

# تشخیص و طبقه بندی دیابت ملیتوس

## تعریف دیابت ملیتوس

دیابت گروهی از بیماری های متابولیکی است که با افزایش قند خون ناشی از نقص در ترشح انسولین، کاستی در کارکرد انسولین، یا هر دو مشخص می شود. هایپرگلیسمی مزمن در دیابت، با آسیب بلند مدت، نارسایی کارکرد، و نارسایی اندام های مختلف همراه است، به ویژه چشم ها، کلیه ها، اعصاب، قلب، و عروق خونی.

فرآیندهای بیماریزایی گوناگونی در پیدایش دیابت نقش دارند... این فرآیندها، از تخریب خودایمن سلول های بتای پانکراس و پیامدهای کمبود انسولین تا ناهنجاری های برآمده از مقاومت به کارکرد انسولین، گسترده است. پایه ی چالش ها در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین ها در دیابت، وابسته به نقص عملکرد انسولین در بافت های هدف است. نقص کارکرد انسولین برآمده از ترشح ناکافی انسولین و یا نبود پاسخ به انسولین در یک نقطه یا بیشتر، در فرآیند پیچیده هورمونی است. نارسایی در ترشح انسولین و مشکلات در عملکرد انسولین، بیشترهمزمان در یک بیمار وجود دارند و مشخص نیست که کدام یک (اگر به تنهایی باشد) علت اصلی هایپرگلیسمی است. نشانه های هایپرگلیسمی شدید شامل پرادراری، پرنوشی، افت وزن، و گاهی پرخوری و تاری دید است. اختلال رشد و حساسیت به عفونت هایی خاص هم ممکن است به همراه هایپرگلیسمی مزمن وجود داشته باشد. پیامدهای حاد و تهدیدکننده زندگی در دیابت کنترل نشده، هایپرگلیسمی با کتواسیدوز یا سندرم هایپراسمولار غیرکتونی دیده می شود. عوارض بلندمدت دیابت شامل است بر: آسیب های قریه با امکان از دست دادن دید؛ بیماری کلیوی که منجر می شود به نارسایی کلیوی؛ بیماری اعصاب محیطی با ریسک زخم پا، قطع عضو و مفاصل شارکوت؛ و بیماری اعصاب اتونومیک که موجب نشانگان گوارشی، ادراری-

تناسلی و قلبی-عروقی و اختلالات جنسی می شود. در بیماران دیابتی بروز بیماری های: آترواسکلروز قلبی عروقی، بیماری های مغزی عروقی، افزایش فشار خون و ناهنجاری در متابولیسم لیپوپروتئین، افزایش می یابد.

عمده موارد دیابت در دو گروه گسترده از نظر اتیولوژی بیماریزایی قرار می گیرند. در یک زمینه، علت دیابت تیپ ۱، فقدان ترشح انسولین است. افراد با ریسک بالای این نوع، بیشتر با آزمون های سرولوژیکی برای تشخیص روند آسیب شناسی خودایمنی که در جزایر پانکراس رخ می دهد، و نیز از طریق مارکرهای ژنتیکی قابل شناسایی هستند. از سوی دیگر، دیابت تیپ ۲، که شیوع بیشتری دارد، علتش ترکیبی از مقاومت به انسولین و پاسخ ترشحی جبرانی ناکافی انسولین است. در گروه دوم، درجه ای از هایپرگلیسمی که برای ایجاد تغییرات پاتولوژیک و عملکردی در بافت های هدف مختلف کافی است، ولی بدون نشانگان بالینی، ممکن است برای مدتی طولانی قبل از اینکه دیابت ردیابی شود وجود داشته باشد. در این دوره بدون نشانگان، ممکن است که ناهنجاری در متابولیسم کربوهیدرات با اندازه گیری گلوکز پلاسما در وضعیت ناشتا یا بعد از خوردن مقداری گلوکز خوراکی، نشان داده شود.

میزان بالا بودن قند (اگر وجود داشته باشد) شاید هرآینه تغییر کند، زیرا بستگی دارد به روند پیشرفت نهانی بیماری (شکل ۱).

روند بیماری می تواند در جریان باشد، ولی به اندازه ای نباشد که مایه های هایپرگلیسمی شود. روند چنین بیماری می تواند مایه ی پدیده ی "اختلال گلوکز ناشتا" (IFG) و یا اختلال تحمل گلوکز (IGT) بدون داشتن معیار برای تشخیص دیابت شود. در برخی افراد دیابتی، کنترل بایسته ی قند بالا، با کم کردن وزن، ورزش، و یا داروهای خوراکی کم کننده گلوکز قابل دستیابی است. این عده نیازی

مراحل تیپ ها	نورموگلیسمی	هایپرگلیسمی	
	تنظیم نرمال گلوکز	احتلال تحمل گلوکز یا احتلال گلوکز ناشتا (بیش دیابت)	دیابت ملیتوس نیازمند به انسولین برای زنده ماندن
تیپ 1*	←	→	→
تیپ 2	←	→	→
تیپ های خاص دیگر**	←	→	→
دیابت بارداری**	←	→	→

تصویر ۱: اختلالات گلیسمی: تیپ های اتیولوژیک و مراحل. \* حتی بعد از بروز کتواسیدوز، این بیماران می توانند به سرعت به نورموگلیسمی برگردند بدون نیاز به درمان ممتد (یعنی بهبود "honeymoon"); \*\* در مواردی نادر، بیماران در این گروه ها (مثل مسمومیت Vacor، دیابت تیپ ۱ که در بارداری بروز کند) ممکن است نیازمند انسولین برای زنده ماندن باشند.

می شود. چون تیازیدها به خودی خود به ندرت موجب هایپرگلیسمی می شود، چنین افرادی احتمالاً دیابت تیپ ۲ دارند که با دارو تشدید می شود. بنابراین، برای کلینیسین و بیمار، مشخص کردن نوع خاصی از دیابت اهمیت کمتری از درک پاتوژنز هایپرگلیسمی و درمان مؤثر آن دارد.

#### دیابت تیپ ۱ (تخریب سلول های بتا، که منجر به فقدان انسولین می شود)

##### دیابت با واسطه ایمنی:

این شکل از دیابت، که عامل تنها ۵ تا ۱۰ درصد از دیابت هاست، پیش از این با اصطلاحاتی مثل دیابت وابسته به انسولین، دیابت تیپ ۱، یا دیابت جوانی نامیده می شد. از تخریب خودایمنی سلول های بتای پانکراس با واسطه ایمنی سلولی ناشی می شود. مارکرهای تخریب ایمنی سلول های بتا شامل اتوانتی بادی علیه سلول های جزیره ی لانگرهانس، اتوانتی بادی علیه انسولین، اتوانتی بادی علیه GAD(GAD65)، و اتوانتی بادی ها علیه تیروزین فسفاتاز ۲-IA و ۲-β-IA است. در ۸۵ تا ۹۰ درصد از افرادی که هایپرگلیسمی ناشتا در آنها دیده می شود، دارای یک وی با به طور معمول بیشتر، از این نوع اتوانتی

به انسولین ندارند. سایر افراد که کمی ترشح انسولین دارند ولی نیاز به انسولین آگزوژن دارند برای کنترل کافی قند می توانند بدون آن زنده بمانند. افراد دچار تخریب وسیع سلول های بتا و در نتیجه عدم ترشح انسولین، برای زنده ماندن نیاز به انسولین دارند. شدت ناهنجاری متابولیک می تواند پیشرفت کند، بهبود یابد یا بی تغییر بماند. بنابراین، میزان افزایش قند خون، شدت روند متابولیکی بیماری های زمینه ای و درمان آنها را بیشتر از سرشت خود فرآیند نشان می دهد.

#### طبقه بندی دیابت ملیتوس و سایر گروه های تنظیم گلوکز

تعیین نوع دیابت یک نفر بستگی دارد به شرایطی که در زمان تشخیص وجود دارد و بسیاری از افراد دیابتی به سادگی در یک گروه قرار نمی گیرند. برای نمونه، فردی با دیابت ملیتوس بارداری (GDM) شاید پس از زایمان هم همچنان هایپرگلیسمیک باشد و در واقع به عنوان دیابت تیپ ۲ شناسایی شود. یا فردی که به علت دوزهای بالای استروئیدهای آگزوژن دچار دیابت می شود، ممکن است وقتی گلوکوکورتیکوئید قطع شود، نورموگلیسمیک شود، ولی بعد شاید چند سال بعد و پس از دوره هایی عودکننده از پانکراتیت دچار دیابت شود. مثال دیگر، فردی است که با تیازیدها درمان می شود و سال ها بعد مبتلا به دیابت

بادی ها است. همچنین، پیوند بیماری با HLA قوی است و با ژن های DQA و DQB وابستگی دارد. همچنین تحت تأثیر ژن های DRB هم است. این آلل های HLA-DR/DQ می توانند مستعدکننده یا حفاظت کننده باشند. در این فرم از دیابت، میزان تخریب سلول های بتا بسیار متنوع است، به طوری که در برخی افراد سریع (بیشتر نوزادان و کودکان) و در دیگران کند است (بیشتر بزرگسالان). برخی بیماران، به ویژه کودکان و نوجوانان، شاید کتواسیدوز را به عنوان نخستین نشان بیماری بنمایانند. دیگران هایپرگلیسمی ناشتای خفیف دارند که در حضور عفونت یا استرس، می تواند به زودی به هایپرگلیسمی شدید و یا کتواسیدوز بیانجامد. عده ای، به خصوص بزرگسالان، ممکن است عملکرد سلول های بتا را در حدی که برای جلوگیری از کتواسیدوز برای سال ها کافی باشد داشته باشند؛ چنین افرادی سرانجام برای زنده ماندن وابسته به انسولین می شوند و در خطر کتواسیدوز هستند. در این مرحله آخر از بیماری، ترشح انسولین اندک خواهد بود یا وجود نخواهد داشت، و با مقادیر پایین یا غیرقابل ردیابی از پپتید-C پلازما تظاهر می یابد. دیابت با واسطه ایمنی معمولاً در کودکی و نوجوانی بروز می کند، ولی می تواند در هر سنی باشد، حتی در دهه هشتم یا نهم زندگی. تخریب خودایمن سلول های بتا، علل ژنتیکی متعدد دارد و همچنین به فاکتورهای محیطی هم مربوط است که هنوز به خوبی تعریف نشده اند. هرچند بیماران وقتی با این نوع دیابت مراجعه می کنند به ندرت چاق هستند، حضور چاقی تناقضی با تشخیص ندارد. این بیماران همچنین مستعد سایر اختلالات خودایمن مانند بیماری گراو، تیروئیدیت هاشیموتو، بیماری آدیسون، ویتیلیگو، سلیاک اسپرو، هپاتیت خودایمن، میاستنی گراویس، و آنمی پرنیشیوز هستند.

### دیابت ایدیوپاتیک:

برخی اشکال دیابت تیپ ۱ هیچ اتیولوژی مشخصی ندارند. برخی از این بیماران، انسولینوپی دائمی دارند و مستعد کتواسیدوز هستند، ولی هیچ شواهدی از خودایمنی ندارند. هرچند فقط عده کمی از بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۱ در این گروه قرار می گیرد، آنهایی که در نهایت در این گروه هستند، اغلب افریقایی یا آسیایی هستند.

افراد مبتلا به این فرم از دیابت از کتواسیدوز دوره ای رنج می برند و درحالت مختلفی از کمبود انسولین را بین دوره ها

نشان می دهند. این نوع از دیابت به شدت ارثی است، فاقد شواهد ایمونولوژیک برای خودایمنی سلول های بتاست و ارتباطی با HLA ندارد. نیاز کامل به درمان جایگزینی انسولین در این بیماران ممکن است گاهی وجود داشته باشد و گاهی خیر.

### دیابت تیپ ۲ (طیفی از مقاومت به انسولین با کمبود نسبی انسولین تا نقص در ترشح انسولین با مقاومت به انسولین)

این نوع از دیابت که عامل ۹۰ تا ۹۵ درصد از موارد دیابت است، پیش از این با عنوان دیابت غیروابسته به انسولین، دیابت تیپ ۲، یا دیابت بزرگسالان نامیده می شد، افرادی را شامل می شود که مقاومت به انسولین دارند و بیشتر کمبود نسبی (به جای کامل) دارند. این افراد حداقل در ابتدا و اغلب تمام طول زندگی شان، نیاز به درمان انسولینی برای زنده ماندن ندارند. احتمالاً علل بسیار متفاوتی برای این نوع دیابت وجود دارند. هرچند اتیولوژی های اختصاص شناخته نشده اند، تخریب خودایمن سلول های بتا بروز نمی کند، و بیماران هیچ گونه علت دیگری برای دیابت که در بالا گفته شد یا در زیر ذکر می شود ندارند.

اغلب بیماران مبتلا به این نوع از دیابت چاق هستند، و چاقی خودش موجب درجاتی از مقاومت به انسولین می شود. بیمارانی که براساس معیارهای سنتی وزن چاق نیستند، احتمالاً درصد بالایی چربی دارند که بیشتر در ناحیه شکمی توزیع شده است. کتواسیدوز به ندرت به طور خود به خودی در این نوع از دیابت رخ می دهد و وقتی دیده می شود، بیشتر در ارتباط با استرس بیماری دیگری مثل عفونت رخ می دهد. این نوع از دیابت بیشتر سال ها بدون تشخیص می ماند. چون هایپرگلیسمی به طور تدریجی ایجاد می شود و در مراحل ابتدایی تر اغلب آنقدر شدید نیست که بیمار متوجه هیچ یک از نشانگان کلاسیک دیابت بشود. با این وجود، چنین بیمارانی در خطر مشکلات در عروق بزرگ و کوچک هستند. درحالی که بیماران مبتلا به این شکل دیابت شاید به ظاهر دارای انسولین نرمال یا بالا داشته باشند، سطوح گلوکز بالاتر خون در این بیماران دیابتی، انتظار می رود که در صورتی که عملکرد سلول های بتای آنها نرمال

باشد، منجر شود به مقادیر انسولین بالاتر. بنابراین، ترشح انسولین در این بیماران مشکل دارد و برای جبران مقاومت به انسولین کافی نیست. مقاومت به انسولین ممکن است با کم کردن وزن و یا درمان دارویی هایپرگلیسمی بهبود یابد ولی به ندرت در حد نرمال می ماند. خطر شروع این نوع از دیابت با بالا رفتن سن، چاقی، و فقدان فعالیت فیزیکی افزایش می یابد. در خانم ها با GDM پیشین و در افراد با فشار خون بالا یا دیس لیپیدمی، بیشتر بروز می کند و رخداد آن در تحت گروه های مختلف نژادی تفاوت دارد. اغلب با استعداد ژنتیکی ارتباط دارد، و این ارتباط درمقایسه با نوع خودایمن دیابت تیپ ۱ بیشتر است. به هر حال، ژنتیک این نوع دیابت پیچیده است و به خوبی مشخص نشده است.

### دیابت ملیتوس بارداری

سال های زیادی، GDM با هر میزانی به عنوان عدم تحمل گلوکز تعریف می شد، که شروع یا تشخیص آن در بارداری رخ می داد. هر چند اغلب موارد با زایمان برطرف می شوند، این تعریف چه وضعیت بعد از بارداری پایدار می ماند و چه نه، به کار می رفت و این احتمال که عدم تحمل گلوکز ممکن است پیش از این بوده یا همزمان با بارداری شروع شده است حذف نمی کرد.

بعد از بررسی هایی در ۲۰۰۸-۲۰۰۹، انجمن بین المللی دیابت گروه های مطالعه بارداری (IADPSG)، که مجمعی بین المللی با نمایندگانی از چند سازمان کودکان و دیابت است، شامل انجمن دیابت امریکا (ADA)، توصیه کرد که خانم های با ریسک بالا، که در ویزیت اولیه قبل از زایمان با استفاده از معیارهای استاندارد دیابت دارند، تشخیص دیابت آشکار، و نه بارداری داده شوند. حدود ۷٪ از تمام بارداری ها (که طیفی از ۱ تا ۱۴ درصد دارند، بسته به جمعیت مورد مطالعه و تست های تشخیصی استفاده شده) دچار GDM هستند، که منجر می شود به بیش از ۲۰۰۰۰۰ مورد سالانه.

### معیارهای تشخیصی برای دیابت ملیتوس

برای دهه ها، تشخیص دیابت مبتنی بر معیارهای گلوکز بوده است، چه با FPG یا ۲-h OGTT ۷۵g. در سال ۱۹۹۷، اولین کمیته تخصصی در زمینه تشخیص و طبقه بندی دیابت ملیتوس، معیارهای تشخیصی را دوباره با استفاده از ارتباط

مشاهده شده بین اندازه ی FPG و وجود مشکلات شبکه به عنوان فاکتور کلیدی که با آن آستانه سطح گلوکز شناسایی می شود، بررسی کرد.

کمیته، داده های سه مطالعه اپیدمیولوژیکی cross-sectional را بررسی کرد که مشکلات شبکه را با تصویربرداری عمقی یا افتالموسکوپی مستقیم بررسی کردند و گلیسمی را به عنوان FPG، ۲ PG، ۲ ساعت و A1C ارزیابی کردند. بررسی اندازه های قند خون نشان داد که در اندازه ای کمتر از آنها، رتینوپاتی اندک بود و در مقادیر بالاتر از آنها، شیوع رتینوپاتی با الگوی خطی افزایش یافت. دهک های سه معیار که در آنها رتینوپاتی شروع به افزایش کرد برای هر معیار در هر جمعیت مشابه بودند. علاوه بر این، مقادیر گلیسمیک که در حد بیشتر از آنها رتینوپاتی افزایش یافت، در میان جمعیت ها مشابه بودند. این آنالیزها کمک کردند تا نقطه تمیز تشخیصی جدیدی معادل بیشتر از ۱۲۶ mg/dl برای FPG مشخص شود و مقدار ۲ PG ۲ ساعت بلند مدت تشخیصی معادل بیش از ۲۰۰ mg/dl را تأیید کرد.

A1C مارکری از گلیسمی مزمن است که کاربرد گسترده دارد و میزان متوسط گلوکز خون را طی دوره زمانی بیش از ۲ تا ۳ ماه منعکس می کند. این تست نقشی مهم در مدیریت بیمار دیابتی دارد، چون هم بستگی خوبی هم با مشکلات عروق کوچک و هم تا حد کمتری با مشکلات عروق بزرگ تر دارد و کاربرد گسترده ای به عنوان بیومارکر استاندارد برای کارآمدی مدیریت گلیسمیک دارد. کمیته های تخصصی قبلی، استفاده از A1C را برای تشخیص دیابت توصیه نکرده اند، که تا حدی به علت عدم استانداردسازی تست است. البته، تست های A1C در حال حاضر در حد زیادی استاندارد شده اند بنابراین نتایج آنها در جمعیت ها و زمان های مختلف قابل استفاده است. کمیته متخصصان بین المللی، در گزارش اخیرشان، بعد از مروری وسیع بر هر دو شواهد اپیدمیولوژیک تثبیت شده و در حال ظهور، استفاده از تست A1C را برای تشخیص دیابت، با آستانه بیشتر از ۶٫۵٪ توصیه کردند و ADA هم این تصمیم را تأیید می کند. نقطه تمیز تشخیصی A1C معادل ۶٫۵٪ با نقطه انحنای شیوع رتینوپاتی همراه است، مانند آستانه های تشخیصی برای FPG و ۲ PG-ساعت.

بسیار نزدیک به آستانه ای است که دیابت گفته می شود.

#### منابع:

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-1197
2. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P, Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160-3167
3. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327-1334
4. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. J Gen Intern Med 2004;19:1175-1180
5. Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in nondiabetic women. Am J Med 2007;120:720-727
6. Sato KK, Hayashi T, Harita N, Yoneda T, Nakamura Y, Endo G, Kambe H. Combined measurement of fasting plasma glucose and A1C is effective for the prediction of type 2 diabetes: the Kansai Healthcare Study. Diabetes Care 2009;32:644-646
7. Shimazaki T, Kadowaki T, Ohyama Y, Ohe K, Kubota K. Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese university hospital. Translational Research 2007;149:196-204
8. Geiss LS, Pan L, Cadwell B, Gregg EW, Benjamin SM, Engelgau MM. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997-2003. Am J Prev Med 2006;30:371-377
9. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA,

تست تشخیصی باید با استفاده از روشی که توسط برنامه استانداردسازی گلیکوهموگلوبین ملی (NGSP) تأیید شده انجام شود. تست های A1C point-of-care به اندازه کافی در حال حاضر برای اهداف تشخیصی دقیق نیستند.

معیار گلوکز تثبیت شده برای تشخیص دیابت همچنان معتبر است. این معیارها شامل FPG و PG ۲-ساعته است. به علاوه، بیماران با هایپرگلیسمی شدید مانند آنهایی که نشانگان هایپرگلیسمی کلاسیک شدید دارند یا دچار بحران هایپرگلیسمیک هستند، با گلوکز پلاسما تصادفی (یا معمول) معادل بیش از ۲۰۰ mg/dl قابل تشخیص هستند. احتمالاً در چنین مواردی، حرفه ای های مراقبت سلامت، تست A1C را هم به عنوان بخشی از بررسی اولیه شدت دیابت انجام می دهند و در اغلب موارد، بالای نقطه تمیز برای دیابت خواهد بود. البته، در دیابتی که به سرعت پیشرفت می کند، مثل ایجاد دیابت تیپ ۱ در برخی کودکان، A1C ممکن است افزایش معنی داری علیرغم دیابت کاملاً واضح نداشته باشد.

همانطور که هماهنگی بین تست های FPG و PG ۲-ساعته کمتر از ۱۰۰٪ است، هماهنگی کامل بین A1C با هیچ یک از تست های مبتنی بر گلوکز وجود ندارد. آنالیزهای داده های NHANES نشان می دهند که، با فرض بررسی جهانی موارد تشخیص داده نشده، نقطه تمیز A1C معادل بیشتر از ۶,۵٪، یک سوم کمتر دیابت های تشخیص داده نشده را نسبت به نقطه تمیز گلوکز ناشتا بیشتر از ۱۲۶ mg/dl شناسایی می کند. البته، در عمل، بخش بزرگی از جمعیت با دیابت تیپ ۲ از وضعیت خود آگاه نمی شوند. بنابراین ممکن است که حساسیت پایین تر A1C در نقطه تمیز مشخص شده با کارایی بالاتر تست تعدیل شود، و کاربرد وسیع تر تستی که مناسب تر باشد (A1C) ممکن است در واقع تعداد تشخیص های داده شده را افزایش دهد.

از سوی دیگر، وقتی دو تست مختلف برای یک نفر در دسترس هستند و نتایج مطابقت ندارند، تستی که نتیجه اش بالای نقطه تمیز تشخیصی است باید تکرار شود و تشخیص براساس تست تأیید شده صورت می گیرد. یعنی اگر بیماری معیار A1C را برای دیابت دارد (دو تست بالای ۶,۵٪) ولی معیار FPG را ندارد (کمتر از ۱۲۶ mg/dl)، یا برعکس، آن شخص باید مبتلا به دیابت در نظر گرفته شود. بی گمان در بیشتر نمونه ها، تست "غیردیابتی" می تواند در دامنه ای