

AVENÇOS EN ENDOCRINOLOGIA *

CONCEPTE DE DIABETIS MELLITUS

LL. VILA I BALLESTER

En aquest moment la concepció de diabetis mellitus (DM) ha d'incloure com a mínim una definició teòrica molt àmplia, una definició biològica, una definició clínica amb la consegüent classificació, i tenir en compte els importants aspectes de l'herència i de la immunitat.

La DM primària, durant molts anys, s'ha entès i s'ha definit com si d'una sola entitat es tractés. Aquest caràcter d'entitat homogenia que se li ha donat, i fins i tot amb un cert determinisme (expressat en la història natural de la DM de FAJANS i CONN, 1961,¹ ha estat posat en forta discussió, a mesura que s'ha anat aprofundint més en aquest camp.

No és fàcil trobar una definició que ofereixi un bon «calaix de sastre» per incloure-hi les diferents entitats que s'expressen com a DM. És l'OMS, potser, qui ens dóna una visió més acceptable:²

«La *diabetis* és un estat d'hiperglicèmia crònica, com a resultat de la influència d'una sèrie de factors *ambientals i genètics*, que amb molta freqüència actuen conjuntament. La hiperglicèmia pot ésser deguda a un dèficit absolut o relatiu d'insulina, o a un excés dels factors que s'oposen a la seva acció. Aquest desequilibri condueix a una anormalitat del metabolisme dels hidrats de carboni, greixos i proteïnes. La diabetis es caracteritza per uns símptomes i el progressiu desenvolupament d'una microangiopatia (fonamentalment expressada en el ronyó i la retina), macroangiopatia i alteració dels nervis perifèrics.»

DIAGNÒSTIC BIOLÒGIC. — Davant d'una clínica suggestiva o d'una glicèmia basal sospitosa (no diagnòstica *per se*), la corba de tolerància a la sobrecàrrega oral de glicosa continua essent la prova diagnòstica més utilitzada. D'altres, com la glicèmia postprandial, la prova de tolerància a la glicosa EV, prova de tolerància amb cortisona, amb tolbutamida EV, amb glucagon, se situen en un segon terme. De la corba de glicosa podem obtenir els següents resultats:

* Sessió del 15 de gener de 1982. Girona.

- corba normal,
- corba d'intolerància als H. de C.,
- corba diabètica.

El concepte de la intolerància als H. de C. esborra les clàssiques etiquetes de diabetis latent, química o subclínica, iniciada per FAJANS i CONN, 1961) en individus que no tots arribaran a patir una diabetis clínica. Cal tenir present que la intolerància als H. de C. també comporta un risc de patologia vascular superior al de la població normal; és doncs necessari establir un cert control en aquest tipus de pacient.

On fixarem, però, els límits que distingeixin la diabetis de la intolerància als H. de C.? En els darrers vint anys, s'han establert criteris i valors molt diferents per definir la diabetis. És fins fa uns dos anys que l'OMS, per mitjà del «Who Expert Committee on DM»,² estableix la separació basant-se fonamentalment en el treball del «National Institutes of Health Diabetes Data Group»;³ aquests instituts que observaren que la incidència de complicacions característiques de la diabetis és superior en aquells pacients que tenen una glicèmia igual o superior a 2 g/l. a les 2 h. després de la ingesta oral de 75 g. de glicosa, essent aquests els anomenats diabètics. En el quadre I resumim els principals criteris de diagnòstic biològic.

QUADRE I

GLICEMIA BASAL		*
		Normal < 115 mg %
		Diabetis > 140
	Indicació corba	115-140
CORBA DE GLICÈMIA (<i>mostra a les 2 h.</i>)	Normal	< 140
	Intolerància H. de C.	140-200
	Diabetis	≥ 200
	Diabetis gestacional	140-200

* Valors en plasma de sang venosa.

CLASSIFICACIÓ. — Actualment s'està utilitzant la classificació elaborada per «The National Diabetes Data Group».³ Certament ara ens és prou vàlida i ens facilita la visió de conjunt de la DM i de totes les situacions d'intolerància hidrocarbonada, però probablement no serà la darrera.

Classificació clínica:

DM idiopàtica

Tipus I (insulinodependent. DMID).

Tipus II (no insulinodependent. DMNID).

a. No obès.

b. Obès.

D. gestacional

Corba d'intolerància hidrocarbonada, augment del risc perinatal, risc de DM.

Intolerància als hidrats de carboni

Corba d'intolerància, risc de DM, risc de patologia cardiovascular.

DM o intolerància als H. de C. associats a altres síndromes o anormalitats (pancreopaties, endocrinopaties, anormalitats del receptor a la insulina, síndromes genètiques).

Classificació de risc:

Prèvia anormalitat als H. de C. (en qualsevol cas de patologia aguda, stress).

Anormalitat potencial (HLA determinats, antecedents familiars, síndromes endocrines).

Aquí solament tractarem les diabetis mellitus idiopàtiques.

FACTORS DE RISC. — Respecte als factors de risc, ja coneixem la clàssica enumeració: factors geogràfics, culturals, edat, sexe, sedentarisme, obesitat, ambient (virus), herència, immunitat. Entre aquests, destaca per la seva importància en la DM tipus II, l'obesitat. Més andavant parlarem de l'herència i de la immunitat.

En l'obès s'ha vist una disminució de l'efecte perifèric de la insulina sobre la glicosa, provocant un augment de l'alliberament d'aquesta hormona. Això dona lloc a un estat d'hiperinsulinisme.⁴ Aquesta resistència a la insulina en l'obès està induïda per una notable disminució del nombre dels seus receptors perifèrics.⁵ La pèrdua de pes millora o normalitza la sensibilitat perifèrica augmentant el nombre d'aquests receptors així com l'alliberament d'insulina. L'adipòcit juga un paper rellevant en la insulinoresistència.⁴ Altres mecanismes es poden relacionar amb l'hiperinsulinisme de l'obès: Lesions o possible patologia de la zona ventro-medial de l'hipotàlem, produint un augment de l'orèxia i de l'estímul vagal que influeix en l'alliberament d'insulina; influència de les hormones gastro-intestinals com la GIP (polipèptid inhibidor gas-

tric), que actua directament sobre la insulina quan és estimulat per la ingesta;⁷ disminució del metabolisme hepàtic de la insulina.⁸

L'hiperinsulinisme pot provocar una degeneració de les cèl·lules beta, desenvolupant una diabetis en aquells que estiguin predisposats genèticament.

LA DIABETIS TIPUS I I TIPUS II. — La classificació ben coneguda (quadre II) des d'un punt de vista clínic de la diabetis juvenil (tipus I) i de la diabetis de l'adult (tipus II), ens ha fet entendre freqüentment que es tractaven de dues maneres de manifestar-se una mateixa entitat nosològica.

QUADRE II

	<i>Tipus juvenil</i>	<i>Tipus adult</i>
Edat	Infantil-adults joves < 40 anys	Edat mitjana i avançada > 40 anys
Començament	Agut/subagut	gradual
Pes	Prims-aprimament	obès
Coma	Cetoacidòtic	Hiperosmolar (no cetòtic)
Tractament	Insulina	Antidiabètics orals

Altres diferències fonamentals entre la DM I i la DM II posen de manifest que realment ens trobem davant de dues entitats diferents (quadre III).

QUADRE III

<i>Diabetis tipus I</i>	<i>Diabetis tipus II</i>
Insulinodependència	No insulinodependència
Insulinitis inicial	I. Langerhans inicialment conservats
Presència d'ICAs (ac. antiillots)	No presents
Concordància de diabetis entre besons: 53 %.	Concordança: 92 %
Associació a determinats fenotipus de HLA	No associació (solament petit grup ètnic aïllat)
CPAF marcador genètic no present	CPAF, present en el 65 % (en el 95 % en diabètics Mody)

En resum, doncs, entre la DM I i la DM II hi ha unes diferències substancials en el que fa referència a la patogènesi i als factors genètics condicionants.

L'HERÈNCIA. — Sembla ser que dels fills de pare i mare diabètics, només un 25 % seran també diabètics i menys del 50 % a partir dels 60 anys.⁹ Aquestes dades desdibuixen el concepte clàssic de pre-diabetis, i de la seva transmissió per herència autosòmica recessiva.

D'altra banda, en l'estudi de bessons homozigòtics de PYRE (1972)¹⁰ s'observa la concordança de diabetis. En els diabètics de tipus I hi havia una concordança del 53 %, essent molt variable el temps d'aparició de la malaltia en un germà i en l'altre; en els tipus II fou del 92 %, coincidint a més en el temps (variació de pocs anys). Això ens demostra la gran significació de l'herència en els diabètics tipus II, essent-ho menys en els diabètics tipus I. Tenen un paper fonamental els factors ambientals.

La importància demostrada de l'herència en la DM II ha estat abonada per un test que s'ha utilitzat com a marcador genètic: el CPAF.¹¹ En el quadre II veiem que és exclusiu de la DM II. Aquest test, basat en l'efecte antabús de l'alcohol amb la clorpropamida, quan és positiu (vasodilatació facial), es transmet hereditàriament amb una penetració força valorable (quadre IV). PYKE (1979)¹¹ observa que la incidència de retinopaties en els DM II-CPAF+ és menor que en els CPAF—.

QUADRE IV

<i>Incidència de CPAF positiu</i>		<i>Incidència de CPAF+ familiar 1er. grau</i>	
Mody	90 %	Diabètic CPAF+	80 %
Diabetis tipus II. . . .	65 %	No diabètic CPAF+ . . .	30 %
Diabetis tipus I i po- blació control. . . .	5-10 %		

El 70 % dels fills de diabètics tipus II amb CPAF+ poden ser, amb el temps, diabètics.

La significació del CPAF com a marcador genètic amb les seves implicacions es fa palès en la diabetis Tipus Mody (diabetis de l'adult en el jove), que es transmet per herència dominant i que en un 90 % són CPAF, tenint tots aquests disminuïda la incidència de complicacions.

HLA. — Seguint amb les diferències exposades en el quadre III, s'ha demostrat de manera clara la relació entre la DM I i determinats fenotipus de HLA. És coneguda també la relació entre els HLA i altres malalties; exemples clàssics són la HLA B27 i espondilitis anquilosant, HLA B8 i dermatitis herpetiforme, entre altres.

NERUP (1947)¹² és dels primers a identificar uns tipus de HLA i DM I, concretament el B8 i el B15. Des d'aleshores s'han observat tota una sèrie d'associacions gamètiques que es repeteixen amb freqüència en la DM I, i s'han establert tres eixos:¹³ S1, S2, R (quadre V).

QUADRE V

S I:	A1 ————	$\langle \begin{smallmatrix} B18 \\ B8 \end{smallmatrix} \rangle$ ————	Dw3 ————	DRw3
S II:	A2 — Cw3	$\langle \begin{smallmatrix} B15 \\ B40 \end{smallmatrix} \rangle$ ————	Dw4 ————	DRw4
R:	A3 ————	B7 ————	Dw2 ————	DRw2

QUADRE VI

<i>Diabetis tipus I</i>	<i>Tipus Ia</i>	<i>Tipus Ib</i>
HLA clave	B15	B8
Patogènia	Probablement viral	Autoimmune (moltes vegades per resposta viral)
Associació gamètica	Cw3	Dw3
Ac. antiinsulina	Positiu	Negatiu
Ica	No augmentats	Augmentats
Immunitat celular antipàncreàtica	No augmentada	Augmentada
Associació altres malalties autoimmunes	No	Si (Addison, anèmia perniciosa, tirotoxicosi, etc.)
Complicacions diabètiques microangiopàtiques	No augmentades	Augmentades

Cadascun pot donar lloc a un DM I amb algunes característiques diferents, que s'han anomenat diabetis Tipus Ia (B15) i tipus Ib (B8),^{14,15} (quadre VI). Els individus amb B8-DRw3 o B15-DRw4 tenen de 3 a 5 possibilitats més de patir DM I que l'altra població (si s'associen DRw3 i DRw4 la incidència és molt superior).

QUADRE VII

Autoimmunitat i diabetis tipus I

Insulinitis i necrosi de les cèl·lules beta.

Anticossos antiillots.

ICA (immunofluorescència), citoplasma cèl·lules dels illots.

ICA-CF (immunofluorescència), citoplasma i fixadors de complement.

ICSA (immunofluorescència), ac. de superfície.

Citotoxicitat de les cèl·lules dels illots per sèrums.

Inhibició de la funció *in vitro* de les cèl·lules beta per sèrum.

Associació amb:

Altres malalties autoimmunes.

Locus de major histocompatibilitat.

Immunitat cel·lular.

Inhibició de la migració limfocitària.

Citotoxicitat per limfòcits:

Limfòcits citotòxics contra les cèl·lules dels illots.

Augment de l'activitat dels limfòcits T-killer.

Disminució dels supressors dels limfòcits T.

Inhibició de la funció de les cèl·lules beta per limfòcits.

Models animals.

Altres factors:

Canvis en l'interferó.

Immunofluorescència en altres teixits (no cèl·lules beta).

Circulació d'immunocomplexos.

Anticossos limfocitotòxics.

D'altra banda, els HLA B7 i Dw2 signifiquen uns elements protectors, en els quals el risc relatiu de ser afectats per la diabetis és molt baix. En cas que ho fossin l'índex de complicacions seria inferior.^{16, 17, 18}

Tot això ens determina la gran heterogeneïtat clínica de la diabetis, que es fa aplicable a l'hora d'entendre la microangiopatia. S'ha trobat que la presència de nefropatia i retinopatia en els diabètics tipus I depèn notablement del fenotipus de HLA de cada individu. S'ha vist augmentada la incidència de nefropatia i retinopatia en el HLA B8; no augmentada en el B15 (solament la retinopatia proliferativa); molt augmentada si s'associen B8 i B15 i, per contra, molt disminuïda en els portadors del HLA B7.^{17, 18, 19} D'aquesta manera, a més dels mecanismes fisiopatològics coneguts per arribar a la microangiopatia, queda clar el paper del factor genètic.

AUTOIMMUNITAT. — En el quadre VII veiem una altra diferència entre la DM I i la DM II; és la presència d'ICAs (anticossos antiillots) i d'insulinitis en la DM I.

VIRUS. — Se sap des de fa anys^{30, 31} la relació entre virus i diabetis; anteriorment suposada, posteriorment demostrada experimentalment i en 1979 YOON i col.³² demostren per primera vegada el paper patogènic d'un coxsackievirus B4 en la diabetis d'un infant. Altres virus s'han relacionat amb la DM insulíndependent humana, com: Parotiditis, rosa, mononucleosi infecciosa, virus de l'encefalomiocarditis, varicella, poliomièlitis.^{30, 31}

També en aquest sentit veiem diferències entre la DM Ia i la DM Ib (quadre VI). De fet, per argumentar la relació entre la DM I (fonamentalment la DM Ib) i autoimmunitat, en el quadre VII trobem un bon recull de dades obtingudes d'una recent revisió de G. F. CAHILL (1981).²⁰ En els següents punts en fem un resum:

- Associació freqüent entre DM I i malalties autoimmunes (sembla ser que els portadors de HLA B8 i B15, probablement tenen una alteració de la resposta immunològica).²¹
- Presència elevada d'Ac. organoespecífics en la DM I amb més freqüència que entre la població general (fonamentalment anti-gàstrics i antitiroïdals).²²
- Demostració de canvis morfològics dels illots com a resultat d'una insulinitis, amb gran infiltració limfocitària (revisat recentment per GEPTS, 1981).²³
- Evidència d'immunitat cel·lular en molts diabètics tipus I, demostrada inicialment per NERUP (1971),²⁴ en els quals observà una inhibició de la migració leucocitària. Posteriorment, molts

altres estudis ho corroboren; aquí destaquem el de HUANG i MCLAREN (1976),²⁵ que prova *in vitro* l'acció citotòxica directa de limfòcits de pacients diabètics en contra de cèl·lules humanes d'un insulinooma.

— Evidència d'immunitat humoral:

- Presència d'ICA. Són IgG que no fixen complement; entre 50-70 % de les DM I de diagnòstic recent: sols d'un 7-8 % de les DM II.²⁶ Aquests ICA tendeixen a disminuir amb el temps. No està clar que tinguin un paper patogènic determinant, ni selectivitat contra les cèl·lules beta.
- Presència d'ICA-FC (Ac. antiillots fixadors de complement).²⁷ Desapareixen més ràpidament que els ICA i sembla demostrar-se una selectivitat per les cèl·lules beta.
- Presència d'ICSA (Ac. antiillots de superfície). En cultius s'ha demostrat citotoxicitat i especificitat per les cèl·lules beta. LERNMAR (1978)²⁸ troba positivitats en un 38 % de les DM I fa poc diagnosticades; d'aquestes solament el 12 % seran ICSA positius als 5 anys.²⁹ També s'han vist ICSA positius en DM II i en pacients no diabètics amb Ac. anti-tiroïdals.

Amb tot el que hem dit anteriorment es planteja que el virus pot ser el factor ambiental que, o bé per si sol provocant una lesió directa sobre les cèl·lules beta, o bé junt amb una predisposició genètica (B8, B15, altres) pot donar lloc a una resposta immunològica alterada (formació de neoantigen virus-HLA, reacció creuada virus-HLA). Ambdós són uns factors fonamentals i condicionants en la patogènia de la Diabetis Mellitus Tipus I.^{15, 22, 33}

Sembla, doncs, que un dels camins que s'obren sigui l'aprofundiment en el camp dels processos autoimmunològics que intervenen directament en la DM I, per trobar altres possibles vies terapèutiques (sèrums anti-HLA-D, immunosupressors, anticossos monoclonals antilinfòcits, etc., tot això en vies d'estudi).²⁰

D'acord amb CAHILL (1981),²⁰ seria necessària una estandardització dels estudis epidemiològics de la DM I, de les tècniques per als estudis dels ICAs i marcadors genètics.

Hem pogut veure en aquest breu recull la diferent influència de l'herència i dels factors ambientals en la diabetis tipus I i la diabetis tipus II, així com el paper fonamental de l'autoimmunitat en la DM I, i l'àmplia perspectiva que això representa. Tot plegat ens referma en el que deïem al començament: la Diabetis Mellitus no és una sola entitat homogènia.

BIBLIOGRAFIA

1. CONN, J. W., FAJANS, S. S.: The prediabetic state: A concepts of dynamic resistance to genetic diabetogenic influence. *Am. J. Med.*, 31, 839, 1961.
2. COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS EN DIABETES SACARINA. Segundo informe. Serie de informes técnicos 646. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1980.
3. THE NATIONAL DIABETES DATA GROUP: Classifications and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28, 1039-1057, 1979.
4. ETHAN, A. H. SIMS: Syndromes of obesity». A: *Endocrinology*. Leslie J. DeGroot et al. (eds.). Nova York. Grune & Stratton, Inc., 1979, vol. 3, pàgs. -941-1962.
5. OLEFSKY, J. M.: The insulin receptor: Its role in insulin resistance in obesity and diabetes. *Diabetes*, 25, 1154, 1976.
6. YORK, D. A., BRAY, G. A.: Dependence of obesity on insulin, the pituitary and adrenal gland. *Endocrinology*, 90, 885, 1972.
7. BROWN, J. C., MCINTOSH, C., KOOP, H., MUELLER, M., OTTE, S. C., PEDERSON, R.: Role of GIF in insulin release and news aspects of the acid inhibitory properties of GIF». *Proc. of the 10th. congress of the international Diabetes Federation*. Viena, 1979. ICS-500. Excerpt Medica. Amsterdam, 1980, pàgs. 475-481.
8. ROSELL, R., GOMIS, R., CASAMITJANA, F., FERNÁNDEZ, F., RIVERA, F.: Hiperinsulinisme a l'obesitat: relació amb el metabolisme hepàtic de la insulina. Resums de la 3a. reunió de la Societat Catalana de Diabetis. Barcelona, 1981, pàg. 31. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears.
9. KEEN, H.: Etiología, epidemiología y diagnóstico de la Diabetes Mellitus. *Medicine*, 2a. sèrie, 23, 1453-1459, 1979.
10. TATTERSALL, R. B., PYKE, D. A.: Diabetes in identical twins. *Lancet* 2, 1120, 1972.
11. PYKE, D. A.: Diabetes: the genetic connections. *Diabetologia* 17, 333-343, 1979.
12. NERUP, J., PLATZ, P., ANDERSEN, O., CHRISTY, M., LYGSGOE, J., POULSEN, J. E.: HLA-antigens and Diabetes Mellitus. *Lancet*, 2, 864-866, 1974.
13. CHRISTY, M., GREEN, A., CHRISTIAN, B., KROMANN, H., NERUP, J., PLATZ, P., THOMSEN, M., RYDER, L., SVEJGAARD, A.: Studies of the HLA system and insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*, vol. 2, 2, 209-214, 1979.
14. CUDWORTH, A.: The HLA system. autoimmune endocrinopathy and diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*, 8, 355-357, 1978.
15. IRVINE, W. S.: Classification of idiopathic diabetes. *Lancet*, 1, 638-642, 1977.
16. BARBOSA, J., CHERN, M. M., REINSMOEN, N., NOREEN, H., RAMSEY, R., GREENBERG, L.: HLA-Dw antigens in unrelated juvenile, Insulin-Dependent Diabetics. *Tissue Antigens*, 14, 426-436, 1979.
17. LUDWIG, H., SCHERNTHANER, C., DECRAENE, P., VLIETINCK, R., VANDER BERGHE, H.: Is HLA-B7 a marker associated with a protective gene in juvenil-onset diabetes mellitus. *Eng. J. Med.*, May, 6, 1066, 1976.
18. BARBOSA, J., NOREEN, H., EMME, L., GOETZ, F., SIMMONS, R., DE LEIVA, A., NAJARTAN, J., JUNTIS, E. L.: Histocompatibility (HLA) antigens and diabetic microangiopathy. *Tissue Antigens*, 7, 233-237, 1976.
19. BECKER, B., SHIN, D., BURGESS, D., KILO, C., MILLER, W.: Histocompatibility antigens and Diabetic Retinopathy. *Diabetes*, 26, 10, 997-999, 1977.
20. CAHILL, G., McDEVITT, H.: Insulin dependent diabetes mellitus: the initial lesion. *N. Engl. J. Med.*, 304, 1454-1465, 1981.
21. PATEL, R., ANSARI, A., COVARRUBIAS, C.: Leukocyte Antigens and disease (III): Association of HLA-BB and HLA-Bw15 with Insulin-dependent diabetes in three different population groups. *Metabolism*, 26, 5, 437-492, 1977.
22. IRVINE, W. J.: Autoimmunity in Diabetes. *Proc. of the 10th. Congress of the International Diabetes Federation*. Viena, 1979. ICS-500. Excerpta Medica. Amsterdam, 1980, pàgs. 353-361.
23. GEPT, G. W., LECOMPTE, P. M.: The pancreatic islets in Diabetes. *Am. J. Med.*, 70, 105-115, 1981.
24. NERUP, J., ANDERSEN, O., BENDIXEN, G., EGEBERG, J., POULSEN, J. E.: Antipancreatic cellular hypersensitivity in Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 20, 224-227, 1971.
25. HUANG, S. W., McLAREN, N. K.: Insulin dependent Diabetes: A disease of autoaggression. *Science*, 192, 65, 1976.
26. IRVINE, W. J., MCCALLUM, C. J., GRAY, R., CAMPBELL, C. J., DUNCAN, L. J., FARQUANAR, J., VAUGHAN, H., MORRIS, P. J.: «Pancreatic Islet-cell Antibodies in Diabetes Mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coexistent Autoimmune disease and HLA type. *Diabetes*, 26, 138, 1977.

27. BOTTAZZO, G. F., DEAN, B. M., GORSUCH, A. N., CUAWORTH, A. G., DONIACH, D.: Complement-Fixing islet-cell antibodies in type-I diabetes: possible monitors of active Beta-cell damage. *Lancet*, 1, 668-672, 1980.
28. LERNMERK, A., FREEDMAN, Z. R., HOFFMAN, C., RUBESTEIN, A. H., STEINER, D. F., JACKSON, R. L., WINTER, R. J., TRAISMAN, H.: Islet-cell surface antibodies in juvenile Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 299, 375-380, 1978.
29. LERNMARK, A., FREEDMAN, Z. R., SODERSTRUM, K., KANATSUNA, T., RUBENSTEIN, A. H., STEINER, D. F.: Characterization of islet-cell antibodies. *Proc. of the 10th. Congress of the International Diabetes Federation. Viena, 1979. ICS-500. Excerpta Medica. Amsterdam, 1980, pàgs. 362-366.*
30. CRAIGHEAD, J. E., GADDOCK, WHITE, M.: Viral Etiology of Diabetes Mellitus. *Idem*, pàgs. 385-388.
31. NOTKINS, A. L.: Virus-Induced Diabetes Mellitus, brief review. A: Secondary Diabetes: the spectrum of the Diabetic Syndromes. Edited by S. Podolsky and M. Viswanathan. Raven Press. Nova York, 1980, pàgs 471-491.
32. YOON, J. W., AUSTIN, M., ONODERA, T., NOLKINS, A. L.: Virus-induced diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 300, 1173-1179, 1979.
33. JANSE, F. K., MUNTEFERING, H., THURNEYSEN, DEROCQ, J. M.: Possible Interaction between viral infection and autoimmunity in Diabetes. *Proc. of the international Diabetes Federation. Viena, 1979. ICS-500. Excerpta Medica. Amsterdam, 1980, pàgines 373-378.*

*Hospital de la Creu Roja de Barcelona.
Servei d'Endocrinologia i Dietètica.*