



عنوان دوره آموزشی

# کاربرد روشهای آزمایشگاهی در تشخیص و درمان دیابت

تابستان ۱۳۹۶

اللَّهُمَّ احْمِزْنِي بِرَحْمَتِكَ

## بیماری دیابت :

دیابت نوع ۲ یک مشکل عمده بالینی و سلامت عمومی است. براساس برآوردهایی در سال ۲۰۰۰، تعداد ۱۷۱ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند، که ۱۸ میلیون آنها آمریکایی هستند. همچنین برآورد می‌شود که تا سال ۲۰۳۰ این تعداد به ۳۶۶ میلیون نفر در سراسر جهان افزایش یابد که ۳۰ میلیون نفر از آنها آمریکایی خواهند بود.

شیوع بالای دیابت، موجب تحمیل عوارض زیاد و سنگینی در سراسر جهان می‌شود. دیابت عامل اصلی نابینایی در افراد زیر ۶۵ سال، همچنین عامل نیمی از علت‌های دیالیزی شدن افراد و قطع عضوهای غیر ترومایی می‌باشد. هزینه‌های مالی مرتبط با بیماری دیابت رقم بالایی است به طوری که از هر هفت دلاری که برای مراقبت‌های بهداشتی در آمریکا هزینه می‌شود، یک دلار آن صرف درمان شرایط و یا عوارض دیابت می‌شود. در واقع، علی‌رغم اینکه فقط ۱۰ الی ۱۵ درصد افراد سالمند (در آمریکا) مبتلا به دیابت هستند، با این وجود در حدود ۲۵ درصد بودجه اختصاص داده شده به مراقبت‌های بهداشتی و پزشکی افراد سالمند در آمریکا، صرف درمان شرایط مرتبط با دیابت می‌شود. به علاوه، هزینه‌ی قابل توجهی به لحاظ هزینه‌های اجتماعی، گریبانگیر افرادی می‌شود که از عوارض درازمدت ناشی از دیابت رنج می‌برند که در این میان می‌توان به ناتوانی و مرگ زودرس اشاره کرد.

## تشخیص دیابت:

معیارهای تشخیصی دیابت:

- علائم بیماری دیابت (افزایش میزان ادرار، پرنوشی، کاهش وزن بدون دلیل) به اضافه اینکه غلظت گلوکز پلاسما به صورت تصادفی  $< 11 \text{ mmol/L}$  ( $200 \text{ mg/dl}$ ) باشد.
- گلوکز پلاسما به صورت ناشتا  $< 126 \text{ mg/dl}$  ( $7 \text{ mmol/L}$ ). (ناشتا: حداقل برای مدت ۸ ساعت هیچ کالری ای دریافت نشود).
- گلوکز پلاسما ۲ ساعت بعد  $< 200 \text{ mg/dl}$  ( $11 \text{ mmol/L}$ ) تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT)  $g$  ۷۵ باشد.

در صورت عدم افزایش واضح قند خون با عدم جبران متابولیکی حاد، این معیارها (که در بالا به آنها اشاره شد) بایستی با تکرار تست در یک روز دیگر تایید شوند. ضمناً OGTT به عنوان روتین در موارد بالینی توصیه نمی‌شود.

این معیارهای تشخیصی در شکل ۱،۱ خلاصه شده اند.

در حال حاضر تشخیص دیابت بر اساس چندین معیار تشخیصی می‌باشد (که به طور خلاصه در بالا ذکر شدند). در بیمارانی که علائم کلاسیک دارند از قبیل افزایش میزان ادرار، پرنوشی و کاهش وزن، گلوکز پلاسما تصادفی بیشتر از  $200 \text{ mg/dl}$  معیار تشخیصی می‌باشد. باین وجود، اکثر بیماران بدون علائم هستند. در افرادی که مشکوک به ابتلا به دیابت می‌باشند بایستی گلوکز ناشتا و یا تست تحمل گلوکز  $75 \text{ g}$  در آنها چک شود. میزان FPG بزرگتر یا مساوی با  $126 \text{ mg/dl}$  ( $7 \text{ mmol/L}$ ) معیار تشخیص دیابت می‌باشد. اما بایستی در بیماران بدون علامت در موقعیت دیگری هم مورد تایید قرار گیرد. در خصوص OGTT، مقدار بیشتر از  $200 \text{ mg/dl}$  ( $11 \text{ mmol/L}$ ) دیابتی در نظر گرفته می‌شود. باین وجود، مقادیر کمتر از این ارقام نیز کاملاً نرمال نیستند چرا که گلوکز ناشتای نرمال از  $100 \text{ mg/dl}$  ( $5,5 \text{ mmol/L}$ ) کمتر است، و بنابراین گلوکز ناشتای مابین  $100 \text{ mg/dl}$  و  $125 \text{ mg/dl}$  نشانه تشخیصی از گلوکز ناشتای غیرنرمال (IFG) می‌باشد، و قند ۲ ساعته  $199-140 \text{ mg/dl}$  به نام مقاومت گلوکز مختل

شده (غيرنرمال) (IGT) خوانده می‌شود. هردوی این شرایط پیش بینی کننده افزایش خطر ابتلا به بیماری دیابت می‌باشد. و نیز حتی در صورت عدم ابتلا به دیابت پیش بینی کننده خطر ابتلا به عوارض عروق بزرگ می‌باشد در بیمارانی که IGT دارند خطر ابتلا به عوارض عروق بزرگ به طور فزاینده‌ای بالا می‌باشد.

همچنین، تعیین افرادی که در خطر ابتلا به دیابت می‌باشند کار نسبتاً آسانی است و این افراد بایستی، حتی در صورتی که بدون علامت هستند نیز مورد آزمایش اولیه و زودهنگام قرار گیرند تا درمان اولیه آنها شروع شود، و یا اینکه اقدامات پیشگیرانه‌ای که در زیر توضیح داده می‌شوند، در صورتیکه IFG یا IGT داشته باشند، در خصوص آنها به عمل آید.

شکل ۱،۱ خلاصه معیارهای تشخیصی در دیابت

126 100 mg/dl (mmol/L)	100 (5.5)      140 (7.8)      200 (11.0)	
	IFG	IFG+IGT
Normal	IGT	دیابت
گلوکز ۲ ساعت بعد (mg/dl (mmol/L)		

چه کسانی باید برای بیماری دیابت غربالگری شوند:

- برای تمامی افراد بالای ۴۵ سال آزمایش انجام گیرد، اگر نرمال بود هر سه سال یکبار تکرار شود.

- برای افراد با ریسک بالا غالباً باید تست را در سنین پایین‌تری انجام داد.
- افراد چاق (کسانی که وزن مطلوب بدن بیشتر از ۱۲۰ درصد دارند و یا شاخص توده بدن (BMI) بیشتر از  $27 \text{Kg/m}^2$  دارند).
- افرادی که خویشاوند درجه یک مبتلا به دیابت داشته باشند.
- اعضای گروه جمعیتی قومی با ریسک بالا (برای مثال آمریکایی‌های آفریقایی تبار، اسپانیایی تبار و بومی)
- زنانی که نوزاد با وزن بیش از ۴ کیلوگرم به دنیا آورده‌اند و یا دیابت دوران حاملگی در آنها تشخیص داده شده است.
- افراد با فشار خون بیشتر از  $140/90 \text{ mmHg}$
- سطح کلسترول لیپوپروتئین با تراکم بالا (HDL-C) بزرگتر از  $35 \text{ mg/dl}$  و یا سطح تری‌گلیسرید بیشتر از  $250 \text{ mg/dl}$  ( $280 \text{ mmol/L}$ )
- افراد با IGT یا IFG در تست قبلی
- در محیط‌های کلینیکی، FPG بر OGTT ارجحیت دارد که به دلیل سهولت استفاده، راحتی، پذیرش بیمار و هزینه کم آن می‌باشد.

معیارهای تشخیصی که براساس مستندات اپیدمیولوژیک انتخاب شده‌اند، بیانگر این موضوع هستند که آستانه خطری برای ایجاد آسیب در شبکیه چشم در این سطوح وجود دارد. با این وجود گلوکز، متغیر مداومی در این جمعیت است، و رابطه با بیماری قلبی عروقی (CVD) تقریباً به صورت خطی است، هرگونه افزایش در گلوکز منجر به افزایش در خطر ابتلا به CVD می‌شود. این خطر حتی اگر فقط بعد از غذا افزایش یابد و گلوکز ناشتا نرمال باشد (IGT جدا شده)، باز هم وجود دارد. در تمایز و تشخیص مابین دیابت نوع ۱ و نوع ۲ دشواری‌هایی وجود دارد. این مسئله حائز اهمیت است (به شکل ۱، ۲ رجوع شود)، چراکه انسولین معمولاً در دیابت نوع ۱ برای بیماران حیاتی می‌باشد.

در حالیکه اغلب دیابت نوع ۱ در دوران کودکی و دیابت نوع ۲ در بزرگسالی به وجود می‌آید، برعکس این موضوع نیز می‌تواند رخ دهد. به طور مشابهی، در حالیکه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ معمولاً چاق هستند، در حدود ۱۰ الی ۱۵ درصد

افراد ممکن است چاق نباشند، و با افزایش در میزان چاقی، بیماران زیادی با دیابت نوع ۱ درحقیقت ممکن است دیابت نوع ۲ نیز داشته باشند. سایر ویژگی‌های متمایز کننده ای که می تواند به این طبقه‌بندی کمک نماید شامل سابقه خانوادگی می‌باشد که بیشتر در دیابت نوع ۲ شایع است و همچنین سابقه کتواسیدوز که در دیابت نوع ۱ تغییری نمی‌کند، اگرچه ممکن است گاهی در دیابت نوع ۲ رخ دهد. نشانگرهای تشخیصی مهم دیگر شامل وجود بیماری‌های خود ایمنی مرتبط با دیابت نوع ۱، و وجود برخی از آنتی‌بادی‌ها، به ویژه آنتی‌بادی‌های گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (آنتی-GAD) در نوع ۱ است. شکل ۱،۳ تفاوت‌های میان دیابت نوع ۱ و نوع ۲ را خلاصه وار نشان می‌دهد.

## شکل ۱،۲ تمایز بین انواع دیابت

### دیابت نوع ۱

تخریب سلولهای بتا جزایر پانکراس، اغلب موجب کمبود انسولین خالص می‌شود.

- واسط‌های ایمنی
- بدون علت

### دیابت نوع ۲

معمولا مقاومت انسولینی مرتبط با کمبود انسولین که به دنبال نقص در ترشح انسولین میباشد.

### انواع خاص دیگر

- نقص ژنتیکی در عملکرد سلول های بتا
- نقص ژنتیکی در فعالیت انسولین
- بیماری های اگزوکراین پانکراس
- بیماری های اندوکرینی
- منصوب به دارو یا مواد شیمیایی
- عفونت ها
- اشکال غیرمتداول دیابت‌های واسط‌های ایمنی
- سندرم های ژنتیکی که گاهی با دیابت همراه می شود

## پیش بینی و پیشگیری از دیابت:

### پیش بینی

دیابت نوع ۲ را غالباً می‌توان در بیمارانی که دارای انواع مختلفی از ریسک فاکتورها هستند، و در بالا به طور خلاصه بیان شدند، پیش بینی نمود. بیمارانی که این ریسک فاکتورها را دارا هستند، درمقایسه با کسانی که این شرایط را ندارند بایستی در سنین پایینتری غربالگری شوند. این افراد شامل بیمارانی می‌شوند که IGT یا IFG اولیه دارند، دیابت دوران جنینی اولیه و یا سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارند، چاق هستند، گروه‌های قومی مشخص و نیز بیمارانی که مبتلا به بیماری عروقی (واسکولار) شناخته شده و یا پرفشاری خونی هستند.

درمقابل، پیش بینی دیابت نوع ۱ دشوارتر است و درحال حاضر درعرصه‌های بالینی به صورت روتین انجام نمی‌پذیرد. با این وجود، مطالعات و بررسی‌های پژوهشی، هم نژاد بیمارانی را تعیین نموده اند که براساس نوع HLA و وجود سلول لانگرهاس و سایر آنتی‌بادی‌ها در خطر ابتلا قراردارند.

### شکل ۱،۳، خلاصه تفاوت های بین دیابت نوع ۱ و نوع ۲

نوع ۲	نوع ۱	
معمولا در پیری، اما امروزه در میانسالی	معمولا در جوانی	سن شروع
اغلب باوزن بالا	تقریبا در ۲۰٪ با وزن بالا	وزن
بیش از ۵۰٪ موارد	۱۰٪ موارد	سابقه خانوادگی
به ندرت	اغلب وجود دارد	کتواسیدوز دیابتی
بیشتر ثابت، هایپوگلیسمی خفیف	بسیارمتغیر، هایپوگلیسمی شدید	قندخون
گاهی اوقات	اغلب	اختلال تیروئید
عوامل چندگانه به علاوه انسولین	همیشه با انسولین	درمان
معمولا وجود ندارد	اغلب وجود دارد (آنتی GAD)	آنتی‌بادی‌ها
درابتدای بالا، بعدها کاهش	اغلب کم	انسولین سی پپتید پلاسما



## پیشگیری

آزمایشات کلینیکی متعددی که صورت گرفته است نشان داده‌اند که تغییرات نسبتاً کمی در سبک زندگی می‌تواند منجر به کاهش خطر ابتلا به دیابتی شود که به تازگی شروع شده است. موثرترین درمان که ایمن بوده و با کمترین هزینه قابل دسترس است تغییر سبک زندگی است شامل: پیاده روی ۳۰ دقیقه‌ای در روز و کاهش در حدود ۵ درصد وزن بدن. نتایج "برنامه پیشگیری دیابت" (DPP) (به شکل های ۱،۴ و ۱،۵ رجوع شود) نشان می‌دهد که تغییرات ویژه در سبک زندگی منجر به کاهش ۵۸ درصدی تبدیل شدن IGT به دیابت می‌شود. مت فورمین حدود ۳۰ درصد باعث کاهش خطر ابتلا می‌شود که در افراد جوان و چاق موثرتر است. در مطالعه (DREAM)، رامی پریل در پیشگیری از دیابت کارایی نداشت، در حالیکه روزی گلیتازون منجر به کاهش ۶۰ درصدی در ابتلا به دیابت گردید. با این وجود، روزی گلیتازون خطر ابتلا به نارسایی قلبی را افزایش می‌دهد و بنابراین برای پیشگیری از دیابت توصیه نمی‌شود. براساس آزمایشات بالینی که تا به امروز انجام شده است مواردی که در شکل های ۱،۵ تا ۱،۷ آورده شده‌اند توصیه می‌شود.

## شکل ۱،۴ خلاصه مطالعات پیشگیری از دیابت

مطالعه	پیشگیری	درصد کاهش خطر (%)
DPS پایان	غذا و ورزش	۵۸
پیشگیری دیابت برنامه	غذا و ورزش	۵۸
STOP_NIDDM	مت فورمین	۳۱ (۵۸٪ اگر چاق باشند)
TRIPOD	آکاربوز	۳۶
DREAM	تورو گلیتازون	۵۶
-	روزی گلیتازون	۶۰
-	رامی پریل	NS

DPS: مطالعه پیشگیری از دیابت. DREAM: بررسی کاهش دیابت با داروهای رامی پریل و روزی گلیتازون. -STOP

NIDDM: مطالعه پیشگیری از دیابت ملیتوس غیروابسته به انسولین. TRIPOD: تروگلیتازون در پیشگیری از دیابت

### شکل ۱،۵ پیشنهادات پذیرفته شده در پیشگیری از دیابت

گروه	درمان
نقص در گلوکز ناشتا یا نقص تحمل گلوکز اشخاص با نقص گلوکز ناشتا و نقص تحمل گلوکز به همراه عوامل دیگر: <ul style="list-style-type: none"><li>• سن زیر ۶۰ سال</li><li>• BMI بیشتر از <math>35 \text{ Kg/m}^2</math></li><li>• سابقه خانوادگی دیابت در مرحله اول</li><li>• افزایش تری گلیسرید</li><li>• کاهش HDL کلسترول</li><li>• فشارخون بالا</li><li>• هموگلوبین A1C بیشتر از ۶٪</li></ul>	تغییر سبک زندگی (کاهش ۱۰-۱۵٪ وزن و پیاده روی حدود ۳۰ دقیقه در روز) تغییر سبک زندگی (مانند بالا) و یا مت فورمین*

\*مت فورمین 850mg دوبار در روز اگر منع مصرف نداشته باشد. یادداشت: مت فورمین مورد موافقت FDA جهت

پیشگیری از دیابت نمی باشد. BMI: شاخص توده بدن. HDL: لیپوپروتئین باندانسیته بالا.

## شکل ۱،۶ دستورالعمل های پیشگیری از دیابت نوع ۲

افرادی که ریسک بالایی جهت ابتلا به دیابت دارند بایستی از فواید کاهش وزن آگاه شوند و درفعالیت های بدنی متعادل شرکت داده شوند.

بیماران با IGT بایستی به کاهش وزن توصیه شوند به همان نسبت نیز جهت افزایش فعالیت فیزیکی آموزش داده شوند.

بیماران با IFG بایستی به کاهش وزن توصیه شوند به همان نسبت نیز جهت افزایش فعالیت فیزیکی آموزش داده شوند.

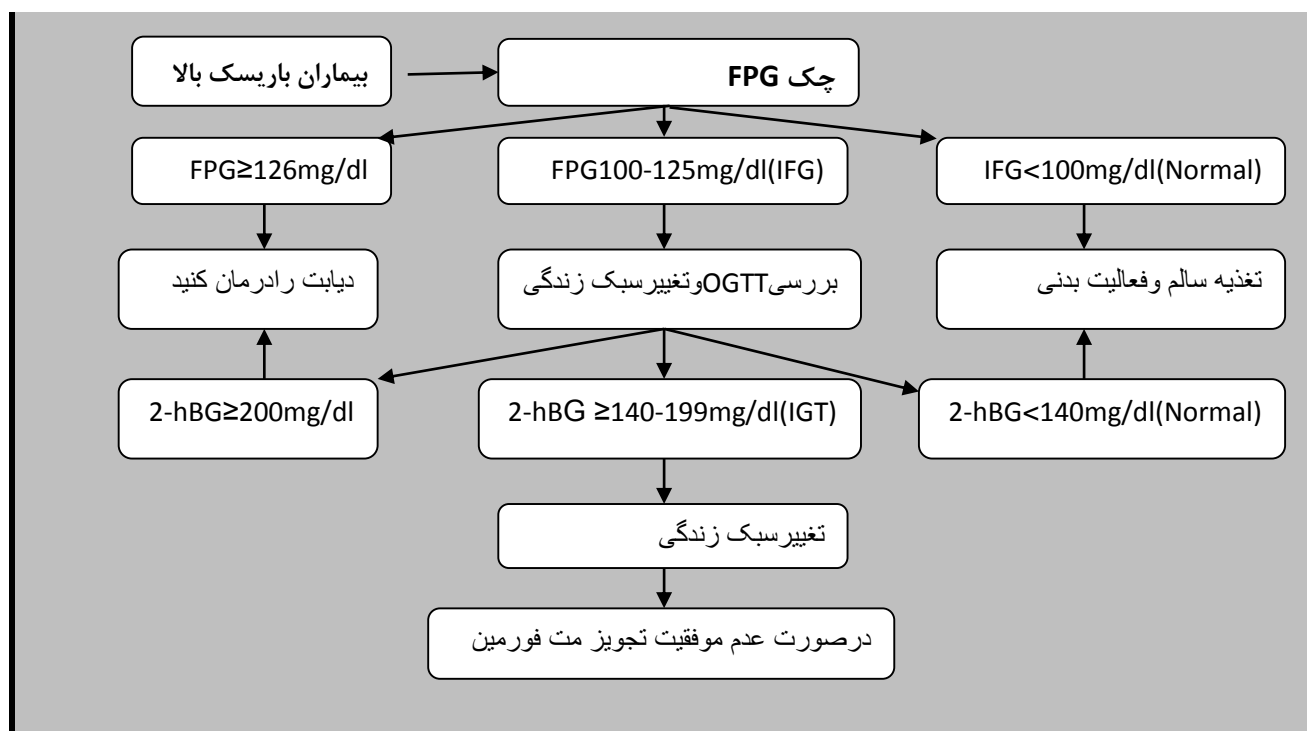
توصیه به ادامه درمان جهت موفقیت مهم می باشد.

کنترل مداوم در بیماران پیش دیابتی که به سمت دیابت پیشروی میکنند هر ۲-۱ سال باید انجام شود.

درافرادی که سایر ریسک فاکتورهای CVD را دارا هستند بایستی توجه بیشتری به انتخاب درمان مناسب شود (برای مثال استفاده از تنباکو، فشارخون بالا، اختلال لیپید)

دارو درمانی نباید به صورت روتین جهت پیشگیری از دیابت استفاده شود، داروها مورد موافقت جهت تجویز نمی باشند. بنابراین مت فورمین در بیماران انتخابی با احتیاط استفاده شود

CVD: بیماری قلبی عروقی. IFG: گلوکز ناشتای مختل. IGT: تحمل گلوکز مختل



متفورمین و داروهای دیگر مورد توافق جهت پیشگیری نیستند.

BG: قند خون. FPG: گلوکز ناشتای پلاسما. IFG: گلوکز ناشتای مختل. IGT: تحمل گلوکز مختل.

## مدیریت دیابت

## اهداف درمان

به لحاظ تاریخی (سابقه ای) درمان دیابت براساس ارزیابی علائم بیماران صورت می گرفته است. با این وجود قندخون افزایش یافته، فشارخون افزایش یافته و کلسترول افزایش یافته اغلب بدون علامت هستند. با این حال، تحقیقات نشان داده اند که درمان اولیه و موفقیت آمیز این مشکلات می تواند از عوارض دیابت پیشگیری کرده و یا آنها را به تعویق بیندازد.

اهداف درمان دیابت در درازمدت برای پیشگیری از عوارض میکروواسکولار (عروق کوچک) از قبیل نابینایی، نارسایی کلیوی و قطع عضو و نیز تا حد ممکن پیشگیری از عوارض ماکروواسکولار (عروق بزرگ) می باشد. هدف مراقبت - کنندگان سلامتی در بیماران باید به صورت فعالانه باشد یعنی درعین حالیکه تلاش برای افزایش و بهبود زندگی صورت می گیرد، سلامتی فرد بیمار به حداکثر افزایش یابد که این مهم براساس انتخابی که مبتنی بر آگاهی بیمار از اهداف درمان می باشد انجام می پذیرد. در کوتاه مدت مراقبین سلامتی می توانند از طریق اهداف ایجابی درمان توسط متخصصان مختلف هدایت شوند. کارشناسان توصیه می کنند که تمرکز اولیه مراقبین بر کنترل ABC های دیابتی باشد: A1C، فشارخون و کلسترول. (به شکل ۱، ۲ رجوع شود).

جهت تسهیل در رسیدن به اهداف درمانی، بایستی برنامه درمان برای بیماران دیابتی شامل ارزیابی های ضروری برای بررسی پیشروی بیمار به سمت رسیدن به اهداف بلندمدت باشد (شکل ۲، ۲). آزمایش هموگلوبین A1C، که همچنین به عنوان آزمایش اصل مراقبت نیز قابل دسترسی است، میتواند به کار رود تا بیماران در بحث های اهداف درمانی شرکت کنند و همچنین در خصوص تغییرات درمان نظرات موافقی جلب شوند که برای نیل به اهداف مطلوب درمانی مورد نیاز می باشند

تأمین کننده مراقبت سلامت بایستی از اهمیت مذاکره و گفتگو و دستیابی به موفقیت بیمار در خصوص نقشه و طرح درمان دیابت آگاهی داشته باشد. هرچه موافقت‌های فراهم کننده - بیمار(هر دو) در خصوص نقشه‌های درمان و راهکارها برای دستیابی به اهداف درمان قویتر باشد، خود-کارآیی بیمار و خودمدیریتی دیابت بیشتر و قوی‌تر خواهد بود.

### شکل ۲,۱ خلاصه پیشنهادات به بزرگسالان دیابتی

#### اهداف کنترل قند

هموگلوبین A1C	کمتر از ۷٪
گلوکز قبل غذا	90-130mg/dl(5.0-7.2mmol/L)
گلوکز ۲ ساعت بعد غذا	کمتر از 180mg/dl(<10mmol/L)

#### اهداف لیپیدها

لیپوپروتئین بادنسیته کم (LDL)	<100mg/dl(<2.6mmol/L)
تری‌گلیسیرید	<150mg/dl(<1.7mmol/L)
لیپوپروتئین بادنسیته بالا (HDL)	>40mg/dl(>1.0mmol/L)

#### اهداف فشارخون

<130/80mmHg

در هر ویزیت	- فشارخون	- وزن	- مشاهده پاها
هر سه ماه یکبار	هموگلوبین A1C		
هر ۶ ماه	بررسی دندان ها		
سالانه	- میزان آلبومین/کراتینین (در صورت وجود پروتئین در ادرار) - نبض پا و آزمایشات نورولوژیکی - آزمایش اتساع چشم (به وسیله فرد ماهر) - آزمایش بیمار از نظر فاکتورهای مرتبط در کاهش لیپیدهای خون - بررسی دانسته ها و توانایی بیماران دیابتی جهت خودمراقبتی شامل: کنترل مداوم قند توسط خود فرد (SMBG) - برنامه غذایی - فعالیت بدنی - مدیریت وزن		

یک مدل مراقبتی قدیمی که متناسب رویه‌های عملی فردی است، ممکن است در یاری به بیماران برای دستیابی به اهداف متناسب درمانی معتبر نباشد. اطلاعات سازماندهی شده و سهل‌الوصول بیمار و بکارگیری تکنولوژی‌های اطلاعات سلامتی، کمک مضاعفی را فراهم می‌کند. یک مدل زیاد بکار رفته یعنی مدل مراقبت مزمن، توسط موسسه مک کول به وجود آمده است که در شکل ۲,۳ به نمایش گذاشته می‌شود.

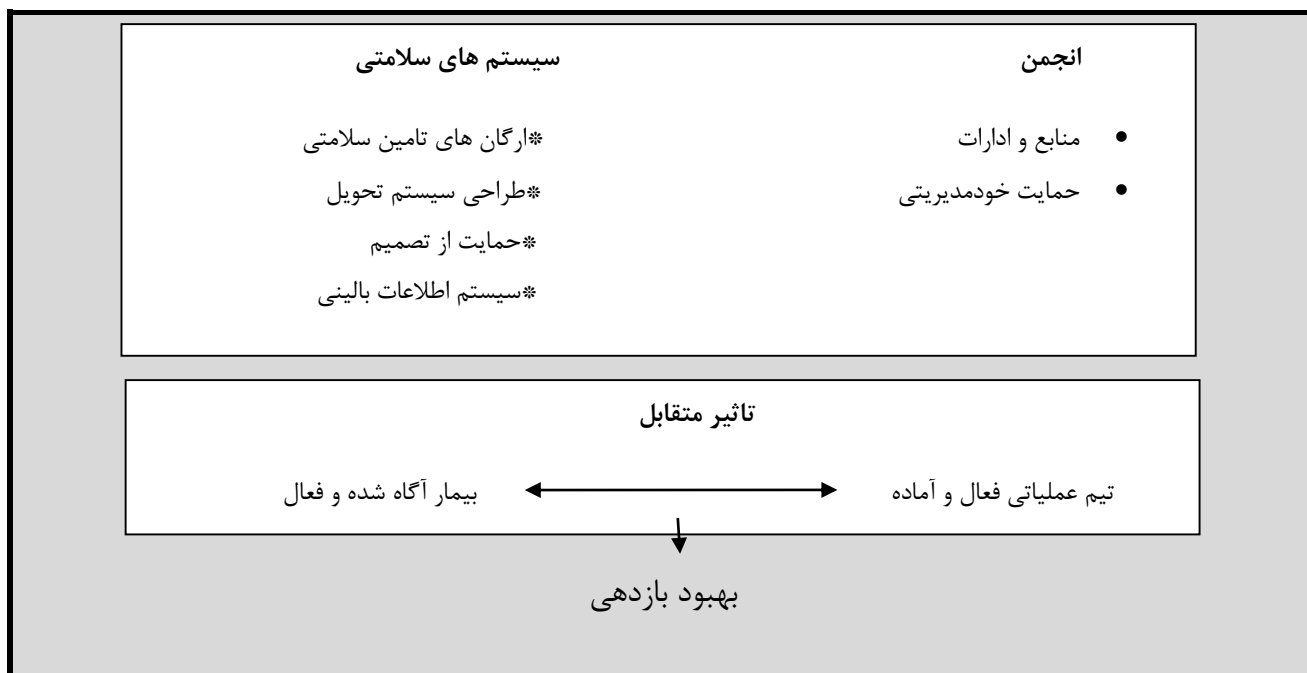
#### مراقبت مشترک - رویکردی چندموضوعی

در میان همه گیری دیابتی اخیر، به نظرمی‌رسد که متخصصان دیابت در خصوص ضرورت رویکرد گروهی در مدیریت و آموزش دیابت اتفاق نظر دارند. گزارشی که به وسیله "انجمن متخصصان هورمون شناسی کلینیکی آمریکا"

(AACE) منتشر شده بیانگر آن است که دو سوم بیماران دیابت نوع ۲، سطوح هموگلوبین A1C کنترل شده ندارند. با این وجود در یک بررسی مرتبط که AACE گزارش داد، ۸۴ درصد بیماران گزارش کردند که گلوکز خون آنها "خوب کنترل شده است". از این موضوع می توان به این نتیجه رسید که اکثر بیماران مقادیر مربوط به "کنترل خوب" را نمی دانند. بیماران به عنوان بخشی از فرآیند آموزش رسمی، نیاز به آموزش باکیفیت بالا و به روز دارند و همینطور به عنوان بخشی از پروسه آموزشی در ارتباط با هر کدام از اعضای تیم، نیاز به آموزش مداوم و مستمر دارند. این فرصت های آموزشی، تمامی اطلاعات ضروری را در خصوص خود-مدیریتی ماهرانه دیابت شامل پیشرفت اهداف درمان، در اختیار بیماران قرار خواهد داد.

برنامه ملی آموزش دیابت، برنامه ای همراه با جزئیات کامل را برای کمک به مراقبت کنندگان در ایجاد تیم چند موضوعی و کاربردی فراهم می آورد که ظرفیت تامین بیماران با درمان پیوسته و تهاجمی و همینطور فرصت های آموزشی را دارد که نیازهای فردی بیمار را برآورده خواهد کرد و درعین حال به بیماران کمک خواهد نمود تا به مناسبترین هدف درمانی که مطلوب خود بیمار است، دست یابد (شکل ۲,۴).

### شکل ۲,۳ مدل مراقبتی مزمن





## تغذیه سالم و کنترل وزن

توصیه هایی برای تغذیه سالم و کنترل وزن

- غذاهای متنوع حاوی انواع متناسب مغذی ها بخورید.
- روزانه ۴-۲ وعده میوه بخورید.
- روزانه ۵-۳ وعده سبزیجات بخورید.
- نمک، الکل، چربی های اشباع شده، کلسترول، غذاهای حاوی قند و غذاهای چرب را محدود کنید.
- تکه های کوچکتر بخورید و هرگز وعده های غذایی را حذف نکنید.
- تا حد امکان از غذاهای کامل سبوسدار استفاده نمایید.
- با یک آموزش دهنده دیابتی مشاوره کنید و یا در برنامه های رژیم برای کمک به آماده سازی وعده غذایی خاص شخص ثبت نام کنید. در این جلسات در صورت مطلوب بودن می توان از جایگزینی کربوهیدرات ها (میزان کربوهیدرات موجود) به عنوان یک جایگزین طرح غذایی بحث نمود.

اهداف کلی در تغذیه درمانی (MNT) برای دیابتی ها

- MNT بایستی دستیابی به اهداف متابولیک را تسهیل نماید که شامل سطوح گلوکز، سطوح لیپید و فشار خون است که خطر عوارض میکرووواسکولار و ماکرووواسکولار مربوط
- به دیابت را در بیماران به حداقل می رساند.
- MNT بایستی برای مدیریت حداکثری عوارض دیابتی موجود و ریسک فاکتورهای عوارض بیشتر متناسب باشد.
- MNT بایستی دستیابی به بیشترین سطح سلامتی را برای هر فرد تسهیل نماید
- MNT بایستی در جهت برآورده ساختن نیازهای ویژه هر بیمار عمل نماید.

مطالعات نشان می دهند که تقریباً ۸۰ درصد افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ اضافه وزن داشته و یا چاق هستند. متخصصان توافق دارند که افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بایستی تشویق و ترغیب شوند که وزن خود را در حالت مطلوب و مناسب نگه دارند. اکثریت این متخصصان با توصیه‌های زیر موافقت:

- شاخص توده بدن (BMI) کمتر از  $25 \text{Kg/m}^2$
- ۵۰ الی ۶۰ درصد جذب مربوط به کربوهیدرات‌ها باشد.
- جذب پروتئین ۱۱ الی ۱۸ درصدی از مجموع جذب کالری‌ها
- محدود ساختن چربی به ۲۵ الی ۳۰ درصد جذب کالری
- جذب فیبر، روزانه به میزان ۲۵ الی ۳۰ گرم
- استفاده از غذاها با شاخص قندی کم
- استفاده از سبوسدارها، گیاهان، سبزیجات و میوه‌جات.

تحقیق خاصی جهت تایید ارتباط مابین کاهش وزن و بهبود حساسیت پاسخ دهی به انسولین و همینطور بهبود کنترل قند صورت گرفته است.

## شکل ۲،۴ اعضای تیم مراقبت کننده سلامتی در دیابت

بیمار

آگاه: شخصی که توانایی کنترل مداوم غذا ورزش و قند خون را دارد



متخصص تغذیه

تامین کننده مراقبت سلامتی

پرستار آموزش

آموزش و تضمین با

بمراقبت های اصلی بیمار مثل کنترل

متخصص در زمینه دیابت جهت

تمرین در دیابت

خوب درمان ورزش دارویی دیابت تمرکز دارد

آموزش مهارت های روزانه



مری

ارتوپد

دندان پزشک

چشم پزشک

مددکار اجتماعی

ورزش

کمک به

درمان مشکلات پا

بررسی سلامت دندان ها

بررسی سلامت چشم

با احساسات مرتبط با زندگی

برنامه ریزی مناسب

جهت

مثل کرن و پینه

هر ۶ ماه

به طور سالیانه

با بیماری مزمن سروکار دارد

کمک به بهبودی در



مدیریت دیابت

متخصص قلب، متخصص کلیه، متخصص اعصاب، داروساز، ارتوپد



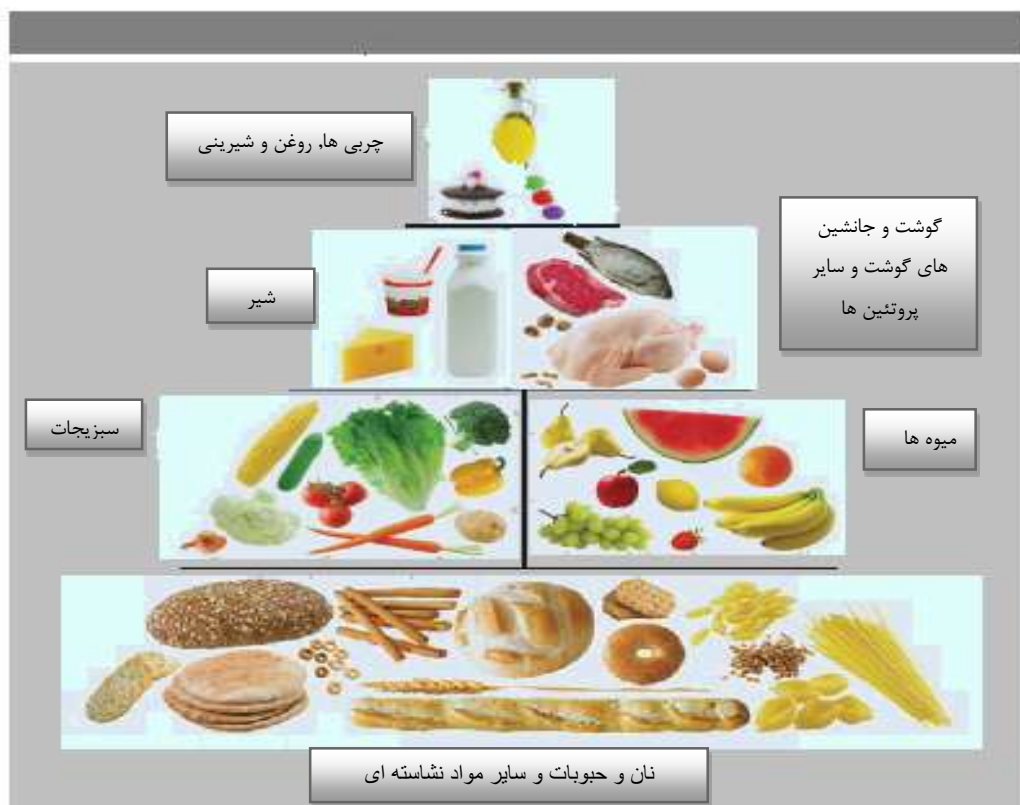
گروه های حمایت کننده جامعه: گروه های مذهبی، گروه های حمایت کننده، حمایت کارفرما

راهکارهایی وجود دارند که تشویق کننده تغذیه کاملی جهت کاهش وزن به روش آسانتری است. که عبارتند از:

- برنامه های غذایی که شامل جذب غذای کامل در دوره های ویژه ای است.
- مشاوره تغذیه ای برای مناسب کردن برنامه غذایی و انتخاب غذا و همینطور کسب اطلاعات در خصوص اندازه های کوچکتر (وعده های کوچک غذایی)
- مشاوره رفتاری برای بهتر کردن کنترل محرک ها
- رژیم های کاهش وزن ساختاری
- جایگزین های غذایی

در مطالعه ای که اخیرا انجام گرفته، بدون استفاده از دخالت های دارویی ضد افزایش قند خون، ۱۰٪ کاهش وزن باعث بهبود قابل ملاحظه ای در A1C به میزان  $0,4 - 0,3 \pm 0,6 - 1$  گردید. در یک تحقیق مشخص گردید که در طی ده روز اول رژیم غذایی محدود شده به لحاظ کالری، کاهش حداکثری در موارد افزایش قندخون تقریبا به میزان ۸۷ درصد رخ داد، با وجودیکه فقط درصد کمی از کاهش وزن رخ داده بود. یافته های یک بررسی که اخیرا توسط کلی و همکارانش صورت گرفته است حاکی از آن است که دوره کوتاهی از محدودیت کالریک می تواند منجر به بهبودهای قابل توجهی در حساسیت انسولین، ترشح انسولین و تولید گلوکز کبدی شود که از این تئوری پشتیبانی می کند که مجموع کالری روزانه می تواند بیشترین تاثیر رایر هموستازی در بیمارانی داشته باشد که دیابت نوع ۲ دارند.

توصیه های تغذیه ای بایستی براساس "هرم غذایی" (شکل ۲,۵) باشد که امکان تنوع در تعداد متناسب غذاهایی را که براساس ارزیابی های شخصی تعیین شده است می دهد که شامل وضعیت تغذیه ای، غذاهای موردعلاقه و غذاهایی که مورد علاقه نیست، و سایر موضوعات سلامتی می باشد.



## ورزش

مطالعه‌ای که نتایج آن اخیراً منتشر شده است، معلوم کرده است که اکثریت بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ فعالیت بدنی منظمی انجام نمی‌دهند و یا تمرینات منظم فیزیکی ندارند یعنی در واقع آنها فعالیت فیزیکی بسیار کمتری از میزان نرمال ملی دارند. یک متاآنالیز که اخیراً بر روی ۲۷ تحقیق و مطالعه انجام گرفت تا انواع متنوعی از ورزش‌ها شامل ایروبیک، ورزش استقامت و تمرین بدنی ترکیبی را در تعداد ۱۰۰۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ ارزیابی کند، معلوم ساخت که تمام اشکال آموزش بدنی (ورزشی) تاثیر کمی در کنترل A1C که مهمترین معیار اندازه گیری کنترل گلوکز است، دارند. این تاثیرات مشابه آنهایی بودند که با درمانهای رژیمی و دارویی به دست آمده بودند. فعالیت ورزشی در

واقع تمام فعالیت‌های بدنی را شامل می‌شود، حتی کار روتین از قبیل چمن زنی (کاربادستگاه چمن زنی) ، باغبانی و یا تمیز کردن خانه (به شکل ۲,۶ رجوع شود). فواید فعالیت بدنی شامل موارد زیر می‌شود:

- کاهش میزان گلوکز خون
- کاهش سطوح فشارخون
- کاهش سطوح کلسترول
- کاهش خطرات قلبی عروقی برای حمله قلبی و سکته مغزی
- کاهش استرس
- بهبود تنوس عضله ای شامل عضله قلبی
- بهبود استحکام استخوان
- بهبود انعطاف پذیری
- بهبود گردش خون
- کاهش وزن

تحقیقی که درخصوص بزرگسالان فنلاندی مبتلا به دیابت نوع ۲ صورت گرفت نشان داد که فعالیت بدنی متوسط و هم زیاد ، با کاهش خطر مرگ و میر کلی و قلبی - عروقی مرتبط است. ارتباط موثری مابین ورزش و طول عمر بدون درنظرگرفتن BMI، فشارخون، سطوح کلسترول توتال و سیگارکشیدن وجود داشت. توصیه‌های ورزشی بایستی شامل ۵-۱۰ دقیقه گرم کردن و به همان میزان سردکردن باشد و همینطور دوره کششی قبل از تمرین به میزان ۱۰-۵ دقیقه را بایستی شامل شود. قندخون را بایستی قبل از انجام ورزش اندازه گیری کرد.

## شکل ۲,۶ میزان کالری ای که در طی ورزش می سوزد

کالری سوزانده شده براساس وزن		
170-180lbs(77-	140-150lbs(64-68kg	فعالیت ها(اساعت) 82kg)
501-533	416-442	رقص ایروبیک
616-656	512-544	دوچرخه سواری
231-246	192-204	بازی بولینگ
347-369	288-306	رقص
308-328	256-272	باغبانی
347-369	288-306	گلف(کیف حمل)
616-656	512-544	ورزش دو(5mph)
693-738	576-612	بالارفتن از نردبان
462-492	384-408	شناکردن
539-574	448-476	تنیس
193-205	160-170	پیاده روی(2mph)
293-312	243-258	پیاده روی(3.5pmh)

در بحث ب ایمااران در خصوص ورزش ،موضوعات زیربایستی مد نظر قرار گیرید:

- حفظ هیدراتاسیون(آب بدن) متناسب
- پوشش مناسب برای پا(کفش)
- کنترل مداوم پا از نظر تاول و سایر آسیب های پا
- تشخیص دیابت در تمام زمان ها بایستی تحت پوشش و مورد نظر باشد.
- درمان هایپوگلیسمی(افت قند خون) بایستی همواره انجام پذیرد با قرص های گلوکز

برای هر فرد ،برنامه ورزشی بایستی کاملاً متناسب با وی و براساس برنامه باشد و موارد زیر مدنظر قرار گیرد:

- نوع تمرین ورزشی
- شدت آن
- طول مدت آن
- سرعت پیشرفت
- چه زمانی قند خون چک شود
- چگونه داروها تنظیم شوند
- برنامه برای پیگیری

تأمین کننده مراقبت سلامتی بایستی بیمار را برای علایم و نشانه‌های بیماری قلبی و یا بیماری عروق خونی، بیماری چشم، اختلالات سیستم عصبی، بیماری کلیوی و مشکلات ویژه مربوط به پا مورد ارزیابی قرار دهد. ملاحظات ورزشی ویژه ای برای بیمارانی که دارای چنین اختلالاتی هستند، موردنیاز است.



## اهداف درمان

A1C هدف اولیه برای کنترل گلوکز خون می‌باشد. هدف از این درمان رساندن سطح A1C به حد نرمال می‌باشد، بدون آنکه سطح گلوکز خون به حد غیرقابل قبول برسد. اگر علیرغم رسیدن به سطح قبل از غذا خوردن، اهداف A1C محقق نشود، ممکن است گلوکز پس از غذا خوردن مورد هدف قرار گیرد. با اینکه توصیه شده، سطح A1C در بیشتر بیماران کمتر از ۷ درصد باشد، اما اطلاعات قابل دسترس نمی‌توانند سطح بهینه کنترل برای تک‌تک بیماران را شناسایی کنند. شاید اهداف کمتر سختگیرانه بتواند برای بیماران دارای امید به زندگی محدود یا بیماران دارای بیماری‌های همزمان، مناسب باشد. برای بیماران جوانتر، سالمتر و یا باردار می‌توان اهداف سختگیرانه‌تری توصیه و تجویز نمود.

## بیماری‌های هایپرگلیسمی در دیابت نوع ۲

دیابت نوع ۲، بیماری ناهمگون و غیریکنواختی است که با هایپرگلیسمی نمود پیدا می‌کند که از مسیرهای متعدد تنظیم نشده بیولوژیکی ناشی می‌شود. هرکدام از این مسیرها نشان‌دهنده هدف بالقوه‌ای برای درمان آن محسوب می‌شوند (به شکل ۳،۲ نگاه کنید). دو اختلال متابولیکی عمده عبارتند از: ۱) مقاومت انسولینی در عضله اسکلتی، کبد و سلول چربی (آدیپوسیت) ۲) کاهش پیشرونده تولید انسولین توسط بتا-سلول‌های پانکراس. مقاومت نسبت به انسولین هم از عوامل زیست محیطی (عمدتاً چاقی مفرط و عدم فعالیت بدنی) و هم عوامل ژنتیکی ناشی می‌شود که باید به طور کامل مورد شناسایی قرار گیرد. افراد مقاوم در برابر انسولین که پیش‌دیابتی هستند در اوایل بیماری دیابت نوع ۲ با ترشح مقدار زیادی انسولین، نقص آنرا جبران می‌کنند. هایپرگلیسمی زمانی حاصل می‌شود که ظرفیت پانکراس برای ترشح انسولین کاهش می‌یابد و تولید انسولین درونزا برای غلبه بر مقاومت انسولین ناکافی می‌باشد. از آنجایی که نارسایی سلول‌های بتا به صورت پیشرونده است، لذا مداخلات درمانی باید به طور مداوم تحت نظارت قرار گرفته و پیشرفت کند. کاهش پیشرونده تولید سلول‌های بتا در دیابت نوع ۲، ایجاب می‌کند که عامل‌های غیرانسولین و یا انسولین باگذشت زمان به صورت گام‌به‌گام افزوده شوند. بنابراین عاملی که می‌تواند کاهش عملکرد بتا-سلول را متوقف

کند، از سود و منافع گسترده‌ای برخوردار خواهد بود. تا به امروز هیچ عاملی به طور قطع این منافع را از خود نشان نداده است. شواهد روز افزونی وجود دارند مبنی بر آنکه سیستم اینکرتین (incretin) نیز ممکن است در هموستاز گلوکز نقش ایفا کند. هورمون اینکرتین که بیش از سایر هورمون‌ها توصیه می‌شود، پپتید شبه گلوکاگون (GLP-1) می‌باشد. GLP-1 پپتیدی است که به طور طبیعی یافت می‌شود و توسط L-سلول‌های روده کوچک تولید می‌شود. GLP-1 ترشح انسولین وابسته به گلوکز را بیشتر می‌کند، ترشح گلوکاگون را سرکوب کرده تخلیه معده را کند و احساس سیری را افزایش می‌دهد. در شرایط عادی، GLP-1 به سرعت تجزیه شده و به وسیله آنزیم دی-پپتیدیل پپتیداز IV (DPP-IV) غیر فعال می‌شود که همین امر باعث غیرکاربردی شدن GLP-1 جهت استفاده‌های درمانی دیابت می‌شود.

### عامل‌های ضدهایپرگلیسمیک غیرانسولینی

در شکل‌های ۳،۳ و ۳،۴ مکانیسم، ویژگی‌های دوزدهی (مقدار)، موارد غیرمجاز، اثرات جانبی و هزینه‌های درمانهای غیرانسولینی قابل دسترس ذکر شده‌است. هر یک از طبقات دارویی در زیر به طور خلاصه شرح داده شده‌است.

شکل ۳,۱ موارد قابل ملاحظه در تجویز دارو

دسته اثربروزن بدن	مشخصات دوز	اولیه	اثرات جانبی معمول
بی گوانیدها کاهش	راه مصرف دهانی	موارد منع مصرف Cr بیش از ۱,۵ در مردان	اسهال
سولفونیلورها	دهانی	Cr بالای ۱,۴ در زنان و بیماری حاد	
گلینیدها افزایش	دهانی	استعداد هایپوگلیسمی	هایپوگلیسمی
تiazولیديون ها افزایش	دهانی	ALT > 2.5 time ULN	ادم و CHF
بازدارنده های خنثی	دهانی	Chf (NYHA کلاس ۳ یا ۴) اختلال روده ای مزمن	نفخ شکم
$\alpha$ -گلوکوزیداز		سیروز کبدی. Cr بالای ۲	
گلیپتین ها	دهانی	ندارد	به ندرت خنثی
آنالوگ های GLP-1	تزریقی	نارسایی شدید کلیه (cRCl < 30ml/min)	تهوع افزایش
آنالوگ های آمیلاز	تزریقی	فلج معده	تهوع افزایش

ALT: آئین ترانس آمیناز، CHF: نارسایی احتقانی قلب، CrCl: کراتین کلیرانس شده، GLP-1: پپتید شبه

گلوکاگون، NYHA: سازمان قلب نیویورک، ULN: کمتر از میزان نرمال

### شکل ۳,۲ هزینه درمان

دسته	هزینه*
سولفونیلورها	\$
بی گوانیدها	\$
بازدارنده های $\alpha$ گلوکوزیداز	\$\$
کلینیدها	\$\$
تیازیدیدین ها	\$\$\$
گلیپتین ها	\$\$\$
آنالوگ های GLP1	\$\$\$
آنالوگ های آمیلاز	\$\$\$

\*\$ نمایانگر کمترین هزینه، \$\$ نمایانگر بیشترین هزینه، GLP-1: پپتید شبه گلوکاگون

### بی گوانیدها

مت فورمین (metformin) که تنها بی گوانید قابل دسترس می باشد، عمدتاً از طریق کاهش تولید گلوکز کبدی عمل می کند. این ماده در آمریکا از سال ۱۹۹۵ و در سایر کشورها از سال ۱۹۵۷ قابل دسترس بوده است و در حال حاضر از همه عامل های دیابتی در آمریکا بیشتر تجویز می شود. مزیت مت فورمین این است که سبب هایپوگلیسمی نمی شود و با کاهش وزن ارتباط دارد. اگرچه در "مطالعه دیابت آینده نگرانه بریتانیا" (UKPDS) ثابت شده که این ماده اثرات مفیدی بر روی پیامدهای CVD می باشد. اما قبل از آنکه بخواهیم مت فورمین را برای کاهش خطرات قلبی عروقی توصیه کنیم، باید این یافته مورد تایید قرارگیرد. شایعترین اثرات جانبی آن مربوط به معده-روده است. اسیدوز

لاکتیک که به طور بالقوه یک اثر نامطلوب کشنده است، بسیار به ندرت رخ می‌دهد و تقریباً با سایر ریسک فاکتورها مثل بیماری کبدی و کلیوی ارتباط دارد.

## سولفونیلوری‌ها

سولفونیلوری‌ها (SU) نخستین بار در دهه ۱۹۴۰ در دسترس قرار گرفتند و از آن زمان تاکنون به عنوان سنگ بنا و شالوده درمان باقی مانده‌اند. SUها با تحریک ترشح انسولین از طریق بتا-سلول پانکراسی، سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهند. ترکیبی از اثربخشی اثبات شده آنها، شیوع کمتر عوارض جانبی و کم هزینه بودن آنها در موفقیت آمیز بودن و استفاده مستمر از آنها نقش داشته است. به دلیل افزایش خطر هایپوگلیسمی و تداخلات دارویی نباید از SUهای نسل اول (استوهگزامید acetohexamide، کلروپروپامید chlorpropamide، تولبوتامید tolbutamide) استفاده کرد. SUهای نسل دوم (گلیپیزید glipizide، گلیبورید glyburide و گلیمی‌پرید glimiperamide) به طور معمول به عنوان داروهای خط اول مورد استفاده قرار می‌گیرند. محصولاتی که دارای آزادسازی مداوم و پیوسته هستند هیچ مزیتی نسبت به SUهای ژنریک و دارای آزادسازی متعادل ندارند و ممکن است با افزایش میزان هایپوگلیسمی شبانه ارتباط داشته باشند.

مقایسه‌های گذشته‌نگر (back-to-back) بین مت‌فورمین و SUها، نشان‌دهنده کاهش مشابهی در میزان A1C می‌باشد. اصلی‌ترین عارضه جانبی سولفونیلوری‌ها، هایپوگلیسمی می‌باشد که به نظر می‌رسد به طور معمول در سالمندان رخ می‌دهد که خوشبختانه، حوادث جدی و شدید معمولاً نادر است. در سولفونیلوری-درمانی افزایش وزن به میزان ۲ کیلوگرم امری متداول است که این مسئله می‌تواند تأثیری نامطلوب بر خطر CVD داشته باشد. هرچند افزایش خطر با سولفونیلوری‌ها ثابت شده نیست گروه دانشگاهی پروژه دیابت در مطالعه اولیه خود دریافت که میزان مرگ و میر قلبی-عروقی در بیمارانی که SUها را به صورت تصادفی دریافت می‌کنند در مقایسه با سایرین که عامل‌های خوراکی یا انسولین دریافت می‌کنند، افزایش می‌یابد. این یافته در مطالعه گروهی افراد همسن که با SU مورد مداوا قرار گرفته بودند و در مطالعه اخیر UKPDS انجام شده بود، مورد تأیید قرار نگرفت.

## کلینیدها

در طبقه گلینید دو عامل ، یعنی رپاگلینید (repaglinide) و ناتگلینید (nateglinide) قابل دسترس هستند. این عامل ها همانند SUها از طریق اتصال با SU ترشح انسولین را تحریک می کنند. این عامل ها دارای شروع اثر بسیار سریع و طول اثر کوتاهتری در مقایسه با SUها هستند و برای هدف قرار دادن هایپرگلیسمی پس از غذا خوردن ایجاد و ساخته می شوند. این عامل ها باید درست قبل غذا داده شوند. رپاگلینید نیز به طور مشابه در کاهش A1C به اندازه متفورمین و SUها موثر است، در حالی که ناتگلینید تاثیر گذاری کمتری دارد. خطر مربوط به هایپوگلیسمی در مقایسه با SUها مشابه رپاگلینید می باشد ، اما این خطر همراه با ناتگلینید کمتر اتفاق می افتد. گلینیدها به طور معمول در آمریکا مورد استفاده قرار نمی گیرند .

### تiazولیدیندیون ها

در حال حاضر دو تiazولیدیندیون (TZDها یا گلیتازون ها) در دسترس می باشد: روسیگلیتازون (rosiglitazone) و پیوگلیتازون (pioglitazone). این دو عمدتاً باعث بهبود گلیسمی با افزایش جذب گلوکز با واسطه - انسولین در عضلات و سلول های چربی (آدیپوسیت) می شوند. این عامل ها با شدت کمتر تولید گلوکز کبدی را کاهش می دهند. تاثیر گذاری TZDها در مقایسه با SUها و متفورمین در کاهش دادن گلوکز خون کمتر می باشد. TZDها همانند متفورمین هرگاه به عنوان مونوتراپی (درمان بیماری با یک دارو) مورد استفاده قرار گیرند، سبب هایپوگلیسمی نمی شوند. اثرات جانبی عمده TZDها عبارتند از: افزایش وزن و احتباس مایع. احتباس مایع معمولاً به صورت ادم محیطی مشاهده می شود، هرچند که ممکن است نارسایی احتقانی وخیم شده یا جدید قلبی نیز رخ دهد. نکات قابل ملاحظه ای در رابطه با تاثیر TZDها بر روی خطرات قلبی - عروقی وجود داشته است . در برخی مطالعات ثابت شده که روسیگلیتازون می تواند پیامدهای قلبی - عروقی را بدتر کند. اطلاعات آزمایشات بالینی نشان می دهد که پیوگلیتازون می تواند دارای فواید و منافع قلبی - عروقی باشد. مطالعاتی که در حال حاضر انجام هستند، کمک شایان توجهی خواهند کرد تا اثرات TZDها بر روی خطرات CVD مشخص شود. در نهایت نگرانی هایی هم مطرح شده اند مبنی بر آنکه هم روسیگلیتازون و هم پیوگلیتازون ممکن است خطر شکستگی را افزایش دهند، عارضه ای که در بیماران دیابتی به خودی خود بالا می باشد.

اگرچه گلیتازون ها در حال حاضر به طور وسیع در آمریکا مورد استفاده قرار می گیرند، اما با توجه به نگرانی های فزاینده در خصوص ایمنی قلبی و خطر شکستگی، خطرات شناخته شده افزایش وزن و نارسایی احتقانی قلب و بلاخره هزینه های گزاف، این عامل ها احتمالاً در بیماران که با انسولین مداوا شده اند و نیز در بیماران با شرایط زیر باید اجتناب شود: بیماران دارای سابقه بیماری کرونر قلبی، بیماران دچار نارسایی احتقانی قلب و بیماران با افزایش خطر شکستگی.

### مهار کننده های آلفا-گلوکوزیداز (AGIها)

آکاربوز (Acarbose) و میگلitol (miglitol) دو عامل شناخته شده در طبقه مهارکننده آلفا-گلوکوزیداز (AGI) ترکیبات ضد هایپرگلیسمیک هستند. AGIها میزان هضم پلی ساکاریدها را در قسمت ابتدایی (پروکسیمال) روده کوچک کاهش می دهند. هرگاه این عامل ها قبل از وعده غذایی مورد استفاده قرار گیرند جذب کربوهیدرات های پیچیده و هایپرگلیسمی پس از غذا را به تاخیر می اندازند و به کاهش متعادل میزان A1C منجر می شوند. این کاهش منجر به هیپوگلیسمی یا تغییرات وزن نمی شود. استفاده از AGI در آمریکا متداول نمی باشد. محدودیت های عمده در استفاده گسترده از آنها عبارتند از: نیاز به مصرف مداوم و مکرر، عدم تحمل اثرات جانبی معدی-روده ای مداوم و اثرات ضد هایپرگلیسمیک نسبتاً کم آنها.

### آنالوگ های GLP-1

اکسنیتید (Exenatide) نخستین عضو طبقه جدید عامل های مرسوم به آنالوگ های GLP-1 می باشد که بر سیستم اینکرتین اثر می گذارد. با توجه به اینکه اکسنیتید به واسطه DPP-IV در برابر تجزیه شدن مقاومت می کند، لذا این عامل در مقایسه با GLP-1 نیمه عمر طولانی تری دارد. اکسنیتید بسیاری از خواص گلوکوروگولاری (تنظیم کننده متابولیسم گلوکز) مشابه GLP-1 را از خود نشان می دهد. این عامل ترشح انسولین مرتبط با گلوکز را افزایش داده، ترشح گلوکاگون کبدی را سرکوب کرده و تخلیه معده را کند می کند و جذب مواد غذایی را کاهش می دهد. نتایج جالبی که از مطالعات جانوری به دست آمد نشان می دهند که اکسنیتید همچنین می تواند از عملکرد بتا-سلول حفاظت کند.

اگرچه هنگام استفاده از اکسینیتید فقط بهبود جزئی در کنترل گلوکز به اثبات رسیده است، اما دو مشخصه باعث می‌شوند تا این عامل به طور بالقوه به گزینه درمانی جالبی تبدیل شود. این عامل سبب هایپوگلیسمی نمی‌شود و منجر به کاهش وزن حدود ۲-۳ کیلوگرم می‌شود. مهمترین محدودیت‌های استفاده گسترده از آن عبارتند از: استمرار و تداوم نسبتاً بالای اثرات جانبی معدی- روده ای و نیاز به تزریق دوبار در روز. عامل‌های جدید مشابه در این طبقه عبارتند از: دارویی که فقط نیازمند یک بار تزریق در روز می‌باشد (لیراگلویتید liraglutide و آنالوگ انسانی GLP-1) یا تزریق یک بار در هفته (آزادکننده اکسینیتید طولانی اثر). در حال حاضر در آزمایشات بالینی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. از آنجایی که اکسینیتید فقط در ماه ژوئن سال ۲۰۰۵ قابل دسترس بوده است، لذا پیش بینی نقش نهایی آن در اقدامات بالینی بسیار زود است.

### مهارکننده های دی پپتیدیل پپتیداز IV

جدیدترین طبقه از عامل های ضدهایپرگلیسمیک که باید مورد تایید قرار گیرد، مهارکننده DPP-IV می‌باشد. سیتاگلیپتین (sitagliptin) در این طبقه تنها عاملی است که در حال حاضر در آمریکا مورد تایید قرار گرفته است. عامل دیگر، یعنی ویلداگلیپتین (vildagliptin) در حال حاضر تحت بررسی "اداره غذا و دارو" FDA قرار گرفته است. این عامل‌ها با مهار آنزیم DPP-IV که به طور عادی GLP-1 را غیر فعال می‌کند باعث طولانی شدن اثرات تنظیم کنندگی مکانیسم گلوکز مربوط به GLP-1 می‌شود. مهارکننده‌های DPP-IV سطح A1C را به صورت متعادل کاهش می‌دهند و به طور کلی به خوبی تحمل می‌شوند و منجر به هایپوگلیسمی نمی‌شوند و از لحاظ اثر بروز خنثی هستند. با اینکه این خواص جالب در مطالعات کوتاه مدت به اثبات رسیده است، اما اثرات بلند مدت این عامل‌ها همچنان نامعلوم و ناشناخته است. DPP-IV در سایر سیستم‌های بیولوژیکی نیز وجود دارد، مثلاً سیستم های مربوط به هورمون‌های ایمنی و سایر هورمون‌ها. این امر خطر تئوری ای را مطرح می‌کند مبنی بر آنکه مهار DPP-IV می‌تواند تاثیر نامطلوبی بر عملکرد سایر سیستم‌ها داشته باشد.

### تحریک کننده های آمیلاز



پراملینتید (pramlintide)، آنالوگ سنتزی آمیلین می‌باشد. آمیلین هورمونی است که توسط بتا-سلول‌های پانکراس سنتز می‌شود و به طور مشترک با انسولین در پاسخ به غذا خوردن ترشح می‌شود. درمان، که نیازمند تزریق قبل از هروعه غذایی است با کاهش ملایم A1C و کاهش وزن ارتباط دارد. یکی از اثرات جانبی شایع حالت تهوع می‌باشد. از این عامل‌ها به ندرت برای درمان هایپرگلیسمی در دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود.

### انتخاب عامل‌های ضدهایپرگلیسمیک اصلی (اولیه)

انتخاب درمان اولیه امری پیچیده است و به عوامل متعددی از جمله A1C اولیه بیمار، تاثیر آن عامل بر کاهش گلوکز، هزینه‌ها و اثرات جانبی، موارد منع مصرف، تداوم میزان مصرف و پذیرش بیمار بستگی دارد. درمان اولیه در اکثر بیماران، یک عامل خوراکی است، هرچند که اگر سطح گلوکز خون اولیه بیمار خیلی بالا باشد، یا وزن کم باشد، در حال کاهش وزن شدید باشد یا کتونیک باشد، در این صورت انسولین ترجیح داده می‌شود. (به شکل ۳,۵ نگاه کنید) مت‌فورمین، SUها و TZDها متداول‌ترین داروهای خط اول مورد استفاده می‌باشند، هرچند که نقش آن برای TZDها ممکن است به علت تغییر ایمنی متفاوت می‌باشد. از دیدگاه عملی و کاربردی، گلینیدها، AGIها، پراملینتید، اکسنیتید و گلیپتین به ندرت به عنوان داروهای خط اول مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا قابلیت کاهش گلوکز در آنها کم است، پذیرش بیماران ضعیف بوده و/یا نیاز به تزریق است.

مصرف مت‌فورمین باید همزمان با مداخله در سبک زندگی در زمان تشخیص دیابت آغاز گردد. اخیراً این عقیده به عنوان دستورالعمل توافقی مشترک ADA و EASD منتشر شده است. این توصیه بر مبنای این حقیقت است که تبعیت و وابستگی به رژیم غذایی، کاهش وزن و فعالیت بدنی منظم در بیشتر بیماران پایدار نمی‌ماند و بیشتر بیماران در نهایت نیازمند درمان دارویی هستند. شروع زودهنگام درمان دیابت در زمانی که میزان A1C چندان افزایش نیافته است منجر به بهبود کنترل گلیسمیک در طی زمان و کاهش عوارض بلندمدت می‌شود. از آنجایی که مت‌فورمین معمولاً به خوبی تحمل می‌شود، سبب هایپرگلیسمی نمی‌شود، اثرات مطلوبی بر وزن بدن دارد و در ضمن نسبتاً ارزان قیمت است لذا منافع و فواید بالقوه شروع زودهنگام ماده دارویی بر خطرات بالقوه آن ترجیح داده می‌شود.

### درمان ترکیبی

حتی اگر تک درمانی خوراکی ابتدا موثر باشد، باز هم احتمال که گلوکز خون به دلیل افت و کاهش پیشرونده عملکرد بتا-سلول در دیابت نوع ۲ باگذشت زمان بدتر و وخیم‌تر شود. اگر چه متفورمین معمولاً به عنوان درمان خط اول توصیه و تجویز می‌شود، اما هیچ توافقی در مورد اینکه عامل خط دوم چگونه باید باشد وجود ندارد. ترکیبات دارویی متعددی مورد مطالعه قرار گرفته و تاثیرگذاری آنها به اثبات رسیده است. انتخاب داروی دوم از میان طبقه ای متفاوت از طبقه داروی اول باید بر مبنای معایب و مزایای بالقوه باشد. اگر درمان دو دارویی باعث کنترل بیماری نشود، در این صورت می‌توان انسولین یا عامل غیرانسولینی سومی را افزود. در بیمارانی که افزایش نسبتاً کمی در سطح A1C مشاهده می‌شود (کمتر از ۸٪)، اضافه کردن عامل غیر انسولینی سومی ممکن است به اندازه افزودن انسولین موثر باشد. در این شرایط مزیت اضافه کردن عامل غیر انسولینی کاهش وزن کمتر در مقایسه با انسولین می‌باشد. مثلاً اکسنتید هرگاه علاوه بر سایر عامل‌های خوراکی مورد استفاده قرار گیرد می‌تواند سبب کاهش وزن شود. از طرف دیگر، احتمالاً اضافه کردن عامل غیر انسولینی سومی، بسیار پرهزینه‌تر از اضافه کردن انسولین خواهد بود. بیمارانی که به هنگام مصرف دو عامل غیر انسولینی سطح A1C آنها به طور قابل توجه افزایش یابد، باید انسولین به رژیم آنها افزوده شود. الگوریتم درمانی در شکل ۳،۵ ذکر شده است.

### شکل ۳,۳ الگوریتم درمان در بیماران دیابتی

درمان	نتایج مورد انتظار	نتایج ناخواسته
<b>درمان اولیه</b>		
<b>توصیه ها</b>		
کاهش وزن بدن و افزایش فعالیت فیزیکی و حفظ	بهبود ریسک فاکتورهای CVD	مشکل بودن انجام
و مت فورمین (در صورت نبود منع مصرف) معدی- روده	نبود هایپوگلیسمی، کاهش وزن/هزینه کم	عوارض جانبی
<b>مت فورمین به تناوب</b>		
انسولین (در هایپرگلیسمی شدید، کتونیک هایپوگلیسمی)	اغلب موثر نسبتا ارزان	کنترل مداوم از نظر
لاغری و/یا کاهش وزن شدید)		تزریقی، افزایش وزن
<b>OR</b> به توصیه های داروهای خط دوم نگاه کنید.		
<b>داروهای خط دوم (اضافه شده به درمان اولیه)</b>		
<b>توصیه ها</b>		
سولفونیلوری	ارزان	هایپوگلیسمی، افزایش وزن
OR آنالوگ GLP-1	نبود هایپوگلیسمی، کاهش وزن	تزریق عوارض جانبی معدی-روده، گران
OR گلیپتین	نبود هایپوگلیسمی	اطلاعات محدود مدت مصرف، گران
OR تiazolidinediones	نبود هایپوگلیسمی	افزایش وزن، CHF، افزایش خطر شکستگی
گران		احتمال افزایش ریسک CVD.
<b>به تناوب</b>		
انسولین (در هایپرگلیسمی شدید، کتونیک	به بالا نگاه کنید	به بالا نگاه کنید

لاغری و/یا کاهش وزن شدید)

داروهای خط سوم (اضافه شده به داروهای بالا)

توصیه ها: انسولین	به بالا نگاه کنید	به بالا نگاه کنید
به تناوب		
به علاوه داروهای تجویز شده خط دوم	به بالا نگاه کنید	به بالا نگاه کنید

CHF: نارسایی احتقانی قلب، CVD: بیماری قلبی عروقی، GI: معدی- روده، GLP-1: پپتیدشبه گلوکاگون-۱

## نتایج

در طی دهه گذشته، پیشرفت‌های زیادی برای درک و آگاهی از دیابت نوع ۲ و عوارض آن وجود داشته است. اگر چه مواد دارویی ضد هایپرگلیسمیک جدید متعددی قابل دسترس قرار گرفته‌اند، اما تغییرات به دلیل اینکه شروع زودهنگام نداشته‌اند منجر به مزمن شدن بیماری و کنترل ضعیف قند خون شده‌اند. برای اینکه بیماران دیابتی به اهداف گلیسمیک شان برسند، درمان باید فوراً آغاز شده، به دقت تحت نظارت قرار گرفته و به سرعت پیشرفت کند. اگر بیماران با درمان غیر انسولینی به اهدافشان نرسند، انسولین درمانی باید آغاز شود.

## انسولین و درمان دیابت

انسولین موثرترین داروی موجود برای درمان هایپرگلیسمی در دیابت نوع ۲ می‌باشد. اگر انسولین به طور مناسب مورد استفاده قرار گیرد، می‌تواند A1C را با هر سطح افزایشی به میزان مطلوب یا نزدیک به مطلوب رساند. این فصل با ارائه توصیه‌هایی در مورد انسولین درمانی در دیابت نوع ۲ آغاز می‌شود و الگوهای نرمال انسولین فیزیولوژیکی مورد

بررسی قرار خواهند گرفت. در ادامه بر این نکته تاکید خواهد شد که چگونه آگاهی از این الگوها می‌تواند به توسعه و ایجاد رژیم های درمانی انسولین کمک کند. در پایان فصل، بحثی در خصوص استراتژی‌هایی برای شروع و پیشروی در درمان انسولینی خواهیم داشت.

## توصیه‌ها

انسولین درمانی در همه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ ضروری است، اما تصمیم‌گیری صریحی در خصوص نحوه و زمان آغاز تجویز انسولین در نوع ۲ وجود ندارد. تجویز انسولین در بیماران دچار کاهش وزن آشکار، هایپرگلیسمی شدید یا کتوزیس باید فوراً آغاز شود. در صورت نبود این مشخصه‌ها، در صورتی که نتوانیم با یک یا چند عامل غیرانسولینی اهداف گلوکزی را محقق کنیم یا وقتی احتمال تحقق اهداف گلوکزی با درمان غیرانسولینی وجود نداشته باشد، در این صورت انسولین باید اضافه شود. پس از آنکه گلوکز کنترل شد و علائم کاهش یافت، این امکان وجود دارد که از مصرف انسولین صرف نظر شود. درمان اولیه با انسولین به طور بالقوه می‌تواند به تخفیف علائم دیابت منجر شود که چند سال طول می‌کشد و طی این دوره میزان A1C بدون نیاز به هرگونه دارو، در حالت طبیعی قرار دارد. ذکر این نکته اهمیت دارد که در صورت تجویز انسولین، آغاز انسولین درمانی را نباید به تاخیر انداخت، این عمل بیماران را در معرض عوارض فیزیولوژیکی نامطلوب طولانی شدن هایپرگلیسمی قرار می‌دهد.

## ترشح انسولین در افراد فاقد دیابت

اگر انسولین درمانی را مدنظر قرار دهیم، بهتر است الگوهای نرمال انسولین را به خاطر بیاوریم. با استفاده از رژیم‌های انسولینی که از راه‌های ممکن به صورت فیزیولوژیکی میزان انسولین را افزایش می‌دهد می‌توانیم بهتر به وضعیت نرمال گلوکز (یوگلیسمی) دست پیدا کرده و هایپوگلیسمی را به حداقل برسانیم. در بیمارانی که کلیرانس (تحمل) گلوکز در آنها در وضعیت نرمال است، سطح غالب گلوکز، ترشح انسولین را کاملاً تنظیم می‌کند (به شکل ۴,۱ نگاه کنید). انسولین پایه که حتی در صورت عدم جذب مواد غذایی نیز ترشح می‌شود، از تولید گلوکز کبدی جلوگیری کرده و میزان گلوکز را در حالت عادی نگه می‌دارد. در پاسخ به مواد غذایی سطح انسولین دقیقاً تا اندازه‌ای که برای

حفظ گلوکز پلاسما در محدوده بسیار کم (حدود 4.5-7.8mmol/L/80-140mg/dl) مورد نیاز می‌باشد، افزایش و کاهش می‌یابد.

نیاز به انسولین تغذیه‌ای و پایه (بازال) در کل روز و همچنین به صورت روزانه به طور قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌یابد. نیاز به انسولین تغذیه‌ای عمدتاً بسته به مقدار، ترکیب و زمان دریافت مواد غذایی متغیر می‌باشد. نیاز حداقلی به انسولین با انجام فعالیت بدنی کاهش و با استرس و بیماری افزایش می‌یابد. نیاز به انسولین حداقلی همچنین ممکن است در اثر "پدیده down" (افزایش نیاز به انسولین در ابتدای صبح در بیماران دیابتی) نیز افزایش یابد که به افزایش هورمون رشد و سطح کورتیزول به هنگام صبح نسبت داده می‌شود.

### انواع انسولین

در شکل های ۴،۲ و ۴،۳ زمان تقریبی شروع، اوج اثر و طول اثر مواد دارویی قابل دسترس انسولینی نشان داده شده‌است. مواد دارویی انسولینی با توجه به شروع و طول اثر باهم فرق دارند. علت این امر این است که تغییراتی در انسولین معمول انسان‌ها وجود دارند که زمان جذب شدن آن در جریان خون را کندتر یا سریع‌تر می‌کنند. آنالوگ‌های سریع‌الاثرا (انسولین لیسپرو، انسولین آسپارت و انسولین گلولیزین) در مقایسه با انسولین رگولار انسان دارای زمان شروع اثر سریع‌تر، غلظت سرمی بالاتر و طول اثر کوتاهتری هستند. انسولین استنشاقی انسانی از لحاظ شروع و اوج اثر به آنالوگ‌های سریع‌الاثرا شباهت دارد با این حال طول اثر آن کمی طولانی‌تر از آنالوگ‌ها بوده و با انسولین رگولار قابل مقایسه است

دو آنالوگ انسولین حداقلی (انسولین گلارجین و انسولین دترمیر) دارای طول اثر طولانی تری نسبت به انسولین حداقلی انسانی (هجدون پروتامین خنثی یا NPH) هستند. انسولین‌های پیش-مخلوط قابل دسترس حاوی مقادیر ثابتی از انسولین متوسط‌الاثرا و کوتاه اثر یا سریع‌الاثرا می‌باشند. این مخلوط‌ها دارای پیش‌نما (پروفایل) اعمال اثر دوگانه‌ای هستند که با پیش‌نمای مولفه‌های افراد هم‌خوانی دارد مثلاً ۱۰۰ واحد از انسولین انسانی (۷۰/۳۰) باهمان اثر) دارای ۷۰ واحد NPH و ۳۰ واحد انسولین رگولار می‌باشد.

تاکید بر این مسئله اهمیت دارد که ویژگی‌های ذکر شده در شکل ۳،۴ صرفاً تقریبی و تخمینی هستند. اطلاعاتی که در خصوص زمان شروع و طول اثر معمولاً ذکر می‌شوند، به شیوه‌ای استاندارد تعیین نشده‌اند. چندین عامل از جمله حجم چربی زیرجلدی، شیوه تزریق، محل تزریق و جریان خون ناحیه ممکن است بر جذب انسولین زیرجلدی تأثیر بگذارند. انسولین استنشاقی در استعمال کنندگان مواد مخدر و در بیماران مبتلا به بیماری بنیادین ریه دارای ویژگی‌های جذب متغییر می‌باشد. علاوه بر این، شرایطی نظیر اختلال عملکرد کلیوی می‌توانند طول اثر انسولین استفاده شده را افزایش دهد، به دلیل این عوامل، پروفایل‌های انسولین از بیماری به بیمار متفاوت می‌باشد. مثلاً یک دوز NPH روزانه می‌تواند برای دوام داشتن به مدت یک روز کامل در یک بیمار کافی باشد، در حالی است که سایر بیماران ممکن است به تزریق بیشتری نیاز داشته باشند. علاوه بر این، میزان جذب متغییر در همان بیمار در چند روز مختلف می‌تواند باعث نوسان در کنترل گلوکز شود.

#### شکل ۳،۴ تخمین طول اثر و شروع اثر انسولین

انسولین	شروع اثر	اوج اثر	طول اثر
<b>سریع‌الاث‌ر</b>			
انسولین آسپارت	5-15min	30-90min	<5h
انسولین لیسپرو	5-15min	30-90min	<5h
انسولین گلولیزین	5-15min	30-90min	<5h
انسولین استنشاقی	5-15min	30-90min	5-8h
<b>کوتاه‌اثر</b>			
انسولین رگولار	30-60min	2-3h	5-8h
<b>متوسط‌اثر</b>			
انسولین NPH	2-4h	4-10h	10-16h
<b>طولانی‌اثر</b>			

20-24h	-	2-4h	انسولین گلارجین
	6--	3-8h	انسولین دترمیر
		23h	

NPH: هجدون پروتامین خنثی

اگرچه دریافته‌ایم که خواص فارماکوکینتیکی آنالوگ‌های انسولین می‌تواند به بهبود اثربخشی بالینی بدل شود، اما این مسئله در آزمایشات بالینی، به ویژه آزمایشات مربوط به دیابت نوع ۲ به طور رضایت بخشی به اثبات نرسیده است. بررسی‌های وسیع آزمایشات بالینی منتشر شده نشان می‌دهند که آنالوگ‌های سریع‌الاث‌ر در مقایسه با انسولین رگولار انسان از لحاظ کاهش A1C مزیت چندانی ندارند و از لحاظ هایپوگلیسمی فاقد مزیت هستند. آنالوگ‌های حداقلی (گلارجین و دترمیر) هیچ مزیتی برای A1C ندارند و کاهش چندانی در میزان هایپوگلیسمی شبانه ایجاد نمی‌کنند. ثابت شده که انسولین دترمیر در آزمایشات بالینی کمتر از NPH سبب افزایش وزن شده است. مکانیسم بنیادین این تاثیرگذاری ناشناخته است.

### اثرات جانبی

دو اثر نامطلوب اولیه انسولین درمانی در دیابت نوع ۲ عبارتند از: افزایش وزن و هایپوگلیسمی، که اولی اثری شایع و دومی اثری غیر متداول می‌باشد. معمولاً انسولین موجب افزایش وزن حدود ۲ تا ۴ کیلوگرم می‌شود، که می‌تواند اثر نامطلوبی بر خطر قلبی-عروقی داشته باشد. انسولین دترمیر با افزایش وزن ناچیز یا عدم افزایش وزن مرتبط بوده و مطالعاتی در حال انجام است تا این مشاهدات را تایید کرده و مکانیسم‌ها را ارزیابی کند. انسولین درمانی با هایپوگلیسمی نیز ارتباط دارد. هرچند که این ارتباط از دیابت نوع ۱ کمتر مرسوم است. تکرار هایپوگلیسمی شدید (که به صورت نیاز به کمک طلبیدن از شخص دیگر جهت مداوا تعریف می‌شود) در دیابت نوع ۲ تقریباً به اندازه بیمارانی است که با SUها مورد مداوا قرار گرفته‌اند (یعنی اپیزودهای ۱/ و ۲/ به ازای هر سال نمونه).

برخلاف انسولین تزریقی شده که اساساً محدودیت مصرف (کنتراندیکه) ندارد در مورد انسولین استنشاقی باید جهت ایمنی ملاحظات در نظر گرفته شود. این ملاحظات در خصوص سمیت ریوی و افزایش خطر هایپوگلیسمی در مقایسه



با انسولین تزریق شده می‌باشد. انسولین استنشاقی برای کودکان، زنان باردار، بیمارانی که ظرف ۶ ماه گذشته دخانیات مصرف کرده‌اند و نیز افراد دچار بیماری ریوی توصیه نمی‌شود. آزمایش‌های ریوی در هنگام شروع و ۶ ماه پس از درمان مورد نیاز می‌باشد. انسولین استنشاقی در مدت زمان کمی در آمریکا قابل دسترس بود، اما درحالی حاضر در دسترس نمی‌باشد.

### اصول کلی رژیم‌های انسولینی

رژیم‌های انسولینی اولیه مربوط به بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ معمولاً با رژیم‌های توصیه شده برای دیابت نوع ۲ تفاوت چشمگیری دارد. با توجه به اینکه انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ به میزان کم تولید شده یا اصلاً تولید نمی‌شود، بنابراین درمان با هدف شبیه سازی تاحد امکان دقیق الگوهای انسولین فیزیولوژیکی انجام می‌شود. رژیم موثر در دیابت نوع ۱ معمولاً تزریق روزانه انسولین حداقلی به اضافه تزریق‌های انسولین سریع‌الاثرا قبل از هر وعده غذایی می‌باشد. در مقابل، باتوجه به اینکه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ معمولاً مقداری انسولین درونزا ترشح می‌کنند، بنابراین با تزریق فقط یکبار در روز انسولین می‌توان آنها را کنترل کرد، در مراحل بعدی دیابت نوع ۲، ممکن است بیماران انسولین بسیار کمی تولید کنند که ممکن است به تزریق متعدد روزانه نیاز پیدا کنند که مشابه رژیم‌های به کار رفته برای دیابت نوع ۱ می‌باشد.

### رژیم‌های انسولین

گسترده‌ترین و شایعترین راهکارهای که برای شروع انسولین در دیابت نوع ۲ توصیه می‌شود، اضافه کردن یکبار تزریق روزانه انسولین حداقلی (NPH، انسولین گلارجین، انسولین دتمیر) به داروهای خوراکی بیمار می‌باشد. در چندین بررسی مشخص شد که این رژیم در کنترل هایپرگلیسمی در بیش از ۶۰٪ بیماران موفق بوده است. علیرغم این سوءبرداشت که NPH باید دوبار در روز داده شود، اما از مدت‌ها پیش می‌دانیم که یکبار تزریق NPH در موقع خواب به اندازه افزودن دو یا چند تزریق روزانه انسولین جهت کنترل مفید می‌باشد. سایر احتمالات انسولین درمانی اولیه عبارتند از: افزودن یکبار تزریق گلارجین یا دترمیر در هنگام صبح یا انسولین پیش-مخلوط در موقع شب. اگرچه انسولین پیش-مخلوط که دوبار یا حتی سه بار در روز داده می‌شود نیز نتایج خوبی را در پی داشت، اما به نظر

نمی‌رسد که این راهکارها بهتر از یکبار تزریق عمل کنند و شاید بیماران کمتر قابل قبول باشند. اگر سطح گلوکز ناشتا در محدوده مورد نظر باشد، اما سطح A1C بالاتر از محدوده مورد نظر باشد، در این صورت می‌توان انسولین اضافی را افزود که این انسولین معمولاً به صورت مقادیرهای کوچکی قبل از غذای انسولین سریع‌الاث‌ر داده می‌شود.

عامل کلیدی و مهم در موفقیت این رژیم:

این عامل احتمالاً به نحوه دادن انسولین اشاره نمی‌کند، بلکه به کافی بودن میزان انسولین داده شده، اشاره می‌کند. برای اینکه یک رژیم موثر و کارساز باشد، میزان دوز انسولین را باید مرتباً افزایش داد تا به اهداف مورد نظر برسیم.

برای اینکه بر مقاومت انسولین در دیابت نوع ۲ غلبه کنیم و A1C را تا سطح مورد نظر پایین بیاوریم، معمولاً دوز نسبتاً بالای انسولین (بیش از یک واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) نیاز داریم. ثابت شده که چندین پروتکل برای شروع و افزایش انسولین موثر می‌باشند. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که اگر بیماران دوزهای خودشان را طبق پروتکل خود-عیار سنجی کنند، این کار به اندازه تعدیل و تنظیم انسولین توسط فراهم کننده خدمات بهداشتی موثر می‌باشد. پروتکلی که در مطالعه Treat-To-Target به کار رفته و در شکل ۴،۴ ذکر شده، بسیار توصیه شده است.

### شکل ۳،۵ الگوریتم شروع و تنظیم انسولین

شروع با ۱۰ واحد انسولین\* حداقلی به صورت روزانه قبل خواب و هفتگی تنظیم شود

افزایش دوز انسولین (IU/day)

درخواست خود کنترلی مداوم سطوح FPG از ۲ روز قبل

۸	180mg/dl(10mmol/L)≤
۶	140-180mg/dl(7.8-10.0mmol/L)
۴	120-140mg/dl(6.7-7.8mmol/L)
۲	100-120mg/dl(5.6-6.7mmol/L)

FPG: گلوکز پلاسمای ناشتا، NPH: هج‌دون

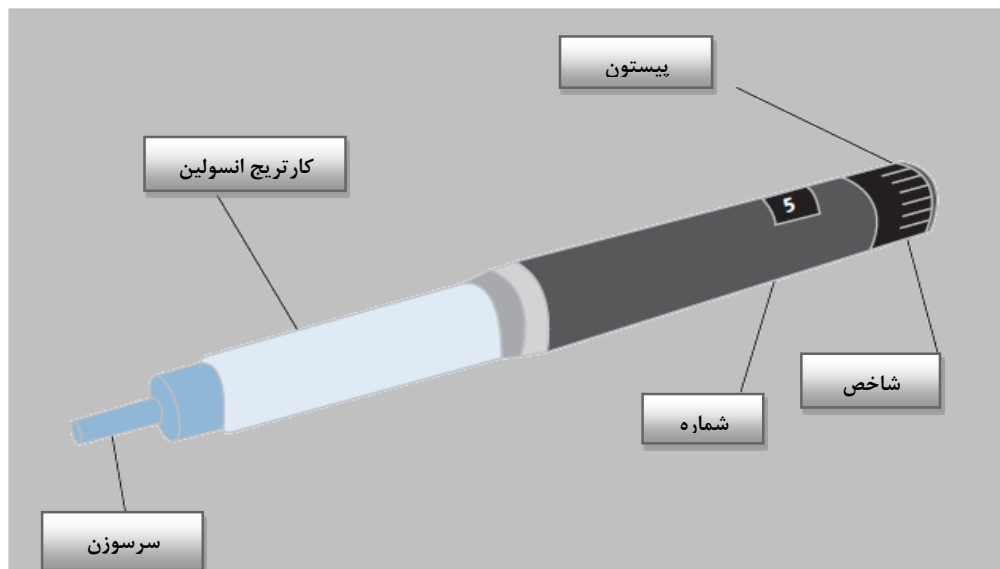
\*NPH یا انسولین گلا‌رجین

پروتامین خنثی

## ترکیب با عامل‌های ضد‌هایپیرگلیسمیک غیر انسولینی

باتوجه به اینکه انسولین معمولاً در درمان خط اول در دیابت نوع ۲ نمی‌باشد، لذا بیشتر بیمارانی که جهت انسولین درمانی انتخاب می‌شوند، از قبل، یک یا چند عامل غیر انسولینی (معمولاً خوراکی) را دریافت می‌کرده‌اند. در خصوص اکثر بیماران، انسولین جایگزین عامل‌های خوراکی نمی‌شود و معمولاً به رژیم کنونی افزوده می‌شود. ترکیب‌های انسولین و عامل‌های خوراکی بسیار موثری یافت شده‌اند. وقتی انسولین به رژیم افزوده می‌شود، در این صورت درمان ترشح تحریکی مداوم انسولین (مثلاً SUها) مزیت چندانی به همراه ندارد و احتمالاً باید متوقف شوند. هم‌متفورمین و هم TDZها که حساسیت‌زاهای انسولین هستند در ترکیب با انسولین موثر و کارساز بوده‌اند. باین حال مصرف TDZها باید با احتیاط ادامه یابند، زیرا ترکیب آنها با انسولین می‌تواند خطر احتباس مایع و نارسایی قلب را افزایش دهد.

شکل ۳.۶ ابزار آزادسازی انسولین از پیش پر شده



## مانیتورینگ گلوکز

خود-کنترلی (مانیتورینگ) قندخون بیماران باید براساس رژیم انسولین و علائم بیماران فردی سازی شود. اگر فقط یکبار NPH یا گلازجین در هنگام شب به بیمار تزریق شود و بیمار فاقد علائم هایپوگلیسمی باشد، تست قند یکبار در روز به هنگام صبح می تواند کافی باشد. در بیمارانی را که استفاده انسولین به صورت روزانه و متعدد می باشد باید مرتباً مورد آزمایش قرار گیرند.

## ارزش تبعیت (adherence) بیماران

اگر انسولین به شیوه ای مثبت تجویز شود، بهترست تا با انسولین بیماران را مجازات کنیم، در این صورت میزان تبعیت بهتر خواهد شد. بیماران باید آگاه باشند که شروع درمان با انسولین بیانگر ناکارآمدی شخصی نیست و بیشتر بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در نهایت به دلیل کاهش تولید انسولین درونزا به این درمان نیاز دارند. برداشتهای بیماران در خصوص استفاده از انسولین نیز باید مورد ملاحظه قرار گیرند. مثلاً بیماران معمولاً برای باورند که وقتی آنها شروع به استفاده از انسولین کنند، در این صورت هیچگاه قادر به توقف آن نخواهند بود. باید این اطمینان مجدد به آنها داده شود که امکان قطع مصرف انسولین در آینده وجود خواهد داشت، به ویژه اگر قادر به کاهش وزن باشند و از لحاظ جسمی فعالتر شوند. در نهایت، آموزشها و مطالبی در خصوص وجود ابزارهای تحویل انسولین پیش-پرسیده چندگانه (قلم انسولین) به بیماران ارائه می شود، این ابزارها موجب افزایش رضایتمندی بیماران می شود (به شکل ۴,۵ نگاه کنید).

## نتیجه گیری

بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، اما نه همه آنها در نهایت برای رسیدن به هدفهای گلوکزی شان نیازمند انسولین هستند.

## شکل ۳,۷ استراتژی بالقوه در شروع و افزایش انسولین

۱. شروع با ۱۰ واحد NPH، گلارجین یا دترمیر در هنگام خواب

۲. مت فورمین را ادامه دهید. مصرف بقیه داروهای ضد هایپرگلیسمی متوقف شود.

۳. بیمار چک روزانه FPG داشته باشد.

۴. دوز انسولین را طبق شکل ۴,۴ افزایش دهید.

۵. در صورت کنترل A1C (معمولاً زیر ۷٪) تزریق تک دوز روزانه انسولین را ادامه دهید.

۶. اگر A1C بالاتر از هدف باشد و FPG بین 100-120mg/dl برای حداقل ۲ ماه، بیمار باید قند قبل صبحانه، نهار و قبل خواب چک کند.

افزافه کردن ۱-۳ بار تزریق انسولین در روز، طبق موارد زیر:

- اگر قند خون قبل نهار بالاتر از 180mg/dl (10mmol/L) باشد، انسولین آسپارت، لیسپرو یا گلولیزین قبل صبحانه اضافه شود.

- اگر قند خون قبل شام بالاتر از 180mg/dl (10mmol/L) باشد، انسولین آسپارت، لیسپرو یا گلولیزین قبل نهار اضافه شود.

- اگر قند خون قبل خواب بالاتر از 180mg/dl (10mmol/L) باشد، انسولین آسپارت، لیسپرو یا گلولیزین قبل شام اضافه کنید.

FPG: قند خون ناشتا، NPH: هجدون پروتامین خنثی

انسولین باید به عنوان گزینه درمانی موثر و ایمن و نه به عنوان یک مجازات به بیماران داده شود. روش های متعددی برای دادن انسولین وجود دارند و رژیم انتخاب شده احتمالاً به اندازه مقدار انسولین تجویز شده اهمیت ندارد. دوز انسولین باید مرتباً تنظیم شود تا بیمار به هدف مطلوبش برسد. یکی از راهکارهای ممکن برای شروع و تنظیم انسولین

در شکل ۴,۶ ذکر شده است. با یکبار تزریق انسولین حداقلی موقع خواب درمان شروع می‌شود و این دوز تا زمانی که گلوکز ناشتا در حالت نرمال باشد استفاده می‌شود. اگر گلوکز ناشتا نرمال باشد، اما میزان A1C در حدبالا باقی بماند، در این صورت ممکن است به تزریق های اضافی نیاز داشته باشیم که از دوزهای پیش از غذای انسولین سریع‌الاث‌ر استفاده می‌شود. ممکن است بیماران مبتلا به دیابت پایدار به خصوص بیمارانی که چاقی مفرط ندارند، به تزریق انسولین چندین مرتبه در روز نیاز دارند که به رژیم‌های به کار رفته برای دیابت نوع ۱ شباهت دارد.

## پیشگیری و مدیریت عوارض ویژه دیابتی

## درمان وغربالگری نfroپاتی

نfroپاتی ناشی از دیابت تقریبا در ۴۰ درصد بیماران دیابتی به وقوع می پیوندد و تنها دلیل عمده برای مراحل انتهایی بیماری کلیوی است (ESRD). آلبومینوری مداوم در دامنه ۲۹۹ - ۳۰۰ mg/۲۴h (میکروآلبومینوری) به عنوان اولین مرحله نfroپاتی دیابتی در دیابت نوع ۱ و نیز علامتی برای ایجاد نfroپاتی در دیابت نوع ۲ است. همچنین میکروآلبومینوری علامت مشخصی برای افزایش خطر CVD است. بیماران دارای میکروآلبومینوری که به مرحله ماکروآلبومینوری (یعنی بیشتر از مقدار ۳۰۰ mg/۲۴ h) می رسند، احتمال به سمت ESRD پیشروی می کنند. اقدام مداخله‌ای، براساس شواهد، موجب کاهش ریسک و کند شدن پیشرفت بیماری کلیوی می شود.

شواهد به دست آمده از مطالعات تصادفی آینده‌نگرانه نشان می دهد که کنترل شدید و ویژه دیابت و فشارخون موجب تاخیر در شروع میکروآلبومینوری و پیشرفت آن به ماکروآلبومینوری در بیماران دیابت نوع ۱ و نوع ۲ می گردد. به علاوه ، معلوم شده است که بازدارنده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) موجب کاهش CVD شدید می شود ( یعنی انفارکتوس میوکارد، سکته و مرگ)، بنابراین به میزان بیشتری از کاربرد این عوامل (داروها) در بیماران دارای میکروآلبومینوری پشتیبانی می کنند. بلاک‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARBs) نیز براساس شواهد موجب کاهش میزان پیشرفت از میکروآلبومینوری به ماکروآلبومینوری و همچنین ESRD در بیماران دیابتی نوع ۲ می گردند.

## نکات کلیدی : نfroپاتی دیابتی

- کنترل ایده‌آل قند
- کنترل ایده‌آل فشارخون

- محدودیت مصرف پروتئین به میزان مجاز روزانه (0.8g/kg) در افرادی که بیماری مزمن کلیوی دارند.
- انجام تست برای میکروآلبومینوری به طور سالیانه در دیابتی‌های نوع ۱ و  $\leq 5$  سال. و در همه دیابتی‌های نوع ۲ از زمان شروع تشخیص
- اندازه‌گیری کراتینین (Cr) سرم حداقل به صورت سالیانه و برآورد میزان فیلتراسیون گلومرولار (GER) در تمام بزرگسالانی که دیابت دارند و سطح CKD (شکل ۵,۶)
- درمان میکروآلبومینوری یا ماکروآلبومینوری با بازدارنده‌های ACE و یا ARBS (به استثنای دوران بارداری)

در بیماران دیابتی نوع ۱، که دارای فشارخون بالا و هر درجه‌ای از آلبومینوری باشند، بازدارنده‌های ACE، براساس شواهد، موجب تأخیر در پیشرفت نروپاتی می‌شوند. در بیماران دیابتی نوع ۲، فشارخون بالا و میکروآلبومینوری، بازدارنده‌های ACE و ARBS براساس شواهد موجب تأخیر در پیشروی به ماکروآلبومینوری می‌گردند. در بیماران با دیابت نوع ۲، فشارخون بالا، ماکروآلبومینوری و نارسایی کلیوی (Cr بیشتر از ۱.۵ mg/dl)، معلوم شده است که ARBS موجب تأخیر پیشرفت نروپاتی می‌شود. اگرچه اثرگذاری بازدارنده‌های ACE مشخص نشده است (و به همین دلیل هم FDA با بکار بردن آنها موافقت نکرده است)، با این وجود مکانیسم اثر آنها حاکی از این است که چنین بهبودی و پیشرفتی در نتیجه محتمل است. در بیماران که قادر به تحمل بازدارنده‌های ACE و یا ARBS نیستند، استفاده از داروهای ضد فشارخون بالا از قبیل بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم غیر-دی‌هیدروپیریدین، بتابلوکرها یا دیورتیک‌ها برای درمان فشارخون متناسب است. اندازه‌گیری مداوم سطوح پتاسیم سرم از نظر هایپرکالمی (افزایش پتاسیم) و اندازه‌گیری مداوم سطوح میکروآلبومینوری وجود پروتئین در ادرار برای ارزیابی هر دو در پاسخ به درمان و پیشرفت بیماری توصیه می‌گردند.



## شکل ۴,۱ مراحل بیماری مزمن کلیوی

مراحل	توصیف	GFR(ml/min)
۱	آسیب کلیه با GFR نرمال یا افزایش یافته	>90
۲	آسیب کلیه با کاهش خفیف GFR	60-89
۳	کاهش متوسط GFR	30-59
۴	کاهش شدید GFR	15-29
۵	نارسایی کلیه	<15 یا دیالیز

GFR: میزان تصفیه گلومرولی

غربالگری میکروآلبومینوری با اندازه گیری نسبت آلبومین به کراتینین به بهترین وجه انجام می‌گیرد (شکل ۵,۷).

حداقل سالی یکبار بایستی کراتینین سرم جهت برآورد GFR در همه بزرگسالان دیابتی، صرف نظر از میزان دفع آلبومین در ادرار، اندازه گیری می‌شود. کراتینین سرم باید به تنهایی برای برآورد GFR و تعیین سطح CKD به کار رود (شکل ۵,۶). با استفاده از فرمولی مثل فرمول کاکروفت-گالت (Cockcroft-Gault) یا فرمولی که لوی و همکارانش ابداع کرده‌اند، می‌توان به آسانی GFR را تخمین زد. فرمول ابداعی لوی و همکارانش با استفاده از داده‌های به دست آمده از تحقیق "تعدیل رژیم و بیماری کلیوی" ابداع شده است. GFR برآورد شده را به آسانی وبا استفاده از ابزارهایی مثل ماشین حساب می‌توان در سایت زیر محاسبه نمود:

[www.kidney.org/professional/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professional/kdoqi/gfr_calculator.cfm)

ورزش در عرض ۲۴ ساعت، عفونت، تب، نارسایی احتقانی قلبی (CHF)، افزایش شدید گلوکز خون، و فشارخون بالا غالباً در آزمایشات غربالگری موجب اختلال می‌شوند.

## غربالگری رتینوپاتی و درمان

براساس برآوردهایی رتینوپاتی مهمترین علت موارد جدید نابینایی در میان افراد با سن ۲۰-۷۴ سال است. گلوکوم(آب سیاه)، کاتاراکت و سایر ناهنجاری‌های چشمی نیز در مراحل اولیه به وقوع می‌پیوندند و غالباً در افراد مبتلا به دیابت شایع‌اند.

مدیریت ویژه دیابت با هدف دستیابی به میزان گلوکز نزدیک به حد طبیعی، موجب پیشگیری و یا تاخیر در شروع بیماری شبکیه‌ای چشمی ناشی از دیابت (رتینوپاتی) می‌گردد. علاوه بر کنترل گلوکز خون، به نظر میرسد که فاکتورهای دیگری هم باعث افزایش ریسک رتینوپاتی می‌شوند. فشارخون بالا، ریسک فاکتوری برای ایجاد ادم ماکولار است و با ایجاد رتینوپاتی دیابتی منتشر شونده مرتبط است (PDR). مطالعات نشان می‌دهند که خطر رتینوپاتی با کنترل مناسب فشارخون کاهش می‌یابد.

همچنین میتوان با استفاده از تصویرهای شبکیه‌ای (با یا بدون اتساع مردمک) و تفسیر این تصاویر توسط متخصصان مجرب در این حوزه، آزمایشات را انجام داد. در بیمارانی با شروع دیر هنگام رتینوپاتی غیر تکثیری (non-proliferative) (NPDR) و یا PDR کمتر از ریسک بالا، می‌توان از طریق تغلیظ ماده پروتئینی به وسیله لیزر (Laser Photocoagulation) ریسک نابینایی و برداشت عدسی را کاهش داد.

### شکل ۴,۲ شناسایی موارد غیر طبیعی در دفع آلبومین

گروه	آلبومین در مجموعه اسپات ( $\mu\text{g}/\text{mg Cr}$ )
نرمال	<30
میکروآلبومینوری	30-299
ماکروآلبومینوری (بالینی)	$\geq 300$

## نکات کلیدی در کاهش پیشرفت رتینوپاتی

- کنترل ایده آل گلوکز و فشار خون می تواند تا حد زیادی خطر رتینوپاتی را کاهش دهد
- بزرگسالان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۱: معاینه کامل و جامع چشم به وسیله چشم پزشک یا بینایی سنج در عرض ۳-۵ سال پس از شروع دیابت
- دیابت نوع ۲: معاینه کامل و جامع چشم به وسیله چشم پزشک یا بینایی سنج به مدت کوتاهی پس از تشخیص دیابت
- معاینات متوالی بالینی به طور سالیانه توسط چشم پزشک یا بینایی سنج انجام شود.
- بارداری: زنانی که می خواهند باردار شوند و یا باردار هستند، بایستی معاینه کامل چشم شوند و همچنین در خصوص خطر ایجاد و یا پیشرفت رتینوپاتی مورد مشاوره قرار گیرند. معاینه چشم بایستی در سه ماهه اول صورت پذیرد و در تمام دوران بارداری و یکسال پس از زایمان هم ادامه یابد.
- درمان لیزری می تواند خطر از دست رفتن بینایی را در بیمارانی که ویژگی هایی با ریسک بالا دارند، کاهش می دهد.

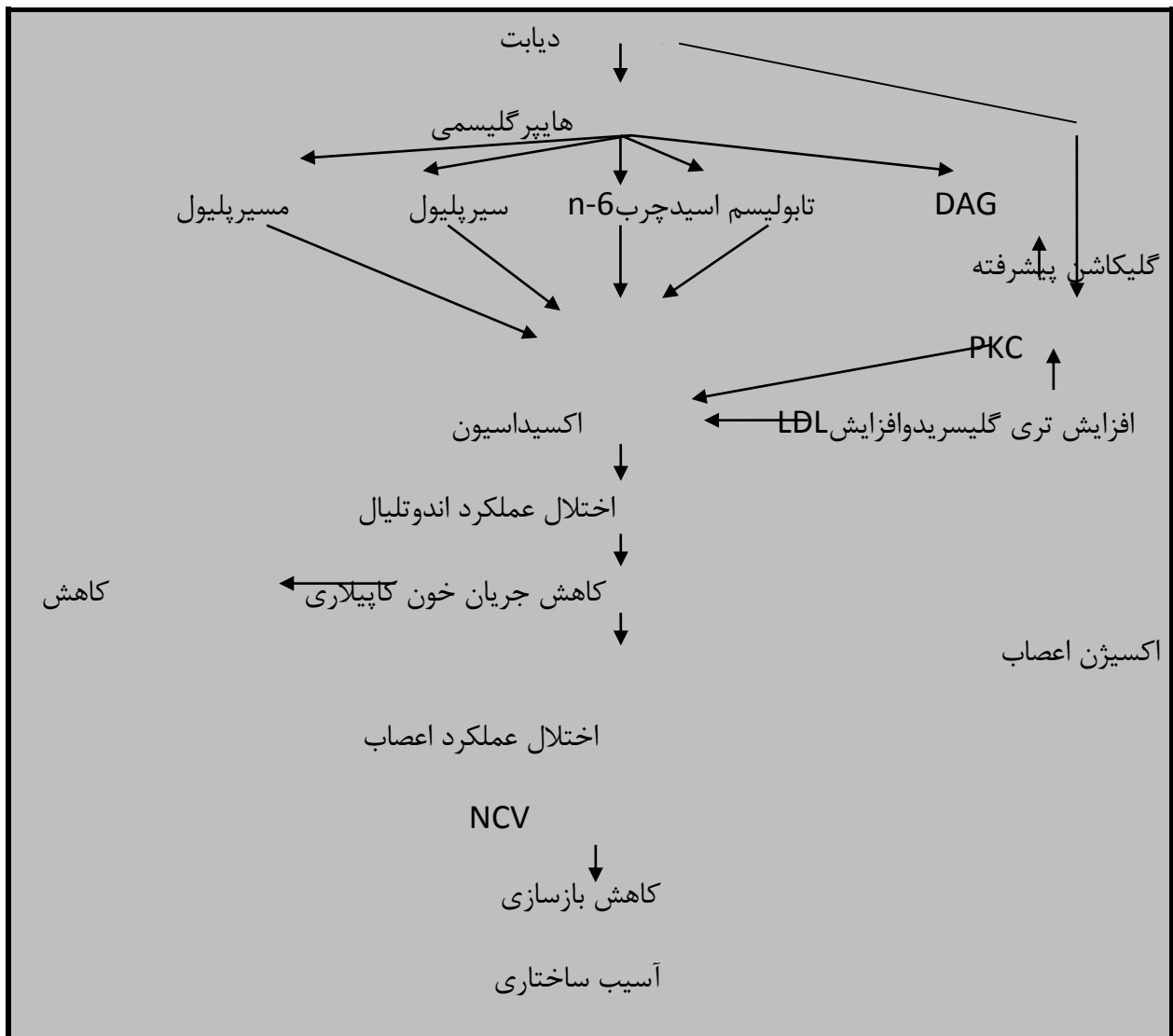
تغلیظ ماده پروتئینی به وسیله جراحی لیزری در کاهش خطر از دست رفتن بینایی مفید است، اما نمی تواند بینایی از دست رفته را برگرداند.

## نوروپاتی دیابتی (بیماری عصبی مربوط به دیابت)

واژه نوروپاتی دیابتی دامنه وسیع و متفاوتی از علائم بالینی را شامل می شود (به اشکال ۵,۸ و ۵,۹ رجوع شود). شایعترین نمود بالینی، DPN حسی-حرکتی مزمن و نوروپاتی-اتونومیک است. اگرچه DPN تشخیص ویژه ای است، بررسی های پیچیده برای عدم وجود سایر شرایط به ندرت لازم می شوند.

بیماران دیابتی بایستی هر سال برای DPN مورد غربالگری قرار گیرند که این کار با استفاده از تست‌هایی از قبیل حس نوک سوزنی، ادراک دما و ارتعاش (با استفاده از ابزار مخصوص موسیقی ضربی 128Hz tuning fork)، حس فشار ۱۰ g مونوفیلان در سطح پشتی هردوانگشت بزرگ پا، قسمت ابتدایی بستر ناخن، و رفلکس مفصل مچ پا (به شکل ۵،۱۰ رجوع شود) انجام می‌گیرد. موفقیت ترکیبی بیش از یک تست در شناسایی DPN بالای ۸۷٪ است. از دست رفتن درک ۱۰ g مونوفیلان و کاهش درک لرزشی، پیش‌بینی کننده اولسرها می‌باشد. این تست باید حداقل سالی یکبار تکرار شود.

### شکل ۴،۳ پاتوفیزیولوژی نوروپاتی دیابتی



نکات کلیدی: پلی نوروپاتی متقارن انتهایی

- تمامی بیماران بایستی از نظر پلی نوروپاتی متقارن انتهایی (DPN) در هنگام تشخیص و حداقل سالی یکبار بعد تشخیص، با استفاده از آزمایشات بالینی ساده غربالگری شوند. تست الکتروفیزیولوژی به ندرت مورد نیاز است.
- وقتی که DPN تشخیص داده شد بایستی، مراقبت ویژه و مناسبی از پا به خصوص پاهای بدون حس صورت گیرد تا خطر قطع عضو کاهش یابد.
- بررسی ساده پای بی حس بایستی متناوباً هر ۳-۶ ماه صورت گیرد. هرگونه ناهنجاری بایستی برای پوشش پا (کفش)، پیشگیری تخصصی و یا مراقبت تخصصی از بیماری پا ارجاع داده شود.
- آموزش بیماران در مورد خود-مراقبتی از پاها و ارجاع و توجه ویژه به کفش‌ها و پوشش‌های پا از اجزای مهم در کنترل بیمار به شمار می‌روند.
- درمان‌های دارویی برای رفع علائم ویژه مرتبط با نوروپاتی اتونومیک توصیه می‌گردد.

نشانه های خاص نوروپاتی

مثبت

درد های :

سوزشی

شبه چاقو

حس برق گرفتگی

فشاری

انقباضی

احساس سرما

لرزشی و ...

منفی

خواب آلودگی

مرگ

بی حسی

احساس سوزش

زخم جزئی

محل های انتشار علائم موجود



نشانه های منفی اغلب مهم تلقی نمی شوند.

این نشانه ها به تناوب اتفاق می افتند.

اغلب پیشروی نشانه ها و علائم از دیستال (انتهای

اندام) به پروگزیمال (ابتدای اندام) می باشد.

درمان های علامتی

اولین گام در مدیریت بیمارانی که DPN دارند بایستی با هدف کنترل ثابت و ایده آل قند خون باشد. اگرچه مستندات مبتنی بر آزمایش کنترل شده موجود نیست، با این وجود چندین بررسی مشاهده ای حاکی از آن است که علائم

نوروپاتی نه تنها با کنترل ایده آل ، بهتر می شوند بلکه با اجتناب از نوسانات شدید گلوکز خون نیز بهبود می یابند. اکثر بیماران برای علایم دردناک نیاز به درمان دارویی خواهند داشت (به شکل ۵,۱۱ رجوع شود).

## شکل ۴,۶ کلید درمان علامتی

### نوروپاتی اتونومیک

فلج معده: متوکلوپرامید، سیزاپرید، اریترومايسين

اسهال: لوپرامید، تتراسایکلین، کلونیدین، اکتروئید

بی اختیاری ادراری: بتانکول کلرید، اکسی بوتینین، سونداژ ایمن

### نوروپاتی دردناک / بی حس

پری-گابلین، دولوکستین، تری سایکلیس ها، کاپسایسین (capsaicin)، کاربامازپین، مکسی

لتین (mexiletine)، گابپنتین

### اختلال نعوظ

بازدارنده فسفودی استراز نوع ۵، پمپ مکشی، پروستاگلاندین، عضو مصنوعی

### افت فشار خون وضعیتی

نمک، فلودروکورتیزون، پروآماتین (proamatine)

## داروهای سه حلقه‌ای

در چندین آزمایش کنترلی تصادفی مفید بودن داروهای سه حلقه‌ای از قبیل آمی تریپتیلین و ایمپرامین تایید شده است، اگرچه این شرایط مورد موافقت FDA نمی باشد. این داروها ارزان و عموماً در درمان درد نوروپاتی موثر هستند، اما کاربردشان به دلیل اثرات جانبی آنها محدود می باشد. داروهای سه حلقه‌ای همچنین ممکن است موجب بدتر شدن بعضی از علایم اتونومیک از قبیل فلج معده شوند.

## ضدتشنج ها

گاباپنتین داروی ضدتشنجی است که به صورت رایج تجویز می‌شود و نشان داده‌است که در درمان درد ناشی از نوروپاتی موثر است، اگرچه برای اینکار مورد موافقت قرار نگرفته‌است. توصیه می‌شود که با دوز کم شروع و سپس در طی روزها و هفته‌ها بر میزان دوز افزوده‌شود به نحوی که به خوبی تحمل شود و موجب تسکین علائم گردد. ترکیب پری گابالین که دارای ساختمان مرکبی است، اثر طولانی‌تری دارد و مفید بودن آن در نوروپاتی دیابتی دردناک تایید شده و برای این شرایط مورد موافقت قرار گرفته است. سایر داروهای ضدتشنج نیز ممکن است در کنترل درد مرتبط با نوروپاتی موثر باشند.

## سایر عوامل

هیدروکسی تریپتامین-۵ و دالوکستین بازدارنده بازجذب نوراپی نفرین، برای درمان درد نوروپاتی مورد تایید FDA هستند.

## مراقبت از پا

قطع عضو و زخم‌ها از شایع‌ترین تبعات نوروپاتی دیابتی بوده و از دلایل عمده بیماری جانبی و ناتوانی در افراد دیابتی هستند.

تشخیص زودهنگام و مدیریت ریسک فاکتورهای مستقل می‌تواند از نتایج زیانبار پیشگیری کرده و یا آنها را به تعویق اندازد.



## نکات کلیدی در مراقبت از پای دیابتی

- تست کامل پا و آموزش مراقبت از پاها را سالانه انجام دهید.
- تست پایستی شامل استفاده از ابزار مونوفیلانمان (tuning fork) (نوعی ابزار موسیقی ضربی)، معاینه بادست، و تست بینایی (از طریق مشاهده باشد).
- رویکردی چند روشی برای افرادی که زخم پا و پای پرخطر دارند توصیه می‌شود، به ویژه برای افرادی که سابقه زخم پای قبلی یا قطع عضو دارند.
- غربالگری گروهی اولیه برای بیماری سرخرگی محیطی (PAD) بایستی شامل سابقه ای برای لنگی و بررسی نبض پا باشد. بررسی شاخص مچ پا-بازو (ABI) رامدنظر قرار دهید چراکه بسیاری از بیماران دارای PAD، بدون علامت هستند.

شرایط مرتبط با افزایش خطر قطع عضو در شکل ۵,۱۲ به صورت فهرستوار آورده شده‌اند.

## شکل ۴,۷ شرایط مرتبط با افزایش خطر قطع عضو

- نوروپاتی محیطی با کاهش حس حفاظتی
- دیابتی‌های بالای ۱۰ سال ، کنترل ضعیف گلوکز، همراه با سایر عوارض دیابتی
- تغییرات بیومکانیکی (در حضور نوروپاتی)
- نشانه‌های افزایش فشار (اریتم، خونریزی زیر کالوس)
- بدشکلی استخوانی
- بیماری عروق محیطی (کاهش یا نبود نبض پا)
- سابقه‌ای از زخم یا قطع عضو
- آسیب‌های شدید ناخن

افراد مبتلا به نوروپاتی بایستی در هر ویزیت ، پاهایشان توسط متخصص مراقبت بهداشتی معاینات چشمی (مشاهده‌ای) شود. ارزیابی وضعیت نوروپاتی در افراد با ریسک کم اختلالات پا، بایستی شامل تست آستانه سوماتوسنسوری (بدنی-حسی) کمی با استفاده از مونوفیلان سمس- وین اشتاین (g ۱۰) ۵,۰۷ باشد.

افراد مبتلا به نوروپاتی و یا افرادی که فشار کف پای بالایی دارند می‌توانند با استفاده از کفش‌های پیاده‌روی مناسب و یا کفش‌های ورزشی مناسب عوامل را کنترل کنند. به بیماران باید در خصوص عوامل ایجاکننده بی‌حسی آموزش داده شود. افرادی که شواهدی دال بر افزایش فشار کف پادر آنها وجود دارد (برای مثال قرمزی پوست، گرم شدگی، پینه بستن یا فشاراندازه‌گیری شده)، بایستی از پوششی (کفشی) برای پا استفاده کنند که فشار را توزیع کرده و اثر آن را کم کند. پینه‌ها را می‌توان با استفاده از یک چاقوی جراحی توسط متخصص مراقبت بهداشتی و یا افراد دیگری که در زمینه مراقبت از پا مجرب و آموزش دیده هستند، برطرف نمود. افرادی که دارای بدشکلی‌های استخوانی هستند (برای مثال نوک پای چکشی، سرهای برجسته انگشت شست پا، یا برآمدگی کیسه زلالی انگشت بزرگ پا) ، ممکن است نیاز به کفش‌های خیلی گشاد داشته‌باشند. افرادی که بدشکلی استخوانی وسیعی دارند (برای مثال پای برگشته charcot) و پوشش پای آنها از طریق کفش‌های طبی موجود تامین نمی‌شود، ممکن است نیاز به کفش‌هایی داشته باشند که طراحی ویژه‌ای دارند.

غربالگری اولیه جهت PAD بایستی شامل سابقه‌ای برای لنگی و بررسی نبض پا باشد. شاخص فشارمچ پای- بازویی (ABI) نیز باید در نظر گرفته‌شود، زیرا بسیاری از بیماران دارای PAD، بدون علامت هستند. بیماران با ABI مثبت یا بالا بایستی به بررسی داپلر سرخرگی ارجاع شوند.

### بیماری قلبی - عروقی

CVD عمده ترین علت مرگ و میر در افراد دیابتی است. همچنین عامل عمده شروع بیماری و هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم در دیابت است . دیابت نوع ۲، خود ریسک فاکتور مستقلی برای بیماری ماکروواسکولار به شمار می‌رود ولی عوامل شایع و همزمان با آن (یعنی فشارخون بالا و اختلال در چربی خون) نیز جزء ریسک فاکتورها به شمار می‌روند.

مطالعات نشان می‌دهند که کاهش ریسک فاکتورهای قلبی-عروقی، در پیشگیری از CVD یا کندشدن روند موثر می‌باشند. انجمن دیابت آمریکا/کالج کاردیولوژی آمریکا بر نیاز به کنترل ABCهای دیابتی تاکید کرده اند: A1C و آسپرین، فشارخون و کلسترول.

## فشارخون بالا/ کنترل فشارخون

فشارخون بالا یکی از بیماری‌های همزمان جانبی شایع است که در بیشتر افراد دیابتی دیده می‌شود، به ویژه در افراد با دیابت نوع ۲. سایر ریسک فاکتورها عبارتند از: سن، چاقی و قومیت. فشارخون بالا ریسک فاکتور مهمی در CVD و عوارض میکروواسکولار از قبیل رتینوپاتی و نوروپاتی به شمار می‌رود.

توصیه های کلیدی: کنترل مداوم و پیشگیری از فشارخون بالا

- بایستی فشارخون رادر هر ویزیت روتین دیابتی اندازه گیری نمود.
- بیماران دیابتی بایستی طوری درمان شوند که فشارخون سیستولی کمتر از 130mmHg و فشارخون دیاستولی کمتر از 80mmHg داشته باشند. درمان دارویی چندگانه معمولا برای دستیابی به فشارخون های هدف مورد نیاز است.
- درمان اولیه دارویی برای فشارخون افزایش یافته بایستی با گروه داروهای انجام پذیرد که کاهش حوادث CVD در بیماران دیابتی را اثبات کرده اند ( بازدارنده های ACE, ARB ها ، بتابلوکرها، دیورتیک ها و بلوک کننده های کانال کلسیم).
- بیماران دیابتی و فشارخون بالا بایستی با رژیم درمان شوند که شامل یک بازدارنده ACE و یا یک ARB باشد.
- بیماران دیابتی نوع ۱ که دارای فشارخون بالا و هر درجه از آلبومینوری باشند، مشخص شده است که ARBها موجب تاخیر در پیشروی به ماکروآلبومینوری می شوند.
- در بیماران با دیابت نوع ۲ و دارای نارسایی کلیوی ، معلوم شده است که ARB - ها موجب تاخیر در پیشروی به سمت نфроپاتی می شوند.

مشخص شده است که پایین آوردن فشارخون با رژیم هایی که براساس داروهای ضدفشارخون بالا بوده و شامل بازدارنده های ACE, ARBها، بتابلوکرها، دیورتیک ها و بلوکهای کانال کلسیم می باشند، در کاهش حوادث قلبی-عروقی موثرند. بررسی ها و مطالعات زیادی حاکی از این موضوع هستند که بازدارنده های ACE ممکن است نسبت به بلاکهای کانال کلسیم، دی هیدروپیریدین (DDCBها) در کاهش حوادث قلبی -عروقی بهتر عمل کنند. به علاوه،

درافرادی که نوروپاتی دیابتی دارند، گفته شده است که ARBها ممکن است نسبت به DCCB ها در کاهش نارسایی قلبی بهتر باشند البته نه در تمام حوادث قلبی-عروقی.

نشان داده شده است که بازدارنده‌های ACE موجب بهبود نتایج قلبی-عروقی در بیماران با ریسک بالا برای CVD با یا بدون فشارخون بالا می‌شوند. در بیماران دارای CHF، اضافه کردن ARBها به بازدارنده‌های ACE یا سایر درمان‌ها موجب کاهش خطر مرگ ناشی از حوادث قلبی-عروقی و یا بستری‌شدن به دنبال نارسایی قلبی می‌گردد. با این وجود، آزمایش درمان با ضدفشارخون بالا و پایین‌آورنده لیپید جهت پیشگیری از حمله قلبی (ALLHAT) که یک آزمایش بزرگ در سطح وسیع تصادفی از درمان‌های فارماکولوژیکی برای فشارخون‌های اولیه متفاوت بود، هیچ تفاوت عمده‌ای مابین درمان اولیه با کلرتالیدون، آملودیپین و لیزینوپریل نیافت.

در طی بارداری، معالجه با بازدارنده‌های ACE و ARBها منع مصرف دارد زیرا آنها احتمالاً به جنین آسیب می‌رسانند. داروهای ضد فشارخون بالا که در دوران بارداری موثر و ایمن هستند عبارتند از: متیل‌دوپا، لابتولول، دیلتیازم، کلونیدین و پرازوسین. استفاده مزمّن از دیورتیک در دوران بارداری موجب کاهش حجم پلاسما در مادر می‌شود که ممکن است باعث کاهش خورسانی جنینی-جفتی شود.

## لیپیدها

سطوح غیر طبیعی چربی در بیماران دیابتی نوع ۲ شیوع بیشتری دارد که موجب بالا رفتن میزان CVD می‌شود. مشخص شده است که کنترل چربی با هدف پایین آوردن LDL کلسترول، بالا بردن HDL-کلسترول و پایین آوردن تری‌گلیسریدها موجب کاهش بیماری ماکروواسکولار و مرگ و میر در بیماران دیابت نوع ۲ می‌شود.

به‌ویژه در بیمارانی که قبلاً دچار حوادث قلبی-عروقی بوده‌اند. مطالعاتی که از بازدارنده‌های ردوکتاز هیدروکسی‌متیل گلو تاریل (HMG) - CoA استفاده می‌شد (استاتین‌ها)، کاهش زیادی در حوادث کرونری و مغزی-عروقی بیماران دیابتی وجود داشت. همچنین کاهش‌های ناشی از مشتق اسیدفیبیریک، جم فیبروزیل، منجر به کاهش حوادث قلبی-عروقی می‌گردد.

مداخلات سبک زندگی شامل درمان تغذیه‌ای-دارویی (MNT)، افزایش فعالیت فیزیکی، کاهش وزن و توقف مصرف سیگار، بایستی امکان دستیابی برخی بیماران به این سطوح چربی را فراهم نماید.

کنترل قندخون همچنین می‌تواند در تعدیل سطوح چربی مفید باشد به ویژه در بیمارانی که تری‌گلیسرید بالایی

#### نکات کلیدی در کنترل مداوم سطوح چربی

- در بزرگسالان، آزمایش اختلالات چربی حداقل سالی یکبار انجام شود و در صورت نیاز بیش از یکبار در سال جهت دستیابی به اهداف انجام پذیرد. تغییر و تعدیل در سبک زندگی شامل کاهش در جذب (خوردن) چربی اشباع شده و کلسترول، کاهش وزن (در صورت توصیه شدن) و افزایش فعالیت بدنی موجب بهبود در پروفایل چربی می‌شود.
- در افرادی که CVD آشکاری ندارند، هدف اولیه عبارت است از LDL کمتر از  $100 \text{ mg/dl}$  ( $1.0 \text{ mmol/L}$ ) (۲,۶). در افرادی که CVD آشکاری دارند هدف عبارت است از LDL کمتر از  $70 \text{ mg/dl}$  ( $1.8 \text{ mmol/L}$ )
- برای افراد بالای ۴۰ سال، درمان استاتین برای دستیابی به کاهش ۳۰ الی ۴۰ درصدی LDL صرف نظر از سطوح اولیه LDL، توصیه می‌گردد.
- تری گلیسیریدها را به کمتر از  $150 \text{ mg/dl}$  ( $1.7 \text{ mmol/L}$ ) کاهش دهید و HDL-کلسترول را به بیش از  $40 \text{ mg/dl}$  افزایش دهید. در زنان، HDL هدف به میزان  $10 \text{ mg/dl}$  بالاتر (یعنی HDL بزرگتر از  $50 \text{ mg/dl}$  در نظر گرفته شود).
- درمان ترکیبی با استفاده از استاتین‌ها و سایر داروهای پایین آورنده چربی ممکن است برای دستیابی به هدف‌های مورد نظر در خصوص چربی ضروری باشد، اما در مطالعات و بررسی‌های نتایج برای کاهش و یا ایمنی در حوادث CVD مورد ارزیابی قرار نگرفته است.

دارند و کنترل گلوکوزی ضعیفی انجام می‌دهند.

توجه به این نکته حایز اهمیت است که مفید بودن استفاده از فیبرات‌ها و نیاسین در بیمارانی که تحت درمان با استاتین‌ها نبودند، اثبات شده است ولی اطلاعاتی که کاهش حوادث با چنین ترکیباتی را نشان دهد در دسترس نمی‌باشد. این خطرات احتمالاً در بیمارانی که با ترکیباتی از این داروها با دوزهای بالای استاتین‌ها معالجه می‌شوند، بیشتر می‌باشد.

استراتژی‌های دیگر برای کاهش CVD در شکل ۵,۱۳ نشان داده شده است.

## شکل ۴,۸ روش‌های دیگر در کاهش حوادث CVD

### عامل‌های ضدپلاکت

آسپرین (75-162mg روزانه) دومین راهکار پیشگیری می‌باشد که در بیماران دیابتی که سابقه ای از CVD دارند استفاده می‌شود.

استفاده از آسپرین (75-162mg روزانه) اولین راهکار پیشگیری می‌باشد.

استفاده از درمان ترکیبی باعوامل دیگر ضدپلاکت از قبیل کلوپیدگرویل که به آسپرین اضافه می‌شود بایستی در بیماران با CVD شدید یا پیشرونده استفاده شود.

### ترک سیگار

توصیه به همه بیماران جهت عدم استعمال سیگار

گنجانیدن برنامه مشاوره ترک سیگار و انواع دیگر درمان در برنامه‌های مراقبت روتین در دیابتی‌ها

### درمان‌های دیگر

بازدارنده های ACE در صورت نبود فشارخون بالا و آلبومینوری (در افراد بالای ۵۵ سال)، با بتابلوکرها در بیماران

CHD (نگاه کنید به نشانه های دیابت پنهان)

TZD باعث احتباس مایع می شوند و استفاده آنها میتواند موجب پیشروی به سمت CHF شود. TZDها در بیماران

شناخته شده CHF و سایر بیماری‌های قلبی با احتیاط باید تجویز شود. به علاوه در بیماران با ادم قلبی یا همزمان

از انسولین استفاده می‌شود.

CHD: بیماری کرونر قلبی، CHF: نارسایی احتقانی قلبی، CVD: بیماری قلبی-عروقی، TZDs: تiazolidinediones ها

## غربالگری برای بیماری کرونر قلبی

برای تعیین وجود CHD در بیماران دیابتی که بدون علائم واضح و یا دلالت کننده بر بیماری سرخرگ کرونری (CAD) هستند، روشی برپایه ریسک فاکتور برای ارزیابی اولیه تشخیصی و پیگیری‌های بعدی آن توصیه می‌گردد (به PhD دیابت در سایت [www.diabetes.org](http://www.diabetes.org) رجوع کنید و با عنوان فرامینگام و یا موتور جستجوی ریسک گروه مطالعاتی آینده‌نگرانه دیابت UK را بکار ببرید).

تست تشخیصی استرس قلبی بایستی در بیماران زیر انجام پذیرد: (۱) بیماران که دارای علائم قلبی معمول و غیرمعمول هستند. (۲) بیماران که الکتروکاردیوگرام استراحت غیر نرمال دارند (EKG). غربالگری بیماران بدون علائم موضوعی مورد اختلاف است و تعداد زیادی از بیماران ممکن است عوامل غیر طبیعی داشته باشند، اما اهمیت آن روشن نیست.

غربالگری تست استرس قلبی ممکن است در بیماران زیر انجام شود (اما الزامی نیست):

(۱) بیماران که سابقه بیماری جانبی یا انسدادی کاروتید دارند.

(۲) دارای سبک زندگی بیشتر نشسته و کم تحرک هستند، سن بالای ۳۵ سال، داشتن برنامه برای شروع برنامه ورزشی شدید.

بیمارانی که تست ورزش غیر نرمالی دارند و بیماران که قادر به انجام تست ورزش نیستند، نیاز به تست دیگر و یا جایگزین دارند. در حال حاضر استرس پرفیوژن هسته‌ای و استرس اکوکاردیوگرافی، فرآیندهای تشخیصی ارزشمند سطح بعدی هستند.

ملاحظات در بیماران دارای عوارض چندگانه عبارتند از:

- اغلب داروهای چندگانه مورد نیاز است.

- نارسایی کلیوی استفاده از داروها را تحت تاثیر قرار می‌دهد و همچنین بر دوزهای داروها و فارماکوکینتیک تاثیر دارد- بیشتر از انسولین کوتاه‌اثر استفاده شود.
- واکنش‌های دارویی، برای مثال، فلودروکورتیزون برای درمان کاهش فشارخون ممکن است موجب افزایش ادم شود، بازدارنده‌های PDE با نیترات‌ها واکنش می‌دهند.