ΣΔ στα παιδιά με σύνδρομο Down ηλικίας έως και 14 ετών είναι 2,1%, σημαντικά υψηλότερος από αυτόν της ανάλογης ηλικίας του γενικού πληθυσμού. Ενώ οι Milunsky και συν.² το 1968 σε σειρά 88 ασθενών με σ. Down και ΣΔ, παρατήρησαν ότι πλέον του ημίσεος των ασθενών ήταν ηλικίας κάτω των 20 ετών, και ότι 74% ήταν ινσουλινοθεραπευόμενοι, 12% ελάμβαναν υπογλυκαιμικά από του στόματος και 14% ρυθμιζόνταν μόνο με δίαιτα. Αρκετοί συγγραφείς παρατήρησαν ότι είναι συχνή η ταυτόχρονη ύπαρξη της τριάδας: σύνδρομο Down, πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό και ΣΔ. Τύ-

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των γενετικών διαταραχών που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα σακχαρώδους διαβήτου

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
Ανωμαλίες ενός γονιδίου
Παγκρεατικές διαταραχές
Ανωμαλίες ενδιάμεσου μεταβολισμού
Κληρονομούμενα σύνδρομα ινσουλινοαντίστασης
Ομάδα I (με υπογοναδισμό)
Ομάδα II (με σεξουαλική πρώιμη ωρίμανση)
Διάφορα ενδοκρινή και άλλα σύνδρομα

Πίνακας 2. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Σύνδρομο Down (τρισωμία ή αναμετάθεση 21)
Σύνδρομο Turner (45, XO ή παραλλαγές)
Σύνδρομο Klinefelter (47, XXY)

που 13,5,6,7,8.

Οι Wilson και συν.⁹ το 1987 ανέφεραν ότι 15% περίπου των ασθενών της προεφηβείας με σύνδρομο Turner δυνατόν να παρουσιάζουν παθολογική ανοχή στη γλυκόζη. Με αυτό το εύρημα συμφωνεί και ο Nielson¹⁰ που παρατήρησε ότι το 60% των νεαρών ενηλίκων είχαν καμπύλη γλυκόζης διαβητικού τύπου. Ο van Campenhout¹¹ το 1973 πρότεινε σαν πιθανή ερμηνεία την ύπαρξη μειωμένης διεγερσιμότητας των Β-κυττάρων από την γλυκόζη. Ενώ οι Williams και συν.¹² το 1964 διεπίστωσαν και αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας σε ασθενείς με σ. Turner.

Στους ασθενείς με σύνδρομο Klinefelter υπάρχει μεγαλύτερος επιπολασμός διαβητικής καμπύλης γλυκόζης (26%) αλλά η εμφάνιση ΣΔ είναι λιγότερο συχνή (7%), που είναι συνήθως μη-ινσουλινο-εξαρτώμενος σύμφωνα με παρατηρήσεις του Nielson¹³. Ο ίδιος ερευνητής παρατήρησε επίσης την ύπαρξη κάποιου βαθμού ινσουλινοαντίστασης ενώ οι Breyer και συν.¹⁴ διαπίστωσαν παθολογική δόσμιωση της ινσουλίνης στον υποδύχια της. Οι Engelberth και συν.¹⁵ το 1966 ανέφεραν την παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά της ινσουλίνης γεγονός όμως που δεν επιβεβαίωσαν αργότερα οι Nielson και συν.¹³.

Διαταραχές του ενδιάμεσου μεταβολισμού

Η οξεία διαλείπουσα πορφυρία μεταδίδεται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούμενα χαρακτήρα με υπεροχή των θήλεων. Η συχνότητα του παθολογικού γονιδίου εκτιμάται από 1: 10.000 έως 1: 50.000.

Οι ενδοκρινικές διαταραχές της νόσου περιλαμβάνουν την δυσανάλογη έκκριση της αυξητικής ορμόνης, την ανεπάρκεια της ACTH και την διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης σύμφωνα με παρατηρήσεις του Waxman και συνεργατών του^{16,17}.

Ο εκτιμημένος κατάλογος των φαρμάκων που θεωρείται ότι εκλύουν την οξεία πορφυρία καθιστούν δυνατά επικίνδυνα κάθε θεραπεία. Ένταχως, ο ΣΔ μόνο σε μερικές περιπτώσεις απαιτεί φαρμακευτική θεραπεία. Οι διγουανιδες και η γλιπιζίδη θεωρούνται ασφαλείς ενώ θα πρέπει να αποφεύγονται οι σουλφονυλουρίες α' γενιάς που μπορεί να προκαλέσουν κρίση οξείας πορφυρίας. Ακόμη και τα διαιτητικά μέτρα μπορεί να είναι επικίνδυνα, καθώς ο αιφνίδιος θερμιδικός περιορισμός μπορεί να προκαλέσει οξεία κρίση. Η ινσουλίνη γενικά είναι ασφαλής εκτός

από την γενική προφύλαξη σχετικά με την υπογλυκαιμία σε άτομα με προδιάθεση στην επιληψία.

Κληρονομούμενα Σύνδρομα Ινσουλινοαντίστασης (Πίνακας 3).

Σύμφωνα με μια κατάταξη του Hindsen και συν.¹⁸ του 1987 διαίρονται σε δύο ομάδες:

- 1) Την ομάδα I που χαρακτηρίζεται από ήπια, συνήθως, ινσουλινοαντίσταση και υπερινσουλινισμό και συνοδεύεται από υπογοναδισμό
- 2) και την ομάδα II που χαρακτηρίζεται από σοβαρή ινσουλινοαντίσταση, πρώιμη σεξουαλική ανάπτυξη και μελανίζουσα ακάνθωση.

Ο άποιος διαβήτης, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο υπογοναδισμός που παρουσιάζουν οι ασθενείς με σύνδρομο Alstrom μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την ιστική αντίσταση στην βιοσπρεσίνη, την ινσουλίνη και τις γοναδοτροπίνες.

Κατά τους Goldstein και Fialkow¹⁹ σακχαρώδης διαβήτης ή παθολογική καμπύλη γλυκόζης εμφανίζεται στο 90% των ασθενών κατά την δεύτερη δεκαετία της ζωής τους. Κλινικά ο ΣΔ ομοιάζει με τον τύπου II και σχετίζεται με υπερινσουλιναμία, ινσουλινοαντίσταση και μελανίζουσα ακάνθωση. Μπορεί δεν να απαιτηθεί θεραπεία με σουλφονυλουρίες ή και ινσουλίνη.

Οι ίδιοι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι ο διαβήτης είναι σχετικά σπάνιος στο σύνδρομο Laurence-Moon-Biedl εμφανιζόμενος μόνο στο 6% των ασθενών τους.

Οι Bray και συν.²⁰ σε μια ανασκόπηση τους το 1983 παρατήρησαν ότι ο επιπολασμός του ΣΔ

Πίνακας 3. Κληρονομούμενα σύνδρομα ινσουλινοαντίστασης

Ομάδα I (με υπογοναδισμό)
σύνδρομο Alstrom (αυτοσωματικό υπολειπόμενο)
σύνδρομο Laurence-Moon-Biedl (αυτοσωματικό υπολειπόμενο)
σύνδρομο Prader-Willi (υπερμυκη/αντιμετάθεση χρωμοσώματος 15)
σύνδρομο Werner (αυτοσωματικό υπολειπόμενο)
σύνδρομο Cockayne (αυτοσωματικό υπολειπόμενο)
Αταξία τηλεγγειεκτασία (αυτοσωματικό υπολειπόμενο)
Μυοτονική δυστροφία (αυτοσωματικό υπολειπόμενο)
Ομάδα II (με σεξουαλική πρώιμη ανάπτυξη)
σύνδρομο Rabson-Mendenhall (αυτοσωματικό υπολειπόμενο)
λεπροειδής (διάφορες αιτίες κληρονομικότητας)
Λιποδιατροφικό σύνδρομο (διάφορες αιτίες κληρονομικότητας)

στο σύνδρομο Prader-Willi είναι μικρότερος του 10% και ότι είναι γενικά μη - ινσουλινοεξαρτώμενος. Η υπεργλυκαιμία ελέγχεται εύκολα με θερμιδικό περιορισμό και η μείωση του σωματικού βάρους βελτιώνει την ιστική ινσουλinoαντίσταση.

Οι Irwin και συν.²¹ το 1953, οι Field και συν.²² το 1960 και οι Erstein και συν.²³ το 1966 παρατήρησαν ότι ο ΣΔ προσβάλλει τους πάσχοντες από σύνδρομο Werner στο 20-45%, χαρακτηριζόμενος από ήπια υπερινσουλιναιμία καθώς και από ινσουλinoαντίσταση. Η υπεργλυκαιμία συνήθως ελέγχεται επαρκώς μόνο με διαιτητική μέτρα.

Το σύνδρομο Cockayne είναι ένα εξαιρετικά σπάνιο νόσημα στο οποίο δεν έχει αναφερθεί εμφανής ΣΔ αλλά μόνο υπερινσουλιναιμία και διαταραγμένη καμπύλη γλυκόζης²⁴.

Σπάνιος είναι ο διαβήτης και στην μυοτονική δυστροφία αν και στο 20-30%¹⁸ παρατηρείται παθολογική ανοχή στην γλυκόζη.

Στην ομάδα II περιλαμβάνονται σύνδρομα με βαρύτερη ινσουλinoαντίσταση και μικρή επιβίωση όπως είναι το σύνδρομο Rabson-Mendenhall και ο λεπρεχονισμός και τα διάφορα λιποδυστροφικά σύνδρομα που δεν θα αναπτυχθούν σε αυτήν την ανασκόπηση.

Διάφορα ενδοκρινή και άλλα σύνδρομα (Πίν. 4)

Οι περισσότεροι ασθενείς με πολυαδενικά αυτοανοσοποιητικά σύνδρομα εμπίπτουν σε μια από τις δύο παρακάτω μεγάλες κατηγορίες:

Το Τύπου I και το Τύπου II σύνδρομο.

Το Τύπου II (σύνδρομο Schmidt) συχνά περιλαμβάνει και τον Ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη μαζί με ανεπάρκεια των επινεφριδίων και του θυρεοειδούς. Αντίθετα στο Τύπου I ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης και η αυτοανοσοποιητική θυρεοειδοπάθεια είναι σπάνια και κυριαρχούν η

Πίνακας 4. Διάφορα ενδοκρινικά και άλλα σύνδρομα

Τύπου II πολυαδενικό αυτοανοσοποιητικό σύνδρομο (σύνδρομο Schmidt) (αυτοσωματικό επικρατούν ή υπολειπόμενο σε ορισμένες οικογένειες)
DIDMOAD (σύνδρομο Wolfram) (αυτοσωματικό υπολειπόμενο)
Αταξία του Friedreich (αυτοσωματικό υπολειπόμενο)
Χορεία του Huntington (αυτοσωματικό επικρατούν)

επινεφριδική ανεπάρκεια, ο υποπαραθυρεοειδισμός και η βλενογονοδερματική μονιλίαση.

Το σύνδρομο DI-DM-OA-D είναι μια εξαιρετικά σπάνια κατάσταση με αναφορά στην διεθνή βιβλιογραφία λιγότερων από 50 περιστατικά από την αναγνώριση του που έγινε πριν από ένα αιώνα περίπου. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη μαζί με άποιο διαβήτη, οπτική ατροφία και κώφωση νευρικού τύπου (τα αρχικά των λέξεων αυτών εις την αγγλική γλώσσα δίνουν την ονομασία αυτού του συνδρόμου).

Διάφοροι ερευνητές^{25,26} διαπίστωσαν επιπολασμό του ΣΔ στην αταξία του Friedreich σε ποσοστό 8-18%, που συνήθως είναι ινσουλινοεξαρτώμενος.

Οι Podolsky και συν.²⁷ το 1972 σε μια σειρά 10 ασθενών με χορεία του Huntington διεπίστωσαν ότι 6 είχαν διαβητική καμπύλη γλυκόζης αλλά κανείς δεν είχε εμφανή διαβήτη.

Συμπέρασμα

Αν και εξαιρετικά σπάνια αυτά τα σύνδρομα παρουσιάζουν σημαντικό ενδιαφέρον γιατί αυτά «τα πειράματα της φύσης» βοήθησαν στην καθοδήγηση της έρευνας σε ευρύτερη θεώρηση της δράσης της ινσουλίνης και του μεταβολισμού τόσο στα υγιή άτομα όσο και στις κοινότερες μορφές του ΣΔ. Ευχαριστώ.

Βιβλιογραφία

1. Jeremiah DE, Leyshon GE, Rose T, Francis HWS, Elliot RW. Down's syndrome and diabetes. *Psychol Med* 1973; 3: 455-7.
2. Milinsky A, Neurath PW. Diabetes in Down's syndrome. *Arch Environ Health* 1968; 17: 372-6.
3. Daniels DM, Simson JL. Down's syndrome, hypothyroidism and diabetes. *J Pediatr* 1968; 72: 697-9.
4. Litman NN. Down's syndrome, hypothyroidism and diabetes mellitus. *J Pediatr* 1968; 73: 798.
5. Shaheed WA, Rosenbloom L. Down's syndrome with diabetes mellitus and hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1973; 48: 917-18.
6. Parkin JM. Down's syndrome, hypothyroidism and diabetes mellitus. *Br Med J* 1974; ii: 384.
7. Ong EA, Schneider G. Down's syndrome, hypothyroidism and diabetes mellitus. *Am J Dis Child* 1976; 130: 335-6.
8. Stein GR, Jewell RC. Down's syndrome, hypothyroidism and diabetes mellitus in an adult. *Med J Austral* 1979; 2: 9-10.
9. Wilson DM, Frane JW, Sherman B, Johanson AJ, Hintz RL, Rosenfeld RG. Gastrointestinal and lipid metabo-

- lism in Turner's syndrome: effect of therapy with growth hormone, oxandrolone, and a combination of both. *J Pediatr* 1987; 112: 210-17.
10. *Nielson J, Johansen K, Yde H.* The frequency of diabetes mellitus in patients with Turner's syndrome and pure gonadal dysgenesis. *Acta Endocrinol* 1969; 62: 251-69.
 11. *Van Campenhout J, Antaki A, Rasio E.* Diabetes mellitus and thyroid autoimmunity in gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 1973; 24: 1-9.
 12. *Williams ED, Engel E, Forbes AP.* Thyroiditis and gonadal dysgenesis. *N Engl J Med* 1964; 270: 805-10.
 13. *Nielson J, Johansen K, Yde H.* The frequency of diabetes mellitus in patients with Klinefelter's syndrome of different chromosomal constitutions and the XYY syndrome. Plasma insulin and growth hormone level after a glucose load. *J Clin Endocrinol* 1969; 29: 1062-73.
 14. *Breyer D, Cvitkovic P, Zdenko S, Pedersen O, Rocic B.* Decreased insulin binding to erythrocytes in subjects with klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 654-5.
 15. *Engelberth O, Charvat J, Jevkova Z, Rabouch J.* Autoantibodies in chromatic-positive men. *Lancet* 1966; ii: 1194.
 16. *Waxman AD, Schalch DS, Odell WD, Tschudy DP.* Abnormalities of carbohydrate metabolism in acute intermittent porphyria. *J Clin Invest* 1967; 46 (Suppl 1): 1129.
 17. *Waxman AD, Berk PD, Schalch D, Tschudy DP.* Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency in acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med* 1969; 70: 317-23.
 18. *Hudson AJ, Huff MW, Wright CG, Silver MM, Lo TCY, Banerjee D.* The role of insulin resistance in the pathogenesis of myotonic muscular dystrophy. *Brain* 1987; 110: 469-88.
 19. *Goldstein JL, Fajkow PJ.* Alstrom syndrome. *Medicine* 1973; 52: 53-71.
 20. *Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carell RF.* The Prader-Willi Syndrome: a study of 40 patients and review of the literature. *Medicine* 1983; 63: 59-80.
 21. *Irwin GW, Ward PB.* Werner's syndrome - with a report of two cases. *Am J Med* 1953; 45: 177-218.
 22. *Field JB, Loube SD.* Observations concerning the diabetes mellitus associated with Werner's syndrome. *Metabolism* 1960; 9: 118-24.
 23. *Epstein CJ, Martin GM, Schulz AL, Moulusky AG.* Werner's syndrome. *Medicine* 1966; 45: 177-218.
 24. *Fujimoto WY, Greene ML, Seegmiller JE.* Cockayne's syndrome: report of a case with hyperlipoproteinemia, hyperinsulinemia, renal disease, and normal growth hormone. *J Pediatr* 1969; 75: 881-4.
 25. *Hewer RI, Robinson N.* Diabetes mellitus in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1968; 31: 226-31.
 26. *Thoren C.* Diabetes in Friedreich's ataxia. *Acta Paediatr* 1962; (suppl 135): 239-47.
 27. *Podolsky S, Leopold NA, Sax DS.* Increased frequency of diabetes mellitus in patients with Huntington's chorea. *Lancet* 1972; i: 1356-9.