

# د یاب

دکتر بهنوش میلادپور  
دانشگاه علوم پزشکی فسا

- یک بیماری شایع مزمن است، این بیماری بار اقتصادی سنگینی را برای خود بیمار و فامیل بیمار و دولت ها دارد.

- می تواند عوارض بدی مثل رتینوپاتی، نفروپاتی، non traumatic amputation of lower extremities ایجاد کند

- دیابت یک بیماری متابولیک است که فنوتایپ آن هیپرگلیسمیا است و علت هیپرگلیسمی در دیابت ممکن است:

1- کمبود یا نبودن انسولین

2- کمتر شدن اثر انسولین

3- سنتز بیشتر گلوکز در بدن

باشد.

# علائم

**Asymptomatic**: خیلی از افراد مبتلا به دیابت هستند ولی علایمی ندارند. مثلاً در یک تست روتین مشخص می‌شود که قند خون بالا دارند.

**Recurrent blurred vision**: وقتی گلوکز سطحش خیلی بالاست باعث blurred vision می‌شود.

**Vulvovaginitis**: ممکن است هیپرگلیسمی در خانم‌ها باعث گلیکوزوریا شود و محیط مناسبی برای رشد کاندیدا و میکروبهای دیگر ایجاد کند و بصورت redness, itching و discharge خود را نشان می‌دهد.

**Enuresis**: شب ادراری

**Weakness & fatigue**: ضعف و خستگی به این علت است که گلوکز خوب استفاده نمی‌شود و ارد سلول‌ها نمی‌شود. و ارد cells muscle نمی‌شود که به عنوان انرژی استفاده شود. همچنین گلیکوزوریا باعث میشود به همراه آن الکترولیت‌ها یی مثل پتاسیم در ادرار دفع شود و این ضعف و خستگی را ایجاد کند.

**polyphagia with weight loss**: بیماران زیاد غذا می‌خورند اما هنوز کاهش وزن دارند که به این دلیل است که کالری غذا بصورت گلوکز در ادرار دفع می‌شود و مورد استفاده قرار نمی‌گیرد و هم سیر نمی‌شوند و هم کاهش وزن دارند.

osmotic diuresis و Polyuria&polydipsia: بخاطر گلیکوزوریا و است که د هیدریشن ایجاد می کند و اسمولاریتی سرم هم بالا می رود بخاطر هیپرگلیسمی و مرکز تشنگی تحریک می شود و هم ادرار بیشتر می شود و هم تشنگی بیشتری خواهند داشت و آب بیشتری استفاده خواهند کرد .

علایم نوروپاتی: سوزن سوزن شدن پا که با راه رفتن بهتر می شود .

# تشخیص

- برای تشخیص دیابت قند نرمال در حالت ناشتا یعنی 8 ساعت غذا نخوردن باید کمتر از 100 میلی گرم درصد باشد.
- اگر این قند در دو روز مختلف 126 میلی گرم درصد یا بیشتر باشد دیابت تشخیص داده می شود.
- بسیاری از بیماران دیابتی بدون علامت هستند. قندهایی که حدود 130-150 دارند که نه اینقدر بالاست که گلیکوزوریا ایجاد شود و بی علامت میماند ولی این قند بالا اگر درمان نشود عوارض مزمن دیابت را ممکن است ایجاد کند.
- اگر قند خون بین 100-125 میلی گرم درصد باشد به آن **impaired fasting glucose** می گویند که یک ریسک فاکتور برای دیابت است. مریض دیابت ندارد ولی پردیابت یا IFG است.

HbA1C	FPG(fasting plasma glucose)	دو ساعت بعد از مصرف 15 گرم گلوکز خوراکی
$\leq 5.6\%$ normal	$<100$ mg% normal	$<140$ mg% normal
$\geq 6.5\%$ diabetic	$\geq 126$ mg% diabetic	$\geq 200$ mg% diabetes
5.6%-6.4% prediabetic	IFG $>100$ -125	IGT 140-199 mg%

Impaired fasting glucose = IFG  
 impaired glucose tolerance =IGT

# تشخیص

- در این موارد مشکوک مثلاً مریض نوروپاتی یا آترواسکلروزیس زودرس دارد glucose tolerance test انجام می شود .

- در حالت نرمال باید کمتر از 140 میلی گرم در دسی لیتر باشد .  
اگر قند بیشتر یا مساوی 200 میلی گرم در دسی لیتر باشد دیابت  
تشخیص داده می شود و اگر 140-199 میلی گرم در دسی لیتر باشد IFG  
است که ریسک فاکتور دیابت است.

- مریضی که علامت دار باشد اگر همان موقعی که به کلینیک مراجعه  
کرده قند خونس را بصورت راندوم چک کنیم و مقدار آن بیشتر یا  
مساوی 200 میلی گرم در دسی لیتر است به آن دیابت می گویند .

- دیابت را با استفاده از HbA1C هم تشخیص داد :

اگر کمتر یا مساوی 5.6% نرمال

اگر 5.7%-6.4% باشد پردیابت

اگر بیشتر یا مساوی 6.5% باشد دیابت است

# تقسیم بندی دیابت

دیابت را به دو دسته عمده تیپ یک و تیپ دو تقسیم می کنند. البته انواع دیگر نیز هستند اما این دو شایع تر هستند. **Gestational daibetes** یعنی دیابتی که در زمان حاملگی تشخیص داده می شود و انواع خاص دیگر دیابت که اکثراً بصورت ژنتیک ایجاد می شوند

**دیابت تیپ یک** **ملیتوس** 90% بیماران تیپ یک دیابت یک بیماری خود ایمنی دارند و 10% بقیه کمبود انسولین دارند ولی علتش مشخص نیست

نقش ژنتیک: هاپلوتیپ هایی هستند که 95% بیماران این آنتی ژنهای مرتبط با HLA را دارند، در حالی که HLADR3/DR4 در جمعیت نرمال کمتر از 40% است.

نشان داده شده که آنتی ژنهای دیگری مثل :

DQA1\*0301

DQB1\*0302

DQB1\*0201

نقش بیشتری را در پاتوژنز دیابت دارند



Protective HLA haplotype :DQA1\*0102, DQB1\*0602 شانس ابتلا به دیابت را کمتر می کند به این صورت که 1% یا کمتر از بیماران این آنتی ژن ها را دارند .

2. Environmental event : ممکن است یک بیماری ویروسی باشد . ویروس هایی که بیان شده اند :

Viral infection ( روبلیا ، coxackie ، CMV و mumps ) ، ممکن است یک توکسین باشد مثل :

Bovine milk protein

Nitrosuria compds.

Others....

که آنتی ژن هایی هستند که وارد بدن می شوند و سبب فعال شدن سیستم ایمنی میشوند و این خود سبب بیان شدن آنتی ژن هایی در سطح بتا سل در جزایر لانگر هانس بشود که بدن آن را خارجی می بیند و به آن حمله ور می شود .

در اینجا CD8+Tlymphocytes که همان killer cell ها هستند نقش عمده در تخریب سلول های بتا در جزایر لانگر هانس را دارند و همچنین سیتوکین هایی مثل IL1, TNFα, INFγ متابولیت های نیتريت اکسید در تخریب بتا سل ها نقش دارند و موقعی که 80% از این سلول ها تخریب شدند دیابت خود را نشان می دهد .

gross diabetes : در پروسه تبدیل خودی به غیر خودی تعدادی مارکرهای ایمنی هستند که علت دیابت نیستند و فقط مارکر هستند مثلاً آنتی بادی علیه گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD) یا آنتی بادی علیه انسولین یا علیه تیروزین فسفاتازیا علیه phogrin که پروتئینی است که در دیواره گرانول های ترشحی است.

دیابت تیپ یک معمولاً در سنین پایین تشخیص داده می شود. پیک آن معمولاً در سن بلوغ ممکن است باشد و اکثراً بیماران زیر سن 30 سال هستند ولی یک نوع آن بنام LADA (latent autoimmune diabetes of adults) این دیابت تیپ یک ممکن است در سنین بالاتر خود را نشان دهد، بصورت بطئی است. شروعش ممکن است ماهها یا حتی سالها طول بکشد. در نوع کلاسیک تیپ یک دیابت که در بچگی و نوجوانی رخ می دهد شروع خیلی سریع است و ممکن است در عرض چند هفته تا یکی دو ماه اتفاق بیفتد ولی اینجا ممکن است ظهور آن خیلی بطئی باشد و مثل دیابت تیپ دو خودش را نشان دهد.

### دیابت تیپ دو

یک بیماری پلی ژنیک مالتی فاکتور، است و ژن های مختلفی درگیر هستند. همه آنها هنوز شناخته نشده اند.

80٪ بیماران دیابت تیپ دو در موقع تشخیص چاق هستند و نسبت waist/hip در آنها بالاست و بیشتر چاقی شکمی در این افراد شایع است.

فاکتورهای محیطی (تغذیه، عدم فعالیت بدنی): چاقی

در دیابت تیپ دو شاید اولین اشکال insulin resistance باشد. به این صورت که خیلی از بیمارانی که دیابت تیپ دو دارند سطح انسولینشان بالاتر از نرمال است و تا موقعی که دیابت بروز نکرده مقاومت در مقابل انسولین باعث می شود که سلول های بتا انسولین بیشتری بسازند و نهایتاً گلوکز را نرمال نگه دارند ولی نهایتاً سلول های بتا خسته می شوند و تولید انسولین هم کم می شود و دیابت خود را نشان می دهد.

مقاومت به انسولین عمدتاً به دلیل چاقی است. در چاقی سلول های چربی سیتوکین هایی را می سازند که در متابولیسم گلوکز نقش دارند مثلاً سیتوکین هایی مثل ادیپونکتین کم می شوند .

ادیپونکتین از سلول های چربی ترشح می شوند و حساسیت گیرنده های انسولین را به انسولین زیاد می کند ولی در چاقی ترشحش کم می شود .

همچنین پپتید دیگری به نام resistin هست که در چاقی ترشحش از سلول های چربی زیاد می شود و می تواند در مقابل انسولین ایجاد کند . سلول های بتا هم نمی توانند به اندازه ای که باید انسولین ترشح کنند . هرچند انسولین بیشتری ترشح می کنند ولی بعدی نیست که بتواند گلوکز را نرمال نگه دارد .

**Increased gluconeogenesis:** در بیماران دیابت تیپ دو کبد هم گلوکز بیشتری می سازد .

**Decreased incretin secretion:** اینکرتین ها هورمون هایی هستند از GI tract می آیند و در متابولیسم گلوکز نقش دارند . مثلاً یکی از این هورمون ها GLP1 است ( glucagon like peptide 1 ) که از سلول های small cell روده ترشح می شود و سبب می شود سلول های بتا بعد از غذا خوردن پاسخ بهتری به گلوکز بدهند .

**Decreased incretin sensitivity:** در دیابت تیپ دو علاوه بر کاهش ترشح ، اثر اینکرتین ها هم کم می شود .

**Glucose toxicity:** وقتی سطح گلوکز خیلی بالا باشد عملکرد سلول های بتا دچار اختلال می شود و انسولین کمتری می سازند ، همچنین گلوکوتوکسی سیتی باعث می شود اثر انسولین هم کم می شود . اگر گلوکز را با دادن انسولین از خارج کنترل کنند سلول های بتا بهتر کار می کنند و ترشح انسولین بهتر می شود و اثر انسولین هم بیشتر می شود .

**Lipotoxicity:** بخاطر FFA های فراوان در گردش خون هم در اثر انسولین و هم در ترشح آن نقش دارند.

فاکتورهای دیگری هم در ایجاد دیابت تیپ دو نقش دارند مثل:

افزایش TNF $\alpha$

افزایش IL-6

**: Amyloid deposition & decreased beta cells mass**

اینها عواملی هستند که بیشتر در پیشرفت دیابت نقش دارند و عواملی که عمدتاً همان مقاومت به انسولین و کاهش ترشح انسولین است

**Decreased ATP synthesis:** به دلیل تجمع لیپیدها، نقص در اکسیداسیون فسفریلاسیون در میتوکندری در میوسیت های ماهیچه ای ایجاد می شود. وضعی که در دیابت است مقداری به همین دلیل است.

در نتیجه فقدان انسولین لیپولیز زیاد می شود. در سلول های چربی آنزیم لیپاز حساس به هورمون سبب شکسته شدن تری گلیسرید به اسید چرب و گلیسرول می شود و همیشه این روند توسط انسولین مهار می شود. در غیاب انسولین این آنزیم فعال می شود و TG را میشکند و FFA رها می شود و سطحش در خون بالا می رود و ترشح انسولین کم می شود. همچنین سنتز بیشتر TG و VLDL در کبد سبب کاهش HDL می شود که یک لیپوپروتئین مهم است و نوع small dense LDL افزایش می یابد که اترورنیک است و بیمار را مستعد اترواسکلروزیس می کند.

متابولیسم غیر طبیعی گلوکز یا نقص تحمل گلوکز :

- سابقه دیابت حاملگی یا تولد نوزاد بیش از چهار کیلو

- عادت عدم ورزش و فعالیت بدنی

بیمارانی که دارای سابقه این دومورد هستند دارای ریسک فاکتور هستند و درصدی از آنها در آینده ممکن است مبتلا به دیابت بشوند و باید حتما قند خون آنها توسط پزشکی که به آنها مراجعه می کنند چک شود .

ورزش سبب می شود انتقال گلوکز و برداشت آن توسط سلول های بتا با مقدار کمتر انسولین امکان پذیر بشود ولی اگر بیمار فعالیت بدنی کمی داشته باشد حساسیت سلول ها به انسولین کم می شود و مقاومت به انسولین ایجاد می شود . پس **habitual inactivity** یک ریسک فاکتور است و فردی که اعلام می کند دایم پشت کامپیوتر و کار با کامپیوتر است باید قند خونش چک بشود

**فشار خون HTN (hypertention) :** دیده شده که بیمارانی که دچار HTN هستند و فشار خونشان بیشتر از 140 سیترول روی 90 دیاستولی است شانس ابتلا به دیابتشان بیشتر است

**دیس لیپیدمیا :** بیمارانی که دچار اختلال در سطح لیپیدها هستند TG آنها بالا و HDL آنها پایین است ( HDL کمتر از 35 میلی گرم درصد و TG بیشتر از 250 میلی گرم درصد ) هم ریسک فاکتور دیابت هستند . TG نرمال زیر 150 و HDL نرمال برای خانم ها بالای 50 و در مردان بالای 40 باید باشد ) . افرادی که HDL کمتر از 35 میلی گرم درصد و TG بیشتر از 250 میلی گرم درصد داشته باشند مستعد دیابت هستند .

**MYOCARDIAL INFARCTION& ATHEROSCLEROSIS :** این بیماران هم HIGH RISK دیابت هستند .



**(Polycystic ovarian syndrom) یا PCOD:** افرادی که معمولاً چاق هستند و هیرسوتیسم (رویش موی ناخواسته در مکان نامعمول) دارند. معمولاً منجر به الیگومنوره و ناباروری می گردد. ریسک فاکتور این افراد بخاطر چاقی آنان نیست ممکن است این افراد PCOD باشند ولی چاق نباشند.

**ACANTHOSIS NIGRICANS:** یک ضایعه پوستی است که پوست ضخیم می شود حالت مخملی می یابد و قهوه ای تیره می شود. این ضایعه بیشتر در ناحیه axilla, groin و گردن دیده می شود. شایعترین علت آن چاقی است البته ممکن است همراه با شرایط دیگری مثل PCOD, سرطان و کوشینگ و... باشد.

پس این افراد هم باید از نظر دیابت چک شوند.

# مقایسه دیابت تیپ یک و دو

**شیوع و بروز:** شیوع دیابت تیپ دو خیلی بیشتر از دیابت تیپ یک است. بطوری که اگر بیماری بگوید دیابت دارد 80-90 درصد احتمال تیپ دو است ( ممکن است 30% هم باشد ) ولی در مورد تیپ یک 0.5-1 درصد است.

**Sex ratio:** m/f دیابت تیپ یک در زنان و مردان برابر است ولی دیابت تیپ دو در زنان بیشتر از مردان است. برخلاف بیماری های اتوایمیون دیگر که در خانم ها بیشتر است این نوع دیابت نسبت یکسانی در زنان و مردان دارد. شاید به این دلیل که بیشتر در بچگی رخ می دهد و sex hormones ضعیف هستند.

**Family history:** در مورد دیابت تیپ یک کمتر از 12% و در مورد دیابت نوع دو بیش از 24% است. در نوع یک اگر پدر دیابت داشته باشد شانس دیابت در فرزند آن 80% و اگر مادر مبتلا باشد 50% ، اگر HLA identical باشند 15% و اگر identical twine باشند 35-50 درصد است.

در مورد تیپ دو بطور کلی سابقه فAMILIاری بیش از 80% مثبت است، اگر هم پدر و هم مادر مبتلا باشند شاخص ابتلای بچه 40% است اگر identical twine باشند 80%.

تیپ دو از لحاظ ژنتیکی سابقه فAMILIاری خیلی مثبت تر است.



# مقایسه دیابت تیپ یک و دو

**سن تشخیص یا بروز:** در نوع یک معمولاً پایین تر از 30 سال است ولی در هر سنی ممکن است اتفاق بیفتد بخصوص فرم LADA که ممکن است در سن های خیلی بالاتر باشد و واقعاً شروعش بطئی است ولی سن شروع تیپ دو 40 سالگی به بالا است و معمولاً هرچه سن بالاتر برود شیوع پیشتر می شود مثلاً ممکن است در 20 سالگی شیوع خیلی کمتر و زیر 1% باشد ولی وقتی که بالاتر از 60 سالگی می رود خیلی بالا می رود ممکن است بالاتر از 20% هم بشود.

**BODY BUILD /WEIGHT:** بیماران تیپ یک در بدو تشخیص معمولاً under weight هستند ولی بیماران تیپ دو در 80% موارد موقع تشخیص چاق هستند.

**HLA association:** بیمارانی که دیابت تیپ یک دارند 90% یا بیشتر از نظر HLA DR3,HLADR4 مثبت هستند در حالی که افراد نرمال برای این دو HLA 40% مثبت هستند. بیماران تیپ دو دیابت دارند و ارتباطی با این دو HLA ندارند و مانند جمعیت نرمال هستند.

در حالیکه DQA1\*0102, DQB1\*602 پروتکتیو و خوب هستند ولی HLA های DQA1\*0301, DQB1\*0201 بد هستند و بیمارانی که این ها را دارند مستعد دیابت تیپ یک هستند.

گلوکاگون در هر دو نوع دیابت بالاست. ولی در نوع دو بخاطر مقاومت به انسولین، قابل سرکوب نیست.

**Acute complication:** تفاوت دیگر complication های دیابت است. در دیابت نوع یک معمولاً کتواسیدوزیس (DKA)، است و در دیابت تیپ دو hyperglycemic hyperosmolar state (HHS)، را می بینیم. البته همیشه هم به این صورت نیست مثلاً کسی که دیابت تیپ دو دارد DKA بشود و یا برعکس فرد دیابتی تیپ یک دچار HHS بشود و موارد آن هم کم نیست.

# درمان

بیماران دیابت تیپ یک درمانشان با انسولین است، غیر از LADA که خیلی کند و بطئی است، اینها تا 80% سلول های بتا از بین نرفته باشند، ممکن است ترشح انسولین وجود داشته باشد و آن 20% سلول های باقیمانده ممکن است به oral hypoglycemic agent پاسخ بدهند. ممکن است ترشح انسولین و یا اثرات آن را زیاد کنند. بخصوص همین 20% ترشح انسولینشان زیاد می شود. اما بیماران دیگر بدون انسولین قادر به زندگی نیستند.

در دیابت تیپ دو ممکن است انسولین برای درمان نیاز نباشد. قند بیمار را تحت رژیم غذایی، ورزش و داروهای خوراکی کنترل می کنند. با اینهمه در دیابت تیپ دو نیز گاهی به انسولین درمانی نیاز است مثلاً در استرس counter regulatory hormones یعنی کاتکولامین ها، کورتیزول، هورمون رشد، گلوکاگون افزایش می یابد. کاتکولامین ها از طریق تحریک گیرنده های الفا دو روی سلول های بتا اثر گذاشته و ترشح و اثر انسولین را کاهش می دهند.

پس در بیماران دیابت تیپ دو کاتکولامین ها اثر همین مقدار انسولین را هم کم می کنند. از طرفی تولید گلوکز هم که زیاد میشود. گلوکاگون هم که وقتی سطحش بالا برود سطح گلوکز هم افزایش می یابد و اثر انسولین کم می شود. به همین ترتیب هورمون رشد اثر انسولین را کاهش می دهد. در شرایط استرس بخاطر این هورمون ها اگر به بیمار انسولین داده نشود موقعیت خطرناکی ایجاد می شود. پس درمان روزانه دیابت تیپ یک انسولین است اما در دیابت تیپ دو تجویز انسولین بصورت روزانه ممکن است مساله ای ایجاد نکند.

# C- PEPTIDE

C-peptide در بیماران دیابت تیپ یک غیر قابل اندازه گیری است یا وجود ندارد در حالیکه در بیماران دیابت تیپ دو نرمال یا بالاتر از حد نرمال است که به دلیل مقاومت به انسولین است.

در دیابت تیپ یک اشکال نبودن انسولین است چون ترشح آن کم است پس C-peptide هم کم است. در مورد دیابت تیپ دو اشکال مقاومت به انسولین است برای همین میزان انسولین بالاست پس مقدار C-peptide هم بالاست. حتی وقتی که دیابت شروع می شود هم C-peptide بالاتر از حد نرمال است.

**در حالت طبیعی** در حالت ناشتا گلوکز از طریق گلوکونئوزنز از طریق کبد و کلیه ها تامین می شود ، در کبد از طریق آلانین ، گلیسرول ، لاکتات و پیرووات که سوبسترا های گلوکونئوزنز هستند و در کلیه هم گلوتامین که به گلوکز تبدیل می شود . بنابراین قند خون در سطح نرمال باقی می ماند . قند نرمال در این حالت  $2\text{mg/kg/ml}$  است.

در حالیکه **در بیماران دیابت تیپ دو** خیلی بیشتر است. پس اول:

1. سلول های بتا ناقص یا خسته (مقاومت به انسولین)
2. ترشح کم انسولین
3. افزایش تولید گلوکز از کبد
4. افزایش جذب گلوکز از دستگاه گوارش
5. اینکرتین کمتر (GLP1) ، L cells های روده

# هیپوگلیسمی

از نظر تعریف برای هیپوگلیسمی عدد خاصی را نمی توانیم تعیین کنیم که مثلاً اگر قند خون کمتر از آن باشد فرد دچار هیپوگلیسمیا می شود. یک تعریف غیر علمی به این صورت است که وقتی قند خون زیر 45-50 mg% باشد افت قند خون محسوب می شود، ولی با این حال افرادی را می توان یافت که با قند خون 50 هیچ علامتی از هیپوگلیسمی را ندارند.

برای هیپوگلیسمیا یک whipple's triad تعریف می شود:

1. بیمار علایم هیپوگلیسمیا داشته باشد

2. قند خون هم پایین باشد

3. با تجویز قند، علایم برطرف می شوند

اگر بیمار این سه ویژگی را داشته باشد، دچار افت خون می شود. در بیمار دچار کاهش سطح هوشیاری، گیجی، منگی و کما باید به هیپوگلیسمی توجه داشت.

در بیمارستان به این افراد سریعاً دکستروز و سرم قندی تزریق می کنند زیرا هیپوگلیسمیا عارضه بسیار خطرناکی است و اگر وقفه ای ایجاد بشود ممکن است منجر به یک آسیب عصبی پایداری بشود. در اینجا حتی اگر فرضاً قند بیمار بالا هم باشد می تواند با انسولین جبران بشود.

### شایعترین علل افت قند خون:

1. داروهایی که برای کاهش قند خون استفاده می شود مثل انسولین و سولفونیل اوره ها مانند گلیبن کلامید که سبب ترشح انسولین می شود. بیشتر بیماران در این دسته قرار می گیرند (به سلول های بتا ضربه می زند تا انسولین ترشح شود).

2. end stage organ failure

3. سپسیس

4. کمبود بعضی هورمونهای اندوکرین مثل هورمون رشد، کورتیزول (البته اپی نفرین و گلوکاکاگون هم همین اثر را در دیابت تیپ یک دارند)

5. تومورهای بزرگ تحت عنوان large mesenchymal tumor (تومور خوش خیم با منشأ سلول بتا)

6. بیماری های متابولیک

7. الکل و اتانول بخصوص در افراد الکلیسم که گرسنه باشند (به علت بلاک شدن مسیر گلوکونئوژنز)

8. داروهای کوینین ، پنتامیدین و سولفانامیدها و سالیسیلات ها با میزان کمتری سبب افت قند خون می شوند

9. نارسایی کبد / کلیه و قلب و سپسیس جز موارد critical illness برای قند خون محسوب می شوند

10. non beta cells tumors ، بعضی از تومورهای با منشا غیر سلول های بتا که انسولین ترشح نمی کنند اما ترکیباتی شبیه انسولین تولید می کنند که سبب افت قند خون می شود مثل مزوتلیوما یا سارکوما

11. endogenous hyperinsulinism مانند انسولینوما ، اختلالاتی که سبب افزایش ترشح انسولین از پانکراس می شود .

Factitious hypoglycemia یا هیپوگلیسمی ساختگی: مثلاً فردی انسولین تزریق کرده و یا داروی دیگری که دچار افت قند خون بشود و از این بابت سودی ببرد .

افت قند خون postprandial ، یعنی فرد در 4 ساعت اول بعد از غذا خوردن دچار افت قند خون می شود .

**نحوه تنظیم گلوکز:** در بالانس گلوکز بدن قند خون را بین 70-110 تنظیم می کند . وقتی فردی غذا نمی خورد در حالت ناشتا انسولین کاهش می یابد . ابتدا در کبد گلوکوژنولیز رخ می دهد . دومین پدیده گلوکونئوژنز است که پیش سازهای لازم برای آن از عضلات و بافت چربی آزاد می شود و به سمت کبد می آید . با کاهش گلوکز بالطبع جذب و مصرف آن در ما هیچه نیز کم می شود .

انسولین یک هورمون انابولیک است و وقتی کاهش می یابد ما دچار لیپولیزیس و پروتئولیزیس می شویم . مواد آزاد شده طی این دو پدیده به سمت کبد رفته و برای تولید گلوکز مورد اسفاده قرار می گیرند .

اما در حالتی که فرد غذا خورده باشد انسولین افزایش می یابد و گلوکز به سمت ذخیره شدن می رود و گلوکوژنولیز اتفاق می افتد . چهار هورمون در بدن درست عکس انسولین عمل می کنند که به counter regulatory hormone معروف هستند . اولین تنظیم کننده گلوکز انسولین است، اگر فرضاً فردی قند خون 40 داشته باشد ترشح انسولین کاهش می یابد و بقیه موارد که در کبد رخ می دهد و سپس از بین این چهار هورمون ابتدا گلوکاگون وارد عمل می شود که سبب افزایش گلیکوژنولیز و گلیکونئوژنز می شود .

در مرحله بعد اپی نفرین به عنوان سومین مکانیسم دفاعی بدن مثل گلوکاگون عمل کرده ولی چون آنتاگونیست انسولین است مصرف گلوکز را نیز کم می کند . اگر گلوکاگون میزان تولید گلوکز را افزایش دهد ، اپی نفرین سبب افزایش تولید گلوکز و کاهش مصرف گلوکز می شود .

هورمون رشد و کورتیزول نیز در مراحل prolonged hypoglycemia وارد عمل می شوند و موجب افزایش گلیکوژنولیز و کاهش مصرف گلوکز و گلوکونئوزنز می شوند . **گلوکز وقتی به 80-85** برسد ترشح انسولین متوقف می شود و میزان تولید و مصرف گلوکز کاهش می یابد . بنابراین وقتی انسولین کم بشود مصرف گلوکز نیز در بافت هایی مثل ماهیچه ها کم می شود ، پس اولین قدم برای تنظیم افت قند خون کاهش ترشح انسولین است . در مراحل بعد وقتی قند به 65 رسید گلوکاگون و اپی نفرین وارد عمل می شوند . وقتی قند به 50 رسید علائم شروع می شوند و زیر 50 بیمار هوشیاری خود را ازدست داده و وارد کما می شود .

**علائم افت قند خون :** علائم افت قند در بیمار به صورت دو symptoms است یکسری بصورت neuroglycopenic symptom نامیده می شود یعنی این علائم بخاطر تاثیر مستقیم نرسیدن گلوکز به مغز اتفاق می افتد و شامل تغییرات رفتاری و گیجی و خستگی و تشنج و از دست دادن هوشیاری و نهایتا مرگ است . بنابراین وقتی گلوکز به CNS نرسد منجر به مرگ می شود .

دسته بعدی از علائم neurogenic symptoms (autonomic) هستند و به دنبال فعال شدن سیستم اتونوم در بدن رخ می دهند . دو نوع اعصاب آدرنرژیک و کولینرژیک داریم . علائم آدرنرژیک مثل palpitation و لرزش و اضطراب است و علائم کولینرژیک مثل عرق کردن و مور مور شدن است . اما بعضی بیماران با علائم شدید افت قند مراجعه نمی کنند .



ممکن است فردی انسولین تزریق کرده باشد و علائم معمول مثل تعرق و افزایش ضربان قلب را نداشته باشد ولی در خیابان بیهوش بشود. بنابراین افت قند خون ممکن است بیمار را یکدفعه به سمت کما ببرد بدون اینکه علائم اولیه ای را بروز دهد. این پدیده علت های متفاوتی دارد مثلا در افراد با دیابت تیپ یک علاوه بر ترشح انسولین ترشح گلوکاگون هم کاهش می یابد و فرد مکررا دچار افت قند خون می شود، پس مکانیسم دفاعی بدن این افراد وابسته به اپی نفرین است که سومین مکانیسم دفاعی بدن محسوب می شود. به نوعی اپی نفرین علائم آتونوم را نشان نمی دهد و فرد یک دفعه وارد مرحله کما می شود. پس ممکن است افت قند خون، علائم تکراری خود را مثل یک فرد عادی نشان ندهد.

اما در sign ها، رنگ پریدگی، تعریق، افزایش طیش قلب، افزایش فشار خون سیستولی و همچنین transient focal neurologic deficits را مشاهده کنیم.

مثلا بیماری که مراجعه کرده و یک دست و پای او فلج است، و علائم فلجی و ضعفی مربوط به اعصاب موتور یکطرفه است. هیپوگلیسمیا می تواند چنین علائمی را ایجاد کند. این علائم را معمولا در افرادی که دچار CVA شده اند می بینیم.

یکسری بیماری های متابولیک مثل هیپوگلیسمی و انسفالوپاتی هیپاتیک نیز چنین علائمی را ایجاد می کنند. هرچند افت قند خون یک بیماری سیستمیک است. این پدیده بیشتر در افراد مسن دیده می شود زیرا خون رسانی به مغز به دلیل گرفتگی عروق مغز اشکال پیدا کرده است و گلوکز از طریق عروق به آن ناحیه نمی رسد و خود را به صورت سگته نشان می دهد. پس گلوکز پایین جز transient focal neurologic deficits است.

بیماری که قند خونسش تنظیم نیست ممکن است با مقادیر قند بالاتر  
علایم را نشان بدهد. مثلاً یک بیمار دیابتی که قند خون وی همواره  
400-500 است این افراد با قند 100 علایم افت قند خون را نشان می  
دهند و ناقلین گلوکز در مغز به این میزان قند بالا سازش یافته  
اند و ممکن است با قند پایین تر علامت را نشان دهند. اگرچه برای  
درمان این افراد گلوکز را کاهش می دهند اما باید به این نکته نیز  
توجه کرد.

در حالت برعکس یعنی کسانی که افت قند عود کننده دارند مثلاً دچار  
انسولینوما هستند، آستانه افت قند خون برای این افراد کاهش می  
یابد. مثلاً بیمار انسولینوما با قند 35 هم ممکن است مشکلی نداشته  
باشد و چنین فردی مجبور است هرشب بیدار بشود تا غذا بخورد و به  
کما نرود. این چنین فردی اگر قند خون به 30 برسد علایم را نشان می  
دهند.

### هیپوگلیسمیا به دو گروه تقسیم می شود:

1. fasting (post absorptive) ، زمان مشخصی ندارد

2. post prandial (reactive) ، تنها در 4 ساعت بعد از صرف غذا رخ می دهد

افرادی که دچار هیپوگلیسمی fasting می شوند دچار هیپوگلیسمی post  
prandial نیز می شوند مثلاً فردی که انسولینوما دارد ممکن است در هر  
زمانی ترشح انسولین را داشته باشد. چنین فردی ممکن است پس از صرف  
غذا نیز دچار افت قند خون بشود.

از علل post prandial می توان به یکسری بیماری های آنزیمی مادرزادی اشاره کرد که در متابولیسم کربوهیدرات نقش دارند ولی مهمترین و بیشترین علت آن alimentary hypoglycemia است. بیماری که معده وی تحت جراحی قرار گرفته و بخشی از آن برداشته شده است، لذا غذا سریع از معده وارد روده می شود و در آنجا اینکرتین آزاد می شود که ترشح انسولین را زیاد می کند پس با وجود خورده شدن غذا و جذب آن انسولین در خون بالا است و در این شرایط post prandial دچار افت قند می شود. این افراد باید در روز 7 وعده غذا بخورند و درمان آن وعده های پشت سرهم و کوچک است.

بیشتر بیماران افت fasting دارند. از علل آن داروهای سولفونیل اوره، مثل گلیبن کلامید و داروهای که سبب ترشح سریع انسولین می شوند (rapid acting insulin secretors)، مثل رپاگلینید، ناتگلینید که موجب افزایش انسولین می شوند. داروی دیگر خود انسولین است.

یکسری از داروها مثل بیگوانیدها (متفورمین) آلفا گلوکوزید مثل آکاربوز، تیازولیدین دیونز هستند که ترشح انسولین را زیاد نمی کنند و افت قند خون ایجاد نمی کنند مگر اینکه توام با انسولین و یا ترشح کننده انسولین استفاده شوند.

اتانول و کورین و پنتامین و سالیسیلات ها نیز می توانند افت قند ایجاد کنند.

یکسری بیماری ها مثل critical illness هم افت قند خون ایجاد می کند

علت دیگر کمبود هورمون های اندوکراین . کورتیزول و هورمون رشد برای جلوگیری از افت قند خون بیشتر در اطفال نقش دارند نه بزرگسال.

بیماری که دچار بیماری آدیسون و یا کم کاری غده هیپوفیز است می تواند با نداشتن بودن طولانی مدت دچار افت قند خون بشود .

بطور معمول در بزرگسالان کورتیزول و هورمون رشد را چک نمی کنند مگر آنکه به بیماری آدرنال و یا هیپوفیز مشکوک باشند

اپی نفرین و گلوکاگون را نیز هیچ وقت در نمونه ها اندازه نمی گیرند زیرا اپی نفرین در افراد عادی و نه در دیابت تیپ یک نقشی در افت خون ندارد

یکی دیگر از علل افت قند خون fasting تومورهای تحت عنوان non beta cells tumor هستند . تومورهای مزانشیمالی بزرگ مثل هماتوما ، سارکوما که بخاطر تولید بیش از حد IGF-II که از طریق رسپتور انسولین عمل می کند موجب افت قند خون می شوند . نکته در مورد این بیماران آن است که در نمونه خون قند پایین است و انسولین نیز پایین است، زیرا وقتی IGF-II به گیرنده وصل بشود و شبیه انسولین عمل کند موجب افت قند خون می شود ولی چون پانکراس سالم است ترشح انسولین متوقف می شود . در این بیماران سطح C-peptide را در زمان افت قند خون اندازه می گیرند و بر اساس آن تصمیم می گیرند . اگر قند ، انسولین و c-peptide پایین بودند به نفع non beta cells tumor است و گر نه انسولینوما وجود دارد .

یک گروه endogenous hyperinsulin هستند مانند انسولینوما که زمان ترشح انسولین در آن مشخص نیست. در این گروه در زمانی گلوکز زیر 55 باشد سطح پلاسمایی انسولین و c-peptide بالا است

C-peptide با انسولین equimolecular هستند و در کبد از هم جدا می شوند. پس در این بیماران باید سطح انسولین و c-peptide پایین تر از نرمال بیاید ولی اگر نرمال بود برای این افراد بالا محسوب می شود. نباید قدر مطلق سطح انسولین و c-peptide در این افراد از حد نرمال بیشتر باشد ولی ممکن است نامتناسب بالا برود یعنی این انسولین نرمال برای این قند بالا محسوب می شود. **پس در فردی که انسولین و c-peptide نرمال دارد ولی افت قند خون دارد باید به انسولینوما شک داشت.**

در فردی که انسولین اگزوژن مصرف کرده باشد توقع داریم انسولین وی در برابر قند پایین، بالا باشد. زیرا انسولینی که تزریق کرده است وارد جریان خون شده ولی c-peptide وی ساپرس است زیرا انسولین خود فرد (که بطور طبیعی ساخته) نیز ساپرس است. چون با وارد شدن به شرایط افت قند خون بدن ترشح انسولین را متوقف می کند و بدن بال آن c-peptide نیز کم می شود. **پس اگر مریضی با انسولین بالا و c-peptide پایین مراجعه کرد به exogenous hyperinsulin مشکوک می شویم.**

**در سولفونیل اوریا** که بیمار با خوردن دارو دچار افت قند خون شده است انتظار می رود هم انسولین و هم c-peptide زیاد باشد زیرا گلیبن کلامید به سلول های بتا فشار می آورد و سبب ترشح انسولین می گردد.

**پس** در بیماری که مشکوک به افت قندخون بشویم یا بیمار دیابت دارد یا ندارد . اگر دیابت دارد اول باید دوز مصرفی انسولین و سولفونیل اوریا را تنظیم کنند (در صورت مصرف) و بعد نیز بیمار را دوباره چک کنند .

اما اگر بیمار دیابت نداشته دو حالت دارد :

1. اتانول ، تومور دارد که در نتیجه بعضی ارگان ها اختلال پیدا کرده اند و باید بسته به حالت درمان انجام پذیرد

2. بیماری که در حالت عادی سالم است ولی قند وی زیر 50 است و در آن انسولین و c-peptide

را چک می کنیم که خود دو حالت را شامل می شود :

الف- انسولین افزایش ولی c-peptide کاهش دارد که نشان دهنده اگزوژنوس هیپرانسولین است

ب- انسولین و c-peptide افزایش دارند که نشان دهنده یا انسولینوما و یا داروی سولفونیل اوریا و یا افت قند خون اتوایمیون (تولید انتی بادی علیه انسولین و یا گیرنده آن ) می باشد

مهمترین نکته آن است که **در زمان افت قند خون** در نمونه بیمار هم انسولین و هم c-peptide چک گردد . گاهی یک بیمار با قند 55 مراجعه می کند و در زمان دیگری در شبانه روز قند او به 40 می رسد و دچار علائم هیپوگلیسمیا می شود . چنین بیماری را بستری می کنند و فقط به او آب می دهند . اگر علائم ایجاد شد نمونه می گیرند و انسولین و c-peptide را چک می کنند


این افت قند یا ساختگی و به دلیل شرایط روحی است و یا واقعی است که در این حالت انسولین و c-peptide بالا هستند و به نفع انسولینوما است

پس در افراد مشکوک به مدت 72 ساعت فرد را چک می کنند . در زمان بروز علائم نمونه می گیرند و سریع به او غذا می دهند . اگر بعد از 72 ساعت دچار علائم نشد ممکن است post prandial hypoglycemia باشد که باید به mixed meal بدهند تا ببینند علائم را نشان می دهد یا نه .

پس بهترین زمان نمونه گیری، زمان بروز علائم هیپوگلیسمیا است. که باید همزمان انسولین و c-peptide را در آن چک کرد .

درمان: اگر بیمار توانایی خوردن دارد و هوشیار است باید فوراً قند ساده بصورت آبمیوه و آب قند به وی خوراند و شود و دوز اولیه آن نیز 20 گرم است.

اگر بیمار در کما باشد و neuroglycopenia دارد و نمی تواند خودش غذا بخورد باید بصورت وریدی ۷٪ به وی گلوکز بصورت 5-10٪ تزریق کنند البته ابتدا 50٪ که 25 گرم گلوکز دارد را تزریق می کنند تا هوشیار بشود و بعد سطح گلوکز را تنظیم می کنند .



حتی در دنیایی در هم پیچیده  
از غم ها و رنج ها  
زندگی در حقیقت  
فوق العاده زیباست