Διάγνωση και ταξινόμηση του σακχαρώδη διαβήτη και της δυσανεξίας στη γλυκόζη

02

Κ. ΦΑΙΝΕΚΟΣ

τ. Διευθυντής Τμήματος Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Γ.Ν.Α «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο ΕΕΣ»

Εισαγωγή

Η διάγνωση και η ταξινόμηση του Σακχαρώδη Διαβήτη (Σ.Δ) εμφανίζει εγγενείς δυσκολίες και ιδιαιτερότητες που οφείλονται στα ακόλουθα.

1. Ενώ αποτελεί πολυσυστηματικό νόσημα, στη πλειονότητα των περιπτώσεων παρά την ύπαρξη της μεταβολικής διαταραχής, η κλινική συμπτωματολογία είναι ήπια η και απούσα
2. Οι κλινικές εκδηλώσεις συνήθως αποτελούν συνέπειες των οξέων η συνηθέστερα των χρόνιων επιπλοκών της νόσου και συνεπώς εμφανίζονται μεταγενέστερα της έναρξης της μεταβολικής διαταραχής που μπορεί να προηγείται πολύ πριν εμφανισθούν τα συμπτώματα.
3. Οταν εμφανισθεί η κλινική συμπτωματολογία οι δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης είναι περιορισμένες μια και οι βλάβες στα όργανα (μικροαγγειοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, μακροαγγειοπάθεια, νευροπάθεια) έχουν ήδη εγκατασταθεί και συνήθως δεν είναι αναστρέψιμες.
4. Η αιτιολογία της νόσου είναι πολυπαραγοντική και ως εκ τούτου η αιτιολογική ταξινόμηση δύσκολη.
5. Η μεταβολική διαταραχή, όπως αυτή διαπιστώνεται με την υπεργλυκαιμία νηστείας η την διαταραγμένη ανοχή σε φόρτιση με γλυκόζη, δεν εξαρτάται μόνο από τη σοβαρότητα της νόσου αλλά και από μεταβλητούς εξωτερικούς παράγοντες (διατροφή, μεταβολή βάρους, λήψη φαρμάκων) και δεν είναι σταθερή στο χρόνο.
6. Η διάγνωση στηρίζεται στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα που σε μεγάλο βαθμό καθορίζονται από επιδημιολογικές μελέτες, που συσχετίζουν το βαθμό υπεργλυκαιμίας με την εκδήλωση κυρίως καρδιοκυκλοφορικών επιπλοκών, και τα οποία ανά χρονικά διαστήματα επαναπροσδιορίζονται.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω στη πλειονότητα των περιπτώσεων η διάγνωση τίθεται κυρίως βιοχημικά με τη μέτρηση της γλυκόζης του πλάσματος παρά το γεγονός ότι η διαταραχή δεν περιορίζεται μόνο στο μεταβολισμό των υδατανθράκων αλλά και των λιπών και λευκωμάτων.

Ταξινόμηση του σακχαρώδη διαβήτη και άλλων διαταραχών της ομοιοστασίας της γλυκόζης

Ο σακχαρώδης διαβήτης περιλαμβάνει μια ομάδα μεταβολικών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία που οφείλεται είτε σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης από τα β- κύτταρα του παγκρέατος είτε σε μειωμένη δραστικότητα της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς είτε και στα δύο.

Η σοβαρή υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει οξεία συμπτωματολογία όπως πολυδιψία, πολυουρία, πολυφαγία, απώλεια βάρους, κετοοξέωση και κώμα ενώ η χρόνια έστω και ήπια αύξηση της γλυκόζης σχετίζεται με την ανάπτυξη βλαβών, δυσλειτουργίας η και ανεπάρκειας οργάνων όπως των οφθαλμών, των νεφρών, των νεύρων της καρδιάς και των αγγείων.

Πέρα όμως από το κλινικό σύνδρομο του σακχαρώδη διαβήτη υπάρχουν ηπιότερες διαταραχές της ομοιοστασίας της γλυκόζης που συνήθως προηγούνται του κλινικού συνδρόμου και που ελέγχονται βιοχημικά είτε με μέτρηση της γλυκόζης νηστείας (διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας) η μετά από φόρτιση με γλυκόζη (διαταραχή ανοχής γλυκόζης)

Η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης οφείλεται συνήθως σε καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος μέσω αυτοάνοσων μηχανισμών γενετικά και περιβαλλοντολογικά καθορισμένων ενώ η μειωμένη βιολογική δράση οφείλεται στην ανάπτυξη ινσουλινοαντοχης στους ιστούς και όργανα στόχους της ινσουλίνης που σαν τελικό αποτέλεσμα έχει τη μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα με επακόλουθο την υπεργλυκαιμία.

Η μειωμένη βιολογική δραστικότητα της ινσουλίνης μπορεί να είναι πρωτοπαθης,οπως στο Σ.Δ 2, όπου και επιτείνεται αν συνυπάρχει παχυσαρκία η δευτεροπαθής λόγω εκδήλωσης μεταβολικών η ενδοκρινικών νοσημάτων, λοιμώξεων η χορήγησης φαρμάκων.

Οι κυριότεροι τύποι του Σ.Δ με βάση αιτιολογική ταξινόμηση είναι οι ακόλουθοι.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

α. Ανοσολογικής αιτιολογίας

Οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων και αποτελεί το 5-10% των περιπτώσεων του Σ.Δ. Δείκτες αυτοανοσίας που μπορούν να ελεγχθούν στο πλάσμα των ασθενών στο 80-85% των περιπτώσεων είναι τα αντινησιδιακά και αντιινσουλινικά αντισώματα, τα εναντίον της αποκαρβοξυ-λάσης του γλουταμινικού οξέος

(GAD65) και τα αυτοαντισώματα στις φωσφατάσες της τυροσίνης IA-2 και IA-2β.

Σημειωτέον ότι ο βαθμός καταστροφής των β-κυττάρων και της συνεπαγόμενης λειτουργικής έκπτωσης ποικίλει χρονικά με αποτέλεσμα ο τύπος αυτός του Σ.Δ, αν και συχνότερος στη παιδική και εφηβική ηλικία, να εμφανίζεται και σε ενήλικες που για πολλά χρόνια διατηρούσαν μια υπολειπόμενη έκκριση ινσουλίνης χωρίς να απαιτούν ινσουλινοθεραπεία η να εκδηλώνουν κετοοξέωση δικαιολογώντας έτσι τη κατάργηση των παλαιοτέρων επωνυμιών της νόσου «νεανικός η ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης».

β. Ιδιοπαθής Σ.Δ

Αυτός ο τύπος του Σ.Δ 1 δεν έχει ενδείξεις αυτοανοσίας αλλά ισχυρή κληρονομική προδιάθεση. Εμφανίζεται συνήθως σε άτομα Αφρικανικής η Ασιατικής προέλευσης και χαρακτηρίζεται από επεισόδια κετοοξέωσης που εναλλάσονται με ασυμπτωματικές περιόδους σχετικής ινσουλινοπενίας.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Οφείλεται σε μειωμένη βιολογική δράση της ινσουλίνης στα όργανα στόχους (ινσουλινοαντοχή) η σε απρόσφορα μειωμένη έκκριση της η συνηθέστερα και στα δύο. Εχει σαφή κληρονομική επιβάρυνση, πολυπαραγοντική αιτιολογία, και επιδεινώνεται από την αύξηση του βάρους και την έλλειψη φυσικής άσκησης. Αποτελεί το 90-95% των περιπτώσεων Σ.Δ και εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικες η θεραπεία του δεν απαιτεί συνήθως ινσουλίνη γι' αυτό και η παλαιότερη ονομασία «διαβήτης των ενηλίκων, ινσουλινοανεξάρτητος)

Ο Σ.Δ 2 λόγω της ανύπαρκτης η ήπιας συμπτωματολογίας του μπορεί για πολλά χρόνια να μείνει αδιάγνωστος διότι η υπεργλυκαιμία εξελίσσεται προοδευτικά. Ενώ όμως δεν αναπτύσσονται ενωρίς τα κλασσικά συμπτώματα του Σ.Δ η υποκείμενη μεταβολική διαταραχή μπορεί να προκαλέσει αγγειακές βλάβες με προεξάρχουσες τη μικρο- και μακροαγγειοπάθεια.

Αλλοι τύποι Σ.Δ

α. Γενετικές ανωμαλίες των β-κυττάρων

Αποτελούν μορφές Σ.Δ πού μπορούν, σε αντίθεση με τον κοινό τύπο Σ.Δ 2, να αποδοθούν σε συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις. Χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία που εμφανίζεται σε μικρή ηλικία, συνήθως πριν τα 25 χρόνια, και γι'αυτό αναφέρονται σαν Σ.Δ των νέων (Maturity Onset Diabetes of the Young-MODY). Η έκκριση της ινσουλίνης είναι μειωμένη ενώ η δράση της φυσιολογική. Κληρονομούνται κατά τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα. Εχουν προσδιορισθεί μεταλλάξεις σε 6 γενετικούς τόπους μέχρι σήμερα. Οι πιο συχνές μορφές σχετίζονται με μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 12 ενός ηπατικού μεταγγραφικού πα-

ράγοντα (ηπατοκυτταρικός πυρηνικός παράγοντας - HNF-1a) και μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη γλυκοκινάση στο χρωμόσωμα 7p με αποτέλεσμα τη σύνθεση ελαττωματικού μορίου γλυκοκινάσης και τη μη μετατροπή της γλυκόζης σε 6-φωσφορική γλυκόζη που είναι απαραίτητη για τη διέγερση των β-κυττάρων και την έκκριση ινσουλίνης.

Σημειακές μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA έχουν επίσης συσχετισθεί με Σ.Δ και κώφωση, όπως και γενετικές ανωμαλίες που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μη μετατροπή της προινσουλίνης σε ινσουλίνη η τη σύνθεση ελαττωματικού μορίου ινσουλίνης με μειωμένη ικανότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα.

β. Γενετικές ανωμαλίες στη δράση της ινσουλίνης

Είναι ασυνήθεις μορφές Σ.Δ που οφείλονται σε μεταλλάξεις του υποδοχέα της ινσουλίνης με συνέπεια τη μειωμένη βιολογική της δραστικότητα. Μπορούν να προκαλέσουν από ήπια υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία μέχρι σοβαρό Σ.Δ. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν μαλανίζουσα ακάνθωση και οι γυναίκες υπερτρίχωση και πολυκυστικές ωοθήκες (Ινσουλινοαντοχή τύπου Α)

Δύο παιδιατρικά σύνδρομα (Leprechaunism και σύνδρομο Rabson-Mendenhall επίσης οφείλονται σε μεταλλάξεις του υποδοχέα της ινσουλίνης με συνέπεια ιδιαίτερα σοβαρή ινσουλινοαντοχή.

γ. Νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος

Οποιαδήποτε διεργασία τραυματίζει εκτεταμένα το πάγκρεας μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην έκκριση ινσουλίνης και διαβήτη. Νοσήματα όπως η οξεία παγκρεατίτις, φλεγμονές, τραύμα, παγκρεατεκτομή και καρκίνωμα όπως επίσης η κυστική ίνωση και αιμοχρωμάτωση μπορουν να επιφέρουν βλάβη και δυσλειτουργία της ενδοκρινούς μοίρας με αποτέλεσμα παροδικό η μόνιμο Σ.Δ.

δ. Ενδοκρινοπάθειες

Η υπερέκκριση ορμονών ανταγωνιστικών της ινσουλίνης όπως αυξητικής, κορτιζόλης, γλυκαγόνης, αδρεναλίνης που εκδηλώνεται σε αντίστοιχα ενδοκρινικά νοσήματα, ακρομεγαλία, Cushing, φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να προκαλέσει Σ.Δ. ιδιαίτερα σε άτομα που αν και ευγλυκαιμικά εμφανίζουν προδιάθεση για ανάπτυξη ΣΔ 2. Το σωματοστατίνομα και η υποκαλιαιμία του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού μπορούν να προκαλέσουν διαβήτη λόγω μείωσης της έκκρισης ινσουλίνης.

ε. Φάρμακα η χημικές ουσίες

Διάφορα φάρμακα η χημικές ουσίες μπορούν να διαταράξουν την έκκριση ινσουλίνης και να προκαλέσουν Σ.Δ ιδιαίτερα σε άτομα με προυπάρχουσα ινσουλινοαντοχή. Το νικοτινικό οξύ, τα γλυκοκορτικοειδή,η α-ιντερφερόνη, η διαζοξίδη, οι

θειαζίδες αποτελούν παραδείγματα φαρμάκων με διαβητογόνο δράση.

ζ. Φλεγμονές

Διάφοροι ιοί εχουν συσχετισθεί με καταστροφή των β-κυττάρων όπως της ερυθράς, coxsacki, κυτταρομεγαλοιός, της παρωτίδος κ.α

η. Ασυνήθεις μορφές ανοσολογικά προκαλούμενου Σ.Δ

Το σύνδρομο stiff-man αποτελεί νόσο του Κ.Ν.Σ αυτοάνοσης αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από δυσκαμψία και επώδυνες συσπάσεις των μυών. Το 1/3 των ασθενών αναπτύσσουν Σ.Δ ενώ στο πλάσμα ανιχνεύονται υψηλοί τίτλοι αυτοαντισωμάτων GAD.

Σ.Δ αυτοάνοσης αιτιολογίας εμφανίζεται και στις σπάνιες περιπτώσεις ανάπτυξης αντισωμάτων ενάντια στον υποδοχέα της ινσουλίνης οπου μπορούν να δρούν είτε σαν ανταγωνιστές, προκαλώντας υπεργλυκαιμία, η σαν αγωνιστές με δράση παρόμοια της ινσουλίνης.Τα αντισώματα αυτά μπορούν να ανιχνευθούν σε νοσήματα του κολλαγόνου όπως ο ερυθηματώδης λύκος και να συνοδεύονται από σοβαρή ινσουλινοαντοχή (ινσουλονοαντοχή τύπου Β).

ζ. Γενετικά σύνδρομα

Διάφορα γενετικά σύνδρομα μπορεί να συνοδεύονται από Σ.Δ όπως το σύνδρομο Down, Klinefelter, Turner κ.α

Διαβήτης της εγκυμοσύνης

Ως διαβήτης της εγκυμοσύνης χαρακτηρίζεται οποιοσδήποτε βαθμός δυσανεξίας στη γλυκόζη με έναρξη η πρώτη διάγνωση κατά την εγκυμοσύνη.

Ο ορισμός αυτός ισχύει ανεξάρτητα αν για την αντιμετώπιση χρειασθεί μόνο δίαιτα η ινσουλίνη η αν η νόσος παραμείνει και μετά τον τοκετό. Ο επιπολασμός κυμαίνεται από 1-14% των εγκυμοσυνών ανάλογα με το πληθυσμό που μελετάται.

Διαγνωστικά κριτήρια για τις διαταραχές ανοχής γλυκόζης και το Σ.Δ

Η ανάγκη για τη διάγνωση και ταξινόμηση τόσο του διαβητικού συνδρόμου όσο και άλλων υποκλινικων διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης οδήγησε σχεδόν ταυτόχρονα στις αρχές της δεκαετίας του '80 τη Παγκόσμια Οργάνωση Υγειάς (WHO) και την Ομάδα Εθνικών Δεδομένων Διαβήτη (NDDG) στις ΗΠΑ,στην υιοθέτηση κριτηρίων για τη διάγνωση και ταξινόμηση όλων των συνδρομών η νοσημάτων που πρωτοπαθώς η δευτεροπαθώς, μόνιμα η προσωρινά εμφάνιζαν διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων που οδηγούσε σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Το 1997 η American Diabetes Association στη Βοστόνη προτείνε νέα κριτήρια διάγνωσης και ταξινόμησης μειώνοντας το διαγνωστικό για Σ.Δ επίπεδο της γλυκόζης νηστείας της NDDG και WHO από 140 σε 126 mg/dl και υιοθετώντας για πρώτη φορά και τον όρο διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (110-126 mg/dl για τη διάγνωση της διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη και >126 mg/dl για τη διάγνωση του Σ.Δ) σαν μοναδικό διαγνωστικό κριτήριο χωρίς να συνοδεύεται απαραίτητα από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη.

Το 1999 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας τροποποίησε επίσης και τα δικά της κριτήρια υιοθετώντας τα αντίστοιχα με την ADA επίπεδα γλυκόζης νηστείας για τη διάγνωση της διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη και Σ.Δ διατηρώντας όμως τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σαν απαραίτητη δοκιμασία για τη διάγνωση.

Διαγνωστικά κριτήρια NDDG/WHO (1985)

α. Σακχαρώδης διαβήτης

Γλυκόζη νηστείας	=>140 mg/dl
η	
2 ώρες μετά φόρτιση (75 g γλυκόζης)	=>200 mg/dl

β. Διαταραχή ανοχής γλυκόζης

Γλυκόζη νηστείας	=<140 mg/dl
και	
2 ώρες μετά φόρτιση	140-199mg/dl

Διαγνωστικά κριτήρια A.D.A (1997)

α. Σακχαρώδης διαβήτης

Συμπτώματα διαβήτη (πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους) με τυχαίο δείγμα γλυκόζης πλάσματος	=>200mg/dl.
Γλυκόζη νηστείας	=>126 mg/dl
Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά φόρτιση	=>200mg/dl

β. Ενδιάμεσες κατηγορίες δυσανεξίας στη γλυκόζη.

β1.Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας. Γλυκόζη	= 110-126 mg/dl
β2.Διαταραχή ανοχής γλυκόζης	
Γλυκόζη 2 ώρες μετά φόρτιση	= 140-200 mg/dl.

Διαγνωστικά κριτήρια WHO (1999)

α. Σακχαρώδης διαβήτης	
Γλυκόζη νηστείας	=>126 mg/dl
η	
Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά φόρτιση	>= 200 mg/dl
β. Διαταραχή ανοχής γλυκόζης	
Γλυκόζη νηστείας	<126 mg/dl
και	
Γλυκόζη 2 ώρες μετά φόρτιση	>=140 mg/dl
γ. Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας	
Γλυκόζη	110-126 mg/dl

Διαγνωστικά κριτήρια για το διαβήτη της εγκυμοσύνης

α. Γλυκόζη νηστείας		>126 mg/dl η τυχαίο δείγμα >200 mg/dl	
β. Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης(100g)		Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (75g)	
Νηστείας	95 mg.dl	Νηστείας	95 mg/dl
1-h	180 mg/dl	1-h	180 mg/dl
2-h	155 mg/dl	2-h	155 mg/dl
3-h	140 mg/dl		

Τα νέα προτεινόμενα κριτήρια στηρίζονται, όπως και τα παλαιότερα, στο βαθμό της γλυκαιμίας κάτω από βασικές συνθήκες και 2 ώρες μετά φόρτιση με 75 g γλυκόζη. Η καθιέρωση τους στηρίζεται σε επιδημιολογικές μελέτες που καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιπλοκών (κυρίως μικροαγγειοπάθεια) όταν η γλυκόζη του πλάσματος υπερβαίνει τα αναφερόμενα επίπεδα. Τα νέα κριτήρια της A.D.A και WHO προτείνονται για δυο κυρίως λόγους.

1. Αποφεύγεται η ασυμφωνία που υπήρχε όσον αφορά στην ικανότητα τεκμηρίωσης της διάγνωσης του διαβήτη μεταξύ της γλυκόζης νηστείας (140 mg/dl) και της τιμής των 200 mg/dl 2 ώρες μετά φόρτιση γλυκόζης. Αυτό συμβαίνει διότι τα άτομα με τιμή γλυκόζης νηστείας >140 mg/dl έχουν όλα σχεδόν τιμή γλυκόζης 2 ωρών >200 mg/dl.Αντίθετα από τα άτομα με τιμή γλυκόζης 2 ωρών πάνω από 200 mg/dl μονό το 1/4 έχει γλυκόζη νηστείας πάνω από 140 mg/dl.Άρα το διαχωριστικό όριο των 140 mg προσδιόριζε ένα μεγαλύτερο βαθμό υπεργλυκαιμίας απ''ότι το όριο των 200 mg/dl.Με τα νέα κριτήρια τα διαχωριστικά όρια των 126 και 200

mg/dl φέρονται ως ισοδύναμα στην ανίχνευση υπεργλυκαιμίας συμβατής με τη διάγνωση του Σ.Δ.

2. Καθιερώνεται το όριο των =>126 mg/dl σαν συμβατό με τη διάγνωση του Σ.Δ και απλοποιείται με αυτό το τρόπο η διαγνωστική προσέγγιση και επιδημιολογική ερευνά ενώ παλαιοτέρα η διάγνωση απαιτούσε τη διενέργεια δοκιμασίας φόρτισης με γλυκόζη η και άτομα με γλυκόζη νηστείας <140 mg/dl δεν υποβάλλονταν σε φόρτιση. Το όριο των 126 mg/dl έχει αποδειχθεί ισοδύναμο με το όριο των 200 mg/dl όσον αφορά τον υπολογισμό του επιπολασμού του διαβητικού συνδρόμου.

Σημειώτεον ότι τουλάχιστον σε 3 μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες βρέθηκε ότι τα όρια των 200 mg/dl 2 ώρες μετά φόρτιση και 126 mg/dl γλυκόζης νηστείας ήταν ισότιμα όσο αφορά στην εκδήλωση των επιπλοκών μικροαγγειοπαθειας χαρακτηριστικών του διαβήτη (νεφροπαθεια,αμφιβληστροειδοπαθεια).

Παρόμοια σχέση μεταξύ υπεργλυχαιμιας νηστείας/γλυκόζης 2 ωρών και εκδήλωσης μακροαγγειοπαθειας και στεφανιαίας νόσου έχει τεκμηριωθεί σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες.

Συμπερασματικά ο συνδυασμός της γλυκόζης νηστείας και 2 ωρών μετά φόρτιση παρέχει περισσότερες πληροφορίες απ' ότι η κάθε μέτρηση χωριστά. Η γλυκόζη νηστείας μπορεί να χρησιμοποιείται σαν αρχική μέτρηση ελέγχου και η επιβεβαίωση της διάγνωσης να γίνεται με τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Report on the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes mellitus. (1998) Diabetes care.21,suppl.
2. McCance et al.(1994) B.M.J 308:1323-28
3. Engelgau MM et al (1997),Diabetes care 20:785-91
4. Jackson CA et al.(1992).Diabetes Res.clin.Pract.17:111-23
5. Becks PJ et al (1995).Diabetologia 38:86-96
6. Mooy JM et al (1996).Diabetologia 39:298-305
7. DECODE study group(1998).BMJ:317,371-75
8. World Health Organization Diagnosis and classification of diabetes mellitus Geneva,WHO,1999
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 31, suppl.s55, 2008
10. Gabir M et al. The 1997 ADA and 1999 WHO criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes.Diabetes Care 23:1108,2000
11. Thorpe L et al. Prevalence and control of diabetes and impaired fastinf glucose in New York City.Diabetes Care 32:57,2009