

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دهقانی، مریم، ۱۳۵۹ -

مروری بردیابت/تألیف واحد مطالعات دارویی و اطلاع رسانی شرکت داروسازی

فارابی مریم دهقانی، محمدرضا گلستانی؛ بازنگری ولی الله حاج هاشمی؛ ویراستار غلامرضا خاقانی

اصفهان: چاووشان، ۱۳۸۹

۸۰ص: مصور، جدول

۱۴۰۰۰ریال: 2-8-90542-600-978

فیبا

۱۳۸۹ م ۴ ۸۵ د/۶۶۰ RC

کتابخانه ملی ایران ۲۰۲۲۵۳۸

۶۱۶/۴۶۲

عنوان: مروری بر دیابت

تألیف: واحد مطالعات دارویی و اطلاع رسانی شرکت داروسازی فارابی

(مریم دهقانی، محمد رضا گلستانی)

بازنگری: دکتر ولی ا... حاج هاشمی (استاد دانشگاه علوم پزشکی اصفهان)

ویراستار: دکتر غلامرضا خاقانی

ناشر: انتشارات چاووشان

نوبت چاپ: اول

تاریخ نشر: بهار ۱۳۸۹

تیراژ: ۵۰۰۰ جلد

تعداد صفحات: ۸۰

لیتوگرافی و چاپ: صدف - پایدار

صحافی: بهار

مقدمه

دیابت به عنوان یکی از شایع ترین بیماریهای غده، اختلالی متابولیک است که در آن یا میزان انسولین ترشحی ناکافی است و یا به علت مقاومت، انسولین موجود قادر به ایجاد اثر مناسب نمی باشد. عدم کنترل این بیماری پیامدهای نامطلوبی چون نفروپاتی، رتینوپاتی و نوروپاتی را به دنبال دارد و متأسفانه ممکن است به آترواسکلروز و سکتته های قلبی و مغزی، نارسایی کلیوی و پیوند کلیه و قطع عضو منجر شود. در کشور ما حدود ۴ میلیون بیمار دیابتی تخمین زده می شود و از آنجایی که دیابت نوع II با افزایش وزن و چاقی ارتباط تنگاتنگی دارد، شیوه نامطلوب زندگی شامل تحرک کم و ورزش ناکافی و عادات بد غذایی روز به روز به این آمار می افزاید. در کشور ما در مقایسه با جوامع اروپایی و آمریکایی سن بروز دیابت ۱۰ تا ۱۵ سال زودتر است و این مسئله بسیار نگران کننده شده است.

بدون شک اطلاع صحیح از بیماری و عواقب آن، تشخیص به موقع، کنترل مطلوب بیماری و افزایش آگاهی عمومی بیماران نسبت به آن می تواند گام مؤثری در کاهش بیماری و پیامدهای آن تلقی گردد. در این راستا کتاب حاضر که به همت بخش علمی و اطلاع رسانی شرکت داروسازی فارابی گردآوری شده است به محضر صاحبان علم و اندیشه در حیطه علوم پزشکی تقدیم می گردد. بدون شک، علیرغم دقت زیادی که به کار گرفته شده، این کتاب خالی از اشتباه نیست و امید است که همکاران با پیشنهادات مؤثر خود ما را در رفع اشکالات یاری نمایند.

دکتر حاج هاشمی

استاد گروه فارماکولوژی

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

زمستان ۱۳۸۸

پیشگفتار

بیماری دیابت یکی از شایع ترین بیماریهای ناشی از اختلالات متابولیک بدن است که به عنوان پنجمین عامل مرگ و میر افراد در جوامع غربی شناخته شده است. این بیماری یکی از عمده ترین مسایل بهداشتی و درمانی انسانهاست، به طوری که در سالهای اخیر مطالعات گسترده ای در مورد عوامل ایجاد کننده و خصوصیات فیزیوپاتولوژی و همچنین راههای پیشگیری و درمان آن انجام شده است.

بر طبق نتایج این مطالعات، مشخص شده که تا کنون بیماری دیابت درمان قطعی نداشته است، اما راههای مؤثری برای کنترل دقیق دیابت وجود دارد. به گونه ای که به کمک درمان های مناسب دارویی و آموزش های صحیح در کنار داشتن شیوه صحیح زندگی، یک فرد دیابتی می تواند همانند سایر افراد جامعه به زندگی فعال خود ادامه داده و خطر ایجاد عوارض بیماری دیابت را به حداقل رساند.

بیماری دیابت انواع مختلفی دارد که شایع ترین آن عبارتند از دیابت تیپ I (دیابت نوجوانان) و دیابت تیپ II (دیابت بزرگسالان).

دیابت تیپ I می تواند هر سنی را در برگیرد اما این بیماری در کودکان و نوجوانان شایع تر است. در بدن فرد مبتلا به دیابت تیپ I به علت از بین رفتن سلولهای سازنده انسولین ، تولید انسولین از پانکراس متوقف می شود و از این رو بیمار در بدو تشخیص بیماری نیازمند تزریق انسولین می شود به طوری که عدم دسترسی به انسولین می تواند منجر به مرگ وی شود.

دیابت تیپ II در افراد میانسال و به خصوص در افرادی که دچار اضافه وزن هستند شایع تر است همچنین با توجه به پدیده رو به افزایش چاقی و کم تحرکی در افراد جوان، زمینه ابتلا به دیابت تیپ II فراهم می شود. در این نوع دیابت نیاز به تزریق انسولین نیست بلکه در واقع پانکراس به اندازه کافی انسولین ترشح نمی کند و یا اینکه انسولین ترشح شده به علت وجود مقاومت سلولها نسبت به انسولین به خصوص در بدن افراد چاق فاقد کارایی لازم است. بیماران مبتلا به این نوع دیابت نیاز به تزریق انسولین ندارند و می توانند بیماری خود را با تغذیه صحیح و کاهش وزن و افزایش فعالیت بدنی کنترل نمایند. این نوع دیابت در موارد کمی نیاز به درمان دارد.

شروع بیماری دیابت تیپ II به صورت تدریجی است. بنابراین تشخیص بیماری کار دشواری است چون هیچ گونه علائم زودرس بیماری دیده نمی شود و ممکن است سالها پس از ابتلا، علائم تشخیص داده نشوند. به طوری که نیمی از افراد در زمان تشخیص دچار عوارض مختلف دیابت شده اند.

میزان شیوع این بیماری به عواملی نظیر قرارگیری در موقعیت های جغرافیایی خاص و خصوصیات نژادی افراد بستگی دارد. به عنوان مثال این بیماری در مناطق جغرافیایی نزدیک به کرانه های دریای مدیترانه و در نژادهای سفیدپوست شایع تر از سایرین است.

بر طبق آمار ارائه شده توسط WHO پیش بینی می شود تا سال ۲۰۲۵ تعداد مبتلایان به بیماری دیابت به ۳۰۰ میلیون نفر در جهان برسد که این آمار بسیار تکان دهنده است. استفاده از رژیم های غذایی پرچرب به همراه کاهش فعالیت های بدنی از جمله مهمترین عوامل افزایش دهنده ریسک ابتلا به بیماری دیابت تیپ II در ایران محسوب می شوند. به گونه ای که حدود نیمی از مبتلایان از بیماری خود آگاه نیستند. بنابراین انجام مطالعات و بررسی های غربالگری در این زمینه بسیار سودمند است.

کتابچه حاضر تحت عنوان مروری بر دیابت با توجه به شیوع بیماری دیابت در دنیا و اهمیت شناخت، تشخیص و درمان صحیح آن مطابق با جدیدترین متد ارائه شده در دنیا گردآوری شده است.

امید است مجموعه حاضر که توسط واحد مطالعات دارویی و اطلاع رسانی شرکت داروسازی فارابی تهیه و تدوین گردیده است بتواند مورد توجه و استفاده همه افراد جامعه، به خصوص اعضاء محترم جامعه پزشکی و بیماران عزیز دیابتی قرار گیرد.

در پایان از کلیه همکارانی که در به ثمر رسیدن این مجموعه ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می گردد.

فهرست مطالب :

- ۱- دیابت چیست ؟ ۱
- ۱-۱- تعریف گلوکز و موارد استفاده آن در بدن ۱
- ۲-۱- هورمون های مترشحه از پانکراس ۲
- ۳-۱- هورمون انسولین ۳
- ۴-۱- هورمون گلوکاگون ۴
- ۵-۱- آزمایشات تشخیصی برای وجود بیماری دیابت ۵
- ۱-۵-۱- تست قند خون ناشتا (FBS) ۵
- ۱-۵-۲- تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) ۶
- ۶-۱- غربالگری (Screening) دیابت ۷
- ۷-۱- انواع بیماری دیابت ۸
- ۱-۷-۱- دیابت تیپ I ۹
- ۲-۷-۱- دیابت تیپ II ۹
- ۳-۷-۱- دیابت در دوران بارداری ۱۰
- ۴-۷-۱- سایر تیپهای بیماری دیابت ۱۱
- ۱-۴-۷-۱- دیابت به واسطه موتاسیون ژنی ۱۱
- ۲-۴-۷-۱- دیابت به واسطه تخریب پانکراسی ۱۳
- ۳-۴-۷-۱- دیابت به واسطه تولید بیش از اندازه هورمون ۱۴
- ۴-۴-۷-۱- دیابت القا شده به وسیله داروها ۱۴
- ۸-۱- علایم هشدار دهنده بیماری دیابت ۱۵
- ۹-۱- عوامل خطر ساز بیماری دیابت ۱۶
- ۱۰-۱- کنترل بیماری دیابت ۱۷
- ۱۱-۱- تحقیقات آینده ۱۹
- ۲- عوامل ایجاد کننده بیماری دیابت ۲۲
- ۱-۲- ارتباط ژنها با محیط ۲۲
- ۲-۲- دیابت تیپ I ۲۲

۲۳ I تیپ دیابت بروز
۲۳ I و ژنتیک ارتباط دیابت تیپ
۲۴ ژن انسولین
۲۵ I و محیط ارتباط دیابت تیپ
۲۶ I تیپ دیابت مبتلا به بیماران شایع در بیماری اتوایمیون
۲۷ I تیپ دیابت درمان
۲۸ II تیپ دیابت
۲۹ II تیپ دیابت بروز علل
۲۹ II و ژنتیک ارتباط دیابت تیپ
۳۰ II و محیط ارتباط دیابت تیپ
۳۳ II تیپ دیابت درمان
۳۴ عوارض بیماری دیابت
۳۵ ۱-۳ عوارض کوتاه مدت
۳۸ ۲-۳ عوارض طولانی مدت
۴۰ ۳-۳ بیماریهای ایجاد شده به واسطه دیابت
۴۱ ۴ داروهای مورد استفاده در درمان دیابت
۴۲ II تیپ دیابت درمان مورد استفاده در
۴۲ Sulfonylureas اوره ها
۴۲ ۱-۱-۴ داروهای نسل اول سولفونیل اوره
۴۲ ۲-۱-۴ داروهای نسل دوم سولفونیل اوره
۴۳ ۳-۱-۴ عوارض جانبی سولفونیل اوره ها
۴۴ ۲-۴ آنالوگهای مگلیتیناید
۴۴ ۱-۲-۴ ناتگلیناید Nateglinide
۴۴ ۲-۲-۴ رپاگلیناید Repaglinide
۴۹ ۳-۴ متفورمین Metformin و عوارض جانبی آن
۵۲ ۴-۴ داروهای آکاربوز Acarbose و میگلیتول Miglitol

۴-۵- رزیگلیتازون Rosiglitazone و پیوگلیتازون Pioglitazone

- ۵۳..... و عوارض جانبی آنها
- ۴-۶- اگزوناتید Exenatide و عوارض جانبی آن ۵۵
- ۴-۷- سیتاگلیپتین Sitagliptin و عوارض جانبی آن ۵۷
- ۴-۸- پراملینتاید Pramlintide و عوارض جانبی آن ۵۸
- ۴-۹- داروهای ترکیبی مخصوص بیماری دیابت..... ۶۰
- ۴-۱۰- انواع انسولین..... ۶۲
- ۵- پروتکل درمانی..... ۶۳
- ۵-۱- درمان غیر دارویی..... ۶۴
- ۵-۲- درمان دارویی..... ۶۴
- ۵-۳- درمان دارویی ترکیبی برای درمان هایپرگلیسمی مزمن..... ۶۶
- ۵-۴- تزریق انسولین..... ۶۸
- رفرانس ها ۶۹

۱- دیابت چیست ؟

بیماری دیابت یا دیابت ملیتوس یا دیابت شیرین یا مرض قند یک اختلال متابولیک است که به طور غیر معمول باعث افزایش قابل توجه میزان قند خون می شود. این بیماری جمعیتی بالغ بر ۲۰/۸ میلیون نفر از مردم دنیا را درگیر ساخته و در حدود ۳۰٪ (۶/۲ میلیون نفر) از افراد جامعه از ابتلای خود به این بیماری ناآگاه هستند. هر ساله حدود ۱/۵ میلیون نفر به بیماری دیابت مبتلا می شوند و یا اینکه متوجه می شوند که در طی هفت سال گذشته به بیماری دیابت مبتلا شده اند.

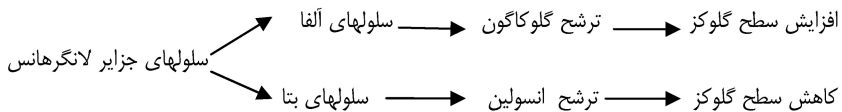
۱-۱- تعریف گلوکز و موارد استفاده آن در بدن :

گلوکز یک قند ساده است که به عنوان یکی از مهمترین منابع تأمین انرژی در بدن شناخته شده است. برخی از اعضای بدن نظیر مغز به طور ویژه ای به گلوکز به عنوان منبع انرژی وابسته هستند پس برای بدن بسیار مهم است که از گلوکز به عنوان مهمترین منبع انرژی خود استفاده کند.

بنابراین تمامی تلاش بدن بر این است که میزان گلوکز موجود در خون را در حد نرمال حفظ نماید و در صورتی که مقدار گلوکز موجود در خون از محدوده استاندارد خود اندکی انحراف یابد، مشکلات بسیاری برای بدن به وجود خواهد آمد. کبد به عنوان یکی از مهمترین اعضای بدن وظیفه ذخیره و آزادسازی به موقع گلوکز در جریان خون را بر عهده دارد، به عنوان مثال زمانی که یک فرد غذا می خورد، شیره های گوارشی غذا را به قندهای ساده تر نظیر گلوکز می شکنند و این گلوکز به عنوان منبع اصلی سوخت بدن مورد استفاده سلولها قرار می گیرد.

۱-۲- هورمون های مترشحه از پانکراس :

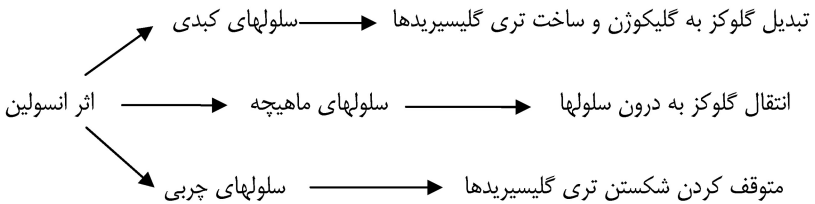
هورمون انسولین توسط سلولهای بتای پانکراس تولید می شود و در حضور انسولین، گلوکز به درون سلولهای بدن نفوذ می نماید. زمانی که گلوکز وارد خون می شود مقداری از آن در طی عبور خون از کبد در آن ذخیره می گردد، در حقیقت کبد، تنظیم میزان گلوکز خون را بر عهده دارد و تنظیم گلوکز خون را از طریق دریافت سیگنالهای صادر شده از دو هورمون انسولین و گلوکاگون انجام می دهد. انسولین و گلوکاگون دو هورمون بسیار مهم هستند که توسط جزایر لانگرهانس در پانکراس تولید می شوند. پانکراس غده کشیده ای است که در پشت و زیر معده واقع شده است و تقریباً در حدود یک میلیون جزیره در یک پانکراس طبیعی وجود دارد. این جزیره ها شامل چندین نوع سلول هستند. یک دسته سلولهای بتا هستند که توانایی تولید و ساخت انسولین را دارا هستند و دسته دیگر سلولهای آلفا هستند که وظیفه ساخت گلوکاگون را بر عهده دارند. در یک بیمار دیابتی، سلولهای بتای جزایر لانگرهانس وجود ندارند و این مسئله تعادل عمل بین انسولین و گلوکاگون را در بافتها دچار اختلال می کند. در افراد دیابتی، پانکراس توانایی تولید انسولین به مقدار کافی را ندارد، بنابراین سلولهای بدن این افراد حتی به مقدار بسیار کم انسولین هم پاسخ نمی دهند. زمانی که سطح گلوکز در خون فرد دیابتی افزایش می یابد، مقداری از آن وارد ادرار شده تا بدین طریق از بدن دفع گردد اما متأسفانه در این حالت بدن مقدار زیادی از عمده ترین منبع انرژی خود را از دست می دهد.



۱-۳- هورمون انسولین :

انسولین هورمونی است که میزان گلوکز ورودی به جریان خون و همچنین خروج به موقع آن از جریان خون را تنظیم می کند. این کار از طریق تغییر متابولیسم بدن انجام می شود، بدین ترتیب که بدن از گلوکز به جای چربی استفاده کرده و یکی از مهمترین منابع انرژی خود را دستخوش تغییر می کند.

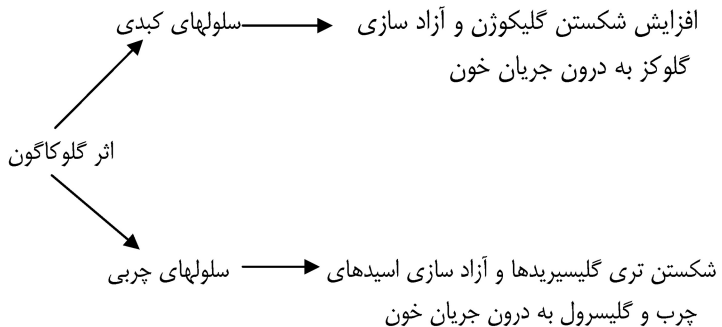
انسولین به بدن سیگنال می دهد که گلیکوژن (فرم ذخیره ای گلوکز) بسازد و از گلوکز برای ساخت تری گلیسیریدها (مهمترین منبع تأمین انرژی بدن) برای ذخیره سازی در سلولهای چربی استفاده کند. انسولین همه این وظایف را با تأثیر بر روی سلولهای کبد، سلولهای عضلات و سلولهای چربی انجام می دهد. در بافتهای چربی انسولین مانع شکسته شدن تری گلیسیریدها و آزاد سازی اسیدهای چرب به درون جریان خون می شود.



۱-۴- هورمون گلوکاگون :

گلوکاگون هورمونی است که بر عکس انسولین عمل می کند بدین صورت که متابولیسم بدن را به گونه ای تغییر می دهد که از اسیدهای چرب به جای گلوکز به عنوان منبع انرژی استفاده کند. این هورمون به بدن سیگنال می دهد که تولید گلوکز را افزایش دهد و این عمل از طریق سلولهای کبدی انجام می شود. این سلولها باعث شکستن گلیکوژن و آزادسازی گلوکز به درون جریان خون می شوند. همچنین این هورمون از طریق سیگنال هایی که به بافت های چربی می فرستد باعث شکستن تری گلیسیریدها و آزاد شدن گلیسرول و اسیدهای چرب به درون جریان خون می شود.

به طور کلی انسولین و گلوکاگون در تعامل با یکدیگر وظیفه تنظیم سطح گلوکز خون را در شرایط تغذیه و عدم تغذیه بدن برعهده دارند.



۱-۵- آزمایش تشخیصی برای وجود بیماری دیابت :

اگر شما علایمی از بیماری دیابت داشته باشید، پزشک حتماً شما را از نظر ابتلا به این بیماری مورد بررسی قرار خواهد داد. این علایم عبارتند از : تشنگی مفرط، افزایش ادرار، عفونت مثانه و عفونت قارچی واژن.

پزشک با اندازه گیری قند خون می تواند از ابتلای فرد به بیماری دیابت آگاهی یابد و در صورتی که مقدار آن برابر یا بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم در هر دسی لیتر باشد فرد به دیابت مبتلا خواهد بود.

به طور کلی دو تست غربالگری برای تشخیص بیماری دیابت وجود دارد:

(الف) اندازه گیری سطح قند خون ناشتا پس از خواب شبانه^۱ (FBS)

(ب) تست تحمل گلوکز خوراکی^۲ (OGTT)

۱-۵-۱- تست قند خون ناشتا (FBS):

بر طبق نظر^۳ ADA (انجمن دیابت آمریکا) پزشکان برای تشخیص بیماری دیابت باید از تست گلوکز ناشتا استفاده کنند چون این تست به راحتی قابل انجام است و میزان قند خون در صورتی که کمتر از ۱۰۰ mg/dl باشد به عنوان سطح نرمال در نظر گرفته می شود اما در صورتی که میزان قند خون ۱۲۶ mg/dl یا بیشتر از این حد باشد فرد در محدوده ابتلا به دیابت قرار دارد که در این حالت باید از تست های تأییدی استفاده شود.

1. Fasting Blood Sugar Test
2. Oral Glucose Tolerance Test
3. American Diabetes Association

در حالتی که سطح قند خون ناشتا در محدوده ۱۰۰-۱۲۵ mg/dl قرار بگیرد، این حالت تحت عنوان نقص در گلوکز ناشتا^۱ (IFG) شناخته می شود و در این حالت گفته می شود که فرد به دیابت مبتلا نمی باشد اما در آینده می تواند در معرض ابتلا به دیابت باشد.

جدول شماره ۱- شاخص تشخیص بیماری دیابت ارائه شده توسط انجمن دیابت آمریکا (ADA)

تشخیص کلینیکی	میزان گلوکز ناشتا (mg/dl)	تست تحمل گلوکز خوراکی (mg/dl)
وضعیت نرمال	کمتر از ۱۰۰	کمتر از ۱۴۰
نقص در گلوکز ناشتا (پیش دیابت)	۱۰۰-۱۲۵	-
نقص در تحمل گلوکز (دیابت پنهان)	-	۱۴۰-۱۹۹
دیابت	۱۲۶ یا بالاتر	۲۰۰ یا بالاتر

۱-۵-۲- تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT):

در این تست مقدار ۷۵ گرم گلوکز پس از خواب شبانه مصرف می شود و پس از آن سطح گلوکز خون پس از دو ساعت اندازه گیری می شود و در صورتی که این میزان از محدوده ۲۰۰ mg/dl بالاتر باشد فرد به عنوان یک بیمار دیابتی شناخته می شود اما در صورتی که میزان گلوکز اندازه گیری شده از ۱۴۰ mg/dl کمتر باشد در این حالت محدوده قند خون نرمال بوده و فرد سالم است.

1. Impaired Fasting Glucose

اما در صورتی که میزان گلوکز در محدوده $140-200 \text{ mg/dl}$ قرار داشته باشد، فرد مبتلا به نقص تحمل گلوکز^۱ (IGT) بوده و ابتلا به دیابت در آینده برای وی محتمل خواهد بود. همچنین این فرد از نظر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی نیز در محدوده پر خطر قرار دارد. پس به افرادی که دچار (IGT) و (IFG) هستند، توصیه می شود که مراقب سلامتی خویش باشند زیرا آنها بسیار مستعد ابتلا به دیابت و بیماریهای قلبی عروقی هستند.

۱-۶- غربالگری دیابت^۲:

انجمن دیابت آمریکا (ADA) در مورد افرادی که باید از نظر ابتلا به دیابت غربالگری شوند، دستورالعمل خاصی اتخاذ کرده است، بدین صورت که در چه سنی باید غربالگری آغاز شود و چه تست های بدین منظور باید انجام شود.

شروع غربالگری سن ۴۵ سالگی است و در صورتی که تست نرمال باشد این تست هر سه سال یکبار تکرار می شود. غربالگری افراد جوان تر نیز در صورتی انجام می شود که این افراد دچار اضافه وزن باشند و یک یا چند ریسک فاکتور، سلامتی آنان را تهدید نماید. به عنوان مثال:

۱- در صورتی که والدین این افراد و یا خواهر و برادر و یا فرزندان این افراد دچار دیابت باشند.

۲- افرادی که از نظر فعالیت بدنی کاملاً غیر فعال هستند.

-
1. Impaired Glucose Test
 2. Diabetes Screening

- ۳- در صورتی که فرد متعلق به نژاد خاصی باشد و احتمال ابتلا به دیابت در آن نژاد فراوان باشد به عنوان مثال (نژادهایی نظیر آمریکایی های آفریقایی تبار، ساکنین آمریکای لاتین، آمریکایی های آسیایی تبار و ساکنین اطراف جزایر اقیانوس آرام).
- ۴- مادرائی که در دوران بارداری به دیابت مبتلا شده باشند و یا نوزاد با وزن کمتر از ۹ پوند به دنیا آورده باشند.
- ۵- افرادی که دارای فشار خون بالا در محدوده $140/90$ mmHg و بالاتر باشند.
- ۶- افرادی که سطح HDL خونشان پایین است (کمتر از 35 mg/dl) و یا دارای تری گلیسیرید بیشتر از 250 mg/dl باشند.

۱-۷- انواع بیماری دیابت :

بیماری دیابت انواع گوناگونی دارد که در همه تیپهای آن نقصان در عملکرد سلولهای بتا وجود دارد، البته در برخی افراد مشکلاتی به واسطه پاسخ ناکافی بدن و عدم اثر بخشی انسولین ایجاد می شود که این حالت تحت عنوان مقاومت به انسولین^۱ شناخته شده است. به طور کلی بر طبق طبقه بندی ADA چهار گروه اصلی دیابت وجود دارد:

- ۱) دیابت تیپ I
- ۲) دیابت تیپ II
- ۳) دیابت در دوران بارداری
- ۴) سایر تیپهای بیماری دیابت

1. Insulin Resistance

۱-۷-۱- دیابت تیپ I :

دیابت نوع I یا دیابت نوجوانی و یا دیابت ملیتوس وابسته به انسولین^۱ (IDDM) نوعی از دیابت است که در این حالت سیستم ایمنی فرد به سلولهای بتای بدن خود فرد واکنش نشان داده و باعث تخریب آنها می شود که این مسأله تحت عنوان پاسخ اتوایمیون^۲ شناخته می شود. این بیماری یکی از شایع ترین اختلالات مزمن در کودکان و نوجوانان در ایالات متحده آمریکا است. این موضوع نشان دهنده این است که ۰/۲۲٪ از جمعیتی که در رده سنی ۲۰ سال و پایین تر قرار دارند به دیابت تیپ I مبتلا هستند.

در افراد مبتلا به دیابت تیپ I برای کنترل عدم افزایش قند خون دائماً به طور روزانه انسولین تزریق می شود. در این افراد سلولهای بتا توانایی تولید انسولین بسیار اندکی را دارا هستند و این افراد عموماً لاغر اندام می باشند.

۱-۷-۲- دیابت تیپ II :

دیابت تیپ II یا دیابت بزرگسالان یا دیابت ملیتوس غیر وابسته به انسولین^۳ (NIDDM) شایع ترین نوع دیابت است. در این نوع دیابت، پانکراس قادر به تولید انسولین می باشد ولی بدن توانایی استفاده بهینه از انسولین تولید شده را ندارد و به نوعی یک حالت مقاومت نسبت به انسولین در بدن ایجاد می شود.

-
1. Insulin dependent diabetes mellitus
 2. Autoimmune Response
 3. Non – insulin – dependent diabetes mellitus

در این نوع دیابت تعداد سلولهای بتای موجود در پانکراس کاهش می یابد و فرد دچار چاقی مفرط و اضافه وزن می شود. دیابت تیپ II در نژادهایی نظیر نژادهای آمریکایی های آفریقایی تبار، آمریکایی های اسپانیایی تبار، آمریکایی های هندی تبار و برخی آمریکایی های آسیایی تبار و برخی ساکنین جزایر هاوایی و اطراف اقیانوس آرام شایع تر است.

ابتلا به دیابت تیپ II تحت تأثیر فاکتورهایی نظیر افزایش سن، بارداری، سابقه خانوادگی ابتلا به دیابت و سابقه ابتلا به دیابت در دوران بارداری، متابولیسم ناقص گلوکز و عدم فعالیت بدنی می باشد. دیابت تیپ II در ۹۵-۹۰٪ افراد دیده می شود.

۱-۷-۳- دیابت در دوران بارداری^۱ (GD):

هنگام بارداری نیاز بدن به هورمون انسولین به مقدار قابل توجهی افزایش می یابد و چون تعداد سلولهای بتای پانکراس محدود است به نحوی عدم پاسخگویی کافی و مناسب نسبت به تقاضای بدن برای انسولین اضافی ایجاد می شود در نتیجه خانم باردار مستعد ابتلا به دیابت خواهد شد، که به این حالت دیابت در دوران بارداری گفته می شود. در این نوع دیابت یک حالت عدم تحمل نسبت به کربوهیدراتها به وجود می آید که این حالت در طی هفته های ۳۲-۲۴ بارداری ایجاد می شود. این شرایط در ۵-۲٪ زنان باردار شایع است و از جمله شایع ترین بیماری های دوران بارداری است.

دیابت بارداری غالباً توسط رژیم غذایی قابل کنترل است اما گاهی برای کنترل قند خون وجود انسولین ضروری به نظر می رسد. در دوران بارداری میزان گلوکز خون اندکی افزایش می یابد

که این مسئله می تواند هم برای مادر و هم برای جنین مشکل ساز باشد اما در اغلب موارد پس از زایمان مادر میزان گلوکز خون وی به حالت عادی باز می گردد. مادرانی که تنها یکبار دچار دیابت دوران بارداری شوند در طی ۱۰-۵ سال آینده به احتمال ۵۰-۲۰٪ به دیابت تیپ II مبتلا می شوند.

۱-۷-۴- سایر تیپ های بیماری دیابت:

در سایر تیپهای دیابت ممکن است تنها دلیل خاصی برای فقدان سلولهای بتا یا مشکلات ناشی از عملکرد انسولین وجود داشته باشد، در برخی از موارد وقوع تیپهای مختلف دیابت بسیار نادر است اما در اینجا به برخی از مهمترین موارد این بیماری اشاره می شود.

۱-۷-۴-۱- دیابت به واسطه موتاسیون ژنی :

دیابت غیر وابسته به انسولین جوانان (MODY)^۱ اشاره به نوعی از بیماری دیابت دارد که در دوران کودکی یا نوجوانی و جوانی (قبل از سن ۲۵ سالگی) ایجاد می شود. این نوع دیابت از طریق وراثت و با یک ژن اتوزومی غالب به ارث می رسد و در صورتی که شرایط مناسب ایجاد گردد نیمی از فرزندان حامل این ژن خواهند بود.

یک درصد افراد دیابتی مبتلا به دیابت MODY هستند. از نظر ژنتیکی در ژن ایجاد کننده این نوع دیابت، ۶ نوع نقص ژنتیکی وجود دارد. یکی از این نقایص که MODY2 نامیده می شود، در ژنی اتفاق می افتد که مسؤوَل تنظیم فعالیت سلولهای بتا می باشد. این ژن (گلوکز کیناز) گلوکز موجود در بدن را اندازه گیری نموده و در نهایت مسؤوَل تنظیم میزان

1. Maturity onset diabetes of the young

آزادسازی انسولین می باشد. MODY2 معمولاً به آسانی توسط داروهای خوراکی قابل کنترل است و از این طریق بر روی آزاد سازی انسولین اثر می گذارد. افرادی که به این نوع دیابت مبتلا هستند غالباً چاق نیستند.

همانطور که گفته شد یک درصد از بیماران دیابتی به این نقص ژنتیکی در میتوکندری مبتلا هستند و گاهی تصور می شود که این نقص به علت بلوغ زودرس سلولهای بتای ترشح کننده انسولین باشد و از آنجایی که میتوکندریها همیشه از مادر به فرزند به ارث می رسند نه از پدر، لذا احتمال ابتلای فرزند به این نوع دیابت بیشتر از طریق مادر امکانپذیر است. موتاسیون در میتوکندریها می تواند منجر به بروز آسیب های عصبی در گوش شود پس معمولاً بیماران مبتلا به این نوع دیابت دچار اختلالات شنوایی یا عدم شنوایی (کری) می شوند.

۱-۷-۴-۲- دیابت به واسطه تخریب پانکراسی :

از آنجائی که پانکراس مسؤول تولید انسولین در بدن است، لذا بروز هر گونه تخریب و اختلال در عملکرد پانکراس مانند انجام اعمال جراحی به منظور برداشتن پانکراس جهت مقابله با سرطان پانکراس و یا التهاب پانکراس می تواند منجر به ایجاد بیماری دیابت گردد. بیماری سیستیک فیبروزیس^۱ هم می تواند باعث پیشرفت دیابت در اوایل دوران جوانی گردد که این عارضه در اثر اختلال در عملکرد پانکراس و سلولهای بتا به وجود می آید.

دو دلیل برای تجمع آهن در پانکراس وجود دارد:

الف) هموکروماتوزیس^۲ : در ایالات متحده آمریکا از هر ۱۰۰۰ نفر، ۵ نفر ناقل ژن عامل بیماری هموکروماتوزیس هستند. افرادی که دچار این نقص ژنتیکی هستند مقدار آهن بیشتری نسبت به میزان مورد نیاز بدن خود جذب می کنند که در نهایت می تواند باعث آسیب به پانکراس گردد.

ب) تالاسمی ماژور^۳ : در این بیماری فرد بایستی هر چند وقت یکبار مورد تعویض خون قرار گیرد که این مسئله هم می تواند باعث تجمع مقدار زیاد آهن در پانکراس گردد.

-
1. Cystic Fibrosis
 2. Hemochromatosis
 3. Thalassemia major

۱-۷-۳- دیابت به واسطه تولید بیش از اندازه هورمون:

برخی از هورمون های بدن برخلاف عملکرد هورمون انسولین عمل می کنند. این هورمونها عبارتند از: کورتیزول، هورمون رشد، کاتکول آمین ها و گلوکاگون. تومورهایی که مقادیر زیادی از این هورمونها را تولید می کنند، قادرند باعث بروز دیابت گردند.

۱-۷-۴- دیابت القا شده به وسیله داروها :

در صورتی که عملکرد سلولهای بتا محدود شده باشد استفاده از داروهایی که اثر بخشی انسولین را کاهش می دهند و یا باعث کاهش عملکرد سلولهای بتا می شوند، قادرند باعث ایجاد بیماری دیابت گردند. به عنوان مثال، استروئیدهایی مثل پردنیزون و دکزامتازون که برای کاهش التهاب مورد استفاده قرار می گیرند قادرند باعث افزایش گلوکز خون در برخی از افراد شوند.

دارویی مثل نیاسین که جهت کاهش تری گلیسیرید خون و افزایش کلسترول HDL خون مورد استفاده قرار می گیرد باعث کاهش اثر بخشی انسولین شده و در نتیجه منجر به افزایش قند خون می شود. داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی که پس از پیوند بافت مورد استفاده قرار می گیرند نیز قادر هستند باعث ایجاد مقاومت نسبت به انسولین و کاهش فعالیت سلولهای بتا شوند که در نهایت این داروها نیز فرد را جهت ابتلا به بیماری دیابت مستعد می سازند.

۱-۸- علائم هشدار دهنده بیماری دیابت :

علائم بیماری دیابت معمولاً به تدریج پیشرفت کرده و متأسفانه در ابتدای امر قابل توجه نیستند، برخی از این علائم عبارتند از:

- | | |
|-----------------------------|--|
| ۱- تشنگی مفرط | ۷- افزایش ادرار به خصوص در شب (پرادراری) |
| ۲- تاری دید | ۸- خستگی مفرط |
| ۳- کاهش وزن | ۹- خشکی پوست |
| ۴- بهبودی طولانی مدت زخم ها | ۱۰- عفونت های مکرر |
| ۵- احساس سوزش و ضعف در پاها | ۱۱- تهوع و استفراغ |
| ۶- کاهش قوه ادراک و حواس | |

همه این علائم زمانی که قند خون افزایش می یابد به شکل شدیدتری بروز می کنند.

۱-۹- عوامل خطر ساز بیماری دیابت:

بیماری دیابت یک بیماری مسری نیست و مردم از طریق تماس با یکدیگر به آن مبتلا نمی شوند. اگرچه برخی ریسک فاکتورها می توانند خطر ابتلا به دیابت را افزایش دهند.

برخی از این ریسک فاکتورها عبارتند از:

- ۱- سابقه ابتلای خانوادگی به بیماری دیابت به خصوص در اقوام درجه یک فرد، نظیر مادر، پدر، برادر و خواهر
- ۲- افزایش غیر طبیعی چربی خون (دیس لیپیدمی) و میزان HDL کمتر یا پایین تر از ۳۵ mg/dl و تری گلیسیرید بیشتر یا برابر ۲۵۰ mg/dl
- ۳- سابقه داشتن نقص در گلوکز ناشتا (IFG) و نقص در تحمل گلوکز (IGT)
- ۴- زایمان نوزاد با وزن بیشتر از ۹ پوند و یا داشتن دیابت در طول دوران بارداری
- ۵- فشار خون بالاتر از ۱۴۰/۹۰ mmHg
- ۶- عدم تحمل گلوکز یا مقادیر بالای قند خون ناشتا
- ۷- بروز چاقی به خصوص چاقی احشایی (در قسمت شکم)
- ۸- شرایط سنی بالاتر از ۴۵ سالگی
- ۹- برخی نژادهای پرخطر نظیر نژادهای آمریکایی، آفریقایی، اسپانیایی ها، آسیایی ها و آمریکایی های هندی تبار

۱۰-۱- کنترل بیماری دیابت:

تا قبل از کشف انسولین در سال ۱۹۲۱، در طی چند سال تمام مردمی که به بیماری دیابت تیپ I مبتلا بودند فوت می کردند. اگرچه انسولین به عنوان یک دارو برای بیماری دیابت مطرح نیست اما به عنوان اولین و مهمترین راه حل درمانی در درمان بیماری دیابت به کار می رود. امروزه تزریق روزانه انسولین به عنوان یک درمان اساسی برای بیماری دیابت تیپ I در نظر گرفته می شود و این در حالی است که تزریق انسولین باید با فعالیت های بدنی روزانه و میزان غذای مصرفی فرد کاملاً هماهنگ و تنظیم شود و سطح گلوکز خون نیز باید به دقت مورد بررسی و آزمایش قرار گیرد.

رژیم غذایی، تمرینات ورزشی و آزمایش قند خون از جمله مهمترین راههای کنترل دیابت تیپ II محسوب می شوند. به علاوه بسیاری از مردم که به دیابت تیپ II مبتلا هستند برای کاهش قند خون از داروهای خوراکی و یا تزریق انسولین استفاده می کنند. افرادی که دچار بیماری دیابت هستند باید به طور روزانه از خود مراقبت کنند. این مراقبتهای روزانه شامل کنترل منظم قند خون جهت جلوگیری از افزایش ناگهانی یا کاهش قند خون است. زمانی که قند خون به شدت افت می کند، هیپوگلیسمی^۱ یا کاهش قند خون ایجاد می شود که در این حالت فرد عصبی، ضعیف و متزلزل شده و حالت گیجی پیدا می کند. همچنین قوه ادراک و قضاوت فرد بیمار دچار نقص شده و ممکن است هوشیاری خود را از دست بدهد. در این حالت برای فردی که دچار افت شدید قند خون شده است می توان از مواد غذایی نوشیدنی یا جویدنی حاوی قند استفاده نمود.

1. Hypoglycemia

در مقابل به حالتی که قند خون افزایش یابد، هایپرگلیسمی^۱ یا افزایش قند خون ایجاد می شود که این حالت هم در بیماران مبتلا به دیابت تیپ I و هم در بیماران مبتلا به دیابت تیپ II شایع است که هر دوی این حالات بسیار خطرناک و مشکل ساز هستند.

پزشکان متخصص در زمینه درمان دیابت با کنترل منظم قند خون و اختلالات آن، همواره بایستی بیماران دیابتی را تحت کنترل و مراقبت داشته باشند. پزشکان متخصص در زمینه دیابت، تحت عنوان متخصص غدد داخلی یا متخصص دیابت معرفی می شوند. افرادی که دچار دیابت هستند باید هر چند وقت یکبار به متخصص چشم مراجعه نمایند تا از نظر میزان بینایی مورد آزمایش و بررسی قرار گیرند. همچنین باید جهت معاینه مستمر پاها به متخصص دیابت مراجعه کنند. از آموزش دهندگان در زمینه بیماری دیابت می توان برای ارائه دستور العمل های لازم در زمینه مراقبت های روزانه استفاده نمود. همچنین از روانشناسان و مشاوران اجتماعی برای حل مشکلات روحی و روانی بیماران مبتلا به دیابت می توان کمک گرفت. هدف از کنترل دیابت این است که سطح گلوکز خون را همواره نزدیک به محدوده نرمال حفظ نموده و تا جایی که امکان دارد از تغییرات و نوسانات ناگهانی آن جلوگیری شود. در مطالعه ای که توسط مرکز ملی کنترل دیابت و بیماریهای گوارشی و کلیه^۲ (NIDDK) انجام شد، مشخص شد که نگهداری سطح قند خون در مقادیر نزدیک به حد نرمال می تواند از بروز بسیاری از اختلالات بسیار پیچیده در بیماران دیابتی جلوگیری نماید.

1. Hyperglycemia
2. National Institute of Diabetes and Digestive and kidney Disease

در یک مطالعه ۱۰ ساله که تحت عنوان کنترل دیابت و اختلالات وابسته به آن^۱ (DCCT) در سال ۱۹۹۳ انجام شد، تعداد ۱۴۴۱ بیمار مبتلا به دیابت تیپ I مورد بررسی قرار گرفتند. هدف این مطالعه مقایسه اثر دو روش درمانی کنترل استاندارد^۲ و کنترل تأییدی^۳ بود که با این روش ها بسیاری از اختلالات کلیه و چشم در بیماران دیابتی مشخص شد و به صورت قابل کنترل درآمد. همچنین محققان پی بردند که بسیاری از افراد شرکت کننده در این طرح تحقیقاتی در طی انجام روش کنترل تأییدی کاهش قابل ملاحظه ای در بروز اختلالات مربوط به دیابت نشان دادند.

۱-۱۱- تحقیقات آینده :

در آینده انسولین به صورت اسپری بینی یا به صورت قرص و برچسب قابل نصب روی پوست تهیه خواهد شد و وسایلی که مربوط به اندازه گیری قند خون هستند نیز بدون زخم نمودن انگشت و بدون نیاز به گرفتن نمونه خونی، توانایی اندازه گیری قند خون را خواهند داشت. محققان به تحقیقات خود در زمینه علت یا عوامل مؤثر در ایجاد دیابت و همچنین راههای پیشگیری و درمان این بیماری ادامه خواهند داد. همچنین دانشمندان به دنبال یافتن ژنهای مؤثر در ایجاد تیپهای I و II بیماری دیابت هستند.

1. Diabetes Control and Complications Trials
2. Standard management
3. Intensive management

امروزه برخی مارکرهای ژنتیکی دیابت تیپ I شناسایی شده اند و خوشبختانه امکان ردیابی خویشاوندان و نزدیکان بیماران مبتلا به دیابت تیپ I برای بررسی های گسترده تر فاکتورهای خطر ساز، فراهم شده است.

آزمایشات جدید تشخیصی دیابت تیپ I توسط (NIDDK) انجام می شود و از این طریق توانایی شناسایی و تشخیص این بیماری در نزدیکان و خویشاوندان در معرض خطر ابتلا به دیابت تیپ I را فراهم نموده است. برای درمان دیابت تیپ I می توان از مقادیر بسیار کم انسولین تزریقی و یا محلول های خوراکی شبیه انسولین استفاده نمود. پیوند پانکراس یا پیوند سلولهای بتای تولیدکننده انسولین نیز به عنوان بهترین راه حل درمانی برای بیماران مبتلا به دیابت تیپ I محسوب می شود.

برخی از اعمال جراحی پیوند پانکراس بسیار موفق بوده است. اما افرادی که این عمل پیوندی را انجام داده اند باید از داروهای مناسب جهت جلوگیری از رد پیوند استفاده نمایند که این داروها هم بسیار گران هستند و هم می توانند به سلامتی افراد آسیب جدی وارد نمایند. امروزه دانشمندان در حال تحقیق بر روی داروهای کم خطرتر برای درمان دیابت هستند و همچنین برای ایجاد روش های بهتری برای پیوند بافت پانکراس تلاش می کنند تا از رد پیوند این عضو جلوگیری نمایند.

با استفاده از تکنیک های مهندسی بافت، متخصصان در تلاش برای خلق سلولهای مصنوعی هستند که در مقابل افزایش قند خون، قابلیت ترشح انسولین را داشته باشند.

در مورد دیابت تیپ II تمرکز بیشتر بر روی راههای جلوگیری از دیابت می باشد. روش مهارکنندگی این نوع دیابت شامل شناسایی افراد پر خطر برای جلوگیری از ابتلا به بیماری و تشویق آنان به کاهش وزن است. تمرینات ورزشی بیشتر و دنبال کردن یک رژیم غذایی سالم از جمله این اهداف به شمار می رود.

برنامه پیشگیری از دیابت^۱ (DPP) به عنوان اساسی ترین تجربه در زمینه طرح های تحقیقاتی محسوب می شود که هدف از اجرای این برنامه، شناسایی اثر رژیم غذایی و تمرینات ورزشی نسبت به داروهای خوراکی کنترل کننده دیابت نظیر متفورمین (گلوکوفاز) ذکر شده است.

داروی متفورمین توانایی جلوگیری و به تأخیر انداختن بیماری دیابت تیپ II در بیماران مبتلا به عدم تحمل نسبت به گلوکز (IGT) را بر عهده دارد. در حقیقت (DPP) با بیش از سه سال مطالعه و تحقیق دریافت که وجود رژیم غذایی و تمرینات ورزشی مداوم می تواند احتمال ابتلای افراد به بیماری دیابت را کاهش دهد.

بیماری دیابت اغلب در تمامی دوران زندگی یک فرد همراه او خواهد بود. این بیماری اغلب منجر به اختلالاتی در بدن می شود که می تواند بر روی چشم ها، کلیه ها و اعصاب اثر بگذراند، این اختلالات می تواند منجر به ایجاد مشکلاتی در گردش خون نیز بشوند. حتی دندان ها و لثه ها نیز می توانند دچار آسیب دیدگی شوند.

دیابت در دوران بارداری می تواند منجر به بروز مشکلات بسیاری گردد. اما خوشبختانه بسیاری از این مشکلات با کنترل دقیق قند خون و داشتن یک روش زندگی کاملاً هماهنگ با نیازهای تغذیه ای و فعالیت بدنی مناسب قابل پیشگیری خواهد بود.

1. Diabetes Prevention Program

۲- عوامل ایجاد کننده دیابت :

۲-۱- ارتباط ژنها با محیط

دیابت در اثر عکس العمل متقابل ژنهایی که فرد به ارث برده است و محیط پیرامونی که در آن زندگی می کند به وجود می آید. در دیابت تیپ I دانش بسیار کمی راجع به ژنها موجود است اما در مورد اثر فاکتورهای محیطی اطلاعات اندکی در دست می باشد. در مقابل در دیابت تیپ II عوامل ژنتیکی به طور گسترده ای ناشناخته باقی مانده اند البته چاقی مفرط و کاهش فعالیت بدنی از جمله مهمترین عوامل خطر ساز محیطی محسوب می شوند.

۲-۲- دیابت تیپ I :

در ایالات متحده نزدیک به یک میلیون نفر به دیابت تیپ I مبتلا هستند و در حدود ۳۰۰۰۰ مورد جدید هر ساله مورد تشخیص و شناسایی قرار می گیرند. دیابت تیپ I در هر شرایط سنی و در هر نژادی می تواند ایجاد شود اما این نوع دیابت در کودکان و افراد جوان و نژادهای سفید پوست رایج تر است.

برخی موارد در خانواده هایی که سابقه ابتلا به دیابت تیپ I وجود ندارد، زمانی که یکی از اعضای خانواده دچار دیابت تیپ I می شود احتمال ابتلای سایر اعضا به این نوع دیابت افزایش می یابد. در طول ۴۰ ساله گذشته در بسیاری از کشورها درصد ابتلا به دیابت تیپ I به طور قابل توجهی افزایش یافته است و این بیماری بیشتر گریبانگیر کودکان و نوجوانان بوده است. به عنوان مثال در کشور فنلاند در سال ۱۹۵۳ از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر ۱۲ نفر به دیابت مبتلا می شدند. در حالی که در سال ۱۹۹۶ این میزان به ۴۵ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر رسیده است.

۲-۲-۱- علل بروز دیابت تیپ I :

دیابت تیپ I زمانی ایجاد می شود که سیستم ایمنی بدن که به طور نرمال وظیفه محافظت از بدن در مقابل عوامل خارجی و عفونتها را بر عهده دارد دچار اختلال شده و باعث آسیب به سلولهای بتای تولیدکننده انسولین می شود. در روند بروز این پدیده بسیاری از فاکتورهای ژنتیکی و محیطی دخیل هستند که باعث می شوند سیستم ایمنی دچار اختلال گردد.

۲-۲-۲- ارتباط دیابت تیپ I و ژنتیک :

دانشمندان ژنهایی را شناسایی کرده اند که این ژنها مسؤول افزایش احتمال ابتلا به دیابت تیپ I هستند. این ژنها اهمیت ویژه ای دارند به گونه ای که در ذیل به آنها اشاره شده است:

دسته ای از ژنها که در منطقه ای از ژنوم انسانی واقع شده اند، تحت عنوان ¹HLA شناخته می شوند. دو نمونه از این ژنها به نام های DR و DQ کدکننده پروتئین هایی هستند که عمل کمک به سیستم ایمنی جهت شناسایی ترکیبات پروتئینی بیگانه نظیر پروتئین های ویروسی و یا پروتئین های باکتریایی را بر عهده دارند اشکال مختلفی از این دو ژن وجود دارد که باعث افزایش حساسیت افراد نسبت به دیابت تیپ I می شوند. این ژنها تحت عنوان DR₃.DQ₂ و DR₄.DQ₈ شناخته می شوند.

1. Human Leukocyte Antigen (HLA)

۲-۲-۳- ژن انسولین :

بسیاری از یافته‌ها نشان می‌دهند که هورمون انسولین به سیستم ایمنی یاد می‌دهد که در مقابل سلولهای بتا واکنش نشان ندهد. این روند آموزش تحت عنوان تحمل پذیری نامیده می‌شود. افرادی که به دیابت تیپ I مبتلا هستند غالباً در ژن انسولین خود اشکالی دارند که باعث کاهش تحمل پذیری سیستم ایمنی می‌گردد.

به طور کلی فاکتورهای ژنتیکی باعث افزایش خطر ابتلا به دیابت در اعضای یک خانواده می‌شوند. به طور مثال وقتی که یکی از اعضای خانواده فردی به دیابت تیپ I مبتلا باشد احتمال ابتلای وی به این بیماری ۶-۵٪ خواهد بود در حالی که این احتمال در کل جمعیت برابر ۴/۰٪ می‌باشد.

در دو قلوهای همسان شانس ابتلا به این بیماری ۴۰-۳۰٪ افزایش خواهد یافت.

جدول شماره ۲- احتمال نسبی ابتلا به بیماری دیابت بر اساس سابقه خانوادگی افراد

احتمال نسبی ابتلا به دیابت تیپ I	اعضای خانواده
۳٪	مادر مبتلا به دیابت
۶٪	پدر مبتلا به دیابت
۶-۲۵٪	خواهر یا برادر مبتلا به دیابت
۳۰-۴۰٪	دوقلوهای همسان مبتلا به دیابت

۲-۲-۴- ارتباط دیابت تیپ I و محیط :

محیط نقش مهمی در پیشرفت بیماری دیابت تیپ I بر عهده دارد. در حقیقت اثر این عامل دو برابر اثر ژنهاست. برای اثبات این ادعا چندین دیدگاه وجود دارد که به شرح زیر می باشند:

۱) در طول ۴۰ سال گذشته احتمال ابتلا به دیابت تیپ I دائماً در حال افزایش بوده و این بیماری در کودکان و نوجوانان بسیار شایع بوده است که البته این مدت زمان برای استقرار این تغییر ژنتیکی در جمعیت بسیار کوتاه می باشد.

۲) دیابت تیپ I در عرض های جغرافیایی شمالی (کشورهای اسکاندیناوی) رایج تر است و هر چه به سمت مناطق استوایی نزدیک می شویم از شیوع این بیماری کاسته می شود. علت این مسئله به خاطر این نیست که مردمی که در مناطق استوایی زندگی می کنند از نظر ژنتیکی مقاوم شده باشند. زیرا زمانی که آنها به سمت عرض های جغرافیایی شمالی مهاجرت می کنند نسبت به دیابت تیپ I بسیار حساس می شوند. به عنوان مثال به تازگی مشخص شده که کودکان پاکستانی که در کشور انگلستان متولد و بزرگ می شوند احتمال ابتلا آنها به دیابت تیپ I بیشتر می شود. این در حالی است که در کودکان متولد شده در کشور پاکستان احتمال ابتلا به دیابت تیپ I کمتر است. در مورد اینکه چه محرکی در فاکتور محیطی وجود دارد که احتمال ابتلا به دیابت تیپ I را افزایش می دهد هنوز اطلاعات کافی در دست نیست. اگرچه فرضیه هایی در این زمینه وجود دارد. یک فرضیه ارتباط دیابت تیپ I را با عفونت های ویروسی نظیر روبلا و کوکساکسی ویروس 4 B تعیین می کند.

فرضیه دیگری رابطه دیابت تیپ I را با مصرف شیر گاو بیان می کند که تاکنون هیچ یک از این فرضیه ها صحت نداشته اند. یکی از دلایل موجود برای درک اثر عامل محیطی این است که پاسخ اتوایمیون زمانی خیلی قبل تر از اینکه فرد در آستانه ابتلا به دیابت باشد، شروع شده است. درک این مسئله در مورد اثر فاکتورهای محیطی اندکی مشکل است. در کشورهای توسعه یافته به دلیل فقدان عفونتهای مکرر در دوران کودکی سیستم ایمنی عملکرد مناسبی نداشته و این مسئله منجر به بروز اتوایمیونیتی (خود ایمنی) در فرد خواهد شد. به طوری که بدن برای ابتلا به بیماریهایی نظیر آسم و دیابت مستعدتر می شود. این تئوری تحت عنوان hygiene hypothesis شناخته شده است.

۲-۲-۵- بیماریهای اتوایمیون شایع در بیماران مبتلا به دیابت تیپ I:

فاکتورهای ژنتیکی و محیطی که خطر ابتلا به دیابت تیپ I را افزایش می دهند، می تواند باعث افزایش بروز سایر بیماریهای اتوایمیون نیز بشوند به طوری که بیش از ۲۰٪ از افرادی که به دیابت تیپ I مبتلا هستند به بیماری اتوایمیون تیروئید به خصوص بیماری تیروئید غیر فعال (تیروئیدیتیس هاشیموتو)^۱ مبتلا می شوند. از طرف دیگر Grave's disease که نوعی فعالیت بیش از حد غده تیروئید است با بیماری دیابت تیپ I در ارتباط است. همچنین بیماری دیگری که به ندرت در بیماران مبتلا به دیابت تیپ I ایجاد می شود، بیماری Celiac disease است.

در این بیماری فرد به گلوتن موجود در گندم بسیار حساس می شود و حدود ۵ درصد از کودکان مبتلا به دیابت تیپ I به گلوتن گندم حساسیت دارند. بیماری آدیسون^۱ یا نقص اتوایمیون در غده آدرنال، معمولاً در بیماران مبتلا به دیابت تیپ I ایجاد می شود.

۲-۲-۶- درمان دیابت تیپ I :

بیماری دیابت تیپ I با تزریق انسولین درمان می شود اما داروهای خوراکی که برای درمان دیابت تیپ II استفاده می شوند در مورد بیماران مبتلا به دیابت تیپ I اثر بخش نیستند و علت آن به دلیل تولید مقدار بسیار کم انسولین در بدن این افراد است. فردی که در ابتدای شروع بیماری دیابت تیپ I قرار دارد در مدت زمان کوتاهی هنوز توانایی تولید و آزادسازی انسولین را داراست و در این حالت برای کنترل قند خون در حد نرمال تنها مصرف مقدار بسیار ناچیزی هورمون انسولین کافی است. به این مدت زمان کوتاه دوره ماه عسل^۲ گفته می شود که می تواند از چندین ماه تا چندین سال طول بکشد. در نهایت هرچه از تعداد سلولهای بتا کاسته شود بدن به تزریق انسولین وابسته تر می گردد.

-
1. Addison's disease
 2. Honeymoon Phase

۲-۳- دیابت تیپ II :

دیابت تیپ II یکی از رایج ترین اشکال بیماری دیابت در جهان است که تقریباً ۱۷ میلیون نفر در ایالات متحده آمریکا به این بیماری مبتلا هستند. در گذشته این بیماری اغلب در افراد میانسال و کهنسال دیده می شد اما امروزه بیشتر در افراد جوان و حتی کودکان و نوجوانان نیز دیده می شود. امروزه چندین مورد جدید از دیابت تیپ II در ایالات متحده به وجود آمده که دلایل بسیاری برای آنها تعریف شده است.

۱- چاقی مفرط، احتمال ابتلا به دیابت را افزایش می دهد و در صورتی که اضافه وزن فرد روند صعودی داشته باشد بیماری دیابت با سرعت بیشتری گسترش خواهد یافت.

۲- بیماری دیابت غالباً در افراد مسن ایجاد می شود و احتمال ابتلا به این بیماری با افزایش سن رابطه مستقیم دارد.

۳- اقلیت های قومی نظیر آمریکایی های آفریقایی تبار، اسپانیایی ها و آمریکایی های آسیایی تبار برای ابتلا به دیابت تیپ II بیشتر در معرض خطر قرار دارند.

۴- خوشبختانه امروزه سطح آگاهی مردم راجع به بیماری دیابت بسیار افزایش یافته است که دلیل این امر را می توان به واسطه وجود برنامه های اطلاع رسانی مناسب رسانه ها در مورد این بیماری دانست. به طوری که بسیاری از مردم به واسطه داشتن اطلاعات کافی قادر به تشخیص زود هنگام بیماری دیابت هستند.

۵- پیشرفت های اخیر در زمینه تشخیص دیابت مانند مزیت اندازه گیری گلوکز ناشتا نسبت به تست تحمل گلوکز دو ساعته زمینه را برای تشخیص سریعتر و مناسبتر این بیماری فراهم نموده است.

۲-۳-۱- علل بروز دیابت تیپ II :

عمده ترین دلیل برای ابتلای افراد به دیابت تیپ II این است که بدن فرد نسبت به انسولین مقاوم شده است و در مقایسه با فرد سالم نسبت به انسولین دیرتر واکنش نشان می دهد بنابراین برای تنظیم قند خون در بدن فرد مقاوم به انسولین باید مقادیر بیشتری انسولین را جهت تنظیم قند خون تزریق نمود.

۲-۳-۲- ارتباط دیابت تیپ II و ژنتیک :

در مورد ارتباط ژنها و میزان احتمال ابتلا به دیابت تیپ II فاکتورهای زیادی دخیل هستند.

الف) برخی از گروههای نژادی در ابتلا به دیابت در معرض خطر بیشتری هستند، به عنوان مثال بیش از ۵۰٪ بزرگسالان هندی که در ایالت آریزونا زندگی می کنند، به دیابت مبتلا هستند. این در حالی است که افرادی که اجداد سفید پوست داشته اند عموماً در معرض خطر کمتری برای ابتلا به دیابت تیپ II هستند. به عنوان مثال احتمال ابتلا به دیابت در هندی تبارهایی که اجداد اروپایی دارند بسیار کم است.

ب) اگر یکی از والدین به دیابت تیپ II مبتلا باشد، احتمال اینکه فرزند دختر یا پسر او در آینده به دیابت مبتلا شود ۴۰٪ است. در صورتی که هر دو والدین به دیابت تیپ II مبتلا باشند این احتمال تا ۷۰٪ قابل افزایش است. همچنین احتمال ابتلای دوقلوهای ناهمسان به بیماری دیابت خیلی بیشتر از احتمال ابتلای دوقلوهای همسان می باشد.

ج) تعیین توالی ژنوم انسانی به محققان این اجازه را می دهد که ژنهایی را جستجو کنند که احتمال ابتلا به دیابت تیپ II را افزایش می دهند. اخیراً مطالعات انجام شده در مورد خانواده هایی که چند نفر از اعضای آنها دچار دیابت تیپ II هستند باعث شناسایی ۱۰ جایگاه در ژنوم انسانی شده است که تغییرات ژنتیکی آنها احتمال ابتلا به دیابت تیپ II را افزایش می دهد. برخی از تغییرات ژنتیکی در ژنهایی اتفاق می افتد که وظیفه تنظیم عملکرد سلولهای بتای تولید کننده انسولین را بر عهده دارند.

۲-۳-۳- ارتباط دیابت تیپ II و محیط :

اگر بدن فردی از نظر ژنتیکی برای ابتلا به دیابت تیپ II حساس باشد فقط در صورتی قطعاً به این بیماری مبتلا خواهد شد که رژیم غذایی و فعالیت بدنی نامناسبی داشته باشد. چاقی مفرط و اضافه وزن به عنوان مهمترین فاکتورهای محیطی برای ابتلا به دیابت تیپ II شناخته شده اند.

وجود چربی زیاد در بدن باعث ایجاد حالت مقاومت نسبت به انسولین می شود. اگرچه تمام چربیهای بدن در ایجاد مقاومت به انسولین دخالت دارند اما در این بین بیشتر از همه چربی های موجود در ناحیه شکم (چربی احشایی) در ایجاد این مقاومت نقش دارد.

زنانی که اندازه دور کمر آنها بیشتر از ۳۵ اینچ یا ۸۸ سانتی متر باشد و همچنین مردانی که اندازه دور کمر آنها بیشتر از ۴۰ اینچ یا ۱۰۲ سانتی متر باشد، دارای چربی اضافی در ناحیه شکم هستند و در نتیجه بدن آنها به انسولین مقاوم تر است.

افرادی که دارای چربی دور شکم هستند در خون خود مقادیر بالایی از اسیدهای چرب دارند که این مسئله می تواند منجر به گسترش مقاومت نسبت به انسولین گردد. از طرفی سلولهای چربی موجود در ناحیه شکم، مواد شیمیایی نظیر هورمون آدی پونکتین^۱ آزاد می کنند که این مواد قادرند بر روی عمل انسولین تأثیر بگذارند. نظیر حالتی که در دیابت تیپ I اتفاق می افتد، در دیابت تیپ II آسیب دیدگی سلول های بتا از چندین سال قبل از ایجاد و گسترش بیماری دیابت شروع می شود و در اوایل بیماری، تعداد کافی از سلولهای بتا وجود دارند که بتوانند با ترشح انسولین میزان قند خون را در حد نرمال نگهداری نمایند. اما در شرایطی که بدن نیاز به انسولین بیشتری دارد سلولهای بتا ممکن است توانایی کافی برای پاسخ گویی به ترشح بیشتر انسولین را نداشته باشند. در نتیجه بیماری دیابت پیشرفت خواهد کرد.

- افزایش وزن و عدم تحرک از جمله عمده ترین دلایل برای نیاز به انسولین بیشتر است.
- بارداری هم نیاز بدن به انسولین را افزایش می دهد و به همین دلیل است که بسیاری از زنان به دیابت بارداری مبتلا می شوند. به طوری که پس از زایمان نیاز بدن به انسولین بسیار کاهش می یابد و دیابت بارداری هم بر طرف می شود. اما با این وجود مسئله آسیب دیدگی سلولهای بتا با زایمان فرد برطرف نمی گردد. حتی ممکن است این مسئله وضعیت بحرانی تری به خود بگیرد، این بدان معنی است که در بارداری های بعدی این فرد قطعاً به دیابت مبتلا می شود. در نهایت عملکرد سلولهای بتا بدون هیچ گونه ناراحتی در دوران بارداری کاهش یافته و میزان گلوکز خون هم به مقدار بسیار زیادی افزایش می یابد و فرد باردار با بیماری دیابت تیپ II شناسایی می شود.

- برخی از داروها نیاز بدن به انسولین را افزایش می دهند. به عنوان مثال داروهای استروئیدی نظیر پردنیزون^۱ مقاومت بدن به انسولین را افزایش می دهند. در صورتی که بدن در شرایط خاصی نظیر وجود التهاب ، آسم و یا بیماری آرتريت روماتوئید قرار گیرد، انسولین به مقدار زیاد در دسترس بدن قرار گرفته و فرد مستعد ابتلا به دیابت می شود که در این حالت سلولهای بتا نیز دچار آسیب دیدگی می شوند.
- نیاسین دارویی است که برای کاهش تری گلیسیرید خون استفاده می شود و زمانی که در مقادیر زیاد تجویز شود می تواند باعث ایجاد مقاومت نسبت به انسولین گردد و در صورتی که بدن فرد حساس باشد وی قطعاً به بیماری دیابت مبتلا خواهد شد.
- داروهایی که پس از پیوند عضو تجویز می شوند هم بر روی مقاومت به انسولین و هم بر روی سلولهای بتا تأثیر می گذارند. تقریباً در ۲۰٪ از افرادی که از داروهای جلوگیری کننده از رد پیوند استفاده می کنند زمینه برای ابتلای بیشتر به دیابت فراهم می شود.
- دیابت ممکن است با یکبار تجویز داروهای فوق بسیار پیشرفت کند. البته در این حالت، فردی که در بدن وی پیوند عضو انجام شده نباید مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی را متوقف نماید.

1. Prednison

۲-۳-۴- درمان دیابت تیپ II :

در صورتی که فردی مبتلا به دیابت تیپ II باشد، به مقاومت به انسولین و نقص در ترشح انسولین دچار می شود. قبل از مصرف هرگونه دارو باید اقدام به کاهش وزن نماید که این امر از طریق انجام حرکات ورزشی مناسب و کاهش کالری دریافتی در رژیم غذایی میسر است. رعایت این مسئله به طور قابل توجهی باعث کاهش مقاومت نسبت به انسولین می شود.

به طور مثال زمانی که بیماران چاق عمل جراحی بای پس معده را انجام می دهند و میزان کالری ورودی بدن خود را کاهش می دهند، در ۸۰٪ موارد بیماری دیابت آنها کنترل شده و سطح گلوکز خونشان در محدوده نرمال قرار می گیرد.

در صورتی که تمرینات ورزشی و رژیم غذایی نتیجه مورد انتظار را برآورده نسازد پزشک بالاجبار داروهایی تجویز می نماید که سطح قند خون را در محدوده نرمال قرار دهد.

- مکانیسم عمل داروهای کنترل کننده قند خون متفاوت است که در ذیل آمده است:

- ۱- باعث کاهش باز جذب گلوکز از روده می شوند.
 - ۲- باعث تحریک سلولهای بتای باقیمانده در پانکراس به ترشح و آزادسازی بیشتر انسولین می شوند.
 - ۳- باعث کاهش مقاومت بدن نسبت به انسولین می شوند.
 - ۴- باعث کند شدن روند تخلیه معده و کاهش اشتها می شوند.
- گاهی برای تنظیم قند خون در سطح نرمال تعداد بیشتری دارو مورد نیاز است. در صورتی که داروهای خوراکی توانایی کنترل کافی و مناسب میزان قند خون را نداشته باشند باید شرایط بدن را با تجویز مقادیر مناسبی از انسولین به گونه ای تغییر داد که وضعیت قند خون به حالت نرمال

باز گردد. در طول معاینات دوره ای، پزشک به مواردی نظیر بروز تغییرات در میزان کلسترول خون توجه خواهد کرد و در صورت وجود هر گونه نوسان و تغییر در میزان کلسترول خون از داروهای تنظیم کننده کلسترول استفاده خواهد نمود.

۳- عوارض بیماری دیابت :

یکی از مشکلات بیماری دیابت این است که فرد بیمار معمولاً سالم است و حتی زمانی که میزان قند خون او در محدوده $100-200 \text{ mg/dl}$ قرار بگیرد فرد هیچ گونه علائم بیماری و ناراحتی از خود بروز نمی دهد. بنابراین در افراد دیابتی تنظیم دقیق و به موقع میزان قند خون بسیار ضروری است.

به طور کلی عوارض بیماری دیابت را می توان به ۲ دسته تقسیم کرد :

الف) عوارض کوتاه مدت (Short-Term Complications) به آن دسته از اختلالات اطلاق می شود که در یک فاصله زمانی کوتاه چند ساعته یا چند روزه و یا چند هفته ای میزان قند خون فرد به میزان قابل توجهی افزایش می یابد.

ب) عوارض طولانی مدت (Long-Term Complications) عوارضی هستند که با افزایش میزان قند خون برای مدت زمان طولانی تری، مثلاً برای چندین سال ادامه می یابد.

۳-۱ - عوارض کوتاه مدت :

از جمله مواردی که در عوارض کوتاه مدت ایجاد می شوند می توان به موارد زیر اشاره نمود :
دهیدراتاسیون (کم آبی)، خستگی و ضعف بدنی، عفونتهای واژن در زنان و عفونت آلت تناسلی مردان، کاهش وزن، تاری دید و گیجی.

به طور معمول کمبود انسولین و افزایش قند خون تعیین می کنند که کدامیک از عوارض کوتاه مدت ایجاد شوند. به طور مثال اگر میزان گلوکز به مقدار بسیار کمی افزایش یافته باشد هیچ علامتی بروز نخواهد کرد. در حالی که تشخیص بیماری دیابت تنها با بررسی میزان گلوکز به عنوان بخشی از یک غربالگری معمولی به شمار می رود. گلوکز تا زمانی که مقدار آن در سطح خون بالاتر از 200 mg/dl نباشد در ادرار دیده نمی شود پس وجود گلوکز در ادرار می تواند منجر به عفونتهای کلیه و مثانه (به خصوص در زنان)، عفونتهای قارچی واژینال و همچنین عفونتهای سطحی آلت تناسلی مردان گردد.

وجود مقادیر زیاد گلوکز باعث نقص در فعالیت کلیه شده و از توانایی کلیه برای تغلیظ ادرار می کاهد. بنابراین تولید ادرار افزایش می یابد و علایم تکرر ادرار، تشنگی و دهیدراتاسیون (کم آبی) در بدن ظاهر می شود. زمانی که مقدار گلوکز خون به طور قابل ملاحظه ای افزایش یابد قسمت اعظم کالری بدن از طریق ادرار از دست می رود و این موضوع باعث کاهش وزن شدید در فرد می گردد.

عوارض کوتاه مدت افزایش قند خون می تواند بر روی عدسی چشم ها نیز تأثیر بگذارند، به گونه ای که باعث تاری دید می شود. البته این تغییر برگشت پذیر بوده و دید فرد پس از درمان دیابت به حالت عادی باز خواهد گشت.

گاهی اوقات تاری دید در فرد باعث می شود که فرد به طور کاملاً اتفاقی به یک چشم پزشک یا یک عینک ساز مراجعه کند و متوجه بروز دیابت در بدن خویش گردد. افرادی که کاهش شدیدی در میزان انسولین دارند (به خصوص در بیماران مبتلا به دیابت تیپ I و گاهی اوقات در بیماران مبتلا به دیابت تیپ II) یک وضعیت بحرانی در بدن ایجاد می شود که تحت عنوان کتواسیدوز دیابتی^۱ (DKA) شناخته می شود.

در این حالت علایمی در بدن فرد ظاهر می شود که برخی از آنها عبارتند از : کاهش وزن بسیار شدید، تشنگی و پرادراری فراوان، افزایش ضربان قلب، تهوع، استفراغ، نفس نفس زدن شدید، معده درد، خستگی مفرط، تاری دید و گیجی یا بیهوشی.

در فردی که به کتواسیدوز دیابتی مبتلاست یکسری خصوصیات ظاهری نیز ایجاد می شود به عنوان مثال چشم ها حالت فرو رفته به خود گرفته و پوست فرد به طور ناگهانی قرمز و برافروخته می شود همچنین خشکی زبان و احساس مزه استون در تنفس و تندى ضربان قلب نیز ایجاد می شود. در صورتی که بیماری به طور گسترده ای پیشرفت کند پالس های عصبی بدن نیز بسیار ضعیف شده و حالت گیجی و بیهوشی مکرر در فرد ظاهر می شود. ادرار این افراد حاوی مقادیر زیادی گلوکز و کتون است و اگر فرد مورد آزمایش قند خون قرارگیرد بسیاری از مقادیر غیر نرمال و خارج از استاندارد پارامترهای خونی مشاهده خواهند شد. بیمارانی که دچار این حالات هستند را باید سریعاً در بخش اورژانس بیمارستان یا بخش مراقبت ویژه بستری نمود و تزریق انسولین و سایر فرآورده های درون رگی انجام پذیرد.

1. Diabetic ketoacidosis (DKA)

یکی از خصوصیات بارز در بیماران مبتلا به دیابت تیپ I که برای اولین بار به این نوع دیابت مبتلا می شوند این است که زمانی در بیمارستان پذیرش می شوند که مدت زمان طولانی به کتواسیدوز دیابتی مبتلا بوده اند.

- عدم دریافت انسولین نیز از جمله مهمترین عوامل بازگشت کتواسیدوز دیابتی محسوب می شود.

گاهی اوقات فقدان انسولین آنقدر شدید نیست که منجر به کتواسیدوز دیابتی گردد اما باعث می شود که مقدار گلوکز به مقدار قابل ملاحظه ای تا حد 800 mg/dl یا بیشتر افزایش یافته و در این حالت تجمع گلوکز در خون می تواند منجر به بروز بیهوشی و شوک در فرد شود که به این حالت شوک هایپراسمولار^۱ گفته می شود.

فرد مبتلا به این حالت دچار دهیدراتاسیون شدید، گودی چشم ها، خشکی زبان و کاهش شدید فشار خون می شود. شوک هایپراسمولار در افراد مسن بیشتر رخ می دهد. به خصوص افرادی که در مراکز مراقبتی زندگی می کنند و مقادیر کافی از مایعات نمی نوشند بیشتر در معرض ابتلا به شوک هایپراسمولار قرار دارند. این وضعیت در افراد جوان تر نیز دیده می شود. اغلب این افراد جهت رفع تشنگی خود از نوشیدنی هایی استفاده می کنند که حاوی مقادیر زیادی قند هستند نظیر انواع آب میوه ها و یا نوشابه های گاز دار.

شوک هایپراسمولار یک وضعیت بحرانی خطرناک است و در صورتی که فردی به این وضعیت دچار شود باید سریعاً در بیمارستان و در بخش مراقبت ویژه بستری گردد.

1. Hyperosmolar coma

جدول شماره ۳- برخی از تفاوت‌های میان عوارض کوتاه مدت دیابت تیپ I و دیابت تیپ II

دیابت تیپ II	دیابت تیپ I	علائم
شایع	غیر شایع	بدون علائم بیماری دیابت (احساس سلامت)
کمتر شایع	شایع	تشنگی، تکرر ادرار، بی خوابی شبانه
کمتر شایع	شایع	ضعف و خستگی
شایع	کمتر شایع	عفونت قارچی واژن و آلت تناسلی مردان
غیر شایع	شایع	پرخورگی همراه با کاهش وزن
شایع	کمتر شایع	تاری دید
کمتر شایع	شایع	کتواسیدوز دیابتی
شایع	غیر شایع	شوک هایپراسمولار

۳-۲- عوارض طولانی مدت :

عوارض طولانی مدت زمانی بروز می کنند که بدن در مدت زمان طولانی تری در مواجهه با افزایش قند خون قرار می گیرد. افرادی که به بیماری دیابت مبتلا هستند دائماً از وقوع این عوارض در هراس هستند.

اگرچه در اینجا ذکر این نکته قابل توجه است که کنترل مناسب و به موقع قند خون و چربی خون و همچنین درمان فشار خون جهت کنترل بیماری بسیار اهمیت دارد و خوشبختانه

اغلب این مشکلات قابل کنترل و پیشگیری هستند. گاهی اوقات برخی از عوارض طولانی مدت به واسطه اجزاء ژنتیکی موجود در ژنوم فرد ایجاد می شوند که در صورت لزوم می توان با کنترل بخش کوچکی از قند خون از بروز این عوارض جلوگیری نمود، این عوارض در ۴۰٪ بیماران مشکل ساز هستند.

عوارض طولانی مدت را می توان به ۲ دسته تقسیم نمود :

الف) عوارض Microvascular :

این عوارض مربوط به رگ های خونی کوچک و مویرگ ها است که در نهایت باعث بروز بیماریهای کلیوی، چشمی و عصبی می شوند. در بیماران مبتلا به دیابت تیپ I این عوارض بسیار با اهمیت و قابل توجه هستند. زمانی که مشکلات و بیماریهای فوق گسترش یابند و حالت دائمی به خود بگیرند و یا در صورتی که بیماری دیابت مزمن شود در این حالت عوارض Macrovascular ایجاد خواهند شد.

ب) عوارض Macrovascular :

این عوارض مربوط به رگهای خونی بزرگ است که در نهایت منجر به مشکلات قلبی عروقی، بروز مشکل در سیستم گردش خون پاها و حملات شدید و ناگهانی در بدن فرد می شود.

به طور کلی افرادی که به دیابت تیپ I مبتلا هستند مستعد درگیری با عوارض Macrovascular نظیر افزایش فشار خون (هایپر تانسینون)، افزایش کلسترول و تری گلیسیرید خون و کاهش کلسترول HDL می باشند.

دسته دیگری از عوارض و اختلالاتی که در بیماران دیابتی دیده می شوند عبارتند از :
آب مروارید، آب سیاه و بیماریهای قلبی.

البته این بیماریها در افرادی که به دیابت مبتلا نیستند نیز ایجاد می شوند، منتهی در بیماران دیابتی احتمال ابتلا به این بیماریها تا چندین برابر افزایش می یابد.

۳-۳ - بیماریهای ایجاد شده در اثر ابتلا به دیابت :

۱- بیماریهای چشمی دیابتی که ۳ نوع هستند:

الف) رتینوپاتی^۱

ب) آب مروارید^۲

ج) آب سیاه^۳

۲- بیماری های کلیوی

۳- بیماری های عصبی

۴- بیماری های پوست و ناخن

۵- بیماری های قلبی

۶- ناتوانی های جنسی در زنان و مردان

-
1. Diabetic Retinopathy
 2. Cataracts
 3. Glaucoma

۴- داروهای مورد استفاده در درمان دیابت :

داروهای مورد استفاده در درمان دیابت ۲ دسته هستند :

الف) داروهایی که کنترل کننده قند خون هستند.

ب) داروهایی که عوارض ناشی از دیابت نظیر افزایش فشار خون و افزایش چربی خون را درمان می کنند.

در مورد داروهای مورد استفاده در درمان دیابت با برخی از این اصطلاحات مواجه می شویم که عبارتند از :

XR, ER, LA, CR, SR

XR ,ER _____ Extended Release

CR _____ Controlled Release

LA _____ Long Acting

SR _____ Slow Release

در افرادی که به دیابت تیپ I مبتلا هستند، مشکل اصلی آنها نقص در فعالیت سلولهای بتا و عدم ترشح کافی انسولین است. راه درمان این بیماران، تزریق انسولین است.

اما در بیماریانی که به دیابت تیپ II مبتلا هستند فاکتورهای مختلفی در افزایش میزان قند خون مؤثرند که این فاکتورها عبارتند از:

- | | |
|-------------------------------|--|
| (۱) ترشح ناکافی انسولین | (۳) مقاومت بافتها نسبت به عمل انسولین |
| (۲) افزایش تولید گلوکز در کبد | (۴) چاقی و دریافت کالری اضافی توسط بدن |

۴-۱- داروهای مورد استفاده در درمان دیابت تیپ II :

۴-۱-۱- سولفونیل اوره ها^۱

این دسته دارویی از جمله داروهای خوراکی هستند که به رسپتور سلولهای بتا متصل می شوند و باعث آزاد سازی انسولین از این سلولها می شوند. انسولین آزاد شده باعث کاهش سطح گلوکز در خون می گردد.

۴-۱-۱-۱- از جمله داروهای نسل اول خانواده سولفونیل اوره ها می توان به تولبوتامید^۲، کلرپروپامید^۳، استوهگزامید^۴ و تولازامید^۵ اشاره نمود. که این داروها به استثنای تولبوتامید امروزه به ندرت مصرف می شوند.

۴-۱-۱-۲- نسل دوم داروها عبارتند از: گلیبوراید^۶، گلیپیزاید^۷، گلیمپراید^۸، گلیکلازاید^۹ که امروزه در دسترس هستند. به طور کلی این داروها از نظر مدت زمان اثر و روش دفع از بدن بسیار متنوع هستند.

-
- 1.Sulfonylureas
 - 2.Tolbutamide
 - 3.Chlorpropamide
 - 4.Acetohexamide
 - 5.Tolazamide
 - 6.Glyburide
 - 7.Glipizide
 - 8.Glimepride
 - 9.Gliclazide

۴-۱-۱-۳- عوارض جانبی سولفونیل اوره ها :

عمده ترین عارضه جانبی این دسته داروها آن است که قادرند موجب ایجاد هیپوگلیسمی (کاهش گلوکز در خون) شوند. ریسک ابتلا به هیپوگلیسمی در صورت مصرف سولفونیل اوره ها در افراد مسن و بیمارانی که دچار نقص کلیوی هستند بیشتر است.

در این افراد بهتر است از دوزهای پایین تر سولفونیل اوره ها و یا از داروهایی که اثربخشی سریع تری دارند نظیر گلیپیزاید، رپاگلیناید و یا ناتگلیناید استفاده نمود. تولهتامید نیز به عنوان یک داروی انتخابی با دوز مصرفی دو یا سه بار در روز می باشد و از نظر ابتلا به هیپوگلیسمی کم خطرتر و مناسب تر است.

به طور معمول افرادی که از این داروها استفاده می کنند اندکی دچار اضافه وزن می شوند که دلیل این امر هنوز به طور کامل مشخص نیست شاید یک دلیل این باشد که این داروها چون باعث کاهش قند خون می شوند قادرند باعث ایجاد گرسنگی در فرد شده و در نتیجه فرد غذای بیشتری مصرف کند.

۴-۲- آنالوگهای مگلیتیناید^۱:

۴-۲-۱ این آنالوگها شامل ناتگلیناید^۲ و رپاگلیناید^۳ می باشد که از نظر ساختار شیمیایی با سولفونیل اوره ها متفاوت هستند اما روند اثر آنها مشابه است. اثر این داروها تا چندین ساعت دوام دارد و این داروها به طور معمول قبل از غذا استفاده می شوند.

۴-۲-۲- رپاگلیناید Repaglinide

مکانیسم فعالیت: رپاگلیناید میزان قند خون را با تحریک آزادسازی انسولین از سلولهای بتای پانکراس کاهش می دهد. این امر همراه با مکانیسم کانال یونی انتخابی است. رپاگلیناید با اتصال به غشای پلاسمایی سلولهای بتا و کانالهای پتاسیم ATPase در غشای سلولهای بتا باعث مهار انتشار پتاسیم به خارج سلول می شود. دیپولاریزاسیون ناشی از مهار کانالهای پتاسیم و ورود یونهای کلسیم موجب ترشح انسولین می گردد.

جذب و انتشار: این دارو بسیار سریع و به طور کامل جذب می شود. میانگین زیست دستیابی آن ۵۶٪ و حجم انتشار در حالت ثابت و پس از تزریق داخل وریدی در افراد سالم ۳۱ لیتر است. میزان اتصال به پروتئین های پلاسما بسیار بالا و بیش از ۹۸ درصد است.

اوج غلظت پلاسمایی: حداکثر غلظت پلاسمایی دارو بعد از دوزهای ۰/۵، ۱، ۲ و ۴ میلی گرم به ترتیب ۹/۸، ۱۸/۳، ۲۶ و ۶۵/۸ نانوگرم در لیتر است. اگر رپاگلیناید همراه با غذا مصرف شود این میزان تا ۲۰٪ کاهش خواهد یافت.

-
1. Meglitinide Analogs
 2. Nateglinide
 3. Repaglinide

دفع: حدود ۹۰ درصد دفع از طریق مدفوع انجام می شود. ۶۰ درصد آن به شکل اسید کربوکسیلیک و کمتر از ۲ درصد به شکل داروی دست نخورده می باشد و حدود ۸ درصد دفع از طریق کلیه انجام می شود که ۰/۱ درصد آن به شکل دست نخورده است. مدرکی برای دفع رپاگلیناید از طریق همودیالیز وجود ندارد.

تومورزایی: در مطالعات بالینی هیچ دلیلی برای اثر سرطانزایی رپاگلیناید در دوزهای مصرفی تا 500 mg/kg/d در موش و تا 60 mg/kg/d برای تومور کبدی مشاهده نگردیده است. این مقادیر به ترتیب ۱۵ و ۳۰ برابر مصرف بالینی است.

بارداری و شیردهی: رپاگلیناید از نظر بارداری در گروه C قرار دارد ولی در مورد بارداری تا کنون هیچ بررسی بر روی انسان انجام نشده است. ولی با وجود عدم مشاهده اثرات تراتوژن در حیوانات مصرف کننده، توصیه می شود در طی دوران بارداری برای حفظ میزان گلوکز خون در مقادیر نرمال از انسولین استفاده شود. میزان انتشار رپاگلیناید در شیر انسان هنوز به طور کامل مشخص نشده است. گرچه این دارو در شیر رت منتشر شده و باعث کاهش میزان گلوکز در نوزاد رت می شود. بیماران دیابتی در طی مصرف این دارو باید شیردهی را قطع نمایند و یا اگر نتوانند قند خون خود را با رژیم غذایی تنظیم کنند باید در طی شیردهی مصرف رپاگلیناید را قطع نموده و به جای آن از انسولین استفاده کنند. تأثیر رپاگلیناید در کاهش قند خون و سطح زیر منحنی غلظت_ زمان (AUC) در بیماران دیابتی نژادهای مختلف (سیاه پوست و سفیدپوست) تفاوت معنی داری نداشته است.

تداخلات دارویی: ترکیبات حاوی هر یک از داروهای زیر، براساس میزان مصرف می توانند با رپاگلیناید تداخل ایجاد نمایند:

- بتابلوکرها، کلرامفنیکل و داروهایی که تمایل زیادی برای اتصال با پروتئین ها دارند مثل داروهای ضد انعقاد خون، مشتقات کومارین، ضد التهاب های غیر استروئیدی (NSAID)، پروبنسید، سالیسیلاتها و سولفونامیدها.

- سولفونامیدها اثر رپاگلیناید در کاهش قند خون را تشدید می کنند. پس بیماران باید علائم کاهش قند خون را هنگام مصرف رپاگلیناید به همراه داروهای حاوی سولفونامید به دقت کنترل نمایند.
 - بتابلوکرها قادرند برخی از علائم هیپوگلیسمی را مخفی نمایند.
 - اریترومايسين، کتوکونازول و میکونازول می توانند متابولیسم رپاگلیناید را مهار نمایند. ولی تأثیر آنها در افزایش غلظت پلاسمایی رپاگلیناید هنوز مشخص نشده است.
 - داروهایی که موجب افزایش قند خون می شوند، نظیر بلوکهای کانال کلسیم، کورتیکواستروئیدها، دیورتیکها، استروژنها، ایزونیازید، داروهای ضد بارداری خوراکی، نیاسین، فنی توفین و هورمونهای تیروئیدی می توانند موجب کاهش اثر رپاگلیناید شوند.
 - بیماران باید علائم هیپوگلیسمی یا کاهش قند خون را هنگام مصرف رپاگلیناید به همراه این داروها به دقت کنترل نمایند.
 - داروهای دیگر که به وسیله آنزیم CYP3A4 سیستم سیتوکروم P₄₅₀ متابولیزه می شوند نظیر باربیتوراتها، کاربامازپین و ریفامپین قادرند باعث افزایش متابولیسم رپاگلیناید شوند. گرچه تأثیر آنها در کاهش غلظت رپاگلیناید_ جمفیروزیل از طریق مهار سیتوکروم CYP2C8 موجب افزایش غلظت پلاسمایی رپاگلیناید تا ۸ برابر می شود. ریفامپیسین نیز غلظت پلاسمایی رپاگلیناید را افزایش می دهد.
- موارد عدم مصرف: از رپاگلیناید در موارد زیر نباید استفاده کرد:

- دیابت تیپ I
 - کتواسیدوز دیابتی (DKA)
- در شرایط زیر باید فواید و خطرات مصرف رپاگلیناید در نظر گرفته شود و سپس در مورد مصرف یا عدم مصرف این دارو تصمیم گیری شود:
- اختلال عملکرد کبدی
 - سوء تغذیه
 - نارسایی آدرنال
 - ناتوانی فیزیکی
 - نارسایی هیپوفیز

- شرایط فوق می توانند موجب افزایش حساسیت به اجزاء کاهنده گلوکز در ریگلیناپید شوند.
- پس باید با احتیاط کامل و زیر نظر پزشک مصرف شوند.
- در بیماران مبتلا به اختلالات کبدی، میزان غلظت پلاسمایی دارو افزایش می یابد، بنابراین بایستی دارو را با احتیاط کامل و در دوزهای مصرفی با فاصله مصرف نمود.
 - در شرایط عفونت، جراحی، تروما و استرسهای غیر عادی، کنترل گلیسمیک کاهش می یابد. پس احتمالاً مصرف انسولین به طور موقتی ضروری است.
 - در بیماری نارسایی کلیوی احتمالاً میزان غلظت پلاسمایی دارو افزایش می یابد. معمولاً تغییر دوز اولیه دارو لازم نیست اما افزایش ثانویه دوز مصرفی در این بیماران باید با احتیاط انجام شود.

عوارض جانبی :

- ۱- عوارضی که نیاز به درمان دارند: برونشیت (تب، سرفه، درد قفسه سینه، تنگی نفس)، هیپوگلیسمی (اضطراب، عرق سرد، کما، گیجی)، سینوزیت (سردرد، آبریزش بینی، احتقان دردناک سینوسها) و عفونت مجاری تنفسی فوقانی (سرفه، تب، آبریزش و گرفتگی بینی، عطسه). هیپوگلیسمی در بیمارانی رخ می دهد که قبلاً داروهای ضد دیابت خوراکی مصرف نکرده اند و یا هموگلوبین A_{1c} آنها کمتر از ۸٪ باشد.
 - ۲- عوارض با شیوع کمتر: حساسیت (تب، سردرد، تهوع و استفراغ، دشواری تنفس، راش و جوشهای پوستی، مرطوب شدن چشمها)، درد قفسه سینه و عفونت مجاری ادراری (ادرار تیره یا خونی، ادرار کردن سخت و دردناک).
- آثار قلبی عروقی (شامل آریتمی، افزایش فشار خون، لوکوپنی)
 ترومبوسیتوپنی (مدفوع سیاه، ادرار یا مدفوع خونی، لکه های قرمز پوست)،
 درد مفاصل، اسهال، سردرد، تهوع، یبوست، سوء هاضمه و احساس مورمورشدن.

۳- رپاگلیناید می تواند موجب عوارض گوارشی شامل درد شکم، اسهال و یبوست، تهوع و استفراغ گردد. بررسی ها نشان می دهد میزان هیپوگلیسمی در مصرف این دارو کمتر از گروه سولفونیل اوره ها می باشد و اگر با حذف وعده غذایی، یک نوبت از دوز دارو حذف شود، خطر ایجاد هیپوگلیسمی به حداقل می رسد.

عوارض مصرف بیش از حد دارو: هیپوگلیسمی شایع ترین پیامد مصرف بیش از حد رپاگلیناید است که علائم رایج این حالت عبارتند از: اضطراب، تغییرات رفتاری مشابه حالت مستی، عرق سرد، گیجی، گرسنگی شدید، تپش قلب، سردرد، عصبانیت و ضعف. هیپوگلیسمی خفیف و بدون علائم عصبی و یا کاهش هوشیاری با مصرف گلوکز یا یک وعده غذایی درمان می شود. ولی در موارد شدید هیپوگلیسمی که به صورت غش، تشنج و سایر اختلالات عصبی ظاهر می شود درمان سریع و اورژانسی لازم است به طوری که باید به سرعت به بیمار محلول وریدی گلوکز ۵۰٪ و سپس به طور پیوسته محلول گلوکز ۱۰٪ تزریق گردد تا قند خون بیمار در محدوده بالای ۱۰۰ mg/dl حفظ شود.

روش مصرف دارو: دارو باید ۳۰-۱۵ دقیقه قبل از هر وعده غذایی مصرف شود. در حین مصرف دارو باید توصیه های رژیم غذایی و ورزش به دقت رعایت شده و قند خون مرتباً مورد کنترل و بررسی قرار گیرد. در صورت عدم مصرف یک وعده غذایی باید مصرف یک نوبت از دارو را حذف نموده و در صورت مصرف غذای اضافی، یک نوبت به دوز مصرفی دارو افزوده گردد.

دوز مصرفی رپاگلیناید: در بیمارانی که قبلاً از داروهای کاهنده قند خون استفاده نکرده اند یا کسانی که HbA_{1c} آنها کمتر از ۸٪ باشد، شکل خوراکی رپاگلیناید با دوز مصرفی ۰/۵ میلی گرم در حدود ۳۰-۱۵ دقیقه قبل از هر وعده غذایی شروع می شود و بر اساس پاسخ قند خون، میزان دوز مصرفی تا ۴ میلی گرم افزایش پیدا می کند. در بیمارانی که قبلاً داروهای کاهنده قند خون مصرف نکرده اند یا کسانی که HbA_{1c} آنها بالاتر از ۸٪ باشد، رپاگلیناید باید با مقدار دوز مصرفی ۱ یا ۲ میلی گرم در حدود ۳۰-۱۵ دقیقه قبل از غذا مصرف شود و میزان دوز

- مصرفی بر اساس پاسخ قند خون تا ۴ میلی گرم در هر دوز تغییر می کند. بطور کلی نباید روزانه بیش از ۱۶ میلی گرم از این دارو مصرف شود.
- در نارسایی کبدی باید فاصله بین دوزهای مصرفی افزایش یابد.
 - هنگامی که رپاگلیناید همراه با متفورمین مصرف می شود روش مصرف مشابه هنگامی است که به تنهایی مصرف می شود.
 - وقتی از رپاگلیناید به عنوان جانشین سایر داروهای کاهنده قند خون استفاده می شود باید دارو را روز بعد از مصرف آخرین نوبت داروی قبلی مصرف نمود و بروز هر گونه هیپوگلیسمی احتمالی بیمار به دقت کنترل شود.
 - هنگام مصرف رپاگلیناید از مصرف میوه و آب گریپ فروت و کلیه نوشیدنیهای الکلی خودداری شود. بررسی ها نشان می دهند رپاگلیناید می تواند موجب کاهش میزان هموگلوبین A_{1C} و در نتیجه بهبود کنترل گلیسمیک بیماران دیابتی گردد.

۴-۳- متفورمین^۱ و عوارض جانبی آن:

کبد فرد مبتلا به دیابت تیپ II مقادیر زیادی گلوکز را در جریان خون وارد می کند. متفورمین باعث کاهش تولید گلوکز توسط کبد می شود. متفورمین برخلاف سولفونیل اوره ها باعث تحریک آزادسازی انسولین از سلولهای بتا نمی شود و در نتیجه موجب بروز هیپوگلیسمی هم نمی گردد. در حقیقت در خون افرادی که از متفورمین به تنهایی استفاده می کنند، میزان گلوکز و انسولین بسیار پایین است.

متفورمین باعث کاهش اشتها، کاهش وزن و کاهش تری گلیسیرید خون می شود لذا مانع بروز بیماری های قلبی و عروقی در فرد می شود.

در مطالعه وسیعی که در کشور انگلستان بر روی بیماران مبتلا به دیابت تیپ II انجام گردید، مشخص شد که درمان با متفورمین در افراد چاق از درمان با انسولین و یا سولفونیل اوره ها در کاهش خطر ابتلا به بیماری های قلبی و عروقی بسیار اثر بخش تر است. بنابراین متفورمین به عنوان بهترین داروی خط اول در درمان دیابت تیپ II محسوب می شود.

عمده ترین عارضه جانبی متفورمین حالت تهوع و استفراغ است و گاهی اسهال نیز دیده می شود، حال این عوارض در صورتی محدود خواهند شد که دارو با غذا و یا با مقدار دوزهای پایین تر مصرف شود.

جدول شماره ۴- برخی از داروهای خوراکی تحریک کننده ترشح انسولین در بدن

نام ژنریک دارو	اشکال دارویی	دوز روزانه دارو
Sulfonylureas		
Tolbutamide(Orinase)	۵۰۰ میلی گرم	۲- ۰/۵ گرم دو تا سه بار در روز
Tolazamide(Tolinase)	۱۰۰ و ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم	۱ - ۰/۱ گرم دوز منفرد یا دو دوز منقسم
Acetohexamide(Dymelor)	۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم	۱/۵ - ۰/۲۵ گرم دوز منفرد یا دو دوز منقسم
Chlorpropamide(Diabinese)	۱۰۰ و ۲۵۰ میلی گرم	۱- ۰/۵ گرم دوز منفرد
Glyburide(Diabeta,Micronase)	۱/۲۵ و ۲/۵ و ۵ میلی گرم	۲۰- ۱/۲۵ گرم دوز منفرد یا دو دوز منقسم
Slow-release Glyburide(Glynase)	۱/۵ و ۳ و ۶ میلی گرم	۱۸- ۱/۵ گرم دوز منفرد یا دو دوز منقسم
Glipizide(Glucotrol)	۵ و ۱۰ میلی گرم	۴۰- ۲/۵ گرم دوز منفرد یا دو دوز منقسم با معده خالی
Slow-release Glipizide(Glucotrol XL)	۵ و ۱۰ میلی گرم	۳۰- ۲۰ میلی گرم روزانه در دوزهای منفرد
Gliclazide	۸۰ میلی گرم	۸۰- ۴۰ میلی گرم دوز منفرد
Glimepiride(Amaryl)	۱ و ۲ و ۴ میلی گرم	۴-۱ میلی گرم دوز منفرد یا ۸ میلی گرم در دو دوز منقسم
D-phenylalanine derivative		
Nateglinide(Starlix)	۶۰ و ۱۲۰ میلی گرم	۱۲۰- ۶۰ میلی گرم سه بار در روز (فاصله بین دو دوز متوالی حداقل ۱/۵ ساعت باشد)
Meglitinide analog		
Repaglinide (Prandin)	۰/۵ و ۱ و ۲ میلی گرم	۴ میلی گرم به صورت ۳ دوز منقسم و ۱۵ دقیقه قبل از غذا (فاصله بین دو دوز متوالی حداقل ۳ ساعت باشد)

گاهی به ندرت در افرادی که از متفورمین استفاده می کنند، حالتی ایجاد می شود که لاکتیک اسیدوز نامیده می شود و این حالت می تواند منجر به مرگ فرد شود. بنابراین زمانی که لاکتیک اسیدوز برای فرد دیابتی رخ می دهد باید حتماً فرد را در یک مرکز پزشکی بستری نمود تا اقدامات اورژانسی در مورد وی انجام شود.

علائم لاکتیک اسیدوز عبارتند از: حالت تهوع، استفراغ، درد شکمی، تنفس شدید و سریع و احساس ناخوشایند. افرادی که دچار نقص کبدی، نقص کلیوی و یا بیماری قلبی شدید هستند در معرض خطر ابتلا به لاکتیک اسیدوز قرار دارند و نباید از متفورمین استفاده نمایند.

۴-۴- داروهای آکاربوز^۱ و میگلیتول^۲ (مهارکننده های آلفاگلوکوزیداز)^۳:

این داروها باعث مهار آنزیم های موجود در دیواره روده کوچک می شوند، وظیفه این آنزیم ها شکستن نشاسته است. بنابراین افزایش میزان گلوکز پس از مصرف غذاهای حاوی نشاسته اندکی با تأخیر صورت می گیرد و پیک گلوکز خون پایین است. از جمله عوارض جانبی این داروها می توان به بروز نفخ در روده ها اشاره کرد زیرا زمانی که محصولات ناشی از شکسته شدن نشاسته به نواحی پایین تر روده کوچک می روند، در آنجا تحت تأثیر باکتری های روده موجب تولید گاز و ایجاد نفخ در روده می شوند.

• از داروی میگلیتول در بیماران مبتلا به نقص کلیوی نباید استفاده نمود.

-
1. Acarbose
 2. Miglitol
 3. Alpha-Glucosidase Inhibitors

سایر عوارض جانبی داروهای آلفاگلوکوزیداز به صورت افزایش وزن و نگهداری مایعات در بدن است به طوری که وزن اضافی معمولاً در قسمت شکم جمع می شود اما میزان گلوکز خون پایین است. تجمع مایعات نیز می تواند باعث تورم در قوزک پا شود. در افرادی که به بیماری های قلبی مبتلا هستند، این داروها می توانند باعث عود بیماری آنها گردند. علائم بیماری قلبی در این حالت به صورت تورم در پاها و تنفس کوتاه در دم و بازدم ظاهر می شود.

۴-۵- رزیگلیتازون و پیوگلیتازون و عوارض جانبی آنها:

رزیگلیتازون^۱ و پیوگلیتازون^۲ تحت عنوان دسته دارویی تiazolidinediones^۳ یا گلیتازون^۴ شناخته می شوند.

مکانیسم اثر این داروها بدین شکل است که قادرند باعث افزایش تحریر پذیری و حساسیت بافتها نسبت به انسولین شوند.

معمولاً چندین روز طول می کشد تا این داروها اثرات خود را بروز دهند پس به محض مصرف این داروها نباید انتظار داشت که میزان گلوکز در طی یک هفته یا کمتر از آن به سرعت کاهش یابد.

همچنین برای اثربخشی مناسب و کافی این داروها باید مقادیر کافی انسولین در بدن وجود داشته باشد تا دارو مؤثر واقع شود.

-
1. Rosiglitazone
 2. Pioglitazone
 3. Thiazolidinediones (TZD)
 4. Glitazone

تیاژولیدیندیونها علاوه بر کاهش میزان گلوکز باعث کاهش میزان تری گلیسیریدها و اسیدهای چرب آزاد نیز می شوند. همچنین قادرند باعث افزایش میزان کلسترول Total، کلسترول LDL و کلسترول HDL گردند. مقایسه داروی پیوگلیتازون با داروی رزیگلیتازون نشان می دهد که داروی پیوگلیتازون در کاهش میزان تری گلیسیریدها و افزایش میزان کلسترول HDL مؤثرتر است.

- از آنجایی که وجود چربیهای اضافی در بدن باعث بروز بیماریهای قلبی عروقی می شود لذا داروی پیوگلیتازون در کاهش میزان چربیهای مضر در بدن بسیار سودمند است و از این رو داروی بسیار مقرون به صرفه ای است.
- در طی بررسی های گسترده، مشخص شد که این داروها در درمان بیماری کبد چرب نیز بسیار مؤثر هستند و از آنجایی که بیماران دیابتی در معرض ابتلاء به بیماری های کبدی مختلفی قرار دارند لذا این داروها می توانند مانع بروز بیماری سیروز کبدی و آسیب به کبد در افراد دیابتی شوند.

بر طبق نظر FDA از این داروها در مورد بیمارانی که در معرض حمله های قلبی قرار دارند، نباید استفاده شود. یک مطالعه در مورد بیماران مبتلا به دیابت تیپ II که از داروی رزیگلیتازون استفاده نموده اند نشان داد که این بیماران با مصرف این دارو بیشتر در معرض حمله های قلبی قرار می گیرند. اما خوشبختانه در مورد داروی پیوگلیتازون عوارض فوق دیده نمی شود.

جدول شماره ۵ - داروهای خوراکی مهار کننده فعالیت آلفا گلوکوزیداز

نام ژنریک دارو	اشکال دارویی	دوز روزانه
مهار کننده های آلفا گلوکوزیداز		
Acarbose(Precose)	۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم	۳۰۰-۷۵ میلی گرم در سه دوز منقسم (قبل از غذا مصرف شود)
Miglitol(Glyset)	۲۵ و ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم	۳۰۰-۷۵ میلی گرم در سه دوز منقسم (قبل از غذا مصرف شود)

۴-۶- اگزوناتاید^۱ و عوارض جانبی آن :

این دارو باعث کاهش میزان گلوکز از ۴ طریق می شود :

(الف) آزادسازی انسولین از سلولهای بتا

(ب) کاهش آزادسازی گلوکاگون از سلولهای آلفا

(ج) کند شدن تخلیه معده

(د) کاهش اشتها و کاهش وزن

اگزوناتاید دقیقاً شبیه هورمون پلی پپتیدی شبه گلوکاگون (GLP-1) عمل می کند. این هورمون در پاسخ به حضور غذا از روده کوچک آزاد می شود. GLP-1 به سرعت در بدن آزاد شده و به طور مداوم اثربخشی خود را حفظ می کند. دوز پیشنهادی اگزوناتاید، ۵ میکروگرم به صورت دو بار در روز برای مدت زمان یک ماه می باشد.

1. Exenatide

در صورت تحمل، این میزان دوز به دو برابر افزایش می یابد و همانند قبل به صورت دوبار در روز مصرف می شود. زمانی که میزان گلوکز خون افزایش می یابد این دارو باعث کاهش میزان آن می شود اما زمانی که گلوکز خون در محدوده نرمال قرار دارد، این دارو بر روی میزان آن بی اثر است. آزادسازی انسولین وابسته به میزان گلوکز است و این بدان معناست که در زمان مصرف این دارو خطر کمتری برای ابتلا به هیپوگلیسمی وجود دارد.

نکته: اگزوناتاید باید در دمای یخچال نگهداری شود.

از عوارض جانبی اگزوناتاید می توان به موارد زیر اشاره کرد :

- ۱- این دارو در بیش از ۴۰٪ افرادی که از آن استفاده می کنند، حالت تهوع و استفراغ ایجاد می کند.
- ۲- در ۵٪ افراد حالت تهوع و استفراغ آنقدر شدید است که باید مصرف دارو را متوقف نمایند. در اغلب افراد بروز حالت تهوع و استفراغ قابل کنترل است منتهی به اندکی زمان نیاز دارد.
- ۳- از این دارو در بیماران مبتلا به ناراحتی معده نباید استفاده نمود زیرا باعث تأخیر در تخلیه معده می شود.
- ۴- اگزوناتاید در بیماران مبتلا به نقص کلیوی نباید استفاده شود.

۴-۷- سیتاگلیپتین و عوارض جانبی آن:

سیتاگلیپتین^۱ دارویی است که مهارکننده آنزیم دی پپتیل پروتئاز (DPP IV) می باشد. همچنین این دارو باعث طولانی تر شدن اثر هورمون پلی پپتیدی شبه گلوکاگون (GLP-1) می شود. سیتاگلیپتین با اثر بر روی GLP-1 باعث کاهش میزان گلوکز از طریق می شود:

- الف) باعث تحریک آزادسازی انسولین از سلولهای بتا می شود.
- ب) باعث مهار آزاد سازی گلوکاگون از سلولهای آلفا می شود.
- ج) باعث کند شدن روند تخلیه معده می شود.

دوز معمول این دارو ۱۰۰ میکروگرم در روز است که در صورت بروز نقص کلیوی این دوز می تواند تا ۵۰ میکروگرم یا ۲۵ میکروگرم در روز کاهش یابد. این دارو زمانی که به تنهایی استفاده شود باعث بروز هیپوگلیسمی، کاهش اشتها و کاهش وزن نمی شود.

- ویلداگلیپتین^۲ یا گالوس^۳ یک مهار کننده دیگر DPP IV است که در آینده نزدیک می تواند مورد استفاده قرار گیرد. عوارض جانبی این دارو عبارتند از: گلودرد، سردرد و افزایش اندک تعداد گلبول های سفید خون.

-
1. Sitagliptin
 2. Vildagliptin
 3. Galvus

۴-۸- پراملینتاید و عوارض جانبی آن :

پراملینتاید^۱ باعث محدود شدن افزایش میزان گلوکز پس از مصرف غذا می شود و این عمل را از طریق کند نمودن روند تخلیه معده و کاهش میزان گلوکاگون انجام می دهد. این دارو همچنین باعث اندکی کاهش وزن تا حدود ۲-۴ پوند می شود. سلولهای بتا علاوه بر آزادسازی انسولین، پروتئین دیگری به نام پلی پپتید آمیلوئید^۲ (IAPP) یا آمیلین^۳ را آزاد می کنند که عملکرد این پروتئین امروزه به طور کامل شناخته نشده است اما تصور می شود که در تنظیم اشتها دخالت داشته باشد.

پراملینتاید یک فرم اصلاح شده IAPP است. این دارو جهت استفاده در بیماران مبتلا به دیابت تیپ II و تیپ I که انسولین مصرف می کنند تجویز می شود. پراملینتاید نیز شبیه انسولین قبل از غذا باید تزریق گردد.

مهمترین عارضه جانبی این دارو حالت تهوع و استفراغ است که در افرادی که مشکلات گوارشی دارند بیشتر بروز می کند.

-
1. Pramlintide
 2. Islet amyloid polypeptide
 3. Amylin

جدول شماره ۶ - داروهای خوراکی مورد استفاده در درمان دیابت ملیتوس

مکانیسم عمل	حداکثر دوز مصرفی دارو	دوز اولیه دارو	مثال	کلاس دارو
کاهش تولید گلوکز در کبد	۸۵۰ میلی گرم سه بار در روز ۱۰۰۰ میلی گرم دو بار در روز	۵۰۰ میلی گرم روزانه	Metformin	Biguanides
افزایش حساسیت سلولهای بدن به انسولین	۴۵ میلی گرم روزانه	۱۵ میلی گرم روزانه	Pioglitazone (Actos)	Thiazolidinediones
	۴ میلی گرم دو بار در روز	۴ میلی گرم روزانه	Rosiglitazone (Avandia)	
تأخیر در جذب هیدراته‌های کربن	۱۰۰ میلی گرم سه بار در روز	۵۰ میلی گرم سه بار در روز	Acarbose (Precose)	Alpha-glucosidase inhibitors
	۱۰۰ میلی گرم سه بار در روز	۵۰ میلی گرم سه بار در روز	Miglitol (Glyset)	
تحریک ترشح انسولین از سلولهای بتا لوزالمعده	۲۰ میلی گرم دو بار در روز	۴ میلی گرم در روز	Glipizide (Glucotrol)	Sulfonylureas
	۱۰ میلی گرم دو بار در روز	۲/۵ میلی گرم در روز	Glyburide (DiaBeta, Micronase)	
	۸ میلی گرم دو بار در روز	۱ میلی گرم در روز	Glimepiride (Amaryl)	
تحریک ترشح انسولین از سلولهای بتا لوزالمعده	۴ میلی گرم سه یا چهار بار در روز	۰/۵ میلی گرم قبل از غذا	Repaglinide (Prandin)	Short-acting insulinotropic agents
	۱۲۰ میلی گرم چهار بار در روز	۶۰-۱۲۰ میلی گرم سه بار در روز	Nateglinide (Starlix)	

۴-۹- داروهای ترکیبی مورد استفاده در درمان دیابت :

بسیاری از افرادی که به بیماری دیابت مبتلا هستند ممکن است از یک یا چند داروی مختلف جهت تنظیم و کنترل قند خون خود استفاده نمایند. از این رو بسیاری از شرکت های سازنده دارو در تلاش هستند که داروهایی را تولید نمایند که ساختار ترکیبی داشته باشند.

داروهای ترکیبی می توانند حاوی دو یا تعداد بیشتری از داروهای مورد استفاده جهت درمان دیابت باشند. از طرف دیگر شرکت های بیمه نیز در جهت کاهش هزینه های درمان از بیماران حمایت می کنند. پس داروهای ترکیبی بسیار پرمفعت هستند.

داروهای ترکیبی معمولاً نام های مختلفی دارند به طوری که گاهی اوقات هم پزشکان و هم بیماران فراموش می کنند که داروهای ترکیبی حاوی دو یا چند داروی مختلف هستند. بنابراین در تجویز این داروها باید بسیار دقت کرد.

جدول شماره ۷- داروهای ترکیبی رایج جهت درمان دیابت تیپ II

نام برند دارو	داروی ترکیبی
Avandamet	Rosiglitazone + Metformin
Avandryl	Rosiglitazone + Glimepiride
Actoplus Met	Pioglitazone + Metformin
Duetact	Pioglitazone + Glimepiride
Glucovance	Glyburide + Metformin
Metaglip	Glipizide + Metformin
Janumet	Sitagliptin + Metformin

۴-۱۰- انواع انسولین:

هدف از درمان با انسولین این است که تا جایی که امکان دارد الگوی ترشح انسولین اصلاح شود. به طور معمول دو الگو برای آزادسازی انسولین وجود دارد:

الف) انسولین پایه که به طور مستمر از سلولهای بتا ترشح می شود و وظیفه تنظیم تولید گلوکز در کبد را بر عهده دارد.

ب) انسولین Bolus که در حقیقت انسولین آزاد شده در پاسخ به غذا می باشد و وظیفه کنترل تغییرات گلوکز پس از مصرف غذا را بر عهده دارد.

- برای درمان بیماران دیابتی دو نوع انسولین وجود دارد که عبارتند از :

الف) انسولین با عملکرد سریع^۱

این نوع انسولین مقدار گلوکز افزایش یافته به واسطه مصرف غذا را سریعاً تنظیم و کنترل می کند.

ب) انسولین با عملکرد طولانی مدت^۲

این نوع انسولین میزان انسولین پایه مورد نیاز فرد را تأمین می کند.

1. Fast-acting Insulin
2. Long-acting Insulin

۵- پروتکل درمانی :

- اندازه گیری هموگلوبین A_{1C} ، فاکتور اندازه گیری مناسب تری برای کنترل گلیسمیک مزمن نسبت به اندازه گیری قند خون است. کنترل دیابت و بررسی اختلالات آن (DCCT) نشان می دهد که دستیابی به غلظت های تقریباً نرمال گلوکز خون به طور ویژه ای باعث کاهش خطر ابتلا به اختلالات میکرووواسکولار و نورولوژیک در دیابت تیپ I می شود.

- پروتکل درمانی باید بر اساس میزان A_{1C} باشد که بتواند میزان آن را در محدوده ۷٪ و یا کمتر از این مقدار حفظ نماید. البته میزان A_{1C} در بیماران سالمند، بالاتر از این محدوده است.

به منظور دسترسی به A_{1C} مناسب میزان گلوکز خون باید دارای دو ویژگی باشد:

الف) میزان قند خون در محدوده ۷۰-۱۳۰ mg/dl باشد.

ب) میزان گلوکز پس از مصرف غذا (۹۰ تا ۱۲۰ دقیقه بعد از غذا) کمتر از ۱۸۰ mg/dl باشد.

از موارد کاهنده خطر ابتلا به بیماریهای قلبی و عروقی در افراد مبتلا به دیابت تیپ II می توان به عدم استفاده از سیگار، استفاده از آسپیرین، فشار خون ایده آل، کاهش چربیهای خونی، رژیم غذایی مناسب و تمرینات ورزشی اشاره کرد.

۵-۱- درمان غیر دارویی:

- با تغییر رژیم غذایی می توان از بروز چاقی، افزایش فشارخون و مقاومت به انسولین جلوگیری نمود.
- تمرینات ورزشی منظم می تواند باعث افزایش حساسیت بدن نسبت به انسولین شده و عدم تحمل گلوکز را نیز به تأخیر اندازد و از این طریق باعث تثبیت و کنترل قند خون شود.

۵-۲- درمان دارویی:

درمان اولیه :

- **متفورمین** : داروی متفورمین را می توان در بسیاری از بیماران در ابتدای زمان تشخیص بیماری دیابت تجویز کرد. میزان دوزاژ متفورمین باید تیترا شود تا به حداکثر میزان مؤثر خود یعنی ۸۵۰ میلی گرم دوبار در روز برسد. داروی متفورمین در افراد مسن با سن ۸۰ سال به بالا یا در بیمارانی که دچار ناراحتی های کلیوی، کبدی و قلبی هستند و یا افرادی که مصرف بیش از حد الکل دارند، نباید بیش از یک یا دو ماه مصرف شود.
- داروی خوراکی جایگزین متفورمین، یک سولفونیل اوره یا تیازولیدیندیون است که باید در درمان اولیه برای بیماران فوق مورد استفاده قرارگیرد.
- بیمارانی که دچار کاهش وزن هستند و یا افرادی که تجمع مقادیر بیش از حد اجسام کتون در مایعات و بافتهای بدن آنها وجود دارد (به علت متابولیزه شدن ناقص اسیدهای چرب) باید از انسولین استفاده نمایند.

- انسولین:

انسولین باید در مرحله ابتدایی درمان در افراد ذیل تجویز گردد:

- ۱- افرادی که میزان A_{1C} بیشتر از ۱۰٪ دارند.
 - ۲- افرادی که میزان قند پلاسما آنها در حالت ناشتا کمتر از 250 mg/dl می باشد.
 - ۳- افرادی که میزان غلظت گلوکز آنها کمتر از 300 mg/dl باشد.
 - ۴- افرادی که دچار کتونوری^۱ (افزایش میزان اجسام کتونی در ادرار) باشند.
- اگر میزان A_{1C} بیش از ۷٪ باشد، داروهای دیگر در اوایل شروع درمان همراه با متفورمین باید در طول ۲ تا ۳ ماه تجویز گردند.
- مرحله دوم درمان شامل تزریق انسولین، تجویز یک سولفونیل اوره و یا یک تiazolidinedione است.
- وضعیت درمانی هر ۳ ماه یکبار باید مورد بازنگری قرار گیرد و اگر هنوز میزان A_{1C} در مقادیر بیشتر از ۷٪ باشد باید از یک رژیم غذایی مناسب به همراه یک برنامه منظم دارو درمانی جهت درمان بیمار استفاده نمود.

1. Ketonuria

۵-۳- درمان دارویی ترکیبی برای درمان هایپرگلیسمی مزمن :

الف) متفورمین همراه با سولفونیل اوره :

متفورمین زمانی که همراه با سولفونیل اوره تجویز می شود دارای یک اثر افزایشی مضاعف بر روی کاهش میزان قند خون است.

ب) قرص ترکیبی به نام گلوکوانس^۱ به صورت ترکیب متفورمین با گلیبوراید در دوزهای $250 \text{ mg} + 1/25 \text{ mg}$ ، $500 \text{ mg} + 2/5 \text{ mg}$ و $500 \text{ mg} + 5 \text{ mg}$ موجود می باشد.

ج) متفورمین همراه با یک تiazolidinedione :

بیمارانی که داروی ترکیبی متفورمین به همراه سولفونیل اوره را نمی توانند مصرف کنند باید از داروی ترکیبی دیگری نظیر یک تiazolidinedione نظیر رزیگلیتازون یا پیوگلیتازون به همراه متفورمین استفاده نمایند.

1. Glucovance

د) رپاگلیناید (پراندین)^۱:

رپاگلیناید از نظر طبقه بندی دارویی به عنوان یک داروی ضد دیابت شناخته می شود. این دارو به عنوان داروی کمکی همراه با رژیم غذایی و ورزش در کنترل دیابت تیپ II به کار می رود. این دارو در مواردی که هایپرگلیسمی با رژیم غذایی، ورزش و یا متفورمین تنها قابل کنترل نباشد، از رپاگلیناید همراه با متفورمین استفاده می شود. در مطالعات بالینی ثابت شده که درمان ترکیبی رپاگلیناید و متفورمین دارای اثر سینرژیسم در بهبود هموگلوبین گلیکوزاید است. اگر با ترکیب این دو دارو، کنترل گلیسمیک مطلوب حاصل نشود، احتمالاً باید مصرف این داروها را قطع نموده و از انسولین به عنوان داروی جایگزین استفاده شود.

مقدار مصرف دارو:

- این دارو باید در دمای کمتر از ۲۵ درجه سانتیگراد و دور از رطوبت و نور و درون بسته بندی ارائه شده نگهداری شود.
- دارو باید ۳۰-۱۵ دقیقه قبل از هر وعده غذایی مصرف شود.
- در حین مصرف دارو باید توصیه های رژیم غذایی و ورزش به دقت رعایت شوند و قند خون مرتباً مورد کنترل و بررسی قرار گیرد.
- در صورت عدم مصرف یک وعده غذایی باید مصرف یک نوبت از دارو را حذف نموده و در صورت مصرف غذای اضافی، یک نوبت به دوز مصرفی دارو افزوده گردد.

1. Repaglinide(Prandin[®])

۵-۴- تزریق انسولین :

تزریق انسولین یک درمان منطقی برای درمان اولیه بیمارانی است که علائم بیماری دیابت را به طور کاملاً آشکار نشان می دهند. از انسولین جهت درمان بیماران مبتلا به علائم هایپرگلیسمی در طی ۳ روز می توان استفاده کرد تا زمانی که مقادیر قند خون به حالت نرمال باز گردد.

- بیمارانی که از داروهای کاهنده قند خون استفاده می کنند و دچار افزایش قند خون (هایپرگلیسمی) به طور دائمی هستند، باید مصرف داروهای خوراکی خود را متوقف نموده و یا به همراه آنها تزریق انسولین را آغاز نمایند.

REFERENCES

1. American Diabetes Association. "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes Care* 2007 Jan; 30 (Suppl 1): S42–47.
2. Cefalu WT, Waldman S, Ryder S. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type II diabetes mellitus : rationale and specific agents. *Clin Pharmacol Ther.* May 2007; 81(5):636-49.
3. "American Diabetes Association position statement: evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications." *J Am Diet Assoc* 2002 Jan; 102 (1): 109–18.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care.* Jan 2007; 30 Suppl 1:S4-S41
5. Barroso I. "Genetics of type II diabetes." *Diabet Med* 2005 May; 22 (5): 517–35.
6. American Diabetes Association. "Preconception care of women with diabetes." *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S76–78.
7. Gabbe SG, Graves CR. "Management of diabetes mellitus complicating pregnancy." *Obstet Gynecol* 2003; 102: 857–68.
8. American Diabetes Association. "Nutrition recommendations and interventions for diabetes." *Diabetes Care* 2007 Jan; 30 (Suppl 1): S48–S65.
9. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2005.
10. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004; 255(2):179-87.
11. Hatorpe V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:471-83.
12. Natrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycemia in the treatment of type II diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(suppl 3):S21-S31.

13.Hatorp V, Hansen KT, Thomsen MS. Influence of drugs interacting with CYP3A4 on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the prandial glucose regulator repaglinide. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:649-60.

14.The International Diabetes Federation website at idf.org/home/index.cfm?node_10 has contact information for diabetes organizations in different countries.

15.The CDC website has the recommendations for pneumonia and influenza immunization at cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5343a2.htm.

16.Medline Plus has information and links to several other websites regarding diabetes and pregnancy at nlm.nih.gov/medline plus/diabetes and pregnancy html.

17.The ADA has set out recommendations on how schools and day care centers should respond to children with diabetes and how to set up a Diabetes Health Care Plan for your child, available at http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/25/suppl_1/s122.pdf.

18.You can get trendy identification bracelets and necklaces that might appeal to children and adolescents at childrenwithdiabetes.com/d_06_700.htm.

19.American Diabetes Association. "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes Care* 2007 Jan; 30 (Suppl 1): S42-47.

20.American Diabetes Association. "Screening for type II diabetes." *Diabetes Care* 2003 Jan; 26 (Suppl 1): S21-24.

21.Atkinson MA, Eisenbarth GS. "Type I diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment." *Lancet* 2001 Jul 21; 358 (9277): 221-29. Review. Erratum in: *Lancet* 2001 Sep 1; 358 (9283): 766.

22.Turner RC, Cull CA, Frighi V, *et al.* Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type II diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281:2005-12

23.Wright A, Burden AC, Paisey RB, *et al.* Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type II diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25:330-6

24.Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of insulin therapy in type II diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:194-206

- 25.**Current Therapeutic Options in Type II Diabetes Mellitus. *Clinical Medicine & Research* Volume 1, Number 3: 189-200. *Clinical Medicine & Research* 2003. www.mfldclin.edu/clinmedres
- 26.**Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:S33-S50.
- 27.**Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley JE, Dunning BE. Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type II diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:983-988.
- 28.**Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, Inzucchi SE, Schumann WC, Petersen KF, Landau BR, Shulman GI. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type II diabetes. *Diabetes* 2000; 49:2063-2069.
- 29.**Martin J, Wang ZQ, Zhang XH, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE, Cefalu WT. "Chromium Picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type II diabetes." *Diabetes Care* 2006 Aug; 29 (8): 1826–32.
- 30.**American Diabetes Association. "Nutrition recommendations and interventions for diabetes." *Diabetes Care* 2007 Jan; 30 (Suppl 1): S48–S65.
- 31.**Centers for disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the united states, 2005. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2005.
- 32.**Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004; 255(2):179-87.
- 33.**Hatorpe V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:471-83.
- 34.**Natras M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycemia in the treatment of type II diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(suppl 3):S21-S31.
- 35.** Hatorp V, Hansen KT, Thomsen MS. Influence of drugs interacting with CYP3A4 on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the prandial glucose regulator repaglinide. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:649-60.

