

سندرم دیابت ملیتوس

درمان منطقی دیابت ملیتوس مبتنی بر درک اختلالات بیوشیمیایی اساسی مشخصه این سندرم پیچیده و ناهمگن می باشد. دیابت، مجموعه اختلالاتی است که با تنظیم ناقص متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین مشخص می شوند. شاخص اصلی بیوشیمیایی دیابت ملیتوس، هیپرگلیسمی مزمن ناشی از کمبود نسبی یا کامل انسولین است. اختلال اثرانسولین دریافت‌های هدف، مؤلفه مهم دیابت نوع ۲ می باشد (نگاه کنید به مقاومت به انسولین، ص ۱۷).

هیپرگلیسمی مزمن، جزء لاینفک دیابت ملیتوس می باشد.

تظاهرات بالینی دیابت ملیتوس از دیابت نوع ۲ بی علامت (به ص ۱۷ نگاه کنید) تا شرایط بحرانی تهدید کننده زندگی مانند کتواسیدوز دیابتی (DKA) (به ص ۱۶۸ نگاه کنید) و هیپراسمولار بدون کتوز (به ص ۱۸۵ نگاه کنید) متفاوت است. میزان کمبود انسولین، شاخص اصلی تظاهر بیماری است گرچه سایر فاکتورها نیز اهمیت دارند. علاوه بر این، هیپرگلیسمی پاتولوژیک مزمن می تواند تغییرات عملکردی و ساختمانی در بافت‌های خاصی بنماید (به صفحات ۹-۷ نگاه کنید). این عوارض میکروواسکولر که نهایتاً غیر قابل برگشت می شوند، یک علت عمده ناخوشی (موربیدیتی) و مرگ زودرس می باشند:

- رتینوپاتی
- نفروپاتی
- نوروپاتی

بعلاوه، بیماران دچار دیابت در معرض خطر زیاد از نظر عوارض آترواسکلروتیک می باشند (به ص ۹ نگاه کنید).

دیابت ملیتوس با خطر عوارض طولانی مدت میکرو- و ماکروواسکولار مشخص می شود.

باتوجه به نوسان هیپرگلیسمی و تمایل به ایجاد کتوز (به ص ۱۶۸ نگاه کنید) در طول زمان، گاهی در موقع تشخیص، پیشگویی دقیق پاسخ به درمان دشوار است. مثلاً بعضی زنان که تا قبل از این با داروهای ضد دیابت خوراکی بخوبی کنترل شده بودند ممکن است درحاملگی موقتاً نیاز به انسولین پیدا کنند (نگاه کنید به مقاومت به انسولین، ص ۲۸؛ و ص ۲۷۰)؛ برعکس برخی از بیمارانی که با اختلال عمده متابولیک مراجعه می کنند را می توان متعاقباً با داروهای خوراکی با موفقیت درمان کرد. چنین مشکلاتی ناپایدار هستند و اکثریت بیماران را براساس نوع اتیولوژی می توان در یکی از زیر

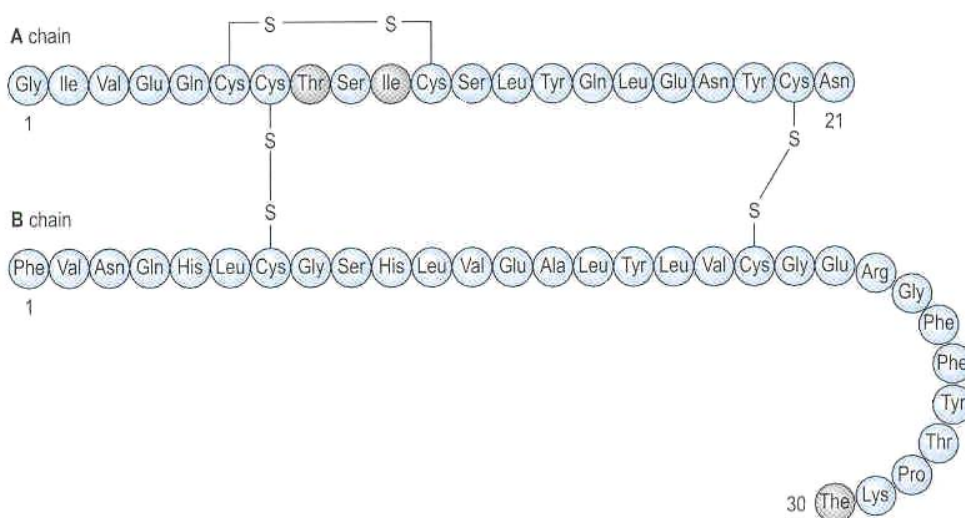
گروههای اصلی طبقه بندی کرد (به ص ۹ نگاه کنید). بهرحال، چنین طبقه بندی عمدتاً بر پایه خصوصیات بالینی و بیوشیمیایی می باشد. در حال حاضر، تنها در تعداد کمی از بیماران، امکان تشخیص دقیق با استفاده از تکنیک های ژنتیک مولکولی وجود دارد (نگاه کنید به دیابت جوانان با شروع هنگام بلوغ (MODY)، ص ۲۵).

بیوشیمی دیابت

متابولیسم گلوکز

انسولین (شکل ۱/۱) هورمون آنابولیک اصلی بدن است که عملکردهای بیشماری روی متابولیسم واسطه ای، انتقال یون و بیان ژن دارد (جدول ۱/۱). انسولین در پاسخ به گلوکز و دیگر محرکهای ترشح مثل آمینواسیدها توسط سلولهای بتای جزایر پانکراس ساخته و ترشح می شود. ترشح انسولین توسط چندین هورمون دیگر از جمله آدرنالین و سوماتواستاتین مهار می گردد. در مقابل، ترشح انسولین بوسیله هورمونهای دیگر (مثل گلوکاگون) افزایش می یابد. همچنین انسولین می تواند اثرات اتوکراین اعمال نموده و ترشح خود را مهار نماید. بعلاوه، در سطح بافتی، با اثرات متابولیک انسولین بوسیله هورمونهایی که Counter – regulatory خوانده می شوند مقابله می شود:

- گلوکاگون
- کاتکول آمین ها
- هورمون رشد



شکل ۱/۱ : ساختار اولیه (ردیف آمینواسید) انسولین انسانی.

جدول ۱/۱: اثرات فیزیولوژیک اصلی انسولین

اثرات متابولیک (عمدتاً اثرات حاد)

- مهار تولید گلوکز توسط کبد
- تحریک برداشت گلوکز توسط عضله و بافت چربی
- پیشبرد ذخیره گلوکز بصورت گلیکوژن
- مهار لیپولیز آدیپوسیت و کتوژنز کبدی
- تنظیم Turnover پروتئین
- اثر بر تعادل الکترولیتی
- سایر اثرات (اثرات طولانی مدت)
- تنظیم رشد و نمو (مثلاً در رحم)
- تنظیم بیان ژنهای خاص

این هورن‌ها از طریق اثرات مستقیم بافتی، و در مورد کاتکول آمین، با مهار ترشح انسولین، اثرات ضد انسولینی خود را اعمال می‌کنند.

رسپتور انسولین

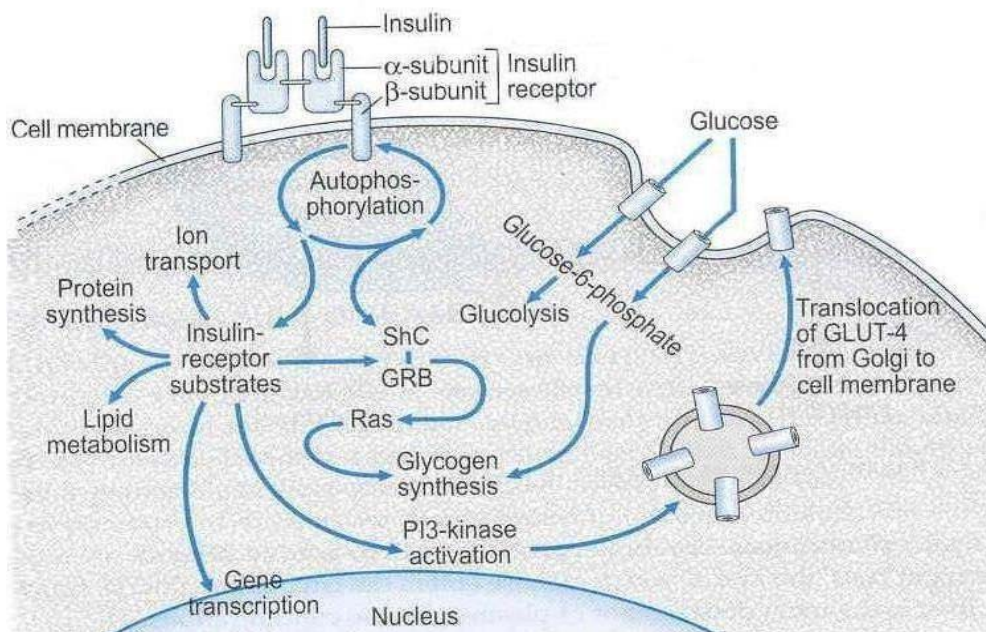
اثر انسولین از طریق اتصال هورمون به رسپتورهای خاصی که در غشاء تقریباً تمامی سلولهای پستانداران قرار دارند اعمال می‌شود. بافتهای ویژه ای بعنوان هدف های کلاسیک انسولین در نظر گرفته می‌شوند:

- هیپاتوسیت ها
- سلولهای عضلات اسکلتی
- آدیپوسیت ها

وقایع کلیدی پس از اتصال شامل فسفوریلاسیون خود بخود در جایگاه های تیروزین در زیر واحد β رسپتور ناشی از تغییرات تطبیقی می باشد (شکل ۱/۲). این امر، بنوبه خود، منجر به آبخاری از وقایع سیگنال دهنده پُست رسپتوری می شود که تنها بخشی از آن روشن شده است. مشخص ترین سوبسترا برای رسپتورانسولین، سوبسترای انسولین-۱^۱ می باشد. دیگر وقایع فسفوریلاسیون / دفسفوریلاسیون نهایتاً منجر به فعال شدن آنزیم هایی مثل گلیکوژن سنتاز می شوند. اختلالات عملکرد انسولین (نگاه کنید به مقاومت به انسولین، ص ۲۸) می توانند از دو مکانیسم عمده زیر ناشی شوند:

^۱ Insulin-receptor substrate-1

- نقائص رسپتور. کاهش تعداد رسپتورهای انسولین یا کاهش تمایل آنها به انسولین. این امر ممکن است در پاسخ به هایپرانسولینمی مزمن اتفاق افتد (که تنظیم کاهشی^۱ خوانده میشود). چاقی وعدم تحمل گلوکز با شدت کمتر (به ص ۱۰ نگاه کنید) با نقائص رسپتوری همراه هستند که ممکن است به میزان زیادی با درمان برگشت پذیر باشد. نقائص رسپتوری شدید اثری نادر هستند (به ص ۳۳ نگاه کنید).



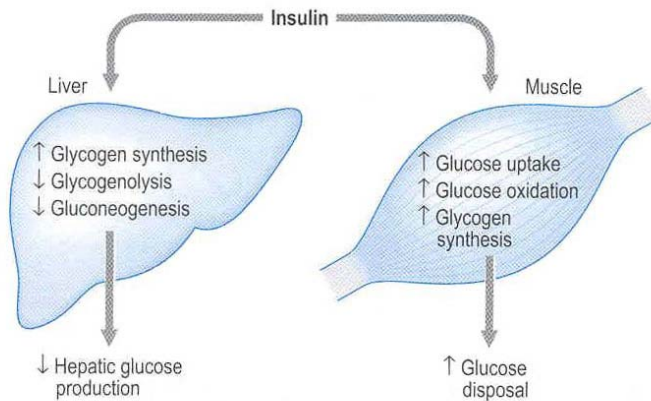
شکل ۱/۲: اتصال سلولی انسولین به رسپتور و وقایع پس از اتصال.

کلید: PI3-Kinase = Phosphatidyl Inositol-3 kinase و GLUT-4 = Glucose transporter-4

- نقائص پُست رسپتوری. نقص در وقایع داخل سلولی پس از اتصال انسولین، عامل مقاومت به انسولین در اغلب بیماران دارای دیابت تایپ ۲، محسوب می شود؛ پاسخ حداکثر به انسولین مختل میشود و حتی با داروهای تiazولیدیندیون حساس کننده به انسولین، معمولاً فقط بخشی از آن برگشت می کند (به ص ۱۲۷ نگاه کنید). ماهیت دقیق این نقصها هنوز مشخص نشده است.
- انسولین برحسب غلظتهای گلوکز خون بصورت دقیق ترشح می شود. در طی روز، مقدار کمی از انسولین بصورت زمینه ای (یا پایه ای) ترشح می شود، این مقدار، تقریباً ۵۰٪ ترشح انسولین را شامل می شود. بقیه انسولین در ارتباط زمانی با افزایش گلوکز پلاسمایی پورت متعاقب غذا خوردن

^۱ Down-regulation

- ترشح می شود. در افراد سالم، غلظت های گلوکز پلاسما ی وریدی بدقت در محدوده ۷-۵ mg/dl حفظ می شود. در هر مقطعی از زمان، غلظت گلوکز پلاسما بازتابی است از تعادل بین:
- میزان ظاهر شدن گلوکز در گردش خون و
 - میزان ناپدید شدن آن از گردش خون.
- اثرات انسولین در کاهش گلوکز (شکل ۱/۳) اصولاً ناشی می شود از:
- مهار تولید گلوکز توسط کبد (کاهش میزان آزاد شدن گلوکز بداخل خون)
 - تحریک مصرف گلوکز (اساساً بوسیله عضله اسکلتی و به درجه کمتری، بافت چربی؛ یعنی پاک شدن از گردش خون).



شکل ۱/۳: تنظیم متابولیسم گلوکز بوسیله انسولین.

- تولید کبدی گلوکز. در وضعیت پس از جذب (یعنی بعد از یک روزه داری شبانه) مهمترین تعیین کننده غلظت گلوکز پلاسما، میزان گلوکزی است که از کبد وارد گردش خون می شود. این گلوکز از شکسته شدن گلیکوژن ذخیره شده و سنتز مولکولهای جدید گلوکز از پیش سازهای سه کربنی (گلوکونئوزن) حاصل می شود. با تهی شدن ذخایر گلیکوژن، گلوکونئوزن نقش عمده تری را به عهده می گیرد. سرکوب تولید گلوکز کبدی، یک عمل مهم انسولین است.

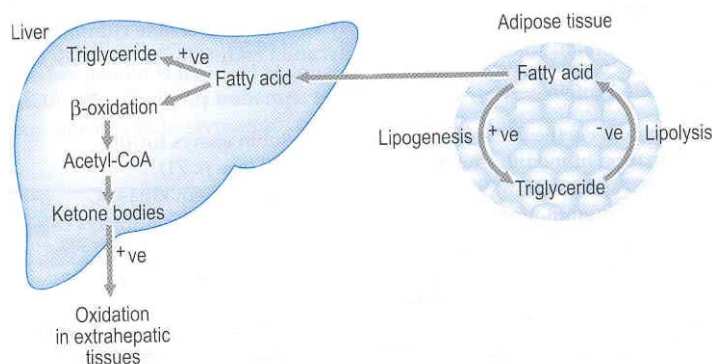
تولید کبدی گلوکز، تعیین کننده اصلی غلظت قند خون ناشتا می باشد.

- مصرف گلوکز. تحریک برداشت گلوکز (و متعاقباً متابولیسم یا ذخیره بصورت گلیکوژن) به غلظتهای پلاسمایی بالاتری از انسولین نسبت به آنچه برای سرکوب تولید کبدی گلوکز لازم است، نیازمند می باشد. عمل اصلی انسولین در این کار تحریک انتقال ناقلین گلوکز (GLUT-4) با نقش تسهیل کنندگی به غشاء سلولی می باشد (به شکل ۱/۲ نگاه کنید). ایزوفرم های دیگر ناقلین گلوکز

(مثل 1 - GLUT در سدهای خونی - مغزی و خونی - شبکه ای، GLUT-2 در جزایر سلول بتا) برای انتقال گلوکز به داخل این سلولها به انسولین نیاز ندارند. متابولیسم لاکتات (شامل سیکل کوری^۱) در صفحات ۱۸۸-۱۸۹ آورده شده است.

لیپولیز و متابولیسم جسم کتونی (ketone body)

نقش قوی و قاطع انسولین در مهار شکسته شدن ذخایر تری گلیسرید بافت چربی به اسیدهای چرب غیر استریفیه (و پیش ساز گلوگونئوژنیک یعنی گلیسرول) با تفصیل بیشتر در صفحات ۳۸ - ۲۵ آورده شده است. اسیدهای چرب، سوسترهای اصلی کتوژنز در درون کبد می باشند. بنابراین، انسولین با کنترل سطوح پلاسمایی اسیدهای چرب و دیگر اثرات، یک تنظیم کننده عمده کتوژنز می باشد (شکل ۱/۴). اسیدهای چرب و کتونها هردومی توانند به عنوان سوخت های جانشین مورد استفاده قرار گیرند؛ مثلاً در موقع گرسنگی و ورزش طولانی. نقش های پاتوفیزیولوژیک اجسام کتونی در بخش مربوط به DKA (ص ۱۷۱) شرح داده شده اند.



شکل ۱/۴: تنظیم لیپولیز و متابولیسم جسم کتونی با انسولین (+ve) = افزایش با انسولین، -ve = کاهش با انسولین).

بیوشیمی عوارض بافتی دیابت

بیماری میکروواسکولر (عروق کوچک)

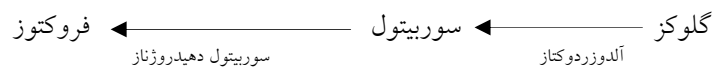
هرچند معمولاً نشانه های حاد دیابت را می توان با درمان مناسب کنترل نمود، اما بیماری با سیری آرام و مرموز به ارگان های خاص بویژه شبکه ای، گلومرول کلیوی و سیستم عصبی محیطی آسیب میزند (به بخش ۵ نگاه کنید). گلوکز در این بافتها آزادانه نفوذ می کند و عوارض میکروواسکولر در دیابت ارتباط بسیار نزدیکی با کنترل قند خون دارد. پیامدهای بالینی نهایی بیماری میکروواسکولر دیابت مشتملند بر:

^۱ Cori Cycle

- اختلال بینایی
- نارسایی مزمن کلیه
- زخم شدن نوروپاتیک پا

مطالعات در مدل‌های حیوانی، بینش‌هایی در باب مکانیسم‌های بیوشیمیایی مسئول عوارض مزمن دیابت پدید آورده که به تفصیل در بخش ۵ مورد بحث قرار گرفته‌اند. فرضیه‌های اصلی که قرار گرفتن در معرض غلظت‌های بالای گلوکز بمدت طولانی را با آسیب بافتی ارتباط می‌دهند عبارتند از:

* مسیر polyol: افزایش فعالیت این مسیر بیوشیمیایی، منجر به تجمع داخل سلولی سوربیتول فعال از نظر اسموتیک (و فروکتوز) از طریق عمل آنزیم آلدوز ردوکتاز می‌شود؛ حذف میواینوزیتول و اختلال عملکرد $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ اختلالات مرتبطی هستند که بطور نسبی در پاتوژنز نوروپاتی دیابتی دخیل دانسته شده‌اند (به ص ۲۰۵ نگاه کنید). تغییر در حالت اکسیداسیون و احیاء ناشی از واکنش‌های زیر نیز ممکن است به این امر مرتبط باشند:



* فعالیت پروتئین کیناز C: تجمع دی‌آسیل گلیسرول، ناشی از غلظت‌های بالای گلوکز داخل سلولی باعث فعال شدن پروتئین کیناز $\text{C}-\beta$ در سلول‌های آندوتلیال می‌گردد. این امر، با تغییر در نفوذپذیری عروقی و افزایش ساخت غشاء پایه باعث تغییرات پاتولوژیک می‌شود که مورد اخیر (افزایش ساخت غشاء پایه) یک ویژگی بافتی مهم و زودرس در عوارض میکروواسکولر دیابت میباشد.



افزایش ثانوی ظهور (Expression) فاکتورهای رشد با تأثیر بر نفوذپذیری عروقی می‌تواند در ایجاد عروق جدید در شبکه نقش داشته باشد (به ص ۲۰۱ نگاه کنید).

* گلیکاسیون غیر آنزیمی: تغییر دراز مدت پروتئین‌هایی چون کلاژن و اسیدهای نوکلئیک در اثر گلیکاسیون غیر آنزیمی (یعنی اتصال گلوکز به گروه‌های آمین پروتئین‌ها به میزانی متناسب با متوسط غلظت گلوکز) نیز می‌تواند در آسیب بافتی سهمیم باشد. اتصال متقاطع فیزیکی پروتئین‌های تغییر یافته به لحاظ بیوشیمیایی، ساختمان و عملکرد را مثلاً در دیواره عروقی تغییر می‌دهد. تغییرات بیوشیمیایی زودرس با کنترل مناسب قند خون برگشت پذیرند؛ اما، با ادامه‌های پیرگلیسمی، تغییرات نهایتاً غیر قابل برگشت شده و در اوج خود منجر به تشکیل محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته^۱ (AGEs) میشوند.



^۱ Advanced Glycation Endproducts (AGEs)

این روند، اساس روشهای اندازه گیری هموگلوبین گلیکوزیله برای مشخص کردن متوسط دوره کنترل قند خون می باشد (به ص ۷۱ نگاه کنید).

داروها (به ترتیب: مهار کننده های آلدوز ردوکتاز، مهارکننده های پروتئین کیناز C و آمینوگوانیدین) که این مسیرهای متابولیکی را مهار می کنند می توانند از ایجاد عوارض دیابت در مدل‌های حیوانی جلوگیری کنند. اما، مهار کننده های آلدوز ردوکتاز - که بیش از بقیه مطالعه شده اند - در مطالعات دیابت انسانی ناامید کننده بوده اند.

بنابراین، در حال حاضر، کنترل متابولیک خوب، اساس پیشگیری و به تأخیر انداختن عوارض میکروواسکولر دیابت می باشد (به بخشهای ۲ و ۵ نگاه کنید).

بیماری ماکروواسکولر

دیابت با افزایش مرگ و میر ناشی از عوارض آترواسکلروتیک، بخصوص بیماری عروق کرونر قلب^۱ (CHD) نیز مرتبط می باشد. این عوارض متابولیک و عروقی، علل مهم (و در حال افزایش) ناخوشی و مرگ و میر در ابعاد جهانی می باشند. بیماری آترواسکلروتیک، علت اصلی مرگ بیماران دیابتی به میزان ۴-۲ برابر بیشتر از غیر دیابتی های همسن می باشد (به ص ۲۲۸ نگاه کنید). حتی بنظر می رسد فاکتورهای خطر معمول آترواسکلروز (ص ۲۲۸)، در حضور دیابت اثر بیشتری داشته باشند. آستانه قند خون برای آتروم، از آستانه مربوط به عوارضی چون رتینوپاتی پائین تر است؛ بنابراین، بیماران دچار اختلال تحمل گلوکز (به ص ۱۰ نگاه کنید) تا حدودی در معرض خطر بالای بیماری ماکروواسکولر می باشند.

بیماری ماکروواسکولر، علت اصلی مرگ در بیماران دیابتی می باشد.

طبقه بندی دیابت ملیتوس

سازمان بهداشت جهانی^۲ (WHO) در سال ۱۹۸۰ بر مبنای توصیه های گروه داده های ملی دیابت ایالات متحده^۳ (NDDG) یک طبقه بندی از دیابت ملیتوس پیشنهاد کرد. این طبقه بندی (بازبینی شده در ۱۹۸۵) نشاندهنده پیشرفتهای دانش مربوط به اتیولوژی و پاتوژنز دیابت بود. اصطلاحات توصیفی دیابت "جوانان" و "بالغین" منسوخ گردیده و به ترتیب با دیابت وابسته به انسولین و غیروابسته به انسولین جایگزین گردیدند. انجمن دیابت آمریکا^۴ (ADA) در ۱۹۹۷ دیابت را مجدداً طبقه بندی و با وارد کردن بخش جدید گلوکز ناشتای مختل (به ص ۴۳ نگاه کنید) کرایتریای تشخیص آنرا بازبینی کرد. این طبقه بندی جدید بجای نیاز به انسولین در بعضی مراحل، بیماران را برطبق اتیولوژی دیابت

^۱ Coronary Heart Disease (CHD)

^۲ World Health Organization (WHO)

^۳ US National Diabetes Data Group (NDDG)

^۴ American Diabetes Association (ADA)

تقسیم بندی می کند. مثلاً، نسبت قابل ملاحظه ای از بیماری دیابت نوع دو نهایتاً برای بدست آوردن کنترل مناسب قند خون به انسولین نیاز دارند (به ص ۱۴۸ نگاه کنید).

طبقه بندی سال ۱۹۹۷ انجمن دیابت آمریکا بجای درمان، بر پایه اتیولوژی بنا نهاده شده است.

در همان زمان، WHO دوره مشاوره ای را آغاز کرد که به کرایتریای تشخیصی مشابهی می رسید. اما WHO همچنان بر استفاده از تست تحمل گلوکز خوراکی (به ص ۴۸ نگاه کنید) تأکید دارد.

طبقه بندی انجمن دیابت آمریکا

طبقه بندی ADA (۱۹۹۷) در جدول ۲/۱ خلاصه شده است.

جدول ۲/۱: طبقه بندی اتیولوژیک دیابت ملیتوس (انجمن دیابت آمریکا، ۱۹۹۷)

۱- **دیابت تایپ ۱** (قبلاً "دیابت وابسته به انسولین" نامیده می شد)

- تخریب سلولهای B جزایر معمولاً منجر به نقص مطلق انسولین می شود.
- الف) با واسطه ایمنی
- ب) ایدیوپاتیک

۲- **دیابت تایپ ۲** (قبلاً "دیابت غیر وابسته به انسولین" نامیده می شد)

- بیش از ۸۵٪ موارد را در سرتاسر جهان شامل می شود.
- ناهمگن - از غالبیت مقاومت به انسولین تا غالبیت فقدان انسولین متغیر می باشد.

۳- **سایر فرم های ویژه**

- الف) نقائص ژنتیکی عملکرد سلولهای B، مثل سندرمهای MODY
- ب) نقائص ژنتیکی در عملکرد انسولین، مثل Leprechaunism
- پ) بیماریهای بخش برون ریز پانکراس، مثل پانکراتیت
- ت) ثانویه به اختلالات آندوکراین، مثل آکرومگالی
- ث) ناشی از دارو یا مواد شیمیایی، مثل گلوکوکورتیکوئیدها
- ج) عفونتها، مثل سرخجه مادرزادی
- چ) فرمهای ناشایع دیابت با واسطه ایمنی، مثل سندرم stiff man
- ح) سایر سندرم های ژنتیکی همراه با دیابت، مثل سندرم داون

۴- **دیابت حاملگی**

- دیابتی که در حاملگی تشخیص داده می شود؛ شامل دیابت موجود از قبل و دیابتی که طی حاملگی بوجود می آید می باشد (به ص ۲۷۸ نگاه کنید).

تمام بیماران دچار دیابت تایپ ۱ مادام العمر به درمان با انسولین نیاز دارند. بیماران گروههای ۲ و ۳ و ۴ نیز ممکن است به انسولین درمانی نیاز داشته باشند. بنابراین استفاده از انسولین فی نفسه کلاس دیابت بیمار را مشخص نمی کند.

اختلال تحمل گلوکز

طبقه بندی مجدد ۱۹۷۹ / ۱۹۸۰ دسته تشخیصی حد واسط تحمل گلوکز مختل را در تعیین محدوده تشخیصی نامعلوم مابین طبیعی بودن و دیابت وارد کرد. بیماران که بطور ثابت دچار اختلال تحمل گلوکز هستند در معرض خطر ایجاد عوارض میکرووواسکولر دیابت نیستند. اما در آنها خطر ایجاد این موارد بیشتر است:

- دیابت تایپ ۲

- بیماری ماکرووواسکولر

اختلال تحمل گلوکز و اختلال گلوکز ناشتای بی علامت با تفصیل بیشتر در بخش ۲ (صفحات ۴۳ و ۴۷) بحث شده اند.

اختلال تحمل گلوکز نشان دهنده یک گروه حد واسط مابین طبیعی و دیابت است.

دیابت تایپ ۱

اپیدمیولوژی

شیوع دیابت نوع یک، تفاوت جغرافیایی قابل ملاحظه ای نشان می دهد. بالاترین میزان ها در فنلاند، نروژ، سوئد و دانمارک بوده و ژاپن پائین ترین شیوع را در بین کشورهای پیشرفته دارد. در انگلستان، اسکاتلند، فنلاند و لهستان شیوع در سالهای اخیر افزایش یافته است. کشورهای دیگر نیز افزایش شیوع را گزارش کرده اند.

شیوع دیابت تایپ یک در سن زیر ۱۶ سال طی سالهای اخیر در انگلستان دو برابر شده است.

گفته می شود که میزانهای شیوع متغیر در بین و درون جمعیت ها مدرکی دال بر فاکتورهای بیماریزای محیطی (مثل ویروسها، توکسین ها) است. اوج بروز بیماری در ۱۳-۱۱ سالگی است، اما دیابت تایپ ۱ می تواند هر گروه سنی، حتی افراد خیلی مسن را گرفتار کند. در بعضی جمعیت ها، ثابت شد که تا ۲۰ درصد بیمارانی که ابتدا دیابت تایپ ۲ تشخیص داده شده بودند، شواهد فعالیت اتوایمیون دارند که بیشتر مشخصه دیابت تایپ ۱ می باشد (به ص ۱۰۹ نگاه کنید)؛ چنین بیمارانی پاسخ ضعیفی به داروهای ضد دیابت خوراکی داشته و به انسولین درمانی زودرس نیاز دارند. گزارش آنتی بادی های در

گردش علیه گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز^۱ (GAD) در چنین بیمارانی نشاندهنده تخریب پیشرونده سلولهای B می باشد. این فرم "دیابت اتوایمیون نهفته بالغین" (LADA)^۲ نامیده شده است.

پاتوفیزیولوژی

دیابت تایپ ۱ با تخریب خود ایمن، با واسطه سلولی و انتخابی سلولهای B مولد انسولین جزایر پانکراس در اشخاص مستعد از لحاظ ژنتیکی مشخص می شود. مطالعات بافت شناسی جزائر، ارتشاح لنفوسیتها (انسولیت^۳) را نشان می دهد. در نتیجه بیماران برای جلوگیری از کتوز و لذا حفظ حیات کاملاً به انسولین خارجی وابسته می شوند. خصوصیات عمده بالینی و بیوشیمیایی که در جدول ۳/۱ نشان داده شده اند مربوط به این امر می باشند.

جدول ۳/۱: خصوصیات بالینی و بیوشیمیایی اصلی دیابت تایپ ۱

- اتیولوژی اتوایمیون
- تخریب سلول B جزایر
- فقدان کامل انسولین
- کاهش وزن
- کتوز
- وابستگی به انسولین خارجی برای حفظ حیات
- فقدان عوارض بافتی در زمان تشخیص

در بیماران با دیابت تایپ ۱ مستقر شده، سطوح پلاسمایی پپتید C (یک مارکر ترشح انسولین داخلی) نمی تواند با تحریک فارماکولوژیک به بالای ۰/۱ nmoL/L برسد. اما، پاسخهای پپتید C بطور معمول اندازه گیری نمی شود (غالباً در تحقیقات استفاده می شود، مثلاً در مطالعات پیشگیری از دیابت تایپ ۱؛ به بخشهای پائین نگاه کنید). سطوح پپتید C پس از تحریک، همچنین می تواند مدرکی از ترشح انسولین اندوژن فراهم آورد که می توان از آن در موارد اتفاقی که تشخیص دیابت تایپ ۱ در مورد یک بیمار مشکوک است برای تصمیم گیری در مورد امکان قطع انسولین درمانی استفاده کرد (به ص ۱۵۱ نگاه کنید). مثلاً بعضی بیماران جوانتر با سندرم های دیگر (مثل MODY، ص ۲۶) ممکنست از ابتدا با انسولین درمان شوند چون جوان بودن سن بعنوان شاهدهی تلقی می شود که از تشخیص دیابت تایپ ۱ حمایت می کند؛ در مواردی که بدقت انتخاب شده باشند می توان با موفقیت انسولین را قطع کرد.

^۱ Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)

^۲ Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)

^۳ Insulinitis

اتیولوژی

ژنهای فاکتورهای کلاس II کمپلکس اصلی سازگاری سنجی^۱ (MHC) روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ (لوکوس یک IDDM^۲) مسئول بخش عمده حساسیت ژنتیکی به بیماری بوده، ۹۵٪ بیماران از نظر آنتی ژنهای وابسته به لئوسیت انسانی^۳ (HLA) DR3 یا DR4 مثبت اند (در مقایسه با ۴۰٪ در کنترل). بالاترین خطر در هتروزیگوت های DR3/DR4 است، در حالیکه DR2 محافظت کننده است. آلل های DQ خاصی، در بین بیماران دارای دیابت تایپ ۱ شایعترند. بعلاوه، ژنهای غیر MHC (مثل ژن انسولین روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱- IDDM 2) ریسک را تغییر می دهند.

فاکتورهای محیطی

میزان وقوع همزمان^۴ کمتر از ۱۰٪ در دو قلوهای مونوزیگوت (میزانهای گزارش شده از ۳۵ تا ۷۰ درصد تفاوت می کنند) بر فاکتورهایی غیر از آنچه از والدین به ارث می رسند، دلالت می کند. با اینحال، ریسک بالاتر دو قلوهای مونوزیگوت نسبت به دی زیگوت (دو تخمکی) بر اهمیت تأثیر ژنتیک که بنظر می رسد تعیین کننده اصلی خود ایمنی است تأکید می نماید. فاکتورهای محیطی که بنظر می رسد در اتیولوژی دیابت تایپ ۱ دخیلند مشتملند بر ویروسها (سرخچه، کوکساکسی B4، سایتومگالوویروس؛ به ص ۲۶۰ نگاه کنید) و غذاهای خاص (تماس زودرس با شیرگاو در شیرخوارگی، خوردن محصولات غذایی دودی که محتوی نیتروزامین ها هستند). اما تا این زمان، هیچ فاکتور محیطی شایع و تسریع کننده قطعی مشخص نشده است. گزارش هایی از افزایش شیوع در چند کشور (به ص ۱۱ نگاه کنید) نیز بنفع یک عامل محیطی مؤثر بر خطر ابتلا می باشند.

دیابت نوع ۱ غیر اتوایمیون

مارکرهای سرولوژیک خودایمنی، مثل آنتی بادیهای (ضد) سلول جزیره ای، آنتی بادیهای ضد GAD و آنتی بادیهای ضد انسولین را می توان در تقریباً ۹۰٪ بیماران دچار دیابت تایپ ۱ کلاسیک در هنگام مراجعه مشخص کرد، معمولاً این تستها برای مطالعات تحقیقاتی نگهداشته می شوند. یکی از مسائل جالب و بالینی، زیر گروهی کوچک از بیماران هستند که بنظر می رسد خصوصیات وابستگی به انسولین (مثل کتوز) دارند در حالیکه نیاز آنها به انسولین در زمانهای مختلف بطور مشخصی نوسان دارد. بدنبال دوره ای از کتواسیدوز، این بیماران ممکن است متعاقباً با داروهای خوراکی بخوبی کنترل شوند. این بیماران که معمولاً از ریشه سیاه یا آسیای شرقی هستند، شواهد سرولوژیک خودایمنی ندارند. اما در صورت هر گونه شک، بخاطر اشتباه در استفاده از انسولین، یک رویکرد محتاطانه توصیه می شود.

^۱ Major Histocompatibility Complex (MHC)

^۲ IDDM 1 locus

^۳ Human Leukocyte Antigen (HLA)

^۴ Concordance

پیشگویی و پیشگیری

ترکیب هایی از شاخص های ژنتیک، ایمونولوژیک و متابولیک برای مشخص کردن اشخاص پرخطر برای آزمونهای مداخله ای استفاده از موادی مثل نیکوتین آمید یا حتی انسولین پروفیلاکتیک با دوز پائین جهت محدود کردن از بین رفتن سلول B استفاده شده اند. نتیجه این اقدامات، دانستن اینست که دیابت تایپ ۱، یک پیش درآمد بی علامت دارد که طی آن سلولهای B بتدریج تخریب می شوند. اینطور در نظر گرفته می شود که تنها وقتی اکثریت سلولهای B (تقریباً ۹۰٪) تخریب شدند، بیمار با نشانه های بالینی تیپیک مراجعه می کند. بنابر در تنظیم کارآزمایی های تصادفی کنترل شده، هدف اینست که مشخص کردن خواهرها و برادرهایی که بطور ویژه در معرض خطر زیاد هستند بمنظور آزمون استراتژیهای مداخله ای مشخص شوند.

دیابت نوع ۱، یک مرحله پیش درآمد طولانی و بی علامت دارد که طی آن سلولهای B بطور انتخابی تخریب می شوند.

اما از آنجا که تنها حدود ۱۰٪ از بیماران، دارای بستگان درجه اول دچار اختلال هستند، غربالگری جمعیت عمومی با استراتژی های حاضر امکان پذیر نیست. بعلاوه پیشگویی، حتی در گروههای پرخطرتر نیز ناکامل است و روش پیچیده تری غیر از کارآزمایی های بالینی در دسترس نیست. برای بستگان بیمار دچار دیابت تایپ ۱، خطر تقریبی برای ایجاد سندرم بصورت زیر است:

- خواهر یا برادر مبتلاست - در مجموع ۱۰٪ خطر
- مادر مبتلاست - ۳-۲٪ (خطر برای اولاد بسته به سنی که مادر دچار دیابت شده فرق می کند - در مورد شروع در سنین جوانتر بیشتر است).
- پدر مبتلاست - ۱۰-۵٪
- هر دوی والدین مبتلا هستند - ۳۰٪
- تقریباً ۵۰-۳۰٪ دو قلوهای یکسان (تک تخمکی) و تا ۲۰٪ دوقلوهای غیر یکسان (دو تخمکی) در صورت درگیری قل دیگر نهایتاً دچار تایپ ۱ خواهند شد. ثابت شده که مداخلات تجربی برای محدود ساختن آسیب به سلول B با استفاده از داروهای ایمونوساپرسیو بالقوه سمی، مثل سیکلوفورین در موقع تشخیص، در بهترین شرایط تنها تا حدودی مؤثر بوده است؛ این امر نشاندهنده نقص وسیع و غیر قابل برگشت سلولهای B در زمان ظاهر شدن بیماری است.

تظاهرات بالینی

در دیابت تایپ ۱ استقرار یافته، ترشح انسولین آندوژن قابل چشم پوشی است؛ نقص انسولین کاملاً مشخصی در موقع مراجعه وجود دارد و هرگونه ترشح انسولین باقیمانده با گذشت زمان فروکش میکند. سطوح پلاسمایی گلوکاگون و کاتکول آمین افزایش یافته اند اما با انسولین درمانی به حد طبیعی برمی گردند. فقدان انسولین، تأثیرات عمده ای بر متابولیسم چربی و پروتئین دارد. تجزیه چربی

آدیپوسیت ها (شکستن تری گلیسرید به اسیدهای چرب غیراستریفیه و گلیسرول) مهار نمی شود و اسیدهای چرب توسط کبد برداشته شده و به اجسام کتون تبدیل می شوند. کتونوری (همراه با هیپرگلیسمی) نشاندهنده کمبود شدید انسولین است چون لیپولیز با مقادیر پلاسمایی نسبتاً کم انسولین مهار می شود. سنتز پروتئین کاهش می یابد و شکسته شدن پروتئینهای ساختمانی در کاهش وزن بدن در زمان مراجعه دخیل است.

مراجعه به کلینیک تقریباً همیشه با نشانه های کلاسیک مشخص همراه است (به صفحات ۴۰ - ۳۸ نگاه کنید). آنچه مهم است اینکه بچه ها (بخش ۶، ص ۲۶۲ را نگاه کنید) و بالغین جوان، بویژه ممکن است با کتواسیدوز مراجعه کنند.

درمان

درمان با تفصیل بیشتر در بخش های ۳، ۲ و ۴ آورده شده است.

- انسولین درمانی: بیماران دچار دیابت تایپ ۱ به درمان با انسولین با منشأ خارجی (اگزوزن) برای جلوگیری از کتوز و حفظ حیات وابسته اند.

درمان با انسولین در دیابت تایپ ۱، حیاتی است.

خطر عدم جبرانهای متابولیک عمده یعنی DKA (به ص ۱۶۸ نگاه کنید) و هیپوگلیسمی ایاتروژنیک (به ص ۱۵۶ نگاه کنید) برای بیماران دچار دیابت تایپ ۱ وجود دارد. بدنبال شروع انسولین، و خصوصاً در بچه ها، دوره متغیری از کنترل بسیار خوب با دوزهای کم یا حداقل از انسولین ممکنست بوجود آید. این حالت بنام دوره "ماه عسل"^۱ شناخته می شود و ممکنست از چند روز تا، با شیوع کمتر، چند سال طول بکشد. برگشت نسبی ترشح انسولین آندوزن مسئول این امر است؛ گرچه این حالت معمولاً با گذشت زمان دوباره ناپدید می شود. آنگاه نیاز به انسولین افزایش یافته و از آن پس در سطح بالاتری باقی می ماند. تخفیف اثرات زیانبار احتمالی هیپرگلیسمی می تواند مربوط به بهبود گذرای ترشح انسولین آندوزن با درمان باشد (به سمیت گلوکز، ص ۲۹ نگاه کنید). بهبود واقعی که پس از گذشت سالهای زیاد از دیابت تایپ ۱ اتفاق می افتد اساساً ناشناخته است و وانمود به بهبود با تجویز مخفیانه انسولین نادر است (به ص ۱۶۵ نگاه کنید).

- پیوند پانکراس: این کار، عموماً برای بیماران با مراحل نهایی نارسایی کلیه که به پیوند کلیه نیز نیاز دارند نگهداشته می شود (بخش ۵ و ۳ را نگاه کنید)؛ در دسترس بودن این عمل بطور قابل توجهی در بخش های مختلف دنیا و در رأس همه ایالات متحده آمریکا تفاوت می کند.
- درمانهای تجربی: پیوند سلول جزیره ای، بسیار تجربی است (به ص ۱۵۳ نگاه کنید). ژن درمانی و استراتژیهای دیگر مثل سیستم های تحویل انسولین حساس به گلوکز قابل کاشت، انتخابهای احتمالی آتی هستند.

^۱ Honeymoon period

- اقدامات مداخله ای: ص ۱۳ را نگاه کنید.

پیش آگهی

مرگ و میر کلی مربوط به دیابت تایپ ۱ هنوز چند برابر جمعیت غیردیابتی است؛ ریسک اضافی مخصوصاً در مورد بیمارانی که در طفولیت مراجعه می کنند بالاست (به ص ۲۶۲ نگاه کنید). علل اصلی این مرگ و میر اضافی عبارتند از:

- نارسایی کلیوی

• CHD

در حقیقت، این عوارض از طریق مکانیسم های پیچیده، ارتباط تنگاتنگی با هم دارند. DKA (به ص ۱۶۸ نگاه کنید) هنوز یک علت مهم مرگ زودرس است. سندرم مرگ ناگهانی در بیماران دچار دیابت نوع ۱ در صفحات ۱۶۵-۱۵۶ آورده شده است.

دیابت نوع ۲

اپیدمیولوژی

خصوصیات بالینی و بیوشیمیایی اصلی دیابت نوع ۲ در جدول ۴/۱ نشان داده شده است. دیابت نوع ۲ مسئول بیش از ۸۵٪ دیابتها برپایه یک مبنای جهانی است گر چه میزانها بین جمعیت ها تفاوت می کند. در انگلستان (وهر جای دیگر)، شیوع با سن افزایش می یابد؛ تا ۲۰٪ بالای ۸۰ ساله ها دیابتیک هستند (به ص ۲۶۸ نگاه کنید). میزان دیابت در بعضی بخشهای جهان به نسبتهای اپیدمیکی رسیده است؛ بنظر می آید این افزایش ارتباط نزدیکی با گسترش چاقی داشته باشد.

جدول ۴/۱: خصوصیات بالینی و متابولیک دیابت نوع ۲

- ظاهر شدن بیماری معمولاً در میانسالی یا دیرتر است.
- چاقی شایع است (در بیش از ۷۵٪ موارد وجود دارد).
- نشانه ها اغلب خفیفند، وجود ندارند یا تشخیص داده نشده اند.
- فقدان نسبی انسولین بجای فقدان کامل.
- مقاومت به انسولین شایع است.
- مقاوم به کتوز.
- اختلال پیشرونده - حتی با درمان ضد دیابت.
- اغلب برای کنترل دراز مدت قند خون به انسولین درمانی نیاز است.
- اغلب سایر خصوصیات "سندرم مقاومت به انسولین" مثل هیپرتانسیون و دیس لیپیدمی وجود دارند.
- خطر زیاد عوارض ماکروواسکولر - علت اصلی مرگ و میر زودرس.
- در موقع تشخیص، اغلب آسیب بافتی وجود دارد.

شیوع جهانی دیابت نوع ۲ طی ۱۵ سال آینده دو برابر شده، به ۲۰۰ میلیون مورد خواهد رسید.

پائین ترین میزانهای شیوع (>۳٪) در کشورهای با حداقل توسعه گزارش شده است؛ در مقابل، بالاترین میزانهای شیوع (۵۰ - ۳۰٪ بالغین) در جمعیت هایی که دچار تغییرات بنیادی از روشهای زندگی سنتی به روشهای زندگی غربی شده اند (مثل سرخپوستان آمریکای شمالی، جزیره نشین های اقیانوس آرام و بومی های استرالیا) مشاهده می شود. سرخپوستان پیمای آریزونا^۱ بالاترین شیوع را داشته، بیش از ۵۰ درصد بالغین ۳۵ ساله یا بالاتر دیابت دارند. شیوع دیابت همچنین در جمعیت های مهاجر بالا است؛ مثلاً جنوب آسیایی های انگستان، میزان شیوع ۴ برابر بالاتر از جمعیت سفید بومی دارند. بنابراین دیابت تایپ ۲، یک مشکل بزرگ و به سرعت گسترش یابنده سلامت عمومی جهانی را نشان می دهد. در ایالات متحده آمریکا، افزایش شیوع دیابت نوع ۲ در جوانان، غالباً در اقلیت های قومی، بعنوان یک اپیدمی نو پدید توصیف شده است.

پاتوفیزیولوژی

کمبود نسبی انسولین با منشأ داخلی در حضور اختلال عملکرد انسولین منجر به افزایش تولید کبدی گلوکز و کاهش برداشت گلوکز با واسطه انسولین ناشی از نقص پُست رسپتوری (به ادامه مطلب نگاه کنید) در عضله می شود. دیابت نوع ۲ یک سندرم ناهمگن با مشارکتهای نسبی این نقائص است که بین افراد و احتمالاً بین جمعیت های مختلف تفاوت می کند.

- **ترشح ناقص انسولین:** بیماران دچار دیابت نوع ۲ انسولین کافی برای پیشگیری از کتوز ترشح می کنند ولی برای حفظ متابولیسم طبیعی گلوکز ناکافی است. کاهش ۴۰ - ۳۰٪ در مصرف گلوکز با واسطه انسولین منجر به هیپرانسولینمی ناشتای جبرانی می شود تا وقتی که گلوکز ناشتای پلاسما از تقریباً ۷ mg/dl تجاوز کند. از آن پس ترشح انسولین آندوژن بطور پیشرونده نارسا می شود. توده جزایر، بارسوب پلی پتید آمیلوئید جزیره کاهش می یابد؛ مورد اخیر تغییرات بافت شناختی قابل توجهی در درون جزایر ایجاد می کند، اما نقش آن در شروع و پیشرفت دیابت نوع ۲ مورد بحث است. افزایش سطوح پلاسمایی مولکولهای شبه پروانسولین نشاندهنده اختلال عملکرد سلول B میباشد؛ این ویژگی زودرسی است که قبل از ایجاد دیابت در گروههای پر خطر قابل اثبات است. دیابت گذرای حاملگی (به ص ۲۷۸ نگاه کنید) یک ریسک فاکتور قوی برای ایجاد دیابت تایپ ۲ دائمی بعدی است. این امر می تواند نشاندهنده اثر افزایش مقاومت به انسولین باشد که زمینه و استعداد به دیابت را آشکار می کند.

- **مقاومت به انسولین:** چاقی شایع است (<۷۵٪) و یک خصوصیت برجسته بعضی مدل‌های حیوانی دیابت تایپ ۲ مثل موش ob/ob است که در مورد یک پروتئین پیشبرنده سیری مشتق از آدیپوسیت بنام لپتین^۲ دچار نقص هستند (به ص ۹۲ نگاه کنید). اثرات متابولیک لپتین، موضوع فعالیت

^۱ Pima Indians of Arizona

^۲ Leptin

شدید تحقیقاتی هستند. ذخایر چربی شکمی یا احشایی با اشکالی از سندرم مقاومت به انسولین (به ص ۲۸ نگاه کنید) شامل دیابت نوع ۲ همراهند. دور کمر بعنوان یک شاخص ساده خطر برای سلامتی پیشنهاد شده است (به ص ۸۹ نگاه کنید) اما در مورد میزان سهم بافت چربی احشایی در مقاومت کلی بدن به انسولین اختلاف نظر وجود دارد. اهمیت مقاومت به انسولین در رابطه با خطر قلبی عروقی - که در بیماران دچار دیابت نوع ۲ افزایش شدیدی دارد (به ص ۲۹ نگاه کنید) - در بخش ۵ مورد بررسی قرار می گیرد.

اتیولوژی

میزان بالای همزمانی برای دو قلوهای یکسان (تقریباً ۹۰٪) شواهدی بر یک جزء ژنتیکی قوی (عموماً غیر مرتبط با HLA، رجوع کنید به دیابت تایپ ۱) یا با اختلاف نظر بیشتر، شواهدی بر محیط داخل رحمی مستعدکننده مشترک - فرضیه منشأهای جنینی - تلقی می شود.

فاکتورهای محیطی

- فرضیه منشأهای جنینی: این فرضیه، بطور خلاصه فرضیه ژنوتیپی خلاصه شده نیل^۱ که بسیار جا افتاده (اما اثبات نشده) را مطرح می کند (به ادامه مطلب نگاه کنید). دیوید بارکر^۲ و همکاران پیشنهاد می کنند که سوء تغذیه نسبی داخل رحمی منجر به "برنامه ریزی" متابولیک با کاهش تکمیل سلولهای B جزائر همراه با مقاومت به انسولین در عضله اسکلتی می شود. مطالعه جمعیت هایی که در آنها وزن موقع تولد بدقت ثبت می شود، رابطه معکوس میان وزن هنگام تولد و خطر ابتلا به دیابت تایپ ۲ در میانسالی را نشان می دهد. بویژه بنظر می رسد این خطر در صورتی که چاقی (یک فاکتور محیطی مهم) در بزرگسالی بوجود بیاید بالا می باشد. دیگر ریسک فاکتورهای قلبی عروقی، شامل هایپرتانسیون، نیز به وزن کم موقع تولد مرتبط دانسته شده اند.

فاکتورهای ژنتیکی

- ژنتیک دیابت نوع ۲: یک سابقه خانوادگی از دیابت تایپ ۲ شایع است؛ میزان خطر ابتلا در طول زندگی با داشتن تنها یک والد دچار دیابت نوع ۲ تقریباً ۴۰٪ و چنانچه هر دو والدین مبتلا باشند ۵۰٪ یا بیشتر است. اما، در مقابل دیابت تایپ ۱، گره گشایی از ژنتیک دیابت نوع ۲، بیشتر مسأله ساز بوده است. در حالیکه مطالعات در مورد یک فرم ناشایع دیابت غیر وابسته به انسولین (MODY) مدارک مهمی در مورد نقائص ژنی منفرد (در پایین بحث شده) فراهم آورده است. ژنتیک فرم شایع دیابت نوع ۲ ناشناخته باقی مانده است؛ برای بسیاری از موارد، یک وراثت چند ژنی پیشنهاد می شود. بسیاری از ژنهای محتمل (کاندیدا) مثل رسپتور انسولین حذف شده اند؛ توجه فزاینده ای به تنظیم ژن انسولین معطوف شده است. ناتوانی در متمایز ساختن مقاومت به انسولین خودبخود که در دیابت نوع ۲ نقش دارد، از مقاومت مرتبط با چاقی می تواند به این مشکلات مربوط باشد.

^۱ Neel

^۲ David Barker

- فرضیه خلاصه شده ژنوتیپ موفق^۱. در ۱۹۶۲ جی.دی. نیل پیشنهاد کرد که بعضی جمعیت ها دارای صفات ژنتیکی هستند که زمانی در مورد فواید آنها در بقاء صحبت شده بود اما در اثر پرخوری و کاهش عاداتی فعالیت فیزیکی باعث آسیب رسانی شدند.

تظاهر بالینی

معمولاً بیماران در زمان تشخیص بالای ۴۰ سال دارند؛ شروع در سنین پایین تر ممکن است در جمعیت های با شیوع زیاد یا در مورد ابتلای هر دو والد مشاهده شود. بروز دیابت تایپ ۲ معمولاً با نشانه های تیپیک همراه است؛ اگر چه کاهش وزن ناشایع است. بسیاری از موارد بی علامت در غربالگری (بخصوص غربالگری هدفمند که بخاطر ریسک فاکتورهای دیگر انجام شود، به ص ۴۲ نگاه کنید) یا پس از تظاهر با اختلالات همراه (مثل انفارکتوس میوکارد) تشخیص داده می شوند؛ در بررسی دقیق ممکن است سابقه ای از نشانه های تشخیص داده نشده بدست آید.

بسیاری از بیماران بدون علامت مبتلا به دیابت نوع ۲ با تست های فرصت طلبانه یا غربالگری تشخیص داده می شوند.

از آنجا که بیماری سالها قبل از آنکه از نظر بالینی آشکار شود، اغلب تحت بالینی است، ارزیابی دقیق ممکن است عوارض استقراریافته ای را آشکار سازد (بخش ۵ را نگاه کنید)؛ در مطالعه آینده نگر دیابت انگلستان^۲ (UKPDS) (ص ۶۵ را نگاه کنید) تقریباً ۵۰٪ بیماران در موقع تشخیص، شواهد آسیب بافتی مربوط به دیابت را داشتند.

پیشگویی و پیشگیری

پیشگویی دقیق اینکه چه کسی دچار دیابت نوع ۲ خواهد شد غیر ممکن است. قبل از امکان پذیر شدن این امر، شکافهای بزرگی که در فهم اتیولوژی این اختلال ناهمگن وجود دارد نیاز به پرشدن دارد. اما، مشخص کردن گروههای با ریسک بالاتر از متوسط برای ایجاد دیابت تایپ ۲ امکان پذیر است. فاکتورهای مشخص شده مشتملند بر:

- ابتلای بستگان درجه اول - والدین یا خواهر و برادر
- قومیت - جمعیت های پر خطر
- میانسالی تا سنین بالاتر (در گروههای قومی پرخطر زودتر اتفاق میافتد)
- عدم تحمل گلوکز
- چاقی (بخصوص چربی احشایی)
- اختلالات آندوکراین خاص
- درمان با داروهای دیابت زا (دیابتوژنیک)
- شیوه زندگی بی تحرک

^۱ The thrifty genotype hypothesis

^۲ United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

- استعمال سیگار
 - سابقه دیابت حاملگی
 - دیگر خصوصیات سندرم مقاومت به انسولین
 - وزن کم موقع تولد (فرضیه منشأهای جنینی)
- مطالعات بالینی بیانگر آنند که با روشهایی همچون فعالیت بدنی نظارت شده و توصیه غذایی می توان خطر پیشرفت و تبدیل از یک گروه پرخطر مثل اختلال تحمل گلوکز (ص ۴۳ را نگاه کنید) به دیابت نوع ۲ را از بین برد یا لاقلاً به تعویق انداخت (مثل مطالعه مالمو^۱ در سوئد و نتایج اولیه دلگرم کننده مطالعه پیشگیری از دیابت در فنلاند). کارآزمایی های بزرگی که تأثیر کمکهای دارویی را ارزیابی می کنند می توانند اثر بخشی و ایمن بودن این رویکرد مداخله جویانه تر را که در حال حاضر توصیه نمی شود (بخش درمان با تروگلیتازون^۲ در مطالعه اخیر بخاطر گزارشهایی از هپاتوتوکسیسیتی شدید، (به ص ۱۲۹ نگاه کنید) روشن کنند.
- در حال حاضر، توصیه منطقی درمورد "شیوه زندگی" برای افراد پرخطر مشتمل است بر:
- اجتناب از چاقی
 - تمرین هوازی منظم
 - اجتناب از سیگار
 - اجتناب از داروهای دیابت زا (مثل دوز بالای کورتیکواستروئیدها)

درمان

این موضوع، با تفصیل بیشتر در بخش ۲ و ۳ آورده شده است.

- *اقدامات غیردارویی*: کاهش وزن و افزایش میزان فعالیت بدنی، پایه های درمان هستند. این اقدامات در اصل، تا حدودی با مقاومت به انسولین مقابله می کنند.
- *ترکیبات دارویی*: درمان برای بیشتر بیماران، در ابتدا بصورت مونوتراپی و بعد بصورت ترکیبی مورد نیاز است. روشهای اصلی تأثیر آنها (به صفحات ۱۰۶-۱۳۱ نگاه کنید) عبارتست از افزایش ترشح انسولین (سولفونیل اوره ها و دیگر محرکهای ترشح)، بهبود مقاومت به انسولین (مت فورمین، تiazولیدینونها) یا کاهش تولید کبدی گلوکز (مت فورمین). مهارکننده های آلفا - گلوکوزیداز (به ص ۱۲۵ نگاه کنید) عمدتاً افزایش گلوکز پس از غذا را کم می کنند؛ آنها همچنین می توانند اثرات متابولیک منفی نسبت داده شده به هیپرگلیسمی را کاهش دهند (به سمیت گلوکز، ص ۲۹ نگاه کنید).
- *انسولین با منشأ خارجی (اگزوژن)*: بخش قابل توجهی از بیماران نهایتاً برای حفظ کنترل متابولیک طولانی مدت به سمت انسولین می روند. این امر نشان دهنده طبیعت پیشرونده دیابت نوع ۲ است حتی وقتی با درمانهای رایج در دسترس درمان گردد (به UKPDS، ص ۶۵ نگاه کنید).

^۱ Malmö

^۲ Troglitazone

- کاهش خطر قلبی-عروقی. پیشگیری از بیماری آترواسکلروتیک قلبی-عروقی نیازمند حذف سایر ریسک فاکتورهای دخیل، شامل هیپرتانسیون و دیس لیپیدمی از طریق درمان آنها می باشد (به صفحات ۲۴۰ و ۲۵۰ نگاه کنید).

پیش آگهی

امید به زندگی در بیمارانی که دیابت نوع ۲ آنها در میانسالی تشخیص داده می شود بطور متوسط ۱۰-۵ سال کاهش می یابد. در اکثریت مرگها (تقریباً ۷۰٪) بیماری ماکرواسکولر-عمدتاً CHD - سهم دارد (به ص ۲۲۸ نگاه کنید).

دیابت تایپ ۲ تشخیص داده شده در میانسالی با کاهش امید به زندگی همراه است.

فرم های ثانویه دیابت

دیابت ملیتوس می تواند بر اثر برخی از بیماریهای ارثی و اکتسابی و ثانویه به درمان با داروهای خاصی بوجود بیاید. باید متذکر شد که بیماران دچار دیابت ثانویه در معرض خطر عوارض مزمن مانند آنچه در مورد اشکال اولیه اصلی دیابت وجود دارد می باشد.

بیماران دچار دیابت ثانویه نیز در معرض خطر عوارض دراز مدت می باشند.

بیماری پانکراس

- پانکراتیت حاد: هیپرگلیسمی حاد ممکن است نیازمند انسولین درمانی باشد اما دیابت به دنبال یک دوره حمله، بندرت دائمی است.
- پانکراتیت مزمن: این وضعیت می تواند با عدم تحمل گلوکز یا دیابت پیچیده تر شده و حداقل در کشورهای غربی، اغلب به الکلیسم مزمن مربوط است. کلسیفیکاسیون پانکراس ممکن است در گرافی ساده یا توموگرافی کامپیوتری (CT) مشهود باشد. سوء جذب و کمبود گلوکاگن (که مورد اخیر ناشی از تخریب سلولهای جزیره ای A می باشد) می تواند در تمایل بیماران نیازمند به انسولین درمانی به هیپوگلیسمی سهمیم باشد.
- کارسینوم پانکراس: این مورد در بیماران با دیابت قبلی شایعتر است و در بیماران مسن که سابقه کوتاه مدتی از دیابت همراه با ویژگیهای زیر را دارند بایستی مدنظر باشد: کاهش وزن سریع و مشخص. درد بخش فوقانی شکم (بخصوص با انتشار به پشت). زردی با خصوصیات انسداد صفراوی.

دیابت جدیدی که با کارسینوم پانکراس بوجود می آید، نتیجه کمبود انسولین ناشی از تخریب جزایر نیست؛ مقاومت به انسولین بوجود می آید و تحمل به گلوکز ممکن است با برداشتن تومور بهبود یابد.

- برداشتن پانکراس (پانکراتکتومی): گاهی برای درد مزمن ناشی از پانکراتیت به این کار نیاز است و اگر بیش از ۹۰-۸۰٪ باشد، به انسولین درمانی مادام العمر نیاز می باشد. دوزهای زیاد (بیش از ۴۰-۳۰ واحد در روز) بندرت مورد نیاز است که نشاندهنده فقدان همزمان ترشح گلوکاگون است. سولفونیل اوره ها بی اثرند. برداشت کمتر بخش دیستال (شامل کارهایی که روی دریافت کنندگان پیوند سگمنتال پانکراس از اهداکنندگان زنده انجام می شود، به ص ۱۵۳ نگاه کنید) باعث درجات متغیری از عدم تحمل گلوکز، شامل دیابت می شود.

- فیبروزکیستیک: دیابت ملیتوس می تواند فیبروزکیستیک را خصوصاً در بیماری طول کشیده عارضه دار سازد و با افزایش بقای بیماران مبتلا بعنوان یک عارضه مهم این اختلال مزمن وناتوان کننده پدیدار می گردد. دیابت معمولاً در اواخر سنین ۱۹-۱۳ سالگی (Teen-Age) یا اوایل دهه ۲۰ ظاهر میشود. عفونتهای مکرر سینه و سوء جذب روده ای می تواند درمان را مشکل تر سازد. انسولین، در نهایت در اغلب بیماران مورد نیاز است؛ گر چه سولفونیل اوره ها نیز می توانند بعنوان یک وسیله موقت مفید باشند.

- هموکروماتوز: این اختلال مادرزادی متابولسمی اتوزومال غالب با رسوب بیش از حد آهن در تعدادی از اعضاء مشخص می شود. دیابت تقریباً در ۵۰٪ موارد بوجود می آید. معمولاً به انسولین درمانی نیاز است. این بیماری، علت نادری برای دیابت می باشد. نام جانشین "دیابت برونزه" از پیگمانتاسیون پوستی که تا حدودی بوسیله ملانین ایجاد می شود مشتق شده است. تشخیص بیماری باید در بیماران دچار هپاتومگالی یا دیگر وضعیتهای مثل پیگمانتاسیون مشکوک، نارسایی هیپوفیز یا بیضه، کاردیومیوپاتی یا کندروکلستینوز مورد نظر باشد. بررسی ها مشتملند بر اندازه گیری آهن و فریتین سرم، تصویر برداری از کبد و بیوپسی کبد. تحقیق برای شایعترین جهش های مولد بیماری اکنون امکان پذیر می باشد. کارسینوم هپاتوسلولر (که بطرز مشابهی می تواند با هیپوگلیسمی ثانویه به تولید فاکتور رشد شبه انسولین ۲ همراه باشد) در قریب به ۱۵٪ موارد بوجود می آید. درمان با فلبوتومی (خونگیری وریدی) منظم صورت گرفته و در صورت درمان کافی و مناسب و شروع آن قبل از ایجاد سیروز، پیش آگهی خوب است؛ اعضاء خانواده بیمار نیز باید غربالگری شوند.

- دیابت مربوط به سوء تغذیه: این گروه زیرگروههای نادر مقاوم به کتوز "دیابت فیبری- سنگی"^۱ یا "دیابت پانکراسی کمبود پروتئین"^۲ دارد. این سندرم مترادفهای دیگری هم دارد. فرضیه مسمومیت با سیانید (مشتق شده از نشاسته کاساوا^۳) مطرح شده، اما با آن مخالفت شده است. بعضی بیماران ممکنست نیاز به دوزهای بالای انسولین داشته باشند (بیش از ۲۰۰ واحد در روز).

^۱ Bronzed diabetes

^۲ Fibrocalculus diabetes

^۳ Protein-deficient pancreatic diabetes

^۴ Cassava

دیابت دارویی

داروهای زیادی با ایجاد عدم تحمل گلوکز یا بهم خوردن کنترل قند خون در بیماران با دیابت قبلی ارتباط دارند. بعضی، اثرات وابسته به دوز نشان می دهند. مثلاً دوزهای ضدالتهابی کورتیکواستروئیدها ممکن است در بیمارانی که تا قبل از آن با داروهای خوراکی تحت کنترل بوده اند استفاده از انسولین را اجباری سازد؛ متعاقب آن ممکن است اختلالات متابولیکی عمده ای مثل پره کوما یا کوماهای هیپراسمولار ایجاد شود (به ص ۱۸۶ نگاه کنید). در واقع، تسریع دیابت از میانسالی یا سنین بالاتر در افراد فاقد سابقه عدم تحمل گلوکز در اثر چنین درمانی ناشایع نمی باشد. یک نقص تحت بالینی و نسبی در ظرفیت ترشحی انسولین در چنین بیمارانی بایستی وجود داشته باشد تا در اثر مقاومت به انسولین ناشی از دارو، دیابت آشکار گردد. پیشگویی مشکل است، گرچه یک سابقه خانوادگی از دیابت نوع ۲ می تواند پزشک را متوجه احتمال استعداد به دیابت سازد. بیماران دارای سابقه قبلی از عدم تحمل گلوکز، مثل دیابت حاملگی، ریسک بالای ویژه ای دارند. بنابراین، هنگامی که کورتیکواستروئیدهای با دوز بالا استفاده می شوند، پایش غلظت های گلوکز پلاسما معقول بنظر میرسد.

دوز بالای کورتیکواستروئیدها می تواند باعث تسریع دیابت در اشخاص مستعد شود.

اثرات دیابتوزن داروها همچنین می تواند در برخی موارد باعث اختلال ترشح انسولین آندوژن گردد. شایعترین داروهای دخیل عبارتند از:

- کورتیکواستروئیدها: بخصوص دوزهای بالای کورتیکواستروئیدهای صنعتی مثل دکزامتازون، از طریق مقاومت به انسولین پست رسپتوری؛ فعال شدن چرخه گلوکز-اسید چرب نیز ممکن است نقش داشته باشد (به ص ۳۰ نگاه کنید).
- دیورتیک ها: خصوصاً تیازیدها با دوزهای بالا؛ مقاومت به انسولین و اختلال ترشح انسولین ناشی از هایپوکالمی؛ دیورتیکهای قوس هنله کمتر دیابتوزن هستند.
- بتابلوکرها: بخصوص دارهای غیرانتخابی (به ص ۲۴۵ نگاه کنید). بیماران دچار هایپرتانسیون، اغلب سایر خصوصیات سندرم مقاومت به انسولین را دارند (ص ۳۱). هم بتابلوکرها و هم دیورتیکهای تیازیدی در ایجاد دیابت ملیتوس در بیماران دارای هایپرتانسیون اساسی دخیل دانسته شده اند، خصوصاً وقتی بصورت ترکیبی استفاده شوند. با این وجود، فواید بالینی پائین آوردن فشارخون بالا در غیردیابتهای و بیماران با دیابت استقرار یافته بر مضرات متابولیک محتمل برتری دارد (به ص ۲۴۷ نگاه کنید).
- روشهای تجویز جدید، از دوزهای پائین تر تیازیدها ($2/5\text{mg}$ ≤ بندروفلوآزید یا معادل آن) با هدف به حداقل رساندن اثرات متابولیکی منفی استفاده می کنند.
- آگونیست های بتا/درنرژیک: بخصوص راه تزریقی (که در زایمان زودرس استفاده می شوند مثل ریتودرین (به ص ۲۷۸ نگاه کنید)).

- ضدبارداریهای خوراکی: اثرات متابولیک خفیف با فرآورده های بادوز کم استروژن (به صفحات ۲۸۱-۲۸۲ نگاه کنید) و حداقل اثرات با فرآورده های پروژسترونی تنها.
- ایمونوساپرسانت های سیکلوفیلین: سرکوب ایمنی برای پیوند عضو مورد نیاز است (مثل پیوند کبد برای نفروپاتی دیابتی، به ص ۲۲۷ نگاه کنید). سیکلوسپورین با مقاومت به انسولین و مسمومیت سلول B همراه است. اختلالات متابولیک مشابه اما شدیدتر در رابطه با ماده جدیدتر - تاکرولیموس^۱ - مشاهده شده است. درمان همزمان با کورتیکواستروئید، این اثرات را تشدید می کند.
- دیازوکساید: در استفاده از داروی دیازوکساید که یک وازودیلاتور ضد فشارخون بوده - زیاد مصرف نمی شود - و در درمان طبی انسولینوما و هیپوگلیسمی های شدید ناشی از سولفونیل اوره ها (به ص ۱۶۷ نگاه کنید) مصرف می شود اثر مهاری بر ترشح انسولین دیده شده است؛ این دارو اثرات دیابتوژنتیک قوی در بیماران غیردیابتی دارد.

بتابلوکرها و دیورتیکهای تیازیدی در ایجاد دیابت در بیماران دچارهایپر تانسیون اساسی دخیلند.

آندوکرینوپاتی ها

افزایش ترشح پاتولوژیک هورمونهای مخالف انسولین^۲ (ص ۵) اغلب با عدم تحمل گلوکز و/یا دیابت ملیتوس ارتباط دارند. بهم خوردن کنترل قند خون ممکن است صفت ظاهری پدید آمدن چنین آندوکرینوپاتی در یک بیمار دیابتی باشد. شایعترین آنها، بیماری گریوز است که یک فرم اتوایمیون تیروتوکسیکوز بوده و اتفاقاً، در بیماران تایپ یک شایعتر است. نشانه های پوستی اتوایمیونی مثل ویتیلیگو یا آلوپسی نیز ممکن است در بیماران مبتلا پدید آید.

بیماران دچار دیابت نوع ۱، ریسک بالایی از نظر ایجاد سایر اختلالات آندوکرین اتوایمیون دارند.

دیگر نمونه های با شیوع کمتر مشتملند بر:

- آگرومگالی: حدود ۳۰٪ بیماران اختلال تحمل گلوکز و ۳۰٪ دیگرشان دیابت ملیتوس دارند؛ مقاومت به انسولین می تواند کنترل دیابت موجود از قبل را با مشکل مواجه سازد.
- سندرم کوشینگ: بویژه با سطوح بالای کورتیزول ناشی از ترشح نابجای کورتیکوتروفین (ACTH)، مقاومت به انسولین بصورت پُست رسپتوری (صفحات ۵-۴).
- سندرم Conn: هایپرآلدوسترونیم اولیه، عدم تحمل گلوکز در تقریباً ۵۰٪ موارد؛ اثرات هایپوکالمی بر ترشح انسولین دخیل می باشد.
- فنوکروموسایتوما: نادر؛ مقاومت به انسولین و مهار آلفاآدرنرژیک ترشح انسولین بوسیله آدرنالین.
- گلوکگونوما: بسیار نادر؛ سندرم بالینی و متابولیکی شاخص شامل راش - اریتم مهاجم نکروزدهنده می باشد؛ مقاومت به انسولین.

^۱ Tacrolimus

^۲ Counter-regulatory hormones

● *سوماتوستاتینوما*: بسیار نادر است که سبب مهارت ترشح انسولین آندوژنی شود؛ سندرم شاخص شامل ایجاد سنگ صفراوی می باشد.

پرولاکتینوما: شایعترین تومور عملکردی هیپوفیزی؛ می تواند با هایپرانسولینمی همراه باشد، اگرچه معمولاً عدم تحمل به گلوکز دچار اختلال نمی شود؛ مقاومت به انسولین در حد بالینی به ندرت اتفاق افتاده یا هرگز آشکار نمی شود. همچنین مقاومت به انسولین در ارتباط با هایپرپاراتیروئیدیسم گزارش شده است.

وضعیت های نقص آندوکرینی

در مقابل، اختلالات اتوایمیون زیر که در بیماران دیابت نوع یک بعنوان جزئی از سندرم چند غده ای^۱ (نوع ۲) نیز غالباً با آنها روبرو می شویم، با افزایش حساسیت به انسولین همراهند. از لحاظ بالینی، این امر می تواند با کاهش نیاز به انسولین همراه باشد. در بیماران غیر دیابتی، تمایل به هیپوگلیسمی ناشتا، در بیماران با هیپوکورتیزولیسم به خوبی شناخته شده است.

- *هیپوتیروئیدی اولیه*: شایع؛ کاهش میزان متابولیسم و اختلال پاکسازی (کلیرانس) انسولین.
- *بیماری آدیسون*: نادر؛ درمان جایگزینی مادام العمر کورتیکواستروئید مورد نیاز است.

بعلاوه، بوجد آمدن هایپوپتیوتاریسم (سطوح پائین هورمون رشد و کورتیزول) در بیماران درمان شده با انسولین منجر به افزایش حساسیت به انسولین گردیده و لذا خطر هایپوگلیسمی را افزایش می دهد.

- *سندرم استیمن^۲*: وضعیت نادری است به صورت پاراپارزی اسپاستیک پیشرونده با تشدید حاد در زمینه صداهای ناگهانی. درگیری آندوکرین چند غده ای یک خصوصیت برجسته است. آنتی بادیهی Anti-GAD65 ، از شاخصه های دیابت تایپ ۱، تشخیصی هستند؛ تقریباً ۳۰٪ بیماران دچار دیابت تایپ ۱ می شوند.

در نهایت، اختلال اتوایمیون دیگری که در بیماران دچار دیابت ۱ شایعتر است یعنی اتروپاتی ناشی از گلوتن یا بیماری سلیاک نیز می تواند از طریق سوء جذب روده ای منجر به هایپوگلیسمی شود. بروز بیماری می تواند با اسهال باشد که ممکنست به اشتباه به نوروپاتی اتونوم نسبت داده شود (به ص ۲۰۹ نگاه کنید). آنتی بادی های ضد گلیادن اختصاصی هستند. تشخیص با بیوپسی دئودنوم قطعی می شود. استفاده از یک رژیم فاقد گلوتن می تواند به افزایش نیاز به انسولین منجر شود. بچه ها و بالغین هر دو می توانند گرفتار شوند.

^۱ Pluriglandular syndrome

^۲ Stiff man syndrome

سندرم های ژنتیکی همراه با دیابت ملیتوس

شیوع دیابت (عمدتاً همراه با اشکال مقاوم به کتوز و غیروابسته به انسولین) در بعضی از سندرمهای ارثی افزایش می یابد.

نقائص کروموزومی

- سندرم داون. تریزومی یا ترانس لوکاسیون کروموزوم ۲۱.
 - سندرم ترنر. کاریوتیپ 45x0؛ موزائیک ها.
 - سندرم کلاین فلتر. کاریوتیپ 47xxy.
 - سندرم پرادر - ویلی^۱. حذف یا ترانس لوکاسیون کروموزوم ۱۵.
- سایر سندرم های ارثی غیر معمول مشتملند بر:
- سندرم باردت-بیدل^۲: اتوزوم مغلوب؛ خصوصیات اصلی عبارتند از رتینیت پیگمنتوزا^۳، پلی داکتیلی، چاقی مرکزی، عقب افتادگی ذهنی، دیابت و هیپوگنادیسم؛ لوکوس های ژنتیکی روی کروموزوم ۱۱ شرح داده شده اند.
 - سندرم آلشتروم^۴: دژنراسیون پیگمانی شبکه، کری حسی عصبی، چاقی، دیابت، هایپرلیپیدمی، نفروپاتی. نقص مسئول بیماری روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲ مشخص شده است.
 - دیابت نوزادی. این حالت به صورت هایپرگلیسمی که طی ۶ هفته اول زندگی در نوزادان ترم اتفاق می افتد تعریف می شود و در انگلستان شیوعی برابر یک مورد در ۴۰۰۰۰۰ تولد زنده دارد. به ارث بردن هر دو کپی ماده ژنتیکی روی کروموزوم ۶ از یک والد^۵ در آن دخیل است. هیچ خصوصیت فنوتیپی غیرعادی در این نوع دیابت نوزادی وجود ندارد؛ گرچه تأخیر رشد داخل رحمی^۶ (IUGR) معمول است.
 - سندرم والکوت - رالیسون^۷: دیسپلازی اپی فیزی متعدد همراه با دیابت نوزادی. اتوزوم مغلوب؛ نادر است.

اختلالات دژنراتیو عصبی

- دیستروفی میوتونیک^۸: یک اختلال چند سیستمی اتوزوم غالب است که از تکثیر و گسترش یک ردیف سه نوکلئوتیدی روی کروموزوم ۱۹ ناشی می شود. با مقاومت به انسولین همراه است؛ اما دیابت آشکار نسبتاً ناشایع است.

^۱ Prader-Willi syndrome

^۲ Bardet-Biedl syn

^۳ Retinitis pigmentosa

^۴ Alstrom syndrome

^۵ paternal isodisomy

^۶ Intrauterine growth retardation (IUGR)

^۷ Wallcott-Rallison syndrome

^۸ Myotonic dystrophy

- آتاکسی فردریچ^۱: اتوزوم مغلوب؛ با دیابت نیز همراه است. هم مقاومت به انسولین و هم اختلال ترشح انسولین گزارش شده اند.

سندرم های میتوکندریایی

میتوکندری ها، ارگانل های داخل سلولی مسئول تولید انرژی از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو میباشند. نقائص ژنوم میتوکندریهای مربوط به دیابت، اولین بار در دهه ۱۹۹۰ مشخص شدند. DNA میتوکندری منحصرأ از مادر به ارث می رسد.

- سندرم ولفرام^۲: یک سندرم نورودژنراتیو نادر اتوزومال مغلوب است که تشکیل می شود از: دیابت بیمزه، دیابت ملیتوس (با تمایل به کتوز)، آتروفی اپتیک و کری حسی عصبی؛ بنابراین نام دیگر آن DIDMOAD است که سرنگاشت کلمات ذیل می باشد:

DI=Diabetes Insipidus, DM=Diabetes Mellitus, OA=Optic Atrophy, D=Deafness
کری ممکنست از نظر بالینی مشهود نباشد؛ بسیاری از بیماران دچار هیدرونفروز، آتاکسی و اختلالات روانی نیز می شوند. ناهنجاریهایی در DNA میتوکندری توصیف شده است. مرگ در دهه سوم تا پنجم اتفاق می افتد.

- دیابت به ارث رسیده از مادر: سندرم های مربوط به موتاسیون های DNA میتوکندری تنها بخش کوچکی (> ۱ درصد) از موارد دیابت را در انگلستان تشکیل می دهند. خانواده هایی با انتقال دیابت غیر وابسته به انسولین همراه با کری حسی عصبی توصیف شده اند. یک جهش نقطه ای در DNA میتوکندری در موقعیت ۳۲۴۳ در ژن tRNA^{LEU(UUR)} مشخص شده است. این، همان جهش مسئول سندرم نادر دیگری متشکل از "میوپاتی، انسفالوپاتی، اسیدوز لاکتیک و دوره های شبیه سکتة مغزی (MELAS)^۳ است. اما، معمولاً دیابت از ویژگیهای سندرم اخیر نمی باشد که نشاندهنده ناهمگنی فنوتیپی آن می باشد.

دیابت جوانان با شروع در موقع بلوغ^۴ (MODY)

این فرم ناشایع دیابت، یک اختلال ناهمگن اتوزوم غالب است که مشخص می شود با هیپرگلیسمی و کمبود نسبی انسولین که قبل از ۲۵ سالگی تظاهر می کند. فرزندان دارای والدینی که هر دو مبتلا به دیابت تایپ ۲ بودند معمولاً از مطالعات ژنتیکی مولکولی حذف می شدند. چنین مطالعاتی، اتیولوژی این سندرم را در سالهای اخیر روشن کرد.

فرزند بیمار دچار MODY، ۵۰٪ خطر ابتلا به دیابت دارد.

ویژگیهای اصلی که MODY را از فرم شایع دیابت تایپ ۲ افتراق میدهد در جدول ۵/۱ آورده شده اند. این دو سندرم، از چندین جنبه مهم با یکدیگر تفاوت دارند.

^۱ Friedreich's ataxia

^۲ Wolfram syndrome

^۳ Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes (MELAS)

^۴ Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY)

تاکنون چندین زیرگروه ژنتیکی مشخص شده اند که اولین آنها در ۱۹۹۲ معین شده است:

- MODY 1. جهش ها در ژن کد کننده فاکتور هسته ای کبدی α -4 (۰.۵٪ موارد)
- MODY 2. جهش ها در ژن کد کننده آنزیم گلوکوکیناز سلول B احتمالاً حساس به گلوکز
- MODY 3. جهش ها در ژن کد کننده فاکتور هسته ای کبدی α -1 (۰.۶۵٪ موارد)
- MODY 4. موتاسیون ژن پیش برنده انسولین^۱.
- MODY 5. سایر جهش ها.

جدول ۵/۱ : مقایسه دیابت تایپ ۲ با سندرمهای MODY

جدول ۵/۱ : مقایسه دیابت تایپ ۲ با سندرمهای MODY		
MODY	دیابت نوع ۲	
سن شروع	میانسالی تا پیری	کودکی تا بالغین جوان
پاتوفیزیولوژی	اختلال عملکرد سلول B / مقاومت به انسولین	اختلال عملکرد سلول B
نقش محیط	قابل ملاحظه	اندک
چاقی	شایع	نادر
وراثت	چند ژنی / ناهمگون (هتروزن)	تک ژنی / اتوزوم غالب

جهش در ژن کد کننده گلوکوکیناز سلول B (و کبد) منجر به کاهش ترشح انسولین با مکانیسمی میشود که می توان آنرا بصورت شیفت منحنی دوز- پاسخ برای ترشح انسولین تفسیر کرد. بنابراین، بازای هر غلظت خاص از گلوکز پلاسما، انسولین کمتری ترشح می شود. بصورت تیپیک غلظتهای گلوکز پلاسما ناشتا حدود 7 mg/dl و سطوح پس از غذا $> 10 \text{ mg/dl}$ می باشند؛ این یک نقص پایدار است که احتمالاً از زمان تولد ظاهر می شود و با گذشت زمان پیشرفت کمی داشته یا پیشرفت نمی کند.

بنظر می رسد بیمارانی که در موقع تشخیص روی درمان با انسولین گذاشته شده اند، یک حالت طولانی مدت "ماه غسل" دارند (به ص ۱۴ نگاه کنید) که به کمتر از 0.5 U/kg/day انسولین نیاز دارند. در بسیاری از بیماران کنترل قند خون بدون درمان دارویی خوب است. استثناهای بزرگ این قانون، حاملگی است. در اینجا بمنظور اطمینان از کنترل مطلوب ممکنست موقتاً به انسولین نیاز باشد (به ص ۲۷۱ نگاه کنید). بسیاری از موارد در حاملگی تشخیص داده می شوند (به ص ۲۷۹ نگاه کنید).

^۱ Insulin promoter gene

این اختلال بیوشیمیایی کوچک معمولاً با خطر مهمی از نظر عوارض مزمن میکروواسکولر همراه نمیباشد.

MODY 2 مسئول ۱۰٪ موتاسیونها در خانواده های تست شده تا این تاریخ می باشد. این گروه خوش خیم، با موتاسیونهای فاکتور هسته ای کبدی که ایجاد هیپرگلیسمی پیشرونده می کنند مقابله میکند. از اینرو، ممکنست به داروهای خوراکی و حتی انسولین نیاز باشد و خطر قابل توجه از نظر عوارض طولانی مدت وجود دارد. مکانیسم مولکولی دقیق مسئول دیابت در MODY 1 و MODY 3 نامعلوم است. بنظر می آید بایستی منتظر کشف موتاسیونهای دیگر باشیم چون حدود ۲۰٪ از خانواده ها هیچکدام از موتاسیونهای مشخص شده تا این زمان را ندارند.

آزمایش ژنتیک مولکولی

دانستن ژنوتیپ بچه مبتلا نشده بیمار مبتلا به این سندرم، احتمال یک تشخیص قطعی یا مهمتر از آن، رد احتمال دیابت در آینده را بما می دهد. اگر آزمایش ژنتیک منفی بود، به هیچ غربالگری نیازی نبوده و می توان به افراد و خانواده هایشان اطمینان داد. اگر در بچه غیر مبتلا موتاسیون MODY-2 یافت شود، آنگاه آزمایش سالیانه گلوکز پلاسمای ناشتا برای زنان، جهت آگاهی از اهمیت کنترل عالی قند خون قبل از حاملگی مورد نیاز است. مشخص شدن ژنوتیپ MODY-1 یا MODY-3، غربالگری قوی و منظم در طی کودکی، نوجوانی و اوایل بلوغ را برای تعیین ایجاد دیابت لازم می سازد چون احتمالاً به درمان دارویی شامل انسولین نیاز است. چنین آزمایشاتی بحث های اخلاقی بدنبال داشته و پیشنهاد شده است که تنها پس از مشاوره ژنتیکی مناسب باید انجام شود. اینکه آیا چنین آگاهی، نهایتاً اجازه مداخله برای پیشگیری یا به تأخیر انداختن ظهور دیابت را خواهد داد هنوز معلوم نیست.

مقاومت به انسولین

بصورت کلی می توان مقاومت به انسولین را اینگونه تعریف کرد: پاسخ بیولوژیک کاهش یافته به یک مقدار فیزیولوژیک از انسولین. وجود مقاومت به انسولین بمعنای قند خون نرمال یا افزایش یافته همراه با هیپرانسولینمی می باشد. برای اهداف تحقیقاتی می توان عملکرد انسولین را با استفاده از تکنیکهای پرزحمتی چون hyperinsulinemic glucose clamp اندازه گرفت. این کار شامل انفوزیون همزمان انسولین و دکستروزهایپرتونیک میشود و بطور وسیعی از آن بعنوان استاندارد طلایی برای اندازه گیری عملکرد انسولین نامبرده می شود. بطور خلاصه، هر چه برای حفظ قندخون در حد طبیعی در طی هایپرانسولینمی حفظ شده (مداوم) ناشی از انفوزیون انسولین به دکستروز بیشتری نیاز باشد، فرد حساسیت بیشتری به انسولین دارد.

هایپرانسولینمی ناشتا در حضور سطح گلوکز پلاسمایی طبیعی یا افزایش یافته، حاکی از مقاومت به انسولین است.

مطالعات کلامپ پیشنهاد کننده نقص در عملکرد انسولین بعد از واکنش متقابل هورمون با رسپتور غشائی اش می باشد (به ص ۵ نگاه کنید). ماهیت این نقص ناشناخته است. در کارهای بالینی معمولاً از روی وجود چاقی مقاومت به انسولین حدس زده می شود (گرچه شواهدی از ناهمگونی در جمعیت چاق وجود دارد). این وضعیت بی علامت است مگر آنکه اختلال متابولیک منجر به دیابت شود.

مقاومت به انسولین، بخودی خود بی علامت است.

محدوده وسیعی از حساسیت به انسولین در جمعیت های ظاهراً سالم وجود دارد. تا ۲۵٪ جمعیت، مقاومت به انسولین شناخته نشده تا درجاتی شبیه به بیماران دچار عدم تحمل گلوکز یا دیابت نوع ۲ دارند؛ اهمیت بالینی این مقاومت به انسولین در حال حاضر شناخته شده نیست اما شیوع ریسک فاکتورهای قلبی و عروقی (به ص ۲۲۸ نگاه کنید) با افزایش غلظتهای پلاسمایی انسولین افزایش پیدا می کند. مقاومت به انسولین، یک خصوصیت متابولیکی برجسته دیابت نوع ۲ می باشد. داروهای مختلفی می توانند مقاومت به انسولین ایجاد کنند. کاهش حساسیت به انسولین در وضعیتهای فیزیولوژیکی خاص نیز مشاهده می شوند، منجمله:

- بلوغ
- حاملگی (سه ماهه دوم و سوم، ص ۲۷۲)
- ترشح جبرانی انسولین معمولاً باعث می شود که مقاومت به انسولین همراه با بلوغ یا حاملگی، تحت بالینی باقی بماند. اما در بیماران دچار دیابت، افزایش نیاز به انسولین (یا نیاز به انسولین در بیمارانی که تا قبل از آن بوسیله رژیم با یا بدون داروهای خوراکی کنترل می شدند) ممکن است لازم باشد (به ص ۲۷۷ نگاه کنید). عوامل دیگری که می توانند بر حساسیت به انسولین تأثیر بگذارند مشتملند بر:
- جنس: اگر فاکتورهایی مثل تفاوت در ترکیب بدن (زنان بافت چربی بیشتری دارند) و ظرفیت هوازی (در زنان پائین تر است) به حساب آورده شوند، مردان و زنان بطور طبیعی حساسیت به انسولین تقریباً مساوی دارند.
- افزایش سن: اثر افزایش سن، به خودی خود، روی حساسیت به انسولین مورد اختلاف نظر است (به ص ۲۶۸ نگاه کنید) اما عموماً تحمل به گلوکز با بالا رفتن سن دچار اختلال می شود.

مسمومیت با گلوکز (Glucose toxicity)

از دیدگاه درمانی امر مهمی که وجود دارد اینست که مدارکی موجود است که هیپرگلیسمی به خودی خود می تواند اثرات زیانباری هم بر فعالیت انسولین و هم بر ترشح انسولین آندوژن داشته باشد. این اثرات را بنام مسمومیت با گلوکز خوانده اند. کاربرد بالینی آن اینست که کاهش سطح هیپرگلیسمی (خواه با روشهای غیر دارویی و خواه با داروهای خوراکی یا انسولین) می تواند متعاقباً متابولیسم واسطه ای را بهبود بخشد.

لیپوتوکسیسیته (Lipototoxicity)

اختلال متابولیسم اسید چرب در بیماران دچار دیابت نوع ۲ و درجات پائین تر عدم تحمل گلوکز مسجل شده است. داده های تجربی نشان می دهد که غلظتهای بالای اسید چرب می تواند:

- مصرف و اکسیداسیون گلوکز با واسطه انسولین (از طریق چرخه گلوکز-اسید چرب یا Randle cycle) را مختل کند.

- تولید کبدی گلوکز را تسریع کند.
 - ترشح انسولین آندوژن را مهار کند.
 - در ایجاد هیپرتری گلیسریدمی نقش داشته باشد (به ص ۲۵۱ نگاه کنید).
- می توان این اثرات را بعنوان شواهدی از اثر توکسیک اسیدهای چرب در نظر گرفت. در واقع، داده های اخیر می گویند که حداقل تحت شرایط آزمایشگاهی و تجربی، اسیدهای چرب می توانند آپوپتوز^۱ (مرگ برنامه ریزی شده سلول) را در سلولهای جزیره ای B القاء کنند. فاکتور نکروز تومورالفا^۲ که بوسیله آدیپوسیت ها تولید می شود نیز از طریق اثرات مهاری روی سیگنال دهی انسولین در ایجاد مقاومت به انسولین در متابولیسم گلوکز دخیل دانسته شده است. بعلاوه، غلظتهای بالای اسید چرب در گردش خون در پاتوژنز هیپرتانسیون نیز دخیل دانسته شده است.

چاقی ناحیه ای

در حالیکه غالباً عملکرد انسولین در حضور چاقی کاهش می یابد، در بعضی مطالعات کلامپ گلوکز، رابطه معکوسی بین حساسیت به انسولین و ذخیره های چربی احشایی یا شکمی، مستقل از شاخص توده بدنی (BMI)، مشاهده شده است. این فرم چاقی عموماً در مردان دیده می شود؛ گرچه بعضی زنان نیز بجای حالت شایعتر چاقی تحتانی بدن، دارای چاقی فوقانی بدن می باشند. مقاومت به انسولین که با افزایش خطر دیابت نوع ۲ همراه است، به افزایش فعالیت متابولیکی آدیپوسیت های این ناحیه ارتباط داده شده است. نشان داده شده است آدیپوسیت های احشایی که عملکرد اصلی شان ذخیره تری گلیسریدهاست پاسخ های متفاوتی در مقایسه با آدیپوسیت های ذخایر زیرجلدی به هورمونهای خاص دارند:

- انسولین: آدیپوسیت های احشایی به اعمال انسولین (که هیدرولیز تری گلیسرید را مهار می کند) نسبتاً مقاومند.
- کاتکول آمین ها: آدیپوسیت های احشایی حساسیت بیشتری به اثر لیپولیتیک این هورمونها از خود نشان می دهند. مجموعه اینها باعث افزایش میزان لیپولیز شده، باعث افزایش تحویل اسیدهای چرب غیر استریفیه از طریق پورت به کبد می شود (به ص ۷ نگاه کنید). اما، آدیپوسیت های احشایی تنها ۱۰-۵٪ از کل توده بافت چربی را تشکیل می دهند. بعضی محققین، دخالت انحصاری چاقی احشایی در حساسیت کل بدن به انسولین را تأیید نکرده اند.

هیپرتانسیون و مقاومت به انسولین

هیپرتانسیون در میان بیماران دچار دیابت ۲ شایع است (به ص ۲۴۰ نگاه کنید). بعلاوه، بسیاری از بیماران مبتلا به فشار خون اساسی^۳، ویژگیهای سندرم مقاومت به انسولین را دارند (به پائین نگاه کنید). فرضیه هایی که مقاومت به انسولین را با فشار خون بالا در بیماران دچار دیابت نوع ۲ ارتباط می دهند عبارتند از:

- فعالیت سمپاتیک ناشی از انسولین منجر به انقباض عروقی و افزایش مقاومت عروقی محیطی میشود.
- احتباس سدیم کلیوی تحریک شده بوسیله انسولین.

^۱ Apoptosis

^۲ Tumor Necrosis Factor- α

^۳ Essential hypertension

اما اینها فرضی بوده و علت هیپرتانسیون در بیماران دچار دیابت نوع ۲ که شیوع آن تحت تأثیر فاکتورهایی مثل سن و چاقی نیز می باشد، ناشناخته است. اثرات گزارش شده کاهش فشارخون داروهای حساس کننده به انسولین مثل مت فورمین و تروگلیتازون (به صفحات ۱۲۳ و ۱۲۹ نگاه کنید) تحقیقات بیشتری را می طلبد.

سندرم مقاومت به انسولین

این سندرم تعدادی مترادف دارد: "سندرم X"، "سندرم Reaven" و "سندرم متابولیک". مقاومت به انسولین در تعدادی از حالت‌های پاتولوژیک که غالباً در افراد مبتلا، از هم جدا بوده و با افزایش خطر بیماری آترواسکلروتیک، عمدتاً CHD، همراه هست دخیل دانسته شده است. ویژگی‌های کلیدی سندرم، آنگونه که در آغاز بوسیله Reaven در ۱۹۸۸ شرح داده شد مشتملند بر:

- کاهش مصرف گلوکز با واسطه انسولین
- عدم تحمل گلوکز یا دیابت ملیتوس
- هیپرانسولیمینی
- هیپرتری گلیسریدی
- سطوح پلاسمایی پائین کلسترول HDL
- هیپرتانسیون اساسی

اما در حال حاضر روی تعریف سندرم، اتفاق نظر وجود ندارد و اجزاء زیر بدان اضافه شده است:

- چاقی احشایی
- هیپراوریسمی
- فیبرینولیز مختل
- میکروآلبومینوری

فاکتورهای محیطی مثل عدم فعالیت فیزیکی و احتمالاً سیگار کشیدن می توانند مقاومت به انسولین را تشدید کنند. معیارهای زیر توسط گروه اروپایی مطالعه مقاومت به انسولین^۱ (۱۹۹۹) برای افراد غیر دیابتی پیشنهاد شده است:

- سطوح پلاسمایی انسولین در حالت ناشتا درحداکثر ۲۵٪ جمعیت، همراه با دو مورد از موارد زیر:
 - گلوکز ناشتای بالاتر از ۶/۱ mg/dl .
 - هیپرتانسیون (فشارخون مساوی یا بالای ۱۴۰/۹۰ میلی مترجیوه (یا درمان شده))
 - دیس لیپیدی: تری گلیسریدهای پلاسمایی بالاتر از mg/dl یا کلسترول HDL کمتر از ۱ mg/dl

- چاقی مرکزی: دور کمر بیشتر از ۹۴ سانتی متر در مردان و بیشتر از ۸۰ سانتی متر در زنان. توجه کنید که نه چاقی و نه میکروآلبومینوری، بخودی خود جزء این معیارها نیستند اما با چنین تعاریفی، مشکلات عملی بخصوص در رابطه با محدوده غلظت های پلاسمایی انسولین مرجع بوجود آورده است .

^۱ European Group for the Study of Insulin Resistance

اختلالات بالینی

اجزاء سندرم مقاومت بالینی اغلب بصورت ترکیبی در بیماران با اختلال تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ بوجود می آیند. مشخص نیست که آیا مقاومت به انسولین بعنوان یک نقص متابولیک بنیادی این ناهنجاریها را به هم ارتباط می دهد. شواهد اپیدمیولوژیک و تجربی قابل توجهی مبنی بر اینکه سندرم مقاومت به انسولین منجر به افزایش خطر بیماری قلبی عروقی می شود وجود ندارد. مهمتر اینکه، بزرگی خطر همراه با ترکیبی از فاکتورها از آنچه با جمع کردن ساده مورد انتظار است بیشتر است یعنی اثرات، سینرژیک هستند. نهایتاً، شواهدی از مطالعات طولانی در دست است که این ریسک فاکتورهای متابولیک:

الف) در راستای طیف تحمل گلوکز بطور مداوم بدتر می شوند.

ب) سالها قبل از تشخیص دیابت تایپ ۲ وجود دارند.

ریسک فاکتورهای قابل تغییر در صورت ظاهر شدن با همدیگر به میزان زیادی خطر آترواسکلروز را افزایش می دهند.

از دیدگاهی متفاوت، بخش عمده ای از بیماران دچار هیپرتانسیون اساسی، یک یا چند جزء اضافی از سندرم را دارند که در خطر حوادث قلبی- عروقی آنها نقش دارد. توصیه شده است که درمان بیماران پرخطر (مثل آنهایی که هیپرتانسیون همراه با دیگر خصوصیات سندرم را دارند) با روشهای غیر دارویی و دارویی، باید با در نظر گرفتن این فاکتورها که می توان با تستهای معمول بالینی و بیوشیمیایی آنها را مشخص کرد، صورت گیرد. روی این مسئله که کاهش خطر قلبی عروقی نیاز به توجه به تمام فاکتورهای قابل تغییر دارد اتفاق نظر وجود دارد (بخش ۵ را نگاه کنید).

سایر اجزاء سندرم مقاومت به انسولین را باید در بیمارانی که با دیابت، هیپرتانسیون یا دیس لیپیدمی مراجعه می کنند در نظر داشت.

سندرم های مقاومت شدید به انسولین

تعدادی سندرم نادر مربوط به نقص ساختاری و عملکردی گیرنده سلولی انسولین یا نقائص پُست رسپتوری در سیگنال دهی انسولین می باشند (به ص ۴ نگاه کنید). بیولوژی مولکولی تعدادی از این سندرم ها روشن شده اند. اهمیت علمی این سندرم ها اساساً از بینش هایی ناشی می شود که در مورد عمل انسولین پدید آمده است:

- **Leprechaunism**: تأخیر رشد داخل رحمی، موتاسیونهای هموزیگوس یا هتروزیگوس مرکب که ژن گیرنده انسولین را مبتلا می سازند باعث اختلال شدید عمل انسولین می شوند.
- سندرم رابسون- مندنهال^۱: ویژگیهای فنوتیپی مخصوص و شاخص؛ نقائص گیرنده انسولین.

^۱ Rabson – Mendenhall syndrome

خصوصیات بالینی

مقاومت به انسولین شدید می تواند با نشانه های بدنی همچون وضعیت پوستی آکانتوزیس نیگریکانس^۱ (تصویر ۱) همراه باشد. این وضعیت در نواحی زیر بغل، دور ناحیه خلفی گردن و سایر محل ها یافت می شود.

دیگر خصوصیتها که به درجات متغیری تظاهر می یابند مشتملند بر عقب افتادگی رشد، هیپراندرژیسم (با هیرسوتیسم)، ویژگیهای اختصاصی سندرم (مثل هیپرپلازی پینه آل در سندرم رابسون- مندنهال) و شکل ظاهری آکرومگالی در غیاب غلظت های بالای هورمون رشد.

هیپراندرژیسم و مقاومت به انسولین

در زنان، سندرم تخمدان پلی کیستیک یک علت نسبتاً شایع مقاومت به انسولین است که با ویژگیهای هیپراندرژیسم (هیرسوتیسم، الیگومنوره) همراه است. سایر خصوصیات بیوشیمیایی سندرم مقاومت به انسولین شایعتر هستند. مسئله اینست که خطر بیماری قلبی عروقی می تواند افزایش یابد. مطالعات گذشته نگر نیز بیانگر آنند که خطر دیابت نوع ۲ می تواند افزایش نشان دهد و اطلاعات اخیر می گویند که میان دیابت حاملگی (به ص ۲۷۸ نگاه کنید) و سندرم تخمدان پلی کیستیک می تواند همپوشانی وجود داشته باشد و زنان با دیابت حاملگی قبلی شیوع بالاتری از تخمدانهای پلی کیستیک و هیپراندرژیسم دارند.

زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک خطر بالاتری از نظر ابتلا به دیابت نوع ۲ دارند.

بنظر می رسد سندرم تخمدان پلی کیستیک با سندرم بسیار کم شیوع تر مقاومت به انسولین شدید نوع A همپوشانی داشته باشد. نکته جالب، مشاهده آنست که بنظر می رسد هیرسوتیسم و تغییرات کیستیک تخمدانی ارتباطات پایداری با مقاومت به انسولین شدید دارند. فرض بر اینست که هیپرانسولینمی، تولید آندروژن تخمدانی را تحریک می کند.

انسولین در سندرم تخمدان پلی کیستیک بصورت یک گنادوتروپین عمل می کند.

در حضور مقاومت به انسولین، سطوح پلاسمایی گلبولین متصل شونده به هورمون جنسی کم می شود؛ هیپرانسولینمی تولید کبدی این پروتئین ناقل را مهار می کند. این امر، بنوبه خود، باعث کاهش اتصال آندروژنها (عمدتاً تستوسترون) و لذا افزایش تماس بافت هدف با هورمون باند نشده یا آزاد می شود. کاهش وزن، غلظتهای پروتئین باندکننده را افزایش داده و لذا سطوح تستوسترون آزاد را کاهش میدهد.

کاهش هیپرانسولینمی، منجر به کاهش سطوح آندروژن در سندرم تخمدان پلی کیستیک میشود. کاهش سطوح گلبولین باند شونده به هورمون جنسی به عنوان شاخص بیوشیمیایی مقاومت به انسولین تحت بالینی در نظر گرفته می شود. مطالعات اخیر یک نقش بالقوه برای مت فورمین و تیازولیدیندیون ها در درمان بیماری تخمدان پلی کیستیک پیشنهاد کرده اند، اما اثر بخشی ویی خطر بودن این روش نیاز به

^۱ Acanthosis nigricans

ارزیابی های بیشتر دارد. کاهش دادن وزن می تواند منجر به بهبود عملکرد انسولین و بهبود هیرسوتیسم شود.

دیابت لیپودیستروفیک^۱

اختلالات مبهمی هستند که می توان آنها را به یکی از صورتهای زیر طبقه بندی کرد:

- مادرزادی
 - اکتسابی (شروع در اوایل کودکی)
- خصوصیت فتوتیپی اصلی، فقدان نسبی یا کامل چربی زیر جلدی (تصویر ۲)، درجات متغیری از مقاومت به انسولین، هیپرلیپیدمی (گاهی شدید همراه با خطر پانکراتیت و آترواسکلروز) می باشد. کم بودن بافت چربی منجر به تظاهرات بالینی برجسته و دیابت مقاوم به کتوز می گردد. باید منتظر روشن شدن نقائص مولکولی ماند. سیروز و گلوومرولونفریت مزانژیوپرولیفراتیو، خصوصیات شناخته شده بعضی انواع هستند.

لیپودیستروفی مربوط به مهارکننده پروتئاز^۲

اخیراً در بیماران دارای ویروس نقص ایمنی انسانی-۱ (HIV-1)^۳ که با مهارکننده های پروتئاز یا آنالوگهای نوکلئوزیدی مهارکننده های ترانس کریپتاز معکوس^۴ درمان می شوند سندرمی شرح داده شده که خصوصیات اصلی آن عبارتند از:

- لیپوآتروفی اکتسابی محیطی (صورت، اندامها).
 - چاقی مرکزی (شکم و ستون فقرات پشتی - گردنی).
 - هیپرلیپیدمی.
 - عدم تحمل گلوکز.
 - مقاومت به انسولین.
- احتمال داده می شود که این سندرم پیامدی از مرگ برنامه ریزی شده (آپوپتوز) آدیپوسیتها، که بوسیله داروها القا می شود باشد؛ مسمومیت میتوکندریایی هم دخیل دانسته شده است. دیابت نوع ۲ در تعداد کمی از موارد (> ۱۰ درصد) گزارش شده است.

استئاتوهپاتیت غیر الکلی^۵

اخیراً پیشنهاد شده که در بعضی بیماران ارتشاح کبد با چربی، با دیگر خصوصیات سندرم مقاومت به انسولین همراه است.

^۱ Lipodystrophic diabetes

^۲ Protease-inhibitor-associated lipodystrophy

^۳ Human immunodeficiency syndrome-1(HIV-1)

^۴ Nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitors

^۵ Non - Alcoholic Steatohepatitis

بخش دوم

تشخیص، درمان اولیه و آموزش

- تظاهرات بالینی دیابت
- انجام تشخیص
- شرح حال و معاینه فیزیکی اولیه
- درمان اولیه
- تاثیر ناخوشی همراه
- تاثیر روانی دیابت
- اهداف درمان
- ارتباط میان کنترل قند خون و عوارض
- ارزیابی کنترل قند خون
- اصول آموزش در دیابت
- سازماندهی مراقبت دیابت
- اقتصاد مراقبت دیابت

